

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Importancia de la farmacovigilancia en pediatría

*Importance of pharmacovigilance in the Mexican pediatric population*Luis Jasso-Gutiérrez¹, Estela Carolina Castellanos-Solís¹, José Ignacio Santos-Preciado²

¹Departamento de Evaluación y Análisis de Medicamentos, Hospital Infantil de México Federico Gómez; ²Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., México.

Resumen

Con el objetivo de destacar la importancia de la farmacovigilancia en pediatría, se efectuó una revisión con especial énfasis en sus aspectos generales y conceptuales, sustentados en la Norma Oficial Mexicana y otras. Se describen las diferentes clasificaciones de las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) y de los Eventos Adversos a los Medicamentos (EAM). Utilizando como fuente la base de datos del Centro de Monitoreo Internacional de los Medicamentos, en la que se analiza hasta el año 2006 el estado actual de los reportes de las RAM de 82 países, en el que México se ubica, por grupos de edad y por número de reportes, en un lugar intermedio con el resto de los países. Se destaca el impacto de las RAM en la población general en aspectos de morbilidad, mortalidad, secuelas y economía. Se comunican las experiencias de grupos internacionales sobre el impacto de los EAM y las RAM en la edad pediátrica y neonatal. Se mencionan varias recomendaciones que permitirán que en México se implante o mejore un sistema de farmacovigilancia en los niños, en el que el Hospital Infantil de México Federico Gómez ha iniciado un ambicioso programa.

Palabras clave. Farmacovigilancia en pediatría; reacciones adversas a los medicamentos; eventos adversos a los medicamentos.

Summary

In order to emphasize the importance of pharmacovigilance in children, a review was carried out with special emphasis on general and conceptual aspects outlined in the Mexican Official Norm and other documents. The different classifications from the Adverse Drug Reactions (ADR) and Adverse Drug Events (ADE) are discussed. Using the data base of the WHO Collaboratory Center for Drugs International Monitoring, uppsala Monitoring Center (Sweden) we analyzed up to the year 2006 the present status of the ADR reports from 82 countries. Mexico ranks in the middle classified by age groups and number of reports in the data base. The impact of ADR stands out in the general population according to morbidity, mortality, sequelae and cost considerations. The impact of ADE and ADR in newborns and pediatric patients reports the experiences of international groups. Several recommendations are mentioned that will allow a system of pharmacovigilance to be established or improved for children in Mexico. The Hospital Infantil of Mexico has initiated an ambitious program.

Key words. Pharmacovigilance in children; adverse drug reactions reporting systems; drug monitoring; adverse drug effects.

www.medigraphic.com

Autor de correspondencia: Dr. Luis Jasso Gutiérrez. Correo electrónico: ljasso@himfg.edu.mx
Fecha de recepción: 10-04-2008.
Fecha de aprobación: 21-08-2008.

El presente trabajo de revisión tiene como objetivos destacar los elementos conceptuales y operativos de la farmacovigilancia, resaltando su importancia a través de las consecuencias que tiene la utilización de los medicamentos en los adultos, y en particular en los niños, con base en la experiencia internacional, con la finalidad de crear en México mayor conciencia dentro del personal de salud, en particular entre los pediatras, sobre estos asuntos.

Conceptos generales

La farmacovigilancia es “la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la calidad, y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes, acerca de los efectos adversos a los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes”.¹

Los Eventos Adversos a los Medicamentos (EAM), con base a la definición más aceptada de la *International Conference on Harmonization Guidelines*,² dice: “es cualquier aparición médica indeseable en un paciente o en una investigación clínica en la que se haya administrado un producto farmacéutico que no necesariamente tiene una relación causal con ese tratamiento” y, continúa mencionando, “cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable o no intencional, temporalmente asociada con el uso de cualquier dosis de un producto medicinal que pueda estar o no relacionado con el producto medicinal”. A pesar de ser una definición amplia, está diseñada para ser incluyente. Los médicos, farmacéuticos, enfermeras y el consumidor, entre otros, aunque en su práctica diaria atribuyen a un medicamento la presencia de una reacción adversa, es excepcional que la reporten, y en otros casos, que son los más comunes, no la reportan porque piensan que no está relacionada con uno o varios medicamentos.

Existen cinco diferentes categorías de los EAM:³ reacción adversa a los medicamentos (RAM), errores médicos, falla terapéutica, eventos adversos al retiro de un medicamento, y la sobredosis. De éstas, en México⁴ se incluyen en su definición las RAM, los eventos temporalmente asociados a la vacunación (ETAV), y la falla terapéutica; sin embargo, las restantes, aunque no explícitas en la Norma Oficial Mexicana (NOM), también deben considerarse en los reportes. Las RAM se definen como “cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función”;^{4,5} los ETAV, como “las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días posteriores a la administración de una o más vacunas, y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica”;⁴ la falla terapéutica, como “toda aquella notificación en la que no se logre el efecto terapéutico en el paciente a dosificaciones adecuadas y con cumplimiento de la prescripción utilizada en la especie humana, ya sea con fines profilácticos, diagnósticos, terapéuticos o para modificar una función fisiológica”;³ los errores médicos, como actos no intencionados, por comisión u omisión, que resultan en un daño actual o potencial al paciente, o como un acto que no logra el resultado previsto al administrar un medicamento.⁶ Estos últimos se consideran de comisión porque al prescribir un medicamento, la persona que lo dispensa confunde el nombre comercial o de la sustancia activa, porque por una o dos letras se parece a otro, o bien porque al estar escrito a mano genera esta misma confusión en la persona que lo dispensa, y los de omisión porque el médico no consideró, por ejemplo, la interacción medicamentosa de un medicamento con otro. Los eventos adversos al retiro de un medicamento son los que se presentan generalmente al suspenderlo abruptamente, después de un tiempo prolongado de administración. La sobredosis difiere de las RAM, porque la dosis no es la que habitualmente se utiliza en el tratamiento de una

enfermedad. Todos los diferentes tipos de EAM mencionados pueden darse no sólo en forma aislada sino también combinados entre ellos.

Clasificación de las RAM y de los EAM

Las RAM se clasifican en tres tipos:⁷ A, se caracterizan por ser generalmente dependientes de la dosis, ser predecibles con base a las acciones farmacológicas del medicamento y tener tasas elevadas de morbilidad, y bajas de mortalidad; B, por no ser predecibles a partir de las acciones farmacológicas de los medicamentos, generalmente no son dependientes de la dosis y tienen una baja morbilidad y elevada mortalidad; C, incorporada en años más recientes,^{8,9} es aquella en la que existe, en un determinado padecimiento, un incremento en su frecuencia que coincide con la utilización de un fármaco en particular, situación que no sucede cuando se compara con pacientes que no estuvieron expuestos a dicho medicamento.

En cuanto a la sospecha causal, las RAM se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad en:⁴ cierta, probable, posible, dudosa, condicional/inclasificable y no evaluable/inclasificable. La primera es por la presencia de un evento clínico o prueba de laboratorio que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una entidad nosológica concomitante o la administración de otros medicamentos, y en el que la respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente. Las siguientes categorías van clasificándose en orden descendente por la menor relación causa-efecto de cada una de ellas; de tal forma que la dudosa se describe como un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del pa-

decimiento, o bien debido a la presencia de enfermedades concomitantes, o a la administración de otros medicamentos.

Las RAM y los EAM se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:⁴ leves, cuando se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización, y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento; moderadas, cuando interfieren con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente, requieren de tratamiento farmacológico, y pueden o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa; graves, corresponden a cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración del medicamento y que pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente, hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa y de alteraciones o malformaciones en el recién nacido; y finalmente como letales, porque el medicamento contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Las RAM pueden ser evitables o inevitables. Las primeras se generan por errores en el diagnóstico de una enfermedad que llevan a la prescripción inadecuada de un medicamento, otras porque la prescripción fue incorrecta como es el caso de la sobredosis, o las debidas a que el médico no le informó a los padres del niño sobre los riesgos potenciales de uno o varios de los medicamentos que prescribió, o porque a pesar de una correcta prescripción, los padres decidieron modificarla, o debido a que el médico no consideró las posibles interacciones medicamentosas cuando en la prescripción se incluyó más de un medicamento. Las RAM son inevitables porque no son fácilmente predecibles, ya que a pesar de una adecuada prescripción pueden tener un efecto indeseable en alguna persona, en algún lugar, o en algún momento, y que sólo se identificarán hasta que sucedan.⁴

Motivos de notificación de las RAM

La NOM sobre la instalación y operación de la farmacovigilancia,⁴ señala que la notificación es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos; sin embargo, debe destacarse que la notificación espontánea de las RAM para los profesionales de la salud es de carácter voluntario, como sucede en la gran mayoría de los países.

Las personas encargadas de las acciones de farmacovigilancia de los niños hospitalizados son los médicos, enfermeras, farmacéuticos y los técnicos, quienes deben estar en la búsqueda permanente e intencionada de las RAM, y reportarlas aunque no tengan una relación evidente de causa-efecto, y no importando que se hubieran presentado al inicio, durante o al término de la administración de un medicamento, sustancia, producto biológico o vacuna, y que reúnan alguna de las siguientes condiciones:^{4,10}

Fármacos de reciente introducción en la terapéutica de nuestro país en los últimos dos años.

Reacciones mortales.

Reacciones que pongan en peligro la vida del paciente.

Reacciones que provoquen un ingreso hospitalario.

Reacciones que prolonguen la estancia hospitalaria.

Reacciones que provoquen ausencia laboral o escolar.

Reacciones que provoquen malformaciones congénitas o cáncer.

Reacciones que provoquen efectos irreversibles.

Reacciones que provoquen alteraciones importantes de laboratorio.

Reacciones que se presenten durante las campañas de vacunación.

La notificación de las sospechas de RAM debe incluir a las reacciones esperadas y las inesperadas, ya sea durante el proceso de la atención médica, de los estudios de investigación clínica, de los estudios de farmacovigilancia intensiva, o durante las campañas de vacunación.⁴ En el caso de los estudios de investigación clínica, la obligación del reporte de las sospechas de las RAM recae conjuntamente en la Industria Químico Farmacéutica que los patrocine y en los Centros de Investigación que realicen el estudio. Se considera como RAM inesperada a la que por su naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, o en la documentación presentada para su registro, además que no es posible inferirla a partir de su actividad farmacológica.⁴

Reportes internacionales de las RAM

En Uppsala Suecia, se encuentra concentrada en una gran base de datos la información de 82 países que hasta el momento integran el Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos (CIM) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ubicado en esa ciudad. La base de datos del CIM actualizada hasta el año 2006 fue proporcionada por Sten Olsson¹¹ a la profesora Rodríguez-Betancourt, quien la facilitó a uno de los autores del presente trabajo con la finalidad de reorganizar los datos originales, de tal forma que fueran útiles para esta revisión (Cuadros 1-6).

En el cuadro 1 puede apreciarse que la base de datos rebasaba hasta diciembre del año 2006 los tres millones de reportes, de las que sólo 12.69% del total de las RAM correspondieron a la edad pediátrica. Esta proporción por edades tiene un sesgo, toda vez que sólo muestra el número acumulado de RAM de los 82 países, y no toma en cuenta el año en que cada país se incorporó al CIM, como es el caso de Estados Unidos de Norteamérica (EUA), que lo hizo en 1968, y México en 1997. Así mismo, no incluye una tasa que de-

bería estar conformada en el denominador por el número de habitantes por 10 000 ó por 1 000 000, por año, lo que permitiría demostrar,¹² en función del número de medicamentos tomados por grupos de edad, que las RAM tienen una frecuencia similar entre ellos. Desafortunadamente, en la base de datos que se obtuvo del CIM no estaban consignados los reportes de las RAM por años y por número de habitantes, por lo que no fue posible efectuar los cálculos.

Cuadro 1. Distribución de reacciones adversas a medicamentos en 82 países. Diciembre 2006

Grupos de edad	No. reportes de RAM*	%
0-1 mes	11 345	0.3
2 meses-4 años	192 179	6.2
5-11 años	105 179	3.4
12-16 años	83 139	2.7
17-69 años	2 108 160	68.4
70 ó más años	585 855	19.0
Total	3 086 338	100

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

Fuente: Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, Uppsala, Suecia de la Organización Mundial de la Salud

*Calculados de la base de datos de la referencia 11

En el cuadro 2 se consigna únicamente el país líder por número total de reportes acumulados por grupos etáreos, que fue EUA. Nuevamente, cuando se utiliza una tasa por número de reportes por millón de habitantes por año y por país, se demuestra que en vez de ser EUA el primer lugar, éste lo encabeza Nueva Zelanda, mientras que EUA ocupa el tercero.⁷ Se puede apreciar en el mismo cuadro que el número de reportes de EUA es infinitamente superior por cada grupo de edad con el de México; el que por otra parte se ubica, por el lugar ocupado, aproximadamente a la mitad de la tabla en comparación con los 81 países restantes, con un total de reportes acumulados para todas las edades de 2 258, en parte explicable porque el número de reportes de las RAM se iniciaron en México en el año 1997. Sin embargo, debe destacarse que otros países latinoamericanos, que incluso empezaron a enviar sus reportes al CIM en años cercanos al de México, y cuya población es mucho menor, como es el caso de Cuba, su número de reportes es mayor.

Toda vez que la información sobre el número de reportes por países y edades en el mundo no es una información de fácil acceso, en los cuadros 3, 4, 5 y 6 se describen en detalle. De esos cuadros se destaca que en términos generales, para los diferentes grupos de edad pediátrica, el comporta-

Cuadro 2. Distribución por grupos de edad de las reacciones adversas a medicamentos del país con mayor número de reportes, y el lugar ocupado por México en el contexto de 82 países. Diciembre 2006

Grupos de edad	País	No. reportes de RAM*	México lugar ocupado	No. reportes de RAM
0-1 mes	EUA	5 536	48	2
2 meses-4 años	EUA	65 224	41	113
5-11 años	EUA	36 902	46	67
12-16 años	EUA	32 332	43	56
17-69 años	EUA	853 497	40	1763
Mayores de 70 años	EUA	238 426	39	257

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

Fuente: Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, Uppsala, Suecia de la Organización Mundial de la Salud

*Calculados de la base de datos de la referencia 11

Cuadro 3. Número de reportes de reacciones adversas a medicamentos en neonatos (0-30 días), por país*. Diciembre 2006

País	RAM	País	RAM	País	RAM	País	RAM
EUA	5 536	Austria	25	Bulgaria	3	Costa Rica	0
Francia	1841	Serbia Monte	22	Polonia	3	Cyprus	0
Alemania	757	Brasil	21	Turquía	3	Egipto	0
Inglaterra	733	Italia	20	Uruguay	3	Estonia	0
Nueva Zelanda	488	Eslovaquia	17	Argentina	2	Fiji	0
Canadá	446	Israel	15	Brunei	2	Ghana	0
Australia	349	Noruega	15	Macedonia	2	Guatemala	0
Suecia	236	Marruecos	14	México	2	India	0
Tailandia	101	Portugal	14	Tanzania	2	Jordania	0
Irlanda	81	Irán	13	Túnez	2	Corea	0
España	80	Chile	11	Zimbabwe	2	Kyrgyzstan	0
República Checa	76	Croacia	8	Grecia	1	Latvia	0
Rumania	73	Perú	8	Islandia	1	Lituania	0
Suiza	53	Filipinas	8	Nigeria	1	Malta	0
Holanda	49	Finlandia	7	Omán	1	Moldavia	0
Sudáfrica	48	Hungría	5	Venezuela	1	Mozambique	0
Japón	41	Singapur	5	Vietnam	1	Nepal	0
Malasia	30	Bélgica	4	Armenia	0	Rusia	0
Colombia	28	Cuba	4	Belarus	0	Sri Lanka	0
Dinamarca	27	Indonesia	4	China	0	Surinam	0
				Ucrania	0	Uzbekistán	0

Total 11 345

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

Fuente: Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud

*Calculados de la base de datos de la referencia 11

miento de los países, en cuanto a su número de reportes de RAM, es más o menos consistente, y que los países con mayor número acumulado de reportes son, además de EUA, varios europeos, así como asiáticos y los del pacífico sur, y que en los latinoamericanos que participan con el CIM, el número comparativamente es mucho menor. Sólo a manera de ejemplo, de uno de los extremos de la vida, se muestra en el cuadro 3 la distribución del número de notificaciones de RAM de los 82 países, en los que se puede apreciar que los países desarrollados encabezan la lista, lo que contrasta con el número de reportes de los latinoamericanos y africanos, a pesar del compromiso internacional que han adquirido. Lo anterior muy probablemente esté relacionado con una deficiente búsqueda de las RAM a esta edad.

Importancia de los EAM

De estudios efectuados básicamente en adultos, se desprende la información que en esta sección se señala. Así, en EUA¹³ se ha estimado que el efecto combinado de los errores médicos y los eventos adversos que ocurren debido a un daño iatrogénico no asociado con errores identificados incluye:

12 000 defunciones/año por cirugía innecesaria.

7 000 defunciones/año por errores médicos en los hospitales.

20 000 defunciones/año por otros errores en los hospitales.

80 000 defunciones/año por infecciones nosocomiales en los hospitales.

106 000 defunciones/año por efectos adversos a los medicamentos no relacionados con errores.

De lo anterior, puede afirmarse que los EAM son una importante causa de morbilidad y mortalidad, de la que no es ajeno el mundo, razón por la que en la última década se han efectuado estudios enfocados a la seguridad de los pacientes y al control de calidad de las acciones de farmacovigilancia, los que han sido reconocidos como de alta prioridad en los esfuerzos de seguridad por su naturaleza iatrogénica y por el impacto en los costos anuales, que en el caso de los EUA se ha estimado, según la fuente de información, que les cuestan entre 76 a 177 billones de dólares al año, costos que se calculan son superiores a los que representan el tratamiento de todos los casos de diabetes y de las en-

fermedades cardiovasculares en ese país, que son cercanos a los 150 billones de dólares.¹⁴⁻¹⁷

En estudios epidemiológicos relacionados con la gran variedad de los EAM, se ha encontrado que alrededor de 3 hasta 28% de las hospitalizaciones están relacionadas con ellos, de 5 hasta 20% de los pacientes experimentan un EAM durante su hospitalización,¹⁸ los mayores de 65 años tienen, comparado con la población general, 2.5 veces más el riesgo de desarrollarlo y de asistir a un servicio de urgencia, aumentando en ocho veces la posibilidad de ser hospitalizado.¹⁹ Se estima que en EUA, alrededor de 75 000 hospitalizaciones al año son por EAM prevenibles, lo que ocasionaría 4 839 lesiones permanentes y 2 577 muertes.^{19,20} Los medicamentos con estrechos márgenes terapéuticos o que requieren de monitoreo terapéutico ambula-

Cuadro 4. Número de reportes de reacciones adversas a medicamentos en niños de 2 meses a 4 años por país*. Diciembre 2006

País	RAM	País	RAM	País	RAM	País	RAM
EUA	65 224	Chile	513	México	113	Zimbabwe	17
Canadá	46 360	Malasia	504	Perú	106	Ucrania	16
Inglaterra	20 726	Bélgica	466	Argentina	102	Guatemala	12
Australia	8 876	Eslovaquia	460	Omán	99	India	10
Nueva Zelanda	7 652	Serbia Monte	459	Portugal	97	Lituania	9
Suecia	6 318	Rumania	430	Latvia	72	Kyrgyzstan	8
Francia	5 729	Bulgaria	402	Turquía	71	Mozambique	7
Tailandia	5 409	Suiza	394	Grecia	63	Ghana	6
Alemania	3 574	Noruega	360	Hungría	57	Belarus	5
España	3 484	Israel	357	Polonia	54	Islandia	4
Italia	2 269	Brasil	249	China	53	Corea	4
Cuba	1 507	Singapur	231	Uruguay	46	Nigeria	4
Dinamarca	1 412	Sudáfrica	207	Costa Rica	35	Egipto	3
Irlanda	1 315	Indonesia	203	Armenia	32	Fiji	3
República Checa	1 027	Irán	193	Venezuela	31	Brunei	2
Holanda	1 007	Marruecos	172	Macedonia	25	Rusia	2
Japón	841	Colombia	160	Sri Lanka	24	Chipre	1
Austria	803	Filipinas	135	Moldavia	21	Jordania	1
Croacia	637	Túnez	134	Tanzania	19	Malta	0
Finlandia	605	Vietnam	123	Estonia	18	Nepal	0
				Surinam	0	Uzbekistán	0

Total 192 179

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

Fuente: Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud

*Calculados de la base de datos de referencia 11

Cuadro 5. Número de reportes de reacciones adversas a medicamentos en niños de 5 a 11 años por país*. Diciembre 2006

País	RAM	País	RAM	País	RAM	País	RAM
EUA	36 902	Serbia Monte	439	Argentina	104	Corea	6
Canadá	13 528	Suiza	390	Omán	90	Ghana	5
Inglaterra	13 146	Bulgaria	371	Filipinas	83	Nigeria	5
Francia	5 281	Bélgica	350	China	69	Ucrania	5
Suecia	5 096	Eslovaquia	338	Perú	69	Armenia	4
Australia	4 686	Croacia	309	México	67	Estonia	4
Tailandia	3 819	Austria	304	Polonia	55	Islandia	4
Alemania	3 354	Chile	298	Grecia	52	Fiji	3
España	2 525	Rumania	239	Turquía	43	Kyrgyzstan	3
Nueva Zelanda	2 402	Irán	226	Uruguay	43	Moldavia	3
Irlanda	1 643	Colombia	207	Costa Rica	40	Egipto	2
Italia	1 418	Indonesia	202	India	29	Nepal	2
Noruega	1 117	Israel	200	Hungría	24	Belarus	1
Dinamarca	1 005	Sudáfrica	182	Sri Lanka	23	Chipre	1
Japón	866	Singapur	178	Venezuela	17	Lituania	1
República Checa	588	Brasil	175	Brunei	16	Mozambique	1
Finlandia	517	Marruecos	159	Latvia	15	Rusia	1
Cuba	494	Túnez	158	Tanzania	13	Guatemala	0
Malasia	455	Portugal	138	Macedonia	12	Jordania	0
Noruega	449	Vietnam	108	Zimbabwe	8	Malta	0
				Surinam	0	Uzbekistan	0

Total 105 179

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

Fuente: Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud

*Calculados de la base de datos de la referencia 11

torio, dan cuenta de 41.5% de todas las hospitalizaciones causadas por medicamentos,¹⁹ de las que dos tercios son potencialmente prevenibles.²⁰

En emisiones de recetas otorgadas en la consulta ambulatoria, la frecuencia de las RAM oscila de 4 a 6%. En pacientes hospitalizados, en Australia representa 16.6%, en el Reino Unido 10.8%, y en EUA 3.7%; y son la causa de muerte en 13.6% en EUA, en 8% en el Reino Unido y en 4.9% en Australia.^{21,22} Las RAM aumentan la estancia hospitalaria de 1.9 a 2.2 días, con un costo directo de 1 900 a 5 900 dólares por paciente/estancia hospitalaria.^{17,23}

RAM en niños

Además de los reportes de las RAM del CIM de la OMS¹¹ por edades pediátricas, debe mencionarse

que para entender cabalmente su importancia en esta edad, se requiere dar un panorama amplio sobre las mismas. Por la razón anterior, y toda vez que existen escasos trabajos de farmacovigilancia publicados en niños, que no sean aquellos que se evalúan con un tipo de medicamento en particular, se describe a continuación, de cada artículo relevante, el enunciado de cifras y porcentajes, con el objetivo de ofrecerlas al lector para que le sirvan de referencias puntuales sobre las importantes repercusiones de las RAM en los niños durante la hospitalización o en la consulta ambulatoria y su impacto en la morbilidad, la mortalidad y las secuelas, sólo por mencionar algunas.

En un lapso de seis años, de 65 864 ingresos hospitalarios en el *Children's Hospital* de *Columbus, Ohio*,¹⁷ hubo 565 RAM (0.85 por cada 100

ingresos). Los reportes voluntarios por el personal de salud fueron por el farmacéutico clínico en 69.1%, mientras que los médicos sólo lo hicieron en 5.3% de los casos, y los restantes porcentajes se distribuyeron entre las enfermeras, estudiantes de farmacia, residentes de pediatría, y otros, que se identificaron al revisar las historias clínicas. El tratamiento para aliviar los signos o síntomas de las RAM se hizo necesario en 72% de los que presentaron las reacciones, con medicamentos que en 55.7% de los casos se administraron por vía intravenosa, y el restante por otras vías; 72.9% de las niños requirieron de al menos dos medicamentos para tratar las consecuencias de la reacción. Las RAM fueron inesperadas en 65.0%; 18.2% por sobredosis, 15.6% por un efecto exagerado, mien-

tras que por una interacción medicamentosa sucedió en 1.9%; 20.7% de las RAM se consideraron que eran prevenibles, y el restante como no prevenibles. Las consecuencias para los menores de seis meses fue que 4.3% requirieron de incremento en la monitorización del niño sin daño para él, 8.7% necesitó intervención terapéutica o tuvo daño temporal, y 6.1% requirió de hospitalización inicial o prolongada, sin presentarse ningún caso con daño permanente; 19.0% desarrolló un cuadro de tal gravedad, que denominaron de “casi muerte”, sin referirse un solo deceso.

Recientemente,²⁴ se estimó a nivel nacional en EUA, que entre los años 2004 y 2005, 158 520 menores de 18 años de edad asistieron a un servicio de urgencias como consecuencia de un EAM.

Cuadro 6. Número de reportes de reacciones adversas a medicamentos en adolescentes de 12 a 16 años. Diciembre 2006

País	RAM	País	RAM	País	RAM	País	RAM
EUA	32 332	Bélgica	323	Omán	65	Estonia	5
Inglaterra	13 223	Cuba	318	Filipinas	57	Nigeria	5
Canadá	6 234	Malasia	306	México	56	Zimbabwe	5
Francia	4 520	Austria	264	Argentina	53	Corea	4
Australia	4 074	Bulgaria	264	Polonia	50	Lituania	3
Tailandia	3 130	Eslovaquia	264	Portugal	46	Moldavia	3
Alemania	2 778	Serbia Monte	239	Grecia	37	Armenia	2
Suecia	2 454	Chile	231	Perú	36	Rusia	2
España	2 271	Singapur	186	Turquía	33	Brunei	1
Nueva Zelanda	1 517	Israel	179	Venezuela	25	Chipre	1
Irlanda	1 237	Rumania	167	Costa Rica	22	Jordania	1
Holanda	864	Indonesia	153	Uruguay	21	Kyrgyzstan	1
Dinamarca	856	Irán	126	India	18	Mozambique	1
Italia	776	Sudáfrica	104	Ucrania	16	Belarus	0
Japón	555	Túnez	101	Hungría	14	Egipto	0
República Checa	465	Marruecos	98	Ghana	13	Fiji	0
Noruega	433	Brasil	91	Macedonia	13	Guatemala	0
Croacia	400	Colombia	84	Latvia	10	Iceland	0
Suiza	381	Vietnam	74	Tanzania	9	Malta	0
Finlandia	366	China	66	Sri Lanka	7	Nepal	0
				Surinam	0	Uzbekistan	0

Total 83 139

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

Fuente: Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud

*Calculados de la base de datos de la referencia 11

La sobredosis no intencionada dio cuenta de 44.9%, las reacciones alérgicas 35% y las RAM 12.6%. Los antimicrobianos, analgésicos y los utilizados para problemas de las vías respiratorias, fueron la causa de las RAM en 25.2, 13.7 y 10.6%, respectivamente, y alrededor de uno por cada 10 requirieron de hospitalización o de mayor días de estancia.

En un período de 15 años en Suiza,²⁵ se identificaron 5 771 reportes de RAM en niños menores de 16 años de edad de una población pediátrica cercana a 1.7 millones. Tuvieron un promedio de reportes por año de 385. Las reacciones más frecuentes fueron, en el sitio de la aplicación en 24%, fiebre en 12% y exantema en 6.7%. El grupo con mayor número de reportes fue el de vacunas con 63.8%, seguido con 10.1% por los antibióticos de uso sistémico; 13% de los niños sufrió una RAM grave, y 0.14% de los fallecimientos estuvieron relacionados con los medicamentos. El 9% no se había recuperado al momento del reporte y 1% se recuperaron con secuelas.

La incidencia total de 1 087 RAM, que se presentaron en un período de 10 años en un hospital pediátrico de tercer nivel en California,²⁶ fue de 1.6%. La intensidad en 89% de los casos fue etiquetada como leve a moderada, mismas que se ubicaron en las salas de pediatría general y en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN); las moderadas se asociaron con el uso de penicilinas, cefalosporinas y vancomicina. Las RAM etiquetadas como graves o letales representaron 11%, mismas que en la mayoría de los casos fueron la causa del ingreso al hospital u ocurrieron durante la cirugía, y con ciertos medicamentos como anticonvulsivantes y antineoplásicos. Aunque la notificación de los médicos ocurrió en 93% de las RAM, sólo en 29% se documentó en el expediente clínico.

En países como Alemania o Suecia, la frecuencia de las RAM en niños oscila de 15 a 17%. De éstas, se ha identificado que de 1 a 5% se originan por la administración de medicamentos que no han

sido autorizados para niños en la licencia sanitaria (*unlicensed*) y que dentro de los autorizados, al menos 25% de las prescripciones suceden a edades menores a las señaladas en la licencia (*off-label*), con mayor predominio en los neonatos.²⁷⁻³²

Durante un período de cinco meses en un hospital pediátrico de Brasil, en el año 2001, se identificaron 420 eventos de RAM, lo que representó una incidencia acumulada de 12.5%, la piel fue el órgano más afectado en 49% de los casos, y los antibióticos dieron cuenta de 53.2% de las reacciones; 97% fueron leves a moderadas y la causalidad fue probable en 57.5%.³³ Durante un período de observación de sólo una semana, encontraron en un hospital regional pediátrico de Francia que cuatro de 260 niños ingresaron como consecuencia de una RAM, y que seis más la desarrollaron durante la hospitalización.³⁴

Con base en los hallazgos de la presencia de EAM en 63 servicios de urgencias de EUA³⁵ de niños menores de 12 años de edad entre los años 2004 y 2006, a los que se les prescribieron medicamentos para la tos y el catarro común, se estimó que se tratarían un total anual de 7 091 niños por EAM relacionados con sustancias para estos casos, lo que representa 5.7% del total de las visitas a urgencias en relación con el resto de los medicamentos. El mayor porcentaje de las visitas a urgencias fue de niños entre los dos y cinco años de edad (64%). La ingestión no supervisada de los medicamentos dio cuenta de 66% de las visitas, mientras que la de otros medicamentos diferentes a los de tos y catarro común fue de 47%.

En 1 689 niños que asistieron a consultorios ambulatorios en Boston,³⁶ que tuvieron un total de 2 155 prescripciones, 243 desarrollaron RAM, lo que representó 14%, de las que 23% era prevenible y el restante no prevenible, identificándose mayor frecuencia de reacciones en los niños cuyos padres tenían un deficiente dominio del idioma inglés o que eran de menor nivel socioeconómico.

Por primera vez en México se publica un artículo³⁷ relacionado con los errores médicos durante el proceso de prescripción, en el que se encontró en una primera fase al revisar los expedientes, que 53% tuvieron uno o más errores y que después de una estrategia de difusión de medidas correctivas disminuyó a 17.6%. Es importante aclarar que el concepto de errores médicos, además de lo mencionado en el apartado de conceptos generales, incluye³⁸ no sólo el proceso de la prescripción, sino también el de dispensación, administración, monitoreo del paciente y el proceso administrativo de los medicamentos, cada uno de los cuales tienen diferentes causas de error, como son fallas en la escritura de las unidades de medida, equivocaciones en el punto decimal, en la vía de administración, en el tiempo de infusión, en la interpretación del personal encargado de la dosis o de la preparación, en la vía de administración, en la dilución de algunos medicamentos, en el etiquetado, en la interacción medicamentosa, o en la monitorización de ciertos exámenes de laboratorio cuando se administran algunos medicamentos. Referente a los errores médicos, cabe destacar el trabajo de Miller y col.,³⁸ quienes después de realizar una revisión exhaustiva de la literatura médica sobre el tema, encontraron 358 artículos de los que únicamente 31 reunieron el criterio de inclusión. Sin embargo, a pesar de la selección de los 31, no fue posible efectuar una revisión sistematizada de todos ellos debido a que la mayoría se enfocaron sólo al proceso de prescripción, y fueron escasos los que incluyeron otros aspectos relacionados con los errores. Los resultados más relevantes fueron que la frecuencia global de los errores médicos osciló de 5 a 27%. Sin embargo, en virtud de que no todos los 31 estudios seleccionados cumplieron con haber evaluado los otros aspectos de los errores, sólo de manera aislada pudieron mencionar en aquellos artículos que lo tenían, que los errores por prescripción sucedieron de 4 a 30%, los de dispensación de 5 a 58%, los de administración de 42 a 50%, y los de registros de la administración de los medicamentos de 1 hasta 20%.

RAM en neonatos

Si la información que existe en niños respecto a las RAM, no relacionadas con un medicamento en particular, son escasas, lo es aún más en los neonatos. Éstos se distinguen, entre otros aspectos, por la inmadurez de varios de sus aparatos y sistemas, lo que repercute en su fisiología, bioquímica e inmunología, situaciones que se acentúan más en los nacidos prematuros, todo lo cual influye en que la farmacodinamia, farmacocinética y sus mecanismos de metabolización de los medicamentos sean menos eficientes y por lo tanto los hace más vulnerables a los efectos de los medicamentos. A lo anterior se agrega que en las UCIN, lo común es que un gran número de neonatos reciban concomitantemente varios medicamentos, que por otra parte no están autorizados en niños (*unlicensed*) o que, estando autorizados en éstos, no lo están para los neonatos (*off-label*).^{39,40}

Durante un período de cuatro meses, en la UCIN de un hospital de *Glasgow*, se encontró un total de 105 errores médicos: cuatro fueron graves, 45 potencialmente graves y 50 leves. Los cuatro graves fueron debido al uso de 20 veces más la dosis correspondiente. La mayoría (75%) de los errores fueron por una pobre prescripción. Al efectuar acciones específicas después del primer mes de evaluación, se disminuyó el número de errores de 24.1 por 1 000 días de actividad neonatal a 5.1 en los siguientes tres meses.⁴¹

En Italia se encontró, durante un período de dos meses, que de un total de 176 prescripciones de 61 diferentes medicamentos en la UCIN, 12% no estaban autorizadas en niños (*unlicensed*). De 88% de las autorizadas (*licensed*), 22.7% no tenían permiso para aplicarlas en los neonatos (*off-label*).⁴²

En una revisión sistematizada de 11 trabajos publicados sobre errores médicos en las UCIN,⁴³ se encontró que el mayor número de errores de medicamentos fue de 5.5 por cada 100 prescripciones en uno de los trabajos, y en los otros hubo amplias variaciones que se explicaron por

las distintas definiciones de error, o por el rigor que se hubiera aplicado para identificarlo. Los autores mencionan que en la mayoría de esos trabajos no se evaluó la repercusión que el error tuvo en los niños. En esa revisión se identificó que las estrategias más utilizadas para evaluar los errores fueron métodos computarizados para la elaboración de las órdenes médicas, revisión de las prescripciones, y presencia del farmacéutico en las visitas; sin embargo, destacan que existe poca información en los artículos revisados sobre el resultado de esas intervenciones. En la UCIN de un hospital de Marsella, Francia, en un período de nueve meses se investigó la frecuencia de errores catalogados como iatrogénicos en 388 pacientes ingresados y estudiados durante 10 436 días/paciente. Se registraron 267 eventos iatrogénicos en 116 pacientes. La incidencia fue de 25.6 por 1 000 días paciente, de los que 92 (34%) fueron prevenibles y 78 (29%) graves; 1% de los eventos resultaron en defunciones. Las infecciones nosocomiales se catalogaron como eventos iatrogénicos en 79%, los respiratorios en 35% y los relacionados con los medicamentos sucedieron durante la administración de los mismos en 76%. Los factores de riesgo más importantes fueron: peso bajo al nacer y edad gestacional, tiempo de estancia hospitalaria, catéteres centrales y ventilación mecánica.⁴⁴

En otra experiencia, efectuada por la Universidad Nacional de Colombia, se encontró en un período de cuatro meses 20 neonatos con RAM, todas ellas relacionadas con antibióticos, las que fueron clasificadas como leves en 65%, moderadas en 35% y ninguna como grave. Basado en los estudios de laboratorio, la toxicidad renal se presentó en 38.1%, hematotoxicidad en 24.7%, anormalidades electrolíticas en 21.6% y hepatotoxicidad en 15.5%. Las RAM por tipo de antibióticos fueron atribuidas a gentamicina (20.6%), vancomicina (17.5%), amikacina (16.5%), ceftriaxona (15.5%) y piperacilina con tazobactam (13.4%).⁴⁵

Dentro del contexto de la administración de medicamentos en el neonato, y la necesidad que se tiene de efectuar estudios al respecto, cabe des-

tacar el importante trabajo efectuado en 220 UCIN⁴⁶ en 32 estados de la unión americana y en Puerto Rico, entre los años de 1997 a 2004. El total de egresos analizados fue de 253 651, de los que se eliminaron 45 192 (18%) porque no se tuvo la certeza de los medicamentos que recibieron. De ellos, se encontró que en el grupo de prematuros con edad promedio de 32 semanas al nacer, y que habían recibido al menos un medicamento durante su estancia, el orden decreciente de frecuencia fue: cafeína, citrato, surfactante, vancomicina, furosemida, metoclopramida, dopamina, nistatina y aminofilina. En contraste, ampicilina, gentamicina, cefotaxime, fenobarbital, morfina y vitamina K fueron los más utilizados en los neonatos de término. Después de ese primer análisis, evaluaron cuáles medicamentos fueron los que más se utilizaron en los neonatos con una mortalidad mayor a 20%, y encontraron que en los prematuros predominaron: anfotericina B, anfotericina lisosomal y bumetamida; y en los de término: clonazepam, milrinona, óxido nítrico y fenitoína. Lo que sin ser un fenómeno de causa-efecto, los autores plantean ante esos hallazgos la necesidad de investigar posibles asociaciones entre uno o varios medicamentos en particular y el fallecimiento.

En las RAM relacionadas con la ingesta de medicamentos maternos durante la lactancia (sin incluir medicamentos de abuso) en 100 niños menores de dos meses, se identificó que 47% de ellas fueron catalogadas como probables, y 53% como posibles. De éstas, 63% fue en neonatos y el restante en menores de dos meses.⁴⁷

Entre los años de 1997 a 2000, la *Food and Drug Administration* tuvo 500 000 reportes de RAM, de las cuales 7 111 fueron en niños menores de dos años. Lo que representó 243 muertes por año; de éstas, 41% correspondieron al primer mes de vida. La exposición al medicamento ocurrió durante el embarazo, el parto o la lactancia materna. De 1 902 diferentes medicamentos, productos biológicos u otras sustancias que fueron administrados; sólo 17 medicamentos o productos biológicos se consideraron como sospechosos de ser los causan-

tes en 54% de todas las RAM que fueron graves o fatales. La incidencia de RAM en el neonato fue de alrededor de 10%.⁴⁸

Dentro de los aspectos relevantes en los estudios de farmacovigilancia es contar en las UCIN con el patrón de consumos de los medicamentos, con evaluaciones de la resistencia a los antimicrobianos, y obviamente del registro y búsqueda de las RAM, como se menciona en un estudio⁴⁹ efectuado en un período de siete años, en el que se identificó incremento progresivo en la utilización de los grupos terapéuticos de enfermedades infecciosas, del sistema nervioso central, endocrino, cardiovascular y gastrointestinal, destacando en ellos vancomicina y cefepime, con notoria disminución en el uso de la morfina.

Respecto a los medicamentos no autorizados en niños (*unlicensed*) y los usados fuera de ciertas edades de la pediatría (*off-label*) cabe llamar la atención la revisión sistematizada que se efectuó de la edad pediátrica,⁵⁰ en la que encontraron 52 estudios entre los años 1999 a 2006, identificándose que los *unlicensed* y los *off-label* se utilizaron con mucho mayor frecuencia en el área neonatal, seguida por las unidades de cuidados intensivos y las salas de oncología. Destacándose que las reacciones adversas más frecuentes se presentaron en los medicamentos no autorizados (*unlicensed*) y en los fuera de la edad (*off-label*). Finalmente, en reciente publicación⁵¹ durante un período de dos años en una UCIN de Chicago se encontró en 2 304 ingresos que de 61 medicamentos evaluados, 45% fueron usados *off-label*, entre los que destacaron los analgésicos, vasopresores y hematológicos.

Estrategias de vigilancia

Debido a que los EAM y las RAM en los niños se encuentran en la frontera del cuidado de la salud, y han rebasado en los últimos años a las organizaciones, así como también al público, se hace necesario en México proponer diferentes estrategias que permitan incrementar el número de reportes en toda la edad pediátrica con acciones como: 1.

Difusión específica de todos los asuntos relacionados con la farmacovigilancia en los tres niveles de atención médica de las instituciones de salud públicas y privadas. 2. Preparar personal bien capacitado que atienda niños en la prescripción, preparación, dispensación y administración de los medicamentos. 3. Incorporar un sistema que revise la calidad y no uno que sólo evalúe el uso aislado de los medicamentos. 4. Construir un programa educativo a través de la Web con un examen de competencia. 5. Elaborar un manual impreso o de preferencia digitalizado, en el que se incorporen las dosis específicas para las distintas edades pediátricas, que incluya dosis por peso corporal o superficie corporal, y en el que se señalen los intervalos de aplicación, y otros asuntos. 6. Efectuar un listado de los medicamentos, en los que se indica por la autoridad sanitaria de México aquellos que no están autorizados en niños, y de éstos cuáles son los límites de edad para su prescripción. 7. Implantar una política que permita identificar las prescripciones incompletas o incorrectas con una realimentación al prescriptor y presentación de los resultados en reuniones conjuntas.⁵²⁻⁵⁴ 8. Estandarizar las dosis de los medicamentos con base en la medicina basada en evidencias, o en la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos en los niños. 9. Precisar con mayor detalle a qué se le denomina EAM, RAM, error médico, sobredosis, etc. 10. Incorporar en el error médico los cinco procesos que incluye la prescripción, la dispensación, la administración, el monitoreo de los medicamentos en el paciente y la parte administrativa. 11. Usar códigos de barra para la identificación de los medicamentos. 12. Establecer un comité de medicamentos, que además de definir cuáles son los que deben estar incorporados en el cuadro básico y catálogo de medicamentos, incluya las actividades propias de la farmacovigilancia. 13. Contar con un personal de farmacia apropiado y competente. 14. Establecer políticas que eviten hasta donde sea posible las órdenes verbales. 15. Implantar en una etapa a mediano plazo (siguiente década) sistemas de con-

trol para disminuir errores como es el monitoreo computarizado, basado en los resultados de los exámenes de laboratorio, los que han mostrado ser suficientemente sensibles pero aún de muy baja especificidad.^{55,56} Respecto al uso de otros sistemas automatizados, además de que no existen suficientes evidencias de que sean costo-efectivos, los resultados publicados en la literatura hasta la actualidad no son concluyentes.⁵⁷

Conclusiones

Como puede apreciarse en cada uno de los apartados de la presente revisión, que por sí mismo se explican, las acciones que deben efectuarse para cumplir con la normatividad internacional y mexicana sobre la farmacovigilancia requieren de una labor educativa tenaz en la que deben involucrarse los distintos miembros del personal de salud, no sólo en el ámbito del sector público sino también en el privado, ya que como se mencionó aquí, México se encuentra rezagado en estos aspectos a nivel internacional. La selección de los artículos aquí relatados se considera que resultan ser muy demostrativos, y de adecuada calidad, para demostrar las consecuencias de los EAM y las RAM respecto al elevado impacto que tienen en contra

de la salud de la población, de la que no se escapan los niños. Es por eso que se requieren efectuar a nivel nacional una serie de acciones que han sido anotadas en la sección de estrategias de vigilancia, entre las que una de ellas se inició en el Hospital Infantil de México Federico Gómez a fines del año 2007, con la implantación de un sistema automatizado de llenado en línea de farmacovigilancia, que permite desde cada centro de trabajo efectuar las notificaciones de las RAM, poderlas imprimir en el formato específico que marca la norma mexicana de farmacovigilancia, y de esa manera enviarla al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Otros aspectos relevantes de ese programa es que la información que se captura puede ser utilizada con gran confiabilidad para fines de educación y de investigación. El camino es largo pero se tiene que empezar a andarlo.

Agradecimientos

A la profesora J. Leticia Rodríguez Betancourt, responsable del Centro de Información de Medicamentos Institucional de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, por facilitarnos la base de datos del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS de Uppsala, Suecia.

Referencias

1. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnes C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia I. El inicio. Rev Med IMSS. 2004; 42: 327-9.
2. FDA. Adverse Event Reporting System (AERS). Available at: <http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm>. Accessed January 29, 2008.
3. McDonnell PJ. Turning adverse drug events into better patient care. <http://www.medscape.com/viewarticle/569872>. Accessed february 29, 2008.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA I-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia. DOF. Lunes 15 de noviembre, 2004. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html>. Acceso, febrero, 28, 2008.
5. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnes C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. Rev Med IMSS. 2004; 42: 419-23.
6. Leape L. A systems analysis approach to medical error. En: Cohen M, editor. Medication error. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 1999: p. 21.
7. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnes C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia III. La experiencia internacional. Rev Med IMSS. 2005; 43: 131-40.
8. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reaction. En: Davies DM, editor. Davie's Textbook of adverse drug reaction. New York, EUA: Oxford University Press; 1977. p. 44.
9. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts AAC. An ABC of drugs related problems. Drug Saf. 2000; 22: 416-23.

10. Norma que Establece las Disposiciones para la Operación del Sistema Institucional de Farmacovigilancia y la Vigilancia de Insumos para la Salud en el Instituto Mexicano del Seguro Social. http://www.imss.gob.mx/cuadros-basicos/farmaco%2Dvigilancia/index_archivos/norma.htm#1. Acceso, febrero 15, 2008.
11. Olsson S. Chief WHO Programme Officer. Manager External Affaire. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala, Sweden (Comunicación personal).
12. Begaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54: 550-2.
13. Starfield B. Is US health really the best in the World? *JAMA*. 2000; 284: 483-5.
14. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: A cost-of-illness model. *Arch Intern Med*. 1995; 155: 1949-56.
15. Ross SD. Drug-related adverse events: A readers' guide to assessing literature reviews and meta-analyses. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1041-6.
16. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: Building a safer health system. Executive Summary Report of the Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
17. Temple ME, Robinson RF, Millar JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004; 27: 819-29.
18. WHO. International drug monitoring: The role of the hospital. WHO Tech Rep Ser. 1969; 426: 5-24.
19. Budnitz DS, Pollack DA, Weidenbach KN. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006; 296: 1858-66.
20. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 1331-6.
21. Wilson T. Medical errors. System for reporting errors is not highest priority to decrease errors. *BMJ*. 2001; 322: 1421-2.
22. Woods DM, Thomas EJ, Holl JL, Weiss KB, Brennan TA. Ambulatory care adverse events and preventable adverse events leading to a hospital admission. *Qual Saf Health Care*. 2007; 16: 127-31.
23. Morris LA. The risk revolution: An examination of the regulatory environment. *JAPHA*. 2001; 41 Suppl 1: S5-10.
24. Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr*. 2008; 152: 416-21.
25. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005; 14: 493-9.
26. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics*. 2006; 118: 555-62.
27. Kimland E, Bergman U, Lindemalm S, Bottiger Y. Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre. *Eur J Pediatr*. 2007; 166: 527-32.
28. Neubert A, Dormann H, Weiss J. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004; 27: 1059-67.
29. Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Stricker BH. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 58: 701-5.
30. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: A prospective study. *Acta Paediatr*. 1999; 88: 965-8.
31. Hill P. Off licence and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Child*. 2005; 90 Suppl 1: i17-8.
32. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54: 665-70.
33. Dos Santos DB, Coelho HL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 15: 635-40.
34. Jonville-Béra AP, Giraudeau B, Blanc P, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. Frequency of adverse drug reactions in children: A prospective study. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53: 207-10.
35. Schaefer MK, Shehab N, Cohen AL, Budnitz DS. Adverse events from cough and cold medications in children. *Pediatrics*. 2008; Jan 30 [Epub ahead of print].
36. Zandieh SO, Goldmann DA, Kechane CA, Yoon C, Bates DW, CaEUA R. Risk factors in preventable adverse drug event in pediatric outpatients. *J Pediatr*. 2008; 152: 225-31.
37. Lavallo-Villalobos A, Payro-Cheng TJ, Martínez-Cervantes KA, Torres-Narváez P, Hernández-Delgado L, Flores-Nava G. El error médico en la prescripción de medicamentos y el impacto de una intervención educativa. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2007; 64: 83-90.
38. Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinde ML, Pronovost PJ. Medication errors in paediatric care: A systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. *Qual Safe Health Care*. 2007; 16: 116-26.
39. Van den Anker JN. Managing drugs safely. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005; 10: 73-81.
40. Lenclen R. Medication errors in neonatology: A review. *Arch Pediatr*. 2007; 14 Suppl 1: S71-7.

41. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L. Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F480-2.
42. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci.* 2007; 29: 361-7.
43. Chedoe I, Molendijk HA, Dittich ST, Jansman FG, Harting JW, Brouwers JR, et al. Incidence and nature of medication errors in neonatal intensive care with strategies to improve safety: A review of the current literature. *Drug Saf.* 2007; 30: 503-13.
44. Ligi I, Arnaud F, Jouve E, Tardieu S, Sambuc R, Simeoni U. Iatrogenic events in admitted neonates: A prospective cohort study. *Lancet.* 2008; 371: 404-10.
45. Vallejos A. Adverse reactions by antibiotics in a pediatric and neonatal intensive care unit located in Bogotá, Colombia. *Biomedica.* 2007; 27: 66-75.
46. Clark RH, Bloom BT, Spitezer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: Data from a large national data set. *Pediatrics.* 2006; 117: 1979-87.
47. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: Less than imagined. *Clin Pediatr (Phila).* 2003; 42: 325-40.
48. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics.* 2002; 110: e53.
49. Du W, Warrier I, Tutag-Lehr V, Salari V, Ostrea E, Aranda JV. Changing patterns of drug utilization in a neonatal intensive care population. *Am J Perinatol.* 2006; 23: 279-85.
50. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: A review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5: 703-18.
51. Kumar P, Walker JK, Hurt KM, Bennett KM, Grosshans N, Fotis MA. Medications use in the neonatal intensive care unit: Current patterns and off-label use of parenteral medications. *J Pediatr.* 2008; 152: 412-5.
52. Leonard MS, Cimino M, Shaha S, McDougal S, Pilliod J, Brodsky L. Risk reduction for adverse drug events through sequential implementation of patient safety initiatives in a children's hospital. *Pediatrics.* 2006; 118: 124-9.
53. Clarkson A, Ingleby E, Choonara I, Bryan P, Arlett P. A novel scheme for the reporting of adverse drug reactions. *Arch Dis Child.* 2001; 84: 337-9.
54. Weiss J, Krebs S, Hoffman C, Werner U, Neubert A, Brune K, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: A strategy for early and detailed detection. *Pediatrics.* 2002; 110: 254-7.
55. Sullivan JE, Buchino JJ. Medication errors in pediatrics-the octopus evading defeat. *J Surg Oncol.* 2004; 88: 182-8.
56. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Criegee-Rieck M, Ackermann A, Levy M, et al. Are computerized monitoring systems of value to improve pharmacovigilance in paediatric patients? *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 959-65.
57. Levy FH. Technology and pediatric patient safety: What to target is the dilemma? *J Pediatr.* 2008; 152: 153-5.