



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACEÚTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
ATENCIÓN FARMACÉUTICA

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS EN EL INP
CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA EN MONO O BITERAPIA**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

QFB. BEATRIZ DÍAZ GONZÁLEZ

MATRICULA: 2151801948

COMITÉ TUTORAL

COTUTOR: M en C. ALMA E. IBARRA CAZÁRES

COTUTOR: M en F. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

ASESOR: M en C. DAVID CALDERÓN GUZMÁN

SEPTIEMBRE, 2018

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS EN EL INP CON
DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA EN MONO O BITERAPIA**

COMITÉ TUTORAL

Vo.Bo.

M. EN C. ALMA E. IBARRA CÁZÁRES

M. EN F. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

M. EN C. DAVID CALDERÓN GUZMÁN

BEATRIZ DÍAZ GONZÁLEZ
2151801948

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS EN EL INP CON
DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA EN MONO O BITERAPIA**

JURADO DEL EXAMEN DE GRADO

PRESIDENTE:

Dra. LUCILA I. CASTRO PASTRANA

VOCAL:

M. EN C. EVERARDO VÁZQUEZ MORENO

SECRETARIO:

M. EN C. ALMA E. IBARRA CÁZÁRES

RESUMEN

Existen pocos trabajos de investigación en población pediátrica mexicana que asocien el hecho de presentar una reacción adversa y tomar un medicamento. Las RAM (Reacciones Adversas a Medicamentos) son un problema de salud pública muy importante, ya que en pacientes hospitalizados con algún diagnóstico como por ejemplo la epilepsia, tienden a tomar más de un medicamento que en ocasiones provoca una serie de efectos indeseables debido al uso de uno o varios fármacos antiepilépticos e inclusive puede presentarse la ausencia del efecto terapéutico.

Debido a que en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) la mitad de la consulta del departamento de neurología es proporcionada a niños con diagnóstico de epilepsia, se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo, observacional y descriptivo, en el cual fueron determinadas y caracterizadas la presencia de RAM en la población pediátrica hospitalizada, en el periodo que comprende a marzo del 2015 hasta septiembre del 2016 (se incluyeron los datos de estudio preliminar con 100 pacientes efectuado en el año 2014), bajo el tratamiento de los 6 principales fármacos antiepilépticos: ácido valproico, difenilhidatoína, levetiracetam, carbamazepina, topiramato y oxcarbazepina, en mono o biterapia.

En este estudio fueron reclutados un total de 161 pacientes de los cuales un 57% fue del género masculino y el 43% representó al género femenino, de esta población 100 pacientes presentaron RAM cuya atribución no dependió del género y de esta población la mayoría fueron los lactantes. Los pacientes fueron originarios principalmente de la Ciudad de México y Estado de México (41.44% y 30.63% respectivamente); además un 90% de la población presentó epilepsia sintomática; así como un 60% estuvo en un esquema de monoterapia.

Un total de 362 RAM se presentaron en la población, de las cuales el 67% fueron clasificadas como probables de acuerdo con el algoritmo de Naranjo, 44% de las RAM fueron severas y 56% fueron catalogadas como graves, el principal fármaco asociado a estas RAM fue el ácido valproico. Por otro lado el principal sistema afectado fue el hematológico y la trombocitopenia resultó ser la RAM más

frecuente, lo que coincidió con el estudio de Gómez ⁴⁵, realizado en población pediátrica mexicana.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Al Instituto Nacional de Pediatría. Laboratorio de farmacología.

Al Instituto Nacional de Pediatría. Archivo clínico.

Al Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de infectología.

Al Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de oncología.

Al Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de endocrinología.

Al Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de dermatología.

A la Universidad Autónoma Metropolitana. Departamento de Sistemas Biológicos
Maestría en Ciencias Farmacéuticas.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A Jovanny Mendoza González, quien me apoyó en cada momento y fue mi compañero y soporte para lograr una meta más y que ahora gracias a él y a mi hermosa hija Arlette Naomi; hemos formado una hermosa familia.

A mi madre, hermanas y familia que me dieron las palabras de aliento para hoy poder culminar con este episodio tan especial en mi vida.

A Socorro González, que durante este tiempo me ha mostrado su apoyo y cariño y fue pilar importante en este logro.

A Concepción Escobar, quien me brindó la oportunidad de seguir superándome profesionalmente y me ofreció su apoyo en todo momento.

A la profesora Alma Ibarra, que me ha apoyado en todo momento a pesar de las adversidades y que gracias a su tiempo y conocimiento, me ha sabido guiar para el día de hoy concluir esta nueva etapa profesional.

A la profesora Ernestina Hernández, que me ha ofrecido a lo largo del tiempo su amistad, apoyo, sabiduría y comprensión y a la cual admiro mucho por ser una persona profesional en todos los niveles. Agradezco me haya dado la oportunidad de seguir colaborando en su grupo de trabajo.

Al profesor David, Calderón, que me proporcionó el apoyo, tiempo y conocimiento para concluir este trabajo.

Al profesor Raúl Rodríguez, el cual estaré agradecida infinitamente en donde quiera que este, pues fue un pilar y motor importante para que este trabajo se llevara a cabo. †

Descanse en paz.

1. INDICE.	
2. Introducción.....	1
3. Antecedentes.....	2
3.1 Reacciones Adversas definición y clasificación.....	3
3.2 Farmacovigilancia.....	6
3.2.1 Definición y estructura en México.....	6
3.3 Datos estadísticos de Reacciones Adversas a Medicamentos a nivel mundial e impacto en la población pediátrica.....	8
3.4 Epilepsia.....	10
3.4.1 Definición y clasificación.....	10
3.4.2 Epidemiología de la epilepsia e impacto en la población pediátrica.....	12
3.4.3 Principales fármacos antiepilépticos utilizados.....	13
3.4.3.1 Principales Reacciones Adversas de los fármacos antiepilépticos	14
3.4.3.1.1 Ácido valproico.....	14
3.4.3.1.2 Fenitoína o difenilhidatoína.....	15
3.4.3.1.3 Levetiracetam.....	16
3.4.3.1.4 Carbamazepina.....	17
3.4.3.1.5 Topiramato.....	18
3.4.3.1.6 Oxcarbazepina.....	18
3.4.3.2 Interacciones farmacológicas de los fármacos antiepilépticos.....	19
3.5 Farmacogenética.....	26
3.6 Reacciones Adversas producidas por fármacos antiepilépticos en población pediátrica.....	28
4. Planteamiento del problema.....	31
5. Hipótesis.....	33
6. Objetivos.....	34

7. Materiales y Métodos.....	35
7.1 Población pediátrica incluida en el estudio en estudio....	35
7.1.1 Criterios de inclusión.....	35
7.1.2 Criterios de exclusión.....	35
7.1.3 Criterios de eliminación.....	35
7.1.4 Cálculo del tamaño de muestra.....	36
7.2 Clasificación de la investigación.....	37
7.3 Reclutamiento de pacientes.....	37
7.4 Detección de Reacciones Adversas a Medicamentos en el ámbito hospitalario.....	37
7.5 Análisis estadístico e interpretación de los datos.....	38
8. Resultados y discusión.....	40
8.1 Características de la población en estudio.....	40
8.1.1 Clasificación por género.....	40
8.1.2 Clasificación por grupo de edad.....	40
8.1.3 Clasificación por procedencia.....	41
8.1.4 Clasificación por el tipo de epilepsia.....	42
8.1.5 Clasificación por el tipo de terapia.....	43
8.2 Presencia de Reacciones Adversas a Medicamentos en la población en estudio.....	44
8.2.1 Presencia de Reacciones Adveras a Medicamentos y género.....	44
8.2.2 Presencia de Reacciones Adveras a Medicamentos y grupo de edad.....	46
8.2.3 Presencia de Reacciones Adveras a Medicamentos atribuibles a Fármacos Antiepilépticos.....	49
8.2.4 Clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos por su causalidad.....	50
8.2.5 Clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos por su severidad y gravedad.....	53
8.2.6 Clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos por órganos y sistemas.....	57
9. Conclusiones.....	63

10. Perspectivas de proyecto de investigación.....	64
11. Referencias.....	65
12. Anexos.....	72
12.1 Anexo 1. Consentimiento informado.....	72
12.2 Anexo 2. Asentimiento informado.....	75
12.3 Anexo 3. Formato de recolección de datos de epilepsia...77	
12.4 Anexo 4. Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos. Formato de COFEPRIS.....	79
12.5 Anexo 5. Algoritmo de Naranjo modificado.....	81

2.- INTRODUCCIÓN

Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) constituyen un problema de salud pública frecuente en la práctica clínica, ya que cuando un medicamento es autorizado para salir a la venta, previamente debe ser estudiado en una población estándar y que por razones de ética, se prescinde de niños, mujeres embarazadas y pacientes geriátricos, lo que representa un importante impacto en el perfil de seguridad en el uso de estos medicamentos, en estas poblaciones.

En México, a pesar de que existe la regulación que obliga a los profesionales de salud a notificar las RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), existen pocos trabajos de investigación que describan el perfil de seguridad de los medicamentos que se prescriben a la población en especial a los pediátricos que padecen epilepsia.

Debido a que el tratamiento antiepiléptico en la infancia generalmente combina uno o varios fármacos a largo plazo, es necesario detectar y monitorear la aparición de RAM en la población pediátrica mexicana. Este trabajo de investigación pretende obtener información referente a la frecuencia y tipo de RAM que se presentan por el uso de antiepilépticos en esta población, con el fin de poder evitar o prevenir la aparición de estas y garantizar que los medicamentos sean seguros para los pacientes pediátricos.

3.- ANTECEDENTES

3.1 REACCIONES ADVERSAS DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Una RAM (Reacción Adversa a Medicamento) es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento para la modificación de una función fisiológica.^{1,2}

Las reacciones adversas pueden ser clasificadas por la intensidad de la manifestación clínica en:

- a) Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.
- b) Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (lo que pudiera provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
- c) Severas. Interfiere con las actividades habituales (lo que pudiera provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante de la reacción o sospecha de reacción. ^{1,2}

Con base en el desenlace de las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la gravedad de la manifestación clínica en:

- a) Graves (serias). Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que causan la muerte de paciente, ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan, hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa, son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

- b) No Graves. A los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad especificados anteriormente. ¹

Las reacciones adversas también se clasifican de acuerdo a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

- a) Cierta. Consiste en una manifestación que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente. Es la probabilidad más alta para asociar el evento al medicamento.
- b) Probable. Consiste en manifestación que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento sospechoso se obtiene una respuesta clínica razonable.
- c) Posible. Consiste en manifestación que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.
- d) Dudosa. Consiste en manifestación que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

- e) Condicional-Inclasificable. Consiste en una manifestación que no puede ser evaluada adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
- f) No evaluable-Inclasificable. Consiste en un reporte de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado. ¹

Existen diferentes algoritmos para evaluar la causalidad de las RAM, los cuales se basan en un conjunto de preguntas que al final asocian el grado de probabilidad de que el medicamento haya sido el causante de la RAM. Entre los más comunes están el de Naranjo que data desde 1981, el cual consiste en contestar 10 preguntas con los términos sí, no, no se sabe, y al final se asigna una puntuación que proporciona el grado causalidad de la RAM (Ver anexo 5), así mismo este algoritmo es recomendado por la OMS (Organización Mundial de la Salud). Entre otros algoritmos se encuentra también el de Karch y Lasagna.³

Existe otra clasificación la cual se pretende que sea utilizada a nivel mundial, que se basa en catalogar las RAM por órganos y sistemas afectados, al hacer uso de la terminología MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) por sus siglas en inglés, este diccionario de terminología médica normalizado que tiene como finalidad homologar los términos para generalizar las RAM con el fin de facilitar y homologar la notificación de RAM y hacer la difusión a los demás países.⁴

Rawlings y Thompson categorizan a las RAM en seis tipos:

- a) Tipo A. Pueden afectar a cualquier persona con dosis y exposición suficiente, pueden ser predecibles a partir de las propiedades farmacológicas del fármaco y son más comunes que las tipo B (85-90% de todas las RAM).

b) Tipo B. No son dosis dependiente, son reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos que se presentan en una pequeña población susceptible, se pueden dar por efectos de intolerancia (se presentan reacciones tóxicas a dosis bajas e inclusive infra terapéuticas) idiosincrasia (ineficacia terapéutica), o reacciones inmunológicas (estas tienen que ver con la biotransformación de los fármacos, ya que los metabolitos reactivos se comportan como haptenos capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria celular o humoral, culminando en reacciones de hipersensibilidad) ver figura. 1.

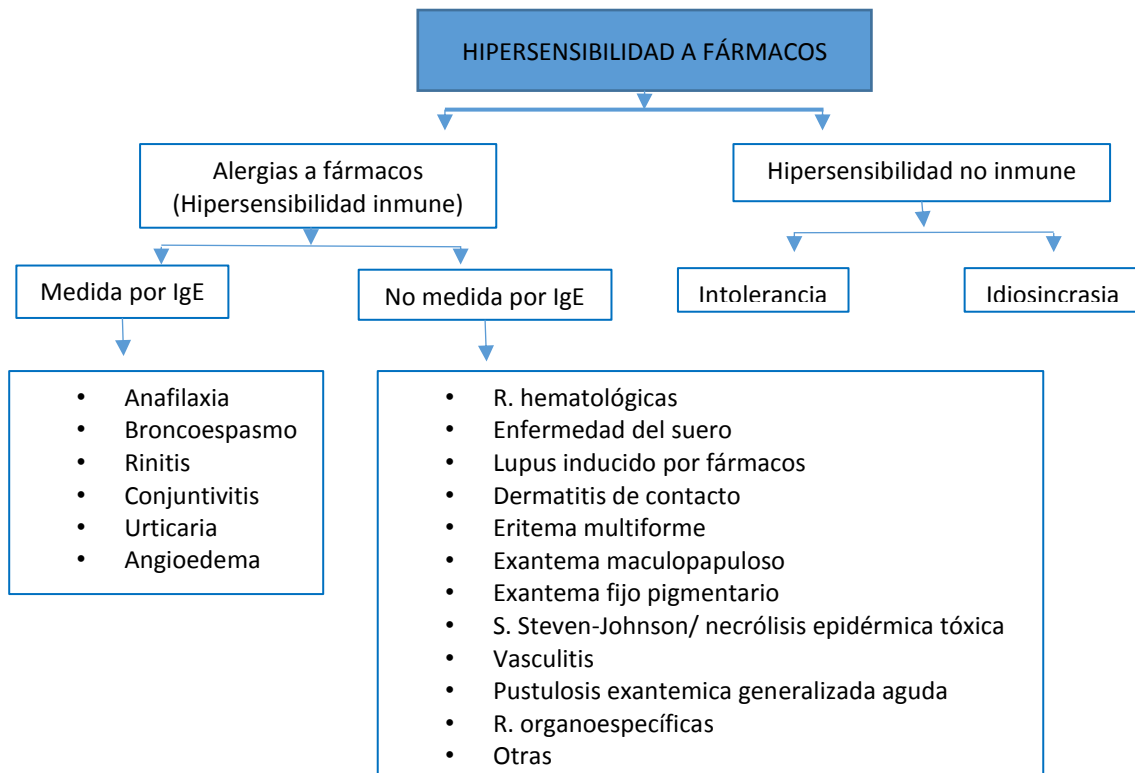


Figura 1. RAM de Tipo B de acuerdo a la clasificación de Rawlings y Thompson.

c) Tipo C: resultan de la administración crónica de un medicamento por tiempo prolongado, un ejemplo es la causa de hepatotoxicidad por el uso de acetaminofén.

- d) Tipo D: aparecen tardíamente luego del uso del medicamento como por ejemplo cáncer o malformaciones congénitas.
- e) Tipo E: aparecen al suspender un fármaco, especialmente si se hace de manera abrupta, por ejemplo cuando se deja de tomar anticonvulsivantes a un persona con epilepsia.
- f) Tipo F: asocian con interacciones farmacológicas, son dosis dependientes, presentan una incidencia alta y se manifiestan como una falla (inesperada) de la farmacoterapia.^{5,6}

3.2 FARMACOVIGILANCIA

3.2.1. DEFINICIÓN Y ESTRUCTURA EN MÉXICO

La farmacovigilancia es la 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.¹

Debido a los diversos acontecimientos suscitados a los largo de la historia entre ellos el fallecimiento de 107 personas en EU por la ingesta de dietilenglicol como excipiente del elixir de sulfanilamida; así como los casos de anemia aplásica provocada por el uso del cloranfenicol⁷, las malformaciones congénitas producidas por la talidomida entre los años 1957-1966⁸, etc.; en 1978 se establece en Upsalla Suecia, The Uppsalla Monitoring Centre (centro colaborador de la OMS) que tiene como fin asignar el reconocimiento temprano de señales que indiquen RAM de gravedad de algún medicamento, evaluar los peligros, investigar los mecanismos de acción para cerciorar la seguridad y eficacia de los medicamentos, y del cual México es miembro desde del año 1999.^{9, 10}

La farmacovigilancia en México, se realiza a través del PPFV (Programa Permanente de Farmacovigilancia) el cual tiene la finalidad de conocer el perfil de seguridad y detectar oportunamente problemas potenciales relacionados con el uso de los medicamentos en el territorio nacional.¹

Como parte del monitoreo de RAM, en el año 2001, se creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), la cual forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) dentro de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y tiene como finalidad recibir información de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, forma parte de los integrantes de la farmacovigilancia en el país, así como la evaluación, el análisis y la retroalimentación de la información.⁽¹¹⁾

Como parte de PPFV, participa el CNFV, los centros estatales e institucionales, las unidades de farmacovigilancia hospitalaria del sistema nacional de salud, la industria químico farmacéutica, los centros de investigación clínica, terceros autorizados especializados en farmacovigilancia, farmacias, almacenes de depósito y distribución de medicamentos para uso humano; así como los profesionales de la salud, los pacientes y/o consumidores, ver figura 2. ^{1,11}

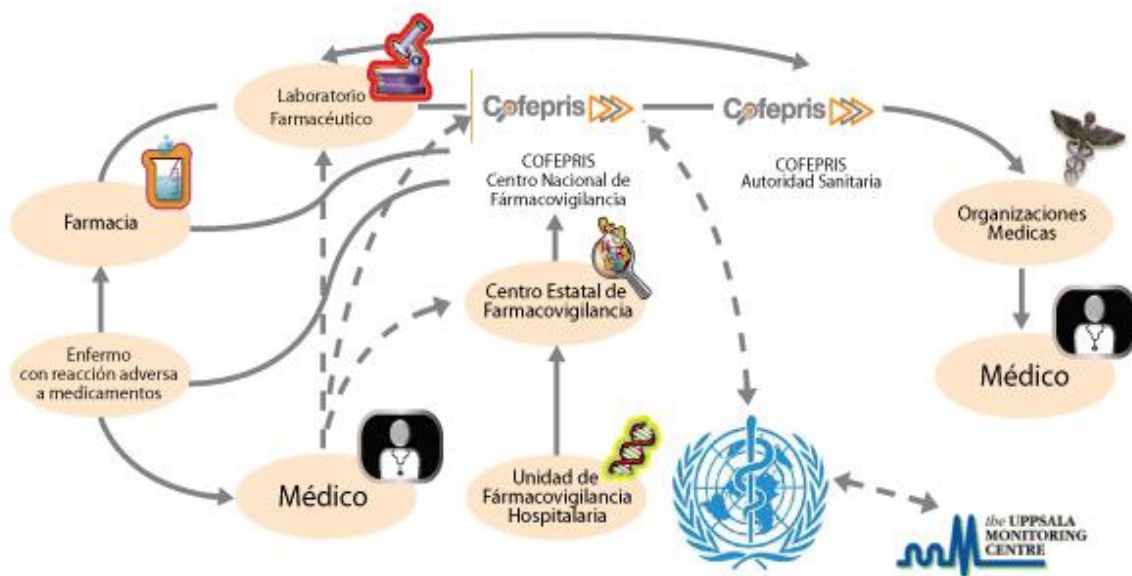


Figura 2. Flujograma de la información en el proceso de la farmacovigilancia

En México con la información del CNFV y los centros estatales, ha permitido realizar comunicados relacionados con el uso de medicamentos como Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), errores de prescripción de medicamentos,

interacciones farmacológicas, modificaciones en la forma de prescribir, etc., con el objetivo de proteger a la población mexicana contra riesgos en la salud, provocada por el uso de los medicamentos. ¹¹

A pesar que existe el CNFV así como una regulación que obliga a que las RAM sean notificadas, se esperaría que en los informes emitidos por los médicos en la práctica clínica, presentaran los reportes de RAM, sin embargo estos son escasos. Un estudio realizado en dos hospitales elegidos al azar, se aplicó un cuestionario validado basado en la escala de Likert que consiste de 24 preguntas a 558 médicos que habían ejercido como clínicos en la Ciudad de México durante más de un año. Las respuestas del cuestionario estaban enfocadas a la importancia de contar con un sistema de farmacovigilancia, a pesar de ello, casi tres cuartas partes de los encuestados no sabían cómo informar de una RAM y dos quintos no deseaban hacerlo, tres cuartas partes expresaron que las instituciones sobre la elaboración de informes debería comenzar durante la carrera de medicina y que la elaboración de reportes debería incluirse en la educación médica, y que es necesario establecer protocolos que aseguren que los lineamientos para notificar las RAM sean fáciles de seguir. ¹²

3.3. DATOS ESTADÍSTICOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS A NIVEL MUNDIAL E IMPACTO EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

Los niños son una población susceptible con un alto riesgo a presentar RAM. Uno de los principales factores es debido a su inmadurez fisiológica, principalmente en el primer año de vida, lo que lleva a una modificación en los efectos farmacológicos al momento de administrar un medicamento. ^{13, 14}

Otro factor por el cual un paciente pediátrico es vulnerable, es debido a que al momento de la prescripción la mayoría de las presentaciones farmacéuticas existentes en el mercado están diseñadas para la población adulta, por tal motivo el personal de salud se basa solo en la base empírica como si fuera un adulto pequeño; sin considerar que existen diferencias en sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas en comparación con la de los adultos. ¹⁴

En 1998 en un meta-análisis de 33 estudios en EU (1966 y 1996) se estimó que las RAM constituyen el 15% de los ingresos hospitalarios, de las cuales 6.7%, fueron consideradas como graves, con una incidencia de niños hospitalizados entre 3.1 y 6.2 %. ^{15,16}

En 1994 las RAM fueron la cuarta y quinta causa de muerte en EUA, el costo asociado a una RAM en gastos hospitalarios representó de 1.5 a 4 billones por año en este mismo país. ¹⁵

Durante los años 2000 y 2001 en el hospital pediátrico del Centro Hospitalario Pereira, fueron reportados 70 eventos adversos a 69 medicamentos, en niños en dos servicios de hospitalización, lo cual representó el 0.8% del total de los egresos en la clínica en el mismo periodo. ¹⁶

En una revisión sistemática realizada en 19 bases de datos (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, etc.), fueron considerados un total de 102 estudios de cohorte, observacionales, prospectivos y retrospectivos, que estimaran la incidencia de RAM en niños hospitalizados. La incidencia de RAM en la población que ingreso a los hospitales se presentó en un rango de 0.4 – 10.3 %, los principales medicamentos asociados a las RAM fueron antibióticos y antiepilépticos, mientras que en pacientes ambulatorios los fármacos relacionados a las RAM fueron los antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos. ¹⁷

En una unidad de estudios intensivos pediátricos en Uruguay entre mayo y junio del 2009, se determinó la frecuencia de RAM en niños hospitalizados. En este periodo un total de 123 niños fueron hospitalizados de los cuales 23 presentaron al menos una RAM. El total de RAM identificadas fueron 45, la edad media de la población fue 34 meses y 14 eran varones. La frecuencia de RAM fue 36.6% y se identificó un total de 1.9 reacciones por niño. La incidencia de RAM por 100 niños día fue de 10.4. Un total de 66 medicamentos estuvieron implicados, al ser los antiepilépticos y diuréticos los más frecuentes. El 61% de las RAM fueron prevenibles, 12 fueron graves y solo un paciente falleció a causa de la RAM. ¹⁸

Las RAM en los pacientes pediátricos constituyen un problema de salud muy frecuente que desafortunadamente en nuestro país no existen muchos estudios que reflejen la necesidad de elaborar estrategias y hacer más evidente un plan de prevención para disminuir la frecuencia de RAM y la gravedad que estas implican.

3.4. EPILEPSIA.

3.4.1. DEFINICION Y CLASIFICACIÓN

La epilepsia se define como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes debido a una descarga excesiva de las neuronas asociada a diversas manifestaciones y puede dividirse en sintomática, idiopática criptogénica, de acuerdo a la clasificación propuesta por la ILAE (International League Against Epilepsy).^{19, 20}

La epilepsia sintomática se caracteriza cuando las convulsiones aparecen asociadas a lesiones estructurales del cerebro, por ejemplo epilepsia del lóbulo frontal, lóbulo temporal. La epilepsia idiopática se da cuando las convulsiones son el único síntoma de una enfermedad hereditaria o genética mientras que en la criptogénica la etimología es desconocida.²⁰

Las crisis epilépticas pueden adoptar diferentes formas clínicas que presentan variaciones de una paciente a otro dependiendo el tejido cortical en el que la carga se produce y al que se propaga. El paciente puede perder la conciencia de su entorno y sufrir alteraciones en su comportamiento, las crisis suelen comenzar de forma brusca y cesar de manera espontánea, pueden ser de corta duración y pueden ir seguidos de periodos de somnolencia y confusión.²¹

Dado que no existe un consenso sobre el método de clasificación de la epilepsia, el International Seizure Classification (ISC) clasifica las crisis convulsivas en función de la etiología subyacente en crisis parciales que se originan en áreas corticales, localizadas principalmente en los lóbulos temporales y crisis generalizadas que resultan de descargas iniciales sincrónicas en ambos hemisferios, los pacientes que sufren estas crisis pierden instantáneamente la conciencia, por lo que no existen signos premonitores.

Las crisis parciales a su vez se subdividen en crisis parciales simples, complejas y parciales con generalización secundaria.

- a) Crisis parciales simples. Son crisis en las cuales se conserva plena conciencia, son intensas y de poca duración; se manifiestan por la aparición de signos motores focalizados como enrojecimiento de cara, sudor y vómito, visión de luces de centellas, vértigos y dolores.
- b) Crisis parciales complejas. Pueden ser acompañadas por alteraciones de conciencia y comenzar por una crisis parcial simple e ir progresando, y con frecuencia se asocia con trastornos de comportamiento manipular objetos, actuar de manera confusa, hacer muecas o movimientos de masticación.
- c) Crisis parciales con generalización secundaria. Son crisis parciales que durante la descarga se extiende a los dos hemisferios, habitualmente van seguidas de una crisis generalizada tónico-clónica. La descarga puede propagarse tan rápido que no aparezca ninguna manifestación del comienzo de la crisis.

Las crisis generalizadas pueden dividirse a su vez en crisis generalizadas tónico clónicas, epilepsia-ausencia, crisis mioclónicas, crisis atónicas y crisis tónicas.

- a) Crisis generalizadas tónico-clónicas. En este tipo de crisis la fase clónica inicial está marcada por una rigidez y es habitual que el paciente grite al espirar aire de los pulmones, después se producen apneas, frecuentemente acompañado de cianosis, en este caso el paciente puede llegar a morderse la lengua así como caer al suelo y sufrir movimientos clónicos que suelen afectar las cuatro extremidades seguido de una relajación muscular. El tiempo de duración es menos de dos minutos y van seguidos de un periodo de somnolencia y por un estado de confusión.⁽²¹⁾
- b) Epilepsia-ausencias. Las ausencias suelen presentarse exclusivamente en la infancia y al comienzo de la adolescencia. Los pacientes se quedan pálidos y con la mirada fija, puede ir acompañado de movimiento de párpados, movimientos de deglución y de hipotonía de la cabeza, la ausencia dura unos cuantos segundos que puede pasar desapercibido.

Estas ausencias pueden caracterizarse en un electroencefalograma que se caracteriza por un punto-onda generalizada.

- c) Crisis mioclónicas. Se caracterizan por movimientos involuntarios repentinos y de corta duración que pueden afectar a todo o solo a una parte del cuerpo. Suelen presentarse principalmente en la infancia por mioclonias y por un retraso mental.
- d) Crisis tónicas y atónicas. Se presentan en menos del 1% de las crisis epilépticas, se manifiestan de forma temprana en la infancia como un síndrome de Lennox-Gastaut. Las crisis atónicas se caracterizan por una pérdida del tono de los músculos posturales por lo que el paciente cae al suelo, pero no sufre movimientos convulsivos y la recuperación es rápida, mientras que en las crisis tónicas hay un aumento repentino del tono muscular lo que provoca la rigidez y a menudo la caída del paciente hacia atrás.²¹

3.4.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA E IMPACTO EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

En la actualidad, unos 50 millones de personas de todo el mundo padecen epilepsia. La proporción estimada de la población en general con epilepsia oscila entre 4 y 10 por cada 1000 personas.²

En México la prevalencia de epilepsia se estima que va entre 10.8 a 20 por cada 1000 habitantes, lo que resulta que casi 2 millones de personas padecen epilepsia.

²¹ El inicio de la epilepsia es frecuente en etapas tempranas, ya que el 75% de los pacientes con epilepsia son menores de 15 años. Informes reportan que entre un 60 y 80 % de las personas que sufren epilepsia no son diagnosticadas o no reciben tratamiento, esto por el costo o por las reacciones adversas.²³ La epilepsia es un padecimiento que solicita más consultas en los servicios de neurología en los sectores de salud especializados.²²

Del 70 al 80 % de las consultas en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) son por epilepsia y cada día se atienden alrededor de 40 nuevos pacientes con este padecimiento (datos obtenidos del archivo clínicos del INP). En el hospital general

de zona No.47 del IMMS, se reportó que el 13% de la consulta externa de pediatría presenta esta enfermedad. ²⁴

Un estudio realizado en población mexicana determinó que la edad en la cual se presenta la primera crisis epiléptica fue en los primeros cinco años de vida, al ser la epilepsia sintomática la más frecuente (60-70%). Las crisis generalizadas predominaron con relación a las crisis parciales. ⁽²⁵⁾

En el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2012, se describieron las características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con epilepsia parcial. Fueron identificados 149 pacientes epilépticos del cual el 80.9 % presentó crisis parciales. La población que predominó fue el género masculino (52%) y de etiología sintomática (52%), con hipoxia y pre-término como antecedente clínico; de esta población el 59.9% presentó desarrollo psicomotor anormal; predominó la monoterapia y el ácido valproico fue el fármaco más utilizado. ²⁶

3.4.3. PRINCIPALES FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS UTILIZADOS

El tratamiento farmacológico de los pacientes pediátricos se puede clasificar en aquellos que toman solo un fármaco (50-60%) y los que toman 2 o más fármacos (40-60%). De un 30-40% a pesar de estar en politerapia no logran el control de las crisis. ^{24,25}

Las benzodiazepinas son el medicamento de primera elección en el tratamiento inicial para el control de las crisis en fase ictal, estos pueden ser el lorazepam o diazepam por vía intravenosa y en caso de no contar con ellos el diazepam vía rectal o midazolam por vía intramuscular, sin embargo la principal reacción adversa de las benzodiazepinas es la depresión respiratoria la cual se presenta con menor frecuencia en niños que en personas adultas. ^{27, 28}

Los medicamentos en fase secundaria son fenitoína también conocida como difenilhidantoína, fenobarbital, ácido valproico y levetiracetam por vía intravenosa sin embargo se recomienda que este tratamiento sea continuado por personal calificado en un hospital de segundo o tercer nivel de atención. ²⁷

El inicio de tratamiento antiepiléptico es recomendado en aquellos pacientes que presenten los siguientes factores de riesgo: pacientes con lesión cerebral previa, crisis convulsivas focales (parciales), crisis convulsiva durante el sueño, historia familiar con epilepsia, examen neurológico anormal, retraso psicomotor, electroencefalograma anormal, o anomalías en el estudio de imagen. ²⁹

Para las crisis generalizadas se utiliza cualquiera de los siguientes antiepilépticos: valproato de magnesio, levetiracetam, lamotrigina, topiramato y fenitoína, mientras que para las crisis focales se recomienda levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, carbamazepina, topiramato, valproato de magnesio, fenitoína y fenobarbital. ²⁹

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en el año 2002, se determinó que los fármacos antiepilépticos (FAE) más utilizados fueron el ácido valproico (AVP) en un esquema de monoterapia; así como carbamazepina (CBZ) y difenilhidantoína (DFH), en un esquema de biterapia con AVP. ²⁵

En otro estudio realizado en el INP en los periodos de enero del 2010 a diciembre del 2012, se comprobó que el tratamiento farmacológico de mayor frecuencia fue el AVP en un esquema de monoterapia; así como biterapia con levetiracetam (LEV), vigabatrina (VGB) y oxcarbazepina (OXZ), además de OXZ con topiramato (TOP). ²⁶

A continuación se muestran las principales RAM clasificadas por órgano y sistema presentadas por los principales FAE utilizados en la población pediátrica.

3.4.3.1 PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

3.4.3.1.1. Ácido valproico (AVP)

- a) Cardiovasculares: dolor torácico, hipertensión, palpitaciones, edema periférico, taquicardia.
- b) Sistema Nervioso Central: estado soporoso, somnolencia, irritabilidad, confusión, inquietud, nerviosismo, hiperactividad, malestar general,

cefalea, ataxia, mareo, sueños anormales, amnesia, ansiedad, coordinación anormal, depresión, trastornos de la personalidad, encefalopatía.

- c) Dermatológicas alopecia, eritema multiforme, equimosis, xerodermia, petequias, prurito, exantema.
- d) Endócrinas y metabólicas: hiperamonemia, alteración de la oxidación de ácidos grasos, deficiencia de carnitina, ganancia ponderal, amenorrea, dismenorrea.
- e) Gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, dispepsia, constipación, dolor abdominal, anorexia, hiperexia, eructos, flatulencia, hematemesis, pancreatitis, disgeusia.
- f) Genitourinarias: poliaquiuria, incontinencia urinaria, vaginitis.
- g) Hematológicas: trombocitopenia (el riesgo aumenta de forma significativa con niveles séricos ≥ 110 mg/ml (mujeres) o ≥ 135 mg/ml (hombres), prolongación del tiempo de sangrado.
- h) Hepáticas: insuficiencia hepática.
- i) Locales: IV: dolor y reacción local en el sitio de inyección.
- j) Neuromusculares y esqueléticas: temblor, astenia, cojera anormal, artralgias, dorsalgia, hipertonía, calambres en piernas, mialgias, miastenia, parestesias, fasciculaciones.
- k) Oculares: diplopía, visión borrosa, nistagmos.
Óticas: sordera, otitis media, tinitus.
- l) Respiratorias: aumento de la tos, disnea, epistaxis, faringitis, neumonía, sinusitis.

3.4.3.1.2. Fenitoína o Difenilhidantoína (DFH)

- a) Cardiovasculares: edema, insuficiencia cardiaca congestiva, síncope, arritmias, bloqueo cardiaco.
- b) Sistema Nervioso Central: sedación, mareo, estado soporoso, fatiga, habla balbuceante, ataxia, confusión.
- c) Dermatológicas: exantema, síndrome de Stevens-Johnson necrólisis, epidérmica tóxica, fotosensibilidad, prurito.

- d) Endócrina y metabólicas: secreción inadecuada (SIADH), hiponatremia.
- e) Gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómito, cólico, pancreatitis, xerostomía.
- f) Genitourinarias: retención urinaria.
- g) Hematológicas: neutropenia (puede ser transitoria), anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia.
- h) Oculares: nistagmo, diplopía, visión borrosa.
- i) Diversas: reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (raras) dichas reacciones pueden incluir vasculitis, linfadenopatía, fiebre exantema, síntomas similares a linfomas, artralgias, eosinofilia, leucopenia, elevación de enzimas hepáticas, hepatoesplenomegalia.

3.4.3.1.3. Levetiracetam (LEV)

- a) Las reacciones adversas referidas con mayor frecuencia en estudios clínicos pediátricos fueron somnolencia, lesión accidental, hostilidad, nerviosismo y astenia; a menos que se indique lo contrario, el porcentaje de incidencia proviene de estudios pediátricos; en adultos, astenia, somnolencia, mareo y dificultad para la coordinación ocurriendo con mayor frecuencia durante las cuatro semanas de tratamiento (pero pueden presentarse en cualquier momento de la terapéutica).
- b) Cardiovasculares: edema facial.
- c) Sistema Nervioso Central: síntomas conductuales (agitación, agresión, ira, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, hipercinesia, irritabilidad, nerviosismo, neurosis y trastorno de personalidad, incidencia: adultos 13%, niños 38%); somnolencia (adultos: 15%; niños 23%); cefalea (adultos: 14%); hostilidad (adultos: 2%; niños: 12%); nerviosismo, (adultos: 4%; niños: 10%); mareo (adulto: 9%; niños 7%); trastorno de personalidad (8%) dolor (adultos; 7%; niños: (6%); labilidad emocional(adultos; (2%) niños 6%); depresión (adultos: 4%; niños; 3%); ataxia (adultos 3%); amnesia (adultos; 2%); ansiedad (adultos: 2%);

- confusión (2%); síntomas psicóticos adultos (0.7%).
- d) Dermatológicas: equimosis, prurito, exantema y cambio de coloración en la piel.
 - e) Gastrointestinales: vómito, anorexia (adultos; 3% niños 13%), diarrea.
 - f) Gastroenteritis, constipación, deshidratación.
 - g) Hematológicas: leucopenia.
 - h) Neuromusculares y esqueléticas: astenia, (adultos; 15%, niños 9%), dolor en el cuello, parestesias: (adultos 2%), ambliopía.
 - i) Óticas: otalgia (2%).
 - j) Renales: albuminuria (4%), anormalidades urinarias (2%).
 - k) Respiratorias: rinitis (adultos; 4%; niños 13%), tos (adultos; 2%; niños 11%), faringitis (adultos: 6%; niños 10%, asma (2%), sinusitis (adultos 2%).
 - l) Diversas: lesiones accidentales (niños; 17%); infección (adultos: 13 %; niños 2%)
 - m) Síntomas semejantes a gripe; intento suicida, ideación suicida (raros).³⁰

3.4.3.1.4. Carbamazepina (CBZ)

- a) Cardiovasculares: edema, insuficiencia cardiaca congestiva, síncope, arritmias, bloqueo cardiaco.
- b) Sistema Nervioso Central: sedación, mareo, estado soporoso, fatiga, habla balbuceante, ataxia, confusión.
- c) Dermatológicas: exantema, síndrome de Stevens-Johnson necrólisis, epidérmica tóxica, fotosensibilidad prurito.
- d) Endócrina y metabólicas: secreción inadecuada (SIADH), hiponatremia.
- e) Gastrointestinales: náusea, diarrea, vómito, cólico, pancreatitis, xerostomía,
- f) Genitourinarias: retención urinaria.
- g) Hematológicas: neutropenia (puede ser transitoria), anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia.
- h) Oculares: nistagmo, diplopía, visión borrosa.
- i) Diversas: reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (raras)

dichas reacciones pueden incluir vasculitis, linfadenopatía, fiebre, fiebre exantema, síntomas similares a linfomas, artralgias, eosinofilia, leucopenia, elevación de enzimas hepáticas, hepatoesplenomegalia.

3.4.3.1.5. Topiramato (TPM)

- a) Sistema Nervioso Central: ataxia, dificultad para concentrarse, mareo, dificultad con la memoria, fatiga nerviosismo, somnolencia, lentitud psicomotora, problemas de habla o lenguaje, confusión depresión, ansiedad, problemas cognoscitivos, fiebre irritabilidad y alteraciones del sueño (en niños). **Nota:** somnolencia y fatiga son los efectos adversos más frecuentes del SNC en niños.
- b) Dermatológicas: alopecia, exantema, prurito, acné.
- c) Endócrinas y metabólicas: pérdida ponderal: disminución de bicarbonato sérico, acidosis metabólica hiperclorémica (sin brecha aniónica).
- d) Gastrointestinales: anorexia, náusea y diarrea.
- e) Hematológicas: púrpura.
- f) Neuromusculares y esqueléticas: parestesias y temblor.
- g) Oculares: nistagmo, diplopía, visión anormal, síndrome ocular.
- h) Oticas: tinitus.
- i) Renales: nefrolitiasis.
- j) Respiratorias: epistaxis.
- h) Diversas: oligohidrosis (disminución de la sudoración) e hipertermia (el riesgo puede ser mayor en pacientes pediátricos).³¹

3.4.3.1.6. Oxcarbazepina (OXCB)

- a) Sistema Nervioso Central: cefalea, mareo, somnolencia (incidencia en niños, hasta el 34.8%), fatiga, ataxia o trastornos de la marcha (niños: hasta el 23.2%), temblor, insomnio, síntomas cognoscitivos (lentitud psicomotora, dificultad para concentrarse, problemas del habla o lenguaje), vértigo, ansiedad, nerviosismo, labilidad emocional.
- b) Dermatológicas: exantema, exantema maculopapular; raros: síndrome

de Stevens- Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica.

c) Endócrinas y metabólicas: hiponatremia. ^{32,33}

A pesar de que van surgiendo nuevos medicamentos para combatir y tratar las enfermedades, existe evidencia que están exentos de causar RAM la cuales pueden ser inclusive causa de discapacidad y en algunos países las RAM se encuentran dentro de las 10 principales causas de muerte. ³⁰

3.4.3.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Las Interacciones farmacológicas (IF) son fenómenos que ocurren cuando el efecto de un fármaco es modificado ya sea por la administración simultánea de otro fármaco, por un alimento, o alguna condición patológica o fisiológica del paciente, este tipo de interacciones puede causar una disminución o un aumento en efecto de uno o varios fármacos. ³⁴

Cuando se presentan interacciones medicamentosas, suelen presentarse interacciones de tipo farmacodinámicas o farmacocinéticas. ³⁵

- a) Interacciones farmacodinámicas. Son aquellas que causan que se produzcan cambios en las concentraciones plasmáticas del fármaco, se pueden presentar por un efecto de **sinergismo**, es decir, cuando dos fármacos presentan la misma actividad terapéutica y al ser administrados conjuntamente, los efectos suelen ser benéficos y aumentar así el efecto terapéutico ó causar efectos adversos como ejemplo cuando se administra un anticolinérgico y un antihipertensivo se incrementa el efecto anticolinérgico y puede causar un riesgo cerebral, o también puede presentarse el **antagonismo** que es cuando un fármaco se opone a que el otro fármaco lleve a cabo su actividad farmacológica, el cual puede darse

por un antagonismo por un receptor biológico, por la alteración en la respuesta de un receptor debido a un bloqueo o inducción enzimática. Como por ejemplo cuando se administra vitamina K y se administra un anticoagulante, este pierde su efecto. ³⁵

- b) Interacciones farmacocinéticas. Son aquellas modificaciones que alteran la farmacocinética del fármaco a nivel de absorción, distribución, metabolismo y excreción, causan que las concentraciones plasmáticas del fármaco se vean afectadas en un 80% por alguna inhibición o inducción enzimática y en un 20% por cambios en la biodisponibilidad ya sea por el metabolismo, actividad de la glicoproteína P o cambios en el pH. ³⁶

En la etapa de absorción un mecanismo muy común es cuando uno o más fármacos modifican el pH del sitio de absorción, lo que modifica el grado de ionización de los fármacos, lo que promueve o inhibe la absorción. Cuando la cantidad absorbida es limitada, esto puede llevar a que no se presenta el efecto terapéutico, sin embargo cuando esta se ve aumentada, se favorece la biodisponibilidad, lo que puede causar niveles tóxicos del fármaco, como ejemplo se tiene que cuando se administra la digoxina con antiácidos estos suelen disminuir su absorción y su biodisponibilidad. ³⁵

En la etapa de distribución las interacciones son debidas a la competencia por los sitios de unión no farmacológicamente activos de los fármacos, con fines de transporte, entre estos sitios se encuentran las lipoproteínas, la albúmina, eritrocitos, etc. En estos casos los fármacos que se ven más afectados son aquellos que presentan una unión a proteínas muy elevada, mayor al 90%, que presenten un elevado margen terapéutico y presentan un tiempo de vida media prolongada. Lo que puede aumentar la intensidad y duración del efecto lo que puede ser perjudicial para el paciente. ^{36,37}

Otro tipo de interacción que pueden presentar los FAE está asociado en el proceso de biotransformación, el cual está involucrado el grupo de enzimas llamadas

Citocromo P450 (CYP), estas son responsables del metabolismo de muchos fármacos. Hay 13 familias de CYP; la 1, 2 y 3 son las más importantes en el metabolismo de los fármacos, existen 22 subfamilias (A, B, C, etc.) y hay 60 isoformas específicas, las más importantes son: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. ³⁸

A continuación se describen algunas interacciones que pueden presentar los FAE en estudio con algunos fármacos utilizados en los pacientes pediátricos hospitalizados. ^{32,33}

Tabla 1. Interacciones farmacológicas de 5 fármacos antiepilépticos (FAE) así como los efectos y características de las interacciones.

FAE	Fármacos con los que interactúa y efecto que causa.	Características de la interacción.
ÁCIDO VALPROICO (AVP)	Meropenem: el uso concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas del AVP y disminuir su efecto	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inhibidor débil de CYP2C9
	Lamotrigina: el uso concomitante disminuye la vida media de lamotrigina, aumenta su toxicidad lo que causa fatiga, somnolencia, ataxia.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inhibidor de UGT2B7 ✓ Inductor menor del CYP1A2
	Cisplatino: el uso concomitante causa que los niveles plasmáticos de AVP disminuyan por lo que hay riesgo que incrementen las convulsiones.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Substrato de UGT1A4
	Oxcarbazepina: el uso concomitante disminuye las concentraciones plasmáticas del metabolito activo 10-monohidroxi de oxcarbazepina.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Depresión del SNC ✓ Hiperamonemia
	Topiramato: el uso concomitante puede causar disminución de las concentraciones plasmáticas de topiramato o del AVP, y aumenta el riesgo de presentar hiperamonemia, hiponatremia y encefalopatía.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hiponatremia
	Aspirina: el uso concomitante causa el aumento de las concentraciones de AVP libre	

FAE	Fármacos con los que interactúa y efecto que causa.	Características de la interacción.
ÁCIDO VALPROÍCO (AVP)	Carbamazepina: el uso concomitante causa toxicidad por la carbamazepina (ataxia, dolor de cabeza, nistagmo, vómito, apnea, convulsiones, coma) y/o causa disminución de la efectividad de AVP.	
	Fenitoína: el uso concomitante altera los niveles plasmáticos de fenitoína o de AVP.	
FENITOÍNA ó DIFENILHIDATOÍNA (DFH)	Carbamazepina: el uso concomitante puede causar disminución de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y/o carbamazepina.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sustrato de CYP2C8 ✓ Depresión del SNC ✓ Sustrato de CYP2C9 ✓ Sustrato de CYP2C19 ✓ Inhibidor débil de CYP2C9 ✓ Inductor de CYP1A2 ✓ Inductor de CYP2B6 ✓ Inductor menor de CYP2C9 ✓ Inductor de CYP3A4 ✓ Inductor de UGT1A1 ✓ Inductor de UGT1A4 ✓ Inductor de UGT2B4
	Ifosfamida: el uso concomitante puede resultar en el incremento del efecto neurotóxico y nefrotóxico.	
	Sulfametoxazol: su uso concomitante puede disminuir el efecto de la fenitoína.	
	Risperidona: el uso concomitante puede reducir las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de risperidona 9-hidroxisperidona.	
	Acetaminofen: su uso concomitante puede causar en la disminución de la efectividad de acetaminofén y aumento de riesgo de hepatotoxicidad.	
	Trimetoprima: su uso concomitante causa el aumento de riesgo de toxicidad de fenitoína.	
	Oxcarbazepina: su uso concomitante causa el aumento de riesgo de toxicidad de fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo y temblor).	
	Ciprofloxacino: el uso concomitante puede causar el aumento o la disminución de las concentraciones séricas de fenitoína.	

FAE	Fármacos con los que interactúa y efecto que causa.	Características de la interacción.
FENITOÍNA ó DIFENILHIDATOÍNA (DFH)	Topiramato: su uso concomitante causa la alteración de las concentraciones de fenitoína o topiramato.	
	Ácido valproico: su uso concomitante altera las concentraciones plasmáticas de fenitoína o AVP.	
	Metronidazol: el uso concomitante puede aumentar el riesgo de toxicidad de fenitoína o disminuir las concentraciones plasmáticas de metronidazol.	
	Hidrocortisona: su uso concomitante causa la disminución de la efectividad de la hidrocortisona.	
	Lamotrigina: su uso concomitante causa la reducción de la eficacia de lamotrigina.	
	Omeprazol: su uso concomitante causa el riesgo de toxicidad de fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, temblor)	
	Vacuna de la influenza: su uso concomitante altera las concentraciones de fenitoína.	
	Aspirina: su uso concomitante disminuye las concentraciones de fenitoína.	
	Carbamazepina: el uso concomitante puede resultar síntomas de toxicidad por carbamazepina (nistagmo, ataxia, visión doble y mareos)	
	Diazepam: su uso concomitante causa depresión respiratoria, deterioro psicomotor.	
	Penicilina G: el uso concomitante puede alterar el control de las crisis.	
Fenitoína: el uso concomitante puede causar riesgo de depresión del SNC, deterioro psicomotor.		

FAE	Fármacos con los que interactúa y efecto que causa.	Características de la interacción.
LEVETIRACETAM (LEV)	Risperidona: el uso concomitante puede causar riesgo de depresión del SNC, deterioro psicomotor, alterar el control de las crisis.	
TOPIRAMATO (TPM)	<p>Fenobarbital: el uso concomitante disminuye las concentraciones séricas de topiramato.</p> <p>Carbamazepina: su uso concomitante puede producir disminución en las concentraciones de topiramato.</p> <p>Aspirina: su uso concomitante puede disminuir los niveles del topiramato, aumenta el riesgo de toxicidad del SNC, acidosis metabólica, aumenta la toxicidad del salicilato.</p> <p>Subsalicilato de Bismuto: su uso concomitante puede disminuir los niveles del topiramato, aumenta el riesgo de toxicidad del SNC, acidosis metabólica, aumenta la toxicidad del salicilato.</p> <p>Metformina: su uso concomitante aumenta el riesgo de acidosis metabólica y acidosis láctica.</p> <p>Hidrocortisona: su uso concomitante puede causar hipocalcemia, puede alterar el control de las crisis.</p> <p>Prednisona: el uso concomitante puede disminuir los niveles de prednisona, así como riesgo de hipocalcemia.</p> <p>Lamotrigina: su uso concomitante puede causar depresión del SNC y deterioro psicomotor.</p> <p>Oxcarbazepina: su uso concomitante puede causar depresión del SNC y deterioro psicomotor.</p> <p>Risperidona: su uso concomitante puede causar depresión del SNC y deterioro psicomotor, alterar el control de las crisis.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sustrato de CYP3A4 ✓ Inhibidor débil de CYP2C19 ✓ Inductor menor de CYP3A4 ✓ Depresión del SNC ✓ Hipocalcemia ✓ Acidosis metabólica ✓ Alcaliniza la orina

FAE	Fármacos con los que interactúa y efecto que causa.	Características de la interacción.
CARMABAZEPINA (CBZ)	Oxcarbazepina: el uso concomitante puede causar la disminución de las concentraciones plasmáticas de del metabolito 10-monohidroxi de oxcarbazepina.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Substrato de CYP1A2 ✓ Substrato de CYP2C8 ✓ Substrato de CYP3A4 ✓ Inductor menor de CYP1A2
	Risperidona: su uso concomitante causa la reducción de la exposición de la risperidona y 9-hidroxi-risperidona.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inductor menor de CYP2A6
	Paracetamol: su uso concomitante puede causar el aumento de riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inductor menor de CYP2B6
	Omeprazol: puede causar el riesgo de toxicidad de carbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inductor menor de CYP2C8
	Lamotrigina: el uso concomitante reduce la eficacia de lamotrigina y potencializa el riesgo de neurotoxicidad (nauseas, vértigo, nistagmo, ataxia)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inductor menor de CYP2C9 ✓ Inductor mayor de CYP3A4
	Fenobarbital: el uso concomitante puede causar pérdida de eficacia de la carbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inductor UGT1A1
	Vacuna de virus de influenza: su uso concomitante puede causar la disminución de las concentraciones séricas de carbamazepina.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inductor UGT1A4 ✓ Depresión del SNC ✓ Hiperamonemia ✓ Hiponatremia
	Metronidazol: su uso concomitante causa el incremento de las concentraciones séricas de carbamazepina y aumentar la toxicidad de esta.	
	Diclofenaco: el uso concomitante puede causar la disminución de la exposición de diclofenaco.	
	Cortisona: su uso concomitante puede resultar la disminución de la efectividad de la cortisona.	
	Cisplatino: su uso concomitante puede producir la disminución de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.	

FAE	Fármacos con los que interactúa y efecto que causa.	Características de la interacción.
OXCARBAZEPINA (OXCB)	Lamotrigina: el uso concomitante causa la reducción de las concentraciones de lamotrigina y posible pérdida de control de las convulsiones.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inhibidor moderado de CYP2C16 ✓ Inductor menor de CYP3A4 ✓ Depresor del SNC ✓ Hiponatremia
	Fenobarbital: su uso concomitante puede causar la disminución de la concentración del metabolito activo 10-monohidroxi de oxcarbazepina.	
	Hidrocortisona: su uso concomitante puede alterar el control de las crisis.	
	Penicilina G: su uso concomitante puede alterar el control de las crisis.	
	Prednisona: su uso concomitante puede disminuir las concentraciones de prednisona.	
	Risperidona: el uso concomitante puede causar depresión del SNC y psicomotor, alterar el control de las crisis.	

3.5. FARMACOGENÉTICA.

Recientemente hallazgos publicados muestran que existen RAM con base farmacogenética.³⁹ La farmacogenética es el estudio de como las variaciones en unos pocos genes con funciones conocidas producen modificaciones en la respuesta (eficacia y toxicidad) de los fármacos. Dichas variaciones genéticas se denomina polimorfismos cuando afectan a un porcentaje significativo de la población. Estas variaciones genéticas se encuentran en los genes que codifican transportadores, enzimas metabolizadoras ó receptores farmacológicos.⁴⁰

Las consecuencias de estos polimorfismos pueden tener consecuencias tanto en la efectividad como en la toxicidad de los medicamentos y también puede afectar su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico así como las reacciones de hipersensibilidad.⁴⁰

La farmacogenética es una herramienta importante en la farmacovigilancia para la comprensión de las RAM llamadas reacciones de idiosincrasia; clásicamente consideradas como no prevenibles, lo que permite comprender y prevenir algunas RAM. ⁴⁰

La presencia de RAM de tipo A debidas a FAE, se ha asociado a polimorfismos en genes codificadores para enzimas metabolizadoras de fármacos (EMF) y transportadores de fármacos. Se han reportado polimorfismos de la enzima CYP2C9 que es la responsable del 90% del metabolismo de la fenitoína, asociados a diferentes RAM especialmente de tipo neurológico, de las cuales se han descrito 3 variantes alélicas: CYP2C9*1(Arg144Ile359) considerada la variante silvestre, CYP2C9*2(Cys144Ile359) y CYP2C9*3(Arg144Leu359). La variante 2 solo metaboliza el 12% con respecto a la variante silvestre, mientras que la 3 solo presenta el 5%. La frecuencia de las variantes 2 y 3 en españoles es del 16 al 10% de la población, mientras que en poblaciones chinas; africo-americanas, población mestiza e indígena mexicana la frecuencia es menor. Este tipo de polimorfismos altera a la población, pues los convierte en metabolizadores lentos lo que puede causar síntomas como mareos, nistagmo, ataxia, sedación excesiva. ^{39,41}

La familia de glutatión S-transferasa (GST), también participa en el metabolismo de los FAE, pues es importante en la biotransformación de carbamazepina en los metabolitos 10,11-carbamazepina y los óxidos de areno e iminoquinonas. Un estudio realizado en japoneses encontró una asociación entre alelos nulo GSTM1 con la elevación de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa en pacientes tratados con CBZ, este descubrimiento relacionó la hepatotoxicidad inducida por CBZ, asimismo otro estudio realizado también en japoneses pero tratados con AVP, encontraron mayores niveles de α -glutamyltransferasa en los portadores de alelos nulos GSTM1, lo cual hizo concluir que el alelo nulo GSTM1 está asociado con el daño hepático causado por CBZ y AVP. ^{39, 42}

La enzima UGT participa en el metabolismo de los FAE carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato entre otros, por lo que se ha reportado que algunos polimorfismos en los genes que codifican para UGT influyen en la variabilidad de niveles plasmáticos de AVP en el alelo UGT1A3*5 y estudios más recientes relacionaron el polimorfismo UGT1A6 552A>C con la presencia de concentraciones elevadas de AVP, así como las RAM causadas por este fármaco como ataxia, daño hepático, alteraciones metabólicas, temblores, alucinaciones, pancreatitis y aumento de peso. ^{39,43}

Los FAE fenitoína, carbamazepina y ácido valproico son sustratos para el transportador ABCC2 que transporta la entrada de solutos y fármacos fuera de la célula. Un estudio en pacientes coreanos con tratamiento con AVP, determinó que el polimorfismo g.-1774delG de ABCC2 estaba asociado a la posibilidad de presentar mareos, dolores de cabeza, somnolencia, diplopía, disartria y temblor ^(39,44). Otro estudio demostró la asociación en pacientes coreanos entre el polimorfismo ABCC2 c.1249G>A y la presencia de RAM de tipo neurológico. ^{39,44}

La farmacogenética en algunos países desarrollados sirve de herramienta para poder medicar a la población de manera más personalizada; esto con el fin de poder evitar la presencia de RAM, sin embargo, en nuestro país está práctica aún no es considerada en la asignación de tratamiento, tal vez por el costo alto; además que se necesitaría preparar profesionales a nivel práctico y de investigación con las moléculas recientes, así como de una normatividad que regule la aplicación a esta práctica.

3.6. REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS EN POBLACIÓN PEDIATRICA.

En el estado de Hidalgo en el periodo comprendido de enero a diciembre del año 2002, se realizó un estudio en el hospital del niño DIF, con el fin de determinar los factores que predisponían la aparición de RAM al utilizar AVP. Fueron detectadas un total de 112 RAM. La frecuencia de RAM por aparato y sistemas fue de 32.1 %

de tipo hematológicas (10.7 % la trombocitopenia y leucopenia; 3.6 % anemia, neutropenia y hematemesis); 25 % de tipo dermatológicas (10.7 % alopecia, 7.2 % Eritema, 3.6 % dermatitis seborreica y rash); 10.7 % gastrointestinales (3.6 % náuseas, vómito y pérdida de peso), 10.7 % sistema nervioso central (7.2 % ataxia y 3.6 % somnolencia), 3.6% hepáticas (3.6 % hepatotoxicidad), 3.6 % cardiovasculares (3.6 % hipotensión) y 3.6 % respiratorias (3.6 % apnea). No se presentó diferencia significativa entre el género y presencia de RAM y la población más susceptible fue el grupo etario entre 0-8 años de edad. ⁴⁵

En el hospital infantil Federico Gómez México, se llevó a cabo un estudio piloto con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de la oxcarbazepina genérica intercambiable y original en niños (2-16 años) con epilepsia parcial. La molécula original fue administrada en 11 pacientes de los cuales 9 lograron el control de la crisis y 3 pacientes presentaron RAM consistentes en somnolencia; a otros 11 pacientes se le fue administrada la molécula genérica de los cuales 6 consiguieron controlar sus crisis y 4 presentaron RAM que fueron somnolencia, cefalea, mareo y temblor; el estudio piloto no mostró tendencia significativa debido al tamaño de muestra, sin embargo es de importancia recalcar que las variaciones en la biodisponibilidad puede originar problemas de eficacia y seguridad (aparición de RAM) las cuales pueden estar determinadas por los excipientes, tamaño de partícula y demás características físico-químicas entre las formas farmacéuticas genéricas y la de patente. ⁴⁶

Lorena Dos Santos y colaboradores determinaron en el periodo de 1993-2013 las RAM producidas por el uso de antiepilépticos notificadas al centro regional de farmacovigilancia de la universidad nacional de nordeste argentino. Fueron registradas un total de 5128 notificaciones de las cuales 132 fueron causadas por antiepilépticos que afectaron a un 53% al género masculino, 62% de las RAM, fueron de tipo A, relacionadas con la dosis. De acuerdo a la gravedad 12 % fueron graves, 36% moderas y 68 % leves. Según la causalidad 73 % fueron probables, 21 % definitivas y 6% posibles. Los órganos y sistemas afectados fueron 40% piel y anexos, SNC 32 %, digestivos 11 % y trastornos de visión un 4%. ⁴⁷

De los fármacos utilizados la carbamazepina presentó 43 notificaciones, fenobarbital 24, fenitoína 24, ácido valproico 15, clonazepam 14 y lamotrigina 7. De los fármacos en estudio la carbamazepina presentó 6 casos de RAM graves: Stevens Johnson (2 casos) y síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos (4 casos); mientras que los demás presentaron de 1 a 2 RAM graves. ⁴⁷

En Bogotá se realizó un estudio con el fin de caracterizar las RAM producidas por los medicamentos antiepilépticos durante el periodo comprendido entre enero del 2008 a diciembre del 2012. Se evaluaron un total de 173 reportes de RAM las cuales se presentaron en su mayoría en pacientes entre 0-9 años de edad, al afectar principalmente al género masculino. El fármaco que presentó mayor número de notificaciones fue la carbamazepina, (23.70 %), seguido por la fenitoína (23.12 %), clonazepam (18.50 %), ácido valproico (6.94), levetiracetam (4.62 %), oxcarbacepina (4.05 %), entre otros. Los sistemas más afectados fueron la piel y sus anexos cutáneos (24.30 %), nervioso central y periférico (20.60 %), gastrointestinales (7.40%), hepato-biliares (3.70%), respiratorias (2.10 %), metabólicas y nutricionales (2.10 %) entre otras; con respecto a la gravedad el 43 % de las RAM fueron moderadas, el 15% graves y un 16% resultaron ser leves; de acuerdo a su mecanismo las RAM tipo B fueron las más frecuentes. En cuanto a la causalidad el 83 % resultaron ser posibles. ⁴⁸

El ácido valproico es un fármaco de primera línea eficaz en el tratamiento de la epilepsia, dentro de las RAM más frecuentes se encuentran la somnolencia, fatiga y dolor de cabeza, sin embargo entro de las RAM graves que este fármaco puede presentar son: hepatotoxicidad y pancreatitis. ⁴⁹

El centro nacional de farmacovigilancia del ministerio de salud de Panamá, dio a conocer en un comunicado emitido el 23 de diciembre del 2014, una revisión de los informes de seguridad de casos individuales serios en la población pediátrica en VigiBase que es una base de datos de la OMS que contiene las notificaciones de RAM de más de 120 países que mantiene el observatorio de Uppsala en Suecia. ⁴⁹

Se produjeron 268 RAM causadas por el AVP reportadas en 25 países desde 1977 al año 2012. 156 decesos fueron causados por hepatotoxicidad, 31 muertes fueron causa de pancreatitis, 27 RAM estuvieron relacionados con desordenes respiratorios, 21 con trombocitopenia, 12 con desórdenes renales, 6, gastrointestinales, 4, hiperamonemia entre otras.

Los casos de hepatotoxicidad fueron más frecuentes en niños menores de 6 años, pero esta afectó a niños de todas las edades, la politerapia estuvo relacionada en 58% de los casos de muerte.

Finalmente se concluye que la hepatotoxicidad es un problema considerable que puede afectar a cualquier edad pero parece ser más riesgoso en niños menores de 6 años, y que por esta causa es recomendable que los profesionales de la salud tomen en cuenta esta información al momento de prescribir ácido valproico, se recomienda también dar seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes bajo tratamiento de AVP y sus sales en los pacientes pediátricos, ya que son una población vulnerable a la aparición de RAM, y que se debe monitorear la función hepática y pancreática en los pacientes que tenga tratamiento con este principio activo. ⁽⁴⁹⁾

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el INP, entre un 30% y un 50% de los pacientes con epilepsia se encuentran en tratamiento con uno o dos fármacos de los cuales los más utilizados son: ácido valproíco (AVP), carbamazepina (CBZ), oxcarbazepina (OXCB), difenilhidantoína (DFH), levetiracetam (LEV) y topiramato (TPM). Sin embargo, de acuerdo al tamaño de la muestra, calculado con base en las reacciones adversas hematológicas que son las de mayor prevalencia; hace falta realizar más estudios en una mayor población pediátrica y mexicana (n=110 a 200); para caracterizar de forma más precisa la frecuencia y el tipo de RAM que se presentan en la población epiléptica que asiste al INP; las cuales requieren ser monitoreadas y caracterizadas adecuadamente.

Por lo que es necesario obtener y analizar datos de las sospechas de reacciones adversas en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de epilepsia, al dar seguimiento durante su hospitalización.

5.- HIPÓTESIS

Si se administran medicamentos antiepilépticos como AVP, CBZ, OXCB, DFH, LEV ó TPM en mono o biterapia a pacientes pediátricos hospitalizados en el INP, entonces se presentarán reacciones adversas (RAM) reportadas previamente en la literatura, así como las inesperadas, que podrán ser clasificadas de forma significativa por su relación causal, severidad, gravedad así como órganos y sistemas afectados.

6.- OBJETIVOS

Caracterizar las reacciones adversas de los seis medicamentos antiepilépticos de mayor consumo en el INP (AVP, CBZ, OXCB, DFH, LEV y TPM), que son administrados en mono o biterapia, en pacientes hospitalizados con diagnóstico de epilepsia.

- ✎ Identificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos que se presentan en los pacientes hospitalizados en el INP con diagnóstico de epilepsia en mono o biterapia.
- ✎ Aplicar el algoritmo de Naranjo como herramienta metodológica para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento(s) la reacción adversa observada.
- ✎ Describir y dar seguimiento a las reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos administrados en mono o biterapia, las cuales son observadas durante la hospitalización de los pacientes con epilepsia.
- ✎ Determinar la frecuencia y tipo de reacciones adversas que se presentan durante el tiempo de estudio.
- ✎ Clasificar las RAM según la intensidad de la manifestación clínica de acuerdo a los criterios establecidos en la NOM-220-SSA1-2012.
- ✎ Clasificar las RAM por órganos y sistemas afectados por los medicamentos antiepilépticos para establecer los factores que predisponen a su aparición.

7.- MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. POBLACIÓN PEDIÁTRICA INCLUIDA EN EL ESTUDIO.

Para el reclutamiento de los pacientes se consideró lo siguiente:

7.1.1 Criterios de inclusión:

- ✎ Pacientes pediátricos hospitalizados en el INP, con diagnóstico de epilepsia (idiopática, criptogénica o sintomática) con tratamiento en mono o biterapia con los siguientes FAE: AVP, CBZ, OXCZ, DFH, LEV, TPM así como terapia concomitante (medicamentos no antiepilépticos).
- ✎ Hombres y mujeres con edades que van de 1 mes hasta 18 años.
- ✎ Paciente pediátrico que cuente con carta de consentimiento informado (Anexo 1), firmado por padre y madre o tutor, así como contar con la firma del asentimiento informado (Anexo 2), cuando se trate de pacientes mayores de 12 años (tomando en cuenta que sabe leer y escribir excepto cuando esté presente retraso global del neurodesarrollo).
- ✎ Paciente que cuente con expediente y documentos fuente completos (estudios de laboratorio y gabinete), que permitan el llenado del formato 1 (Anexo 3) de reacciones adversas diseñado para este estudio.

7.1.2. Criterios de exclusión:

- ✎ Pacientes con falla orgánica múltiple con manejo en área crítica y que requiera del uso de más de tres FAE, excepto Síndrome de Steven Johnson.
- ✎ Falta de cooperación e incumplimiento de cualquier tratamiento (antiepiléptico).

7.1.3. Criterios de eliminación:

- ✎ Paciente que esté participando en el estudio y que durante su estancia intrahospitalaria requiera un tercer FAE o le fue retirado el tratamiento con estos fármacos.

- Paciente o familiar que solicite su retiro voluntario del estudio.
- Paciente que fallezca durante la hospitalización y en cuyo caso se demuestre que el fallecimiento no tiene relación con el uso de FAE.

7.1.4. Cálculo del tamaño de muestra.

El tamaño de muestra para este estudio se realizó de acuerdo al siguiente modelo estadístico:

$$N \equiv \frac{\frac{Z_1^2(1-p_1)}{p_1} + \frac{1-p_2}{p_2}}{[\ln(1-e)]^2}$$

En donde:

N = Tamaño de muestra (número de casos) = 110

Z_1^2 = Valor de Z para el nivel de confianza de 95 = 1.96

p_1 = Prevalencia del evento en la población expuesta a un factor de riesgo por estudiar = 0.321

p_2 = Prevalencia del evento en la población no expuesta a un factor de riesgo por estudiar = 0.50

e = Precisión relativa = 0.25

Los valores de p_1 y p_2 fueron calculados a partir de los resultados obtenidos por Gómez Oliván y col., 2005, quienes reportaron la frecuencia y prevalencia de RAM en pacientes pediátricos de población mexicana con epilepsia y en tratamiento con AVP, esto debido a que dicho fármaco es el más utilizado para el tratamiento del paciente hospitalizado.

Para el cálculo se consideraron las RAM de tipo hematológicas que fueron la de mayor prevalencias y debido a que la literatura es escasa fue utilizado este artículo como referencia por estudiar población pediátrica epiléptica mexicana ⁴⁵. Con

estos datos, el tamaño de muestra calculado para esta investigación fue de 110 pacientes.

7.2. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

El estudio fue de cohorte, prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal, con un corte al egreso hospitalario.

7.3. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES.

Se realizaron visitas hospitalarias a los diferentes servicios de atención, con el fin de identificar a los pacientes con diagnóstico de epilepsia que estuvieran recibiendo mono o biterapia con los antiepilépticos en estudio. Una vez identificados los pacientes fueron invitados a participar en el estudio,

Se consideraron todos los pacientes que ingresaron al hospital a cualquier servicio de atención, desde marzo 2015 hasta septiembre del 2016 (se incluyeron los datos de estudio preliminar).

Los datos de los pacientes fueron recolectados en el formato 1, a partir de la historia clínica e información proporcionada por los profesionales de salud del servicio de Neurología tales como: edad, género, medicamentos prescritos, dosis, inició y término del tratamiento, el registro de la suspensión del medicamento en caso de que el médico tratante lo considerará necesario así como presencia de RAM.

7.4. DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO

Se realizaron visitas diarias durante la hospitalización y hasta el egreso con la finalidad de identificar las sospechas de RAM. A la par se revisaron los expedientes para poder detectar otras RAM reportadas con anterioridad, así como terapia concomitante.

Se evaluaron las sospechas de RAM durante la estancia hospitalaria cuando fue administrado uno o dos de los fármacos en estudio.

Para el caso de los estudios de laboratorio fueron registrados al ingreso y egreso hospitalario.

Una vez detectadas las RAM, se procedió al llenado del formato 2 (Anexo 4) de notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos, con el propósito de contar con la información y poder relacionar la presencia de RAM y los medicamentos antiepilépticos.

Las RAM fueron caracterizadas mediante la aplicación del algoritmo de Naranjo (Anexo 5). Se clasificaron por la intensidad de la manifestación clínica, su relación causal así como órganos y sistemas afectados.

La caracterización de las RAM manifestadas por los diferentes FAE en estudio, fueron corroboradas en las bases de datos Tuven Health Analytics Micromedex 2.0. y Athenahealth Company Epocrates, con el fin de poder corroborar si las RAM eran conocidas o no conocidas.

7.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS.

Toda la información colectada fue registrada en una base de datos mediante el diseño de una hoja de cálculo de Microsoft Excel® versión 2014. Se utilizó la estadística descriptiva para caracterizar a la población estudiada en: género, clasificación de acuerdo al paciente pediátrico según la OMS,⁵⁰ procedencia, el tipo de epilepsia, el tipo de terapia (mono o biterapia).

La presencia y ausencia de RAM se caracterizó de acuerdo al género y al tipo de población pediátrica.

Se realizó una prueba de X^2 para determinar la asociación entre el género y la edad y presenciar RAM con el programa estadístico SPSS Statics 22.

Se realizó una prueba de X^2 para determinar la asociación entre el género y la edad y presenciar RAM graves y no graves con el programa estadístico SPSS Statics 22.

Se determinaron las frecuencias de RAM asociadas a los FAE en estudio.

Se utilizó la estadística descriptiva al hacer uso de Microsoft Excel® versión 2014 para clasificar a las RAM de acuerdo a la causalidad, severidad, gravedad y órgano y sistemas afectados.

Se identificaron las RAM que fueron causadas por alguna interacción farmacológica.

8.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.

8.1.1. CLASIFICACIÓN POR GÉNERO.

En el estudio fueron reclutados un total de 161 pacientes. De esta población el 57% perteneció al género femenino y el 43 % al género masculino, ver figura 3.

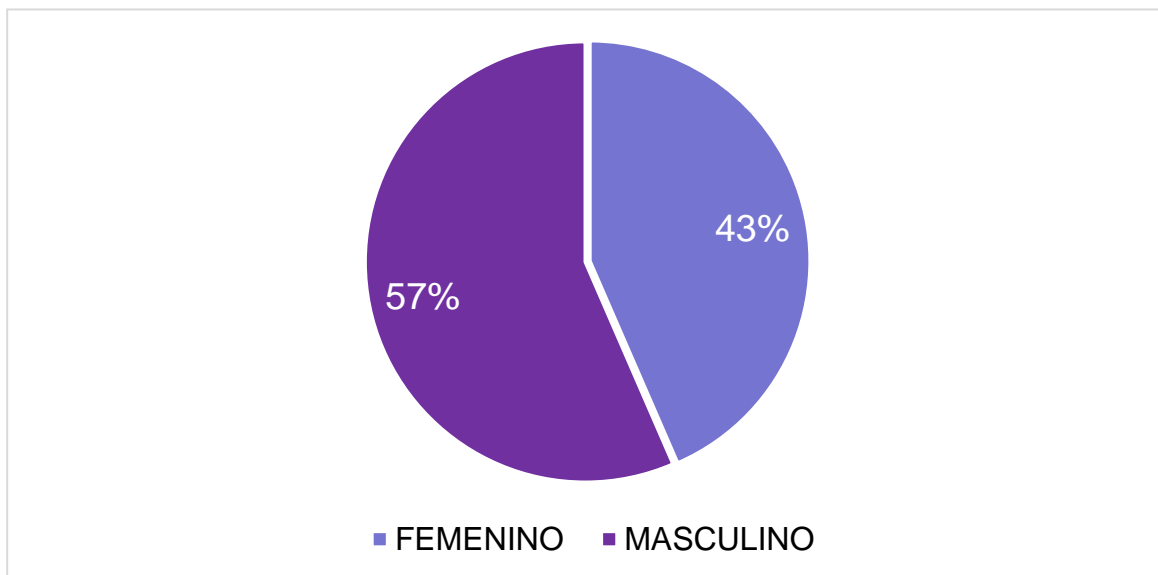


Figura 3. Caracterización de la población por género

8.1.2. CLASIFICACIÓN POR GRUPO DE EDAD.

La clasificación de la población pediátrica que presentó RAM se realizó de acuerdo a la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación del paciente pediátrico de acuerdo a la edad.⁵⁰

Neonato o recién nacido	0 - 28 días
Lactante/Niño de corta edad	1 mes – 2 años
Niño preescolar	2 años – 5 años
Niño escolar	6 años – 11 años
Adolescencia	12 años – 18 años

El 52% de la población representó a la población lactante, el 21% fueron preescolares, el 14% representó a los escolares y los adolescentes representaron un 13%, ver figura 4.

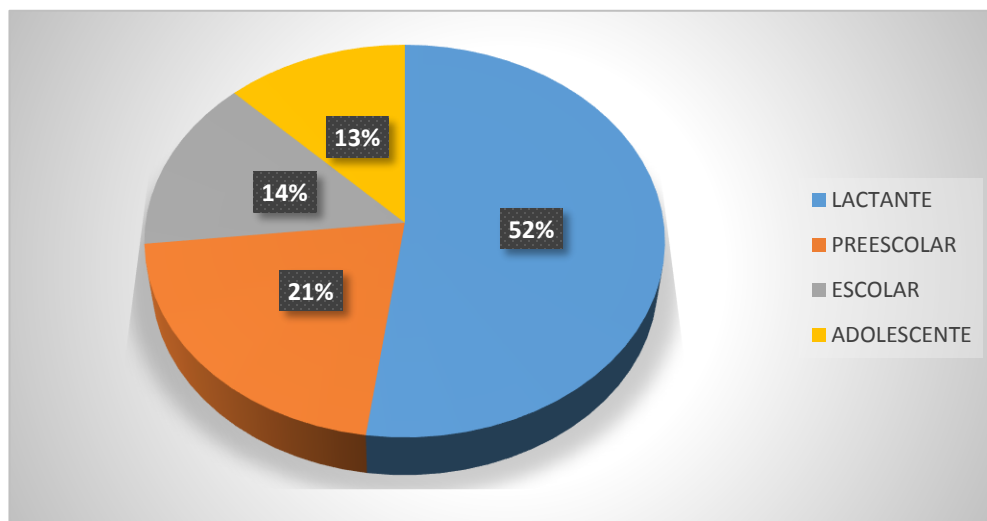


Figura 4. Población pediátrica clasificada por grupo de edad.

8.1.3. CLASIFICACIÓN POR LA PROCEDENCIA.

Un 41.44% de la población fue de procedencia de la Ciudad de México, un 30.63% fue del Estado de México, de Guerrero fue un 11.71% de la población, de Veracruz un 5.41%, de Hidalgo 2.70% mientras que de Chiapas fue el 1.80% de la población,

de Oaxaca, Morelos, Baja California Sur, Oaxaca, Querétaro, Puebla y Michoacán fueron para cada uno menor al 1%. Ver figura 5.

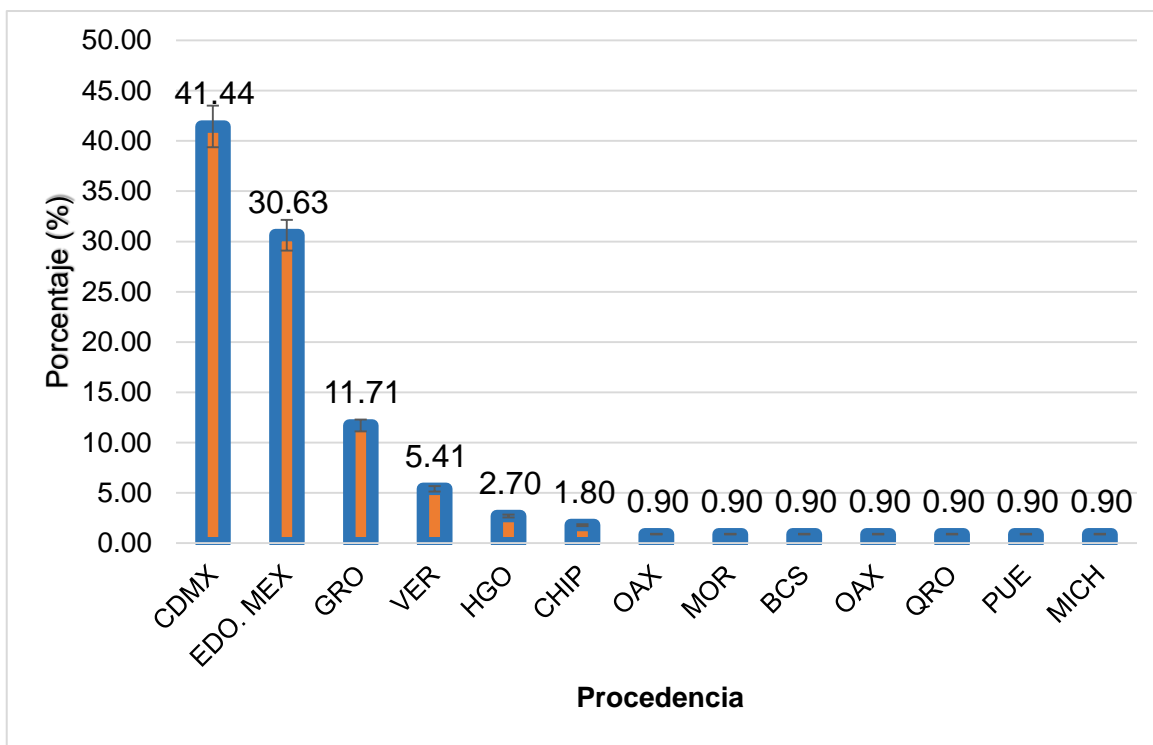


Figura 5. Procedencia de la población pediátrica

8.1.4. CLASIFICACIÓN POR EL TIPO DE EPILEPSIA.

La epilepsia sintomática se presentó en un 90% de la población, criptogénica en un 8 % mientras que la idiopática se presentó en un 2% de la población. Ver figura 6.

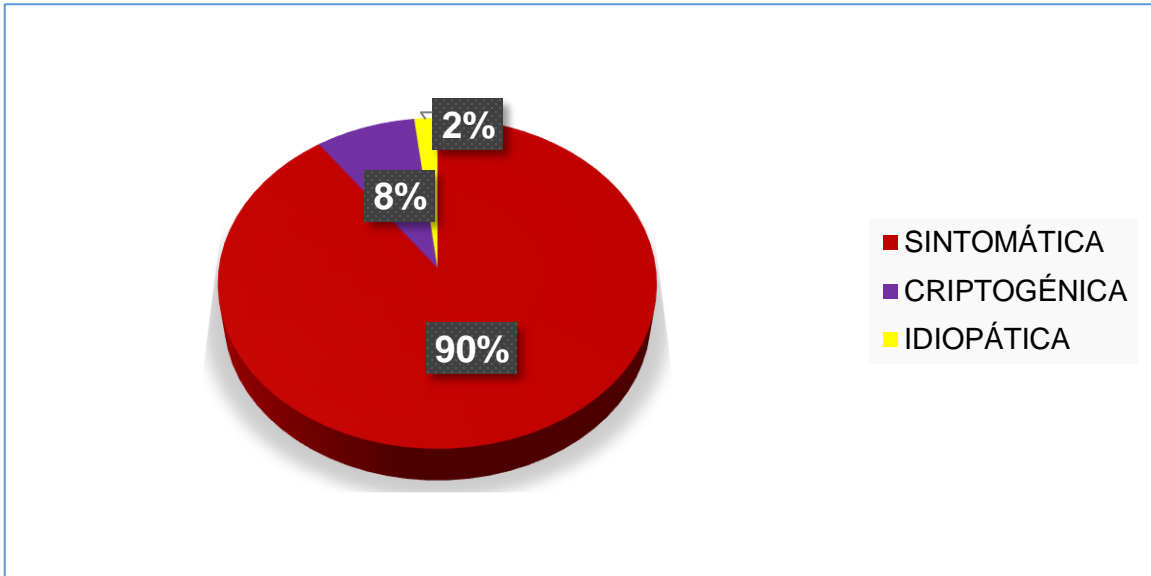


Figura 6. Tipo de epilepsia en la población pediátrica

8.1.5. CLASIFICACIÓN POR EL TIPO DE TERAPIA.

El 60% de la población estuvo en monoterapia mientras que el 40% estuvo en un esquema de biterapia con alguno de los FAE en estudio. Ver figura 7.

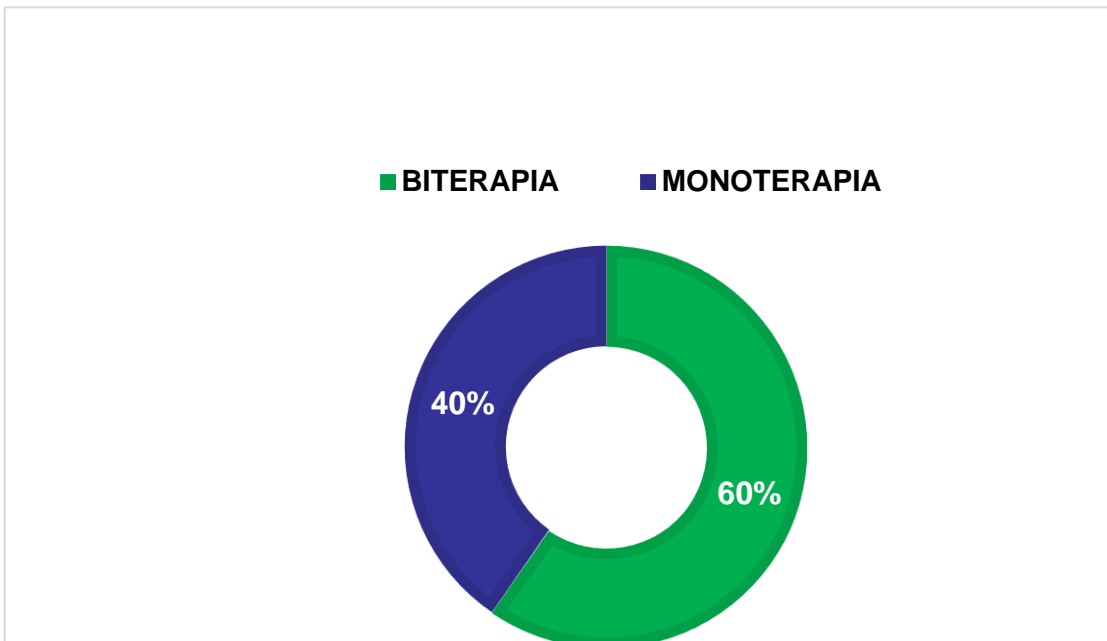


Figura 7. Porcentaje de pacientes e mono o biterapia.

La caracterización de la población pediátrica del INP, coincidió con el estudio realizado por Sánchez O y col. en 2014 ²⁶, en donde la epilepsia se presentó con mayor frecuencia en el género masculino, la población en su mayoría fueron lactantes, con un mayor porcentaje de procedencia del Estado de México y de la Ciudad de México y la epilepsia sintomática fue la de mayor frecuencia con tratamiento de un solo antiepiléptico.

8.2 PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.

8.2.1. PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y GÉNERO.

En la figura 8 se puede observar que del género masculino un 32.9% presentó RAM mientras que del género femenino fue un 29.2%.

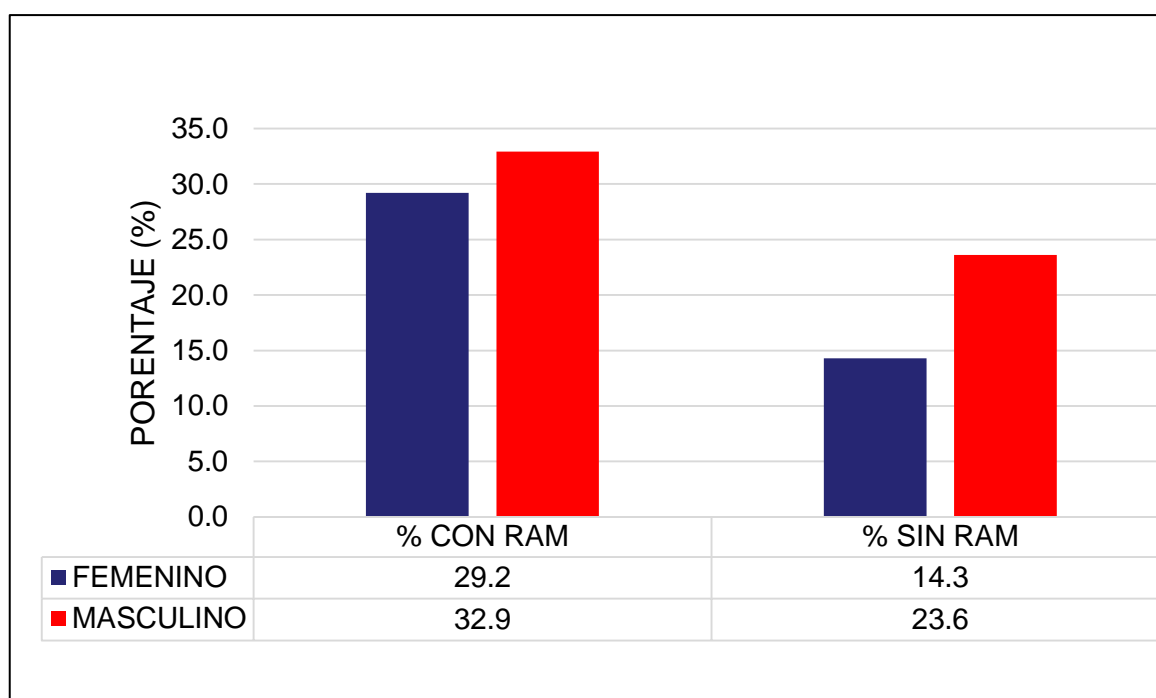


Figura 8. Población por género que presentó y no presentó RAM

Para determinar la asociación entre el género y la presencia de RAM, se realizó la prueba de χ^2 con el programa estadístico SPSS Statics 22, la cual es una herramienta estadística utilizada para averiguar si una variable se asocia con otra

variable, en esta caso nos interesa saber si el hecho de presentar RAM depende de ser masculino o femenino y se presenta primero por una tabla de contingencia. Ver tabla 3.

Tabla 3. Tabla de contingencia donde se presenta el género con respecto a la aparición de RAM realizado con el programa SPSS Statics 22.

RAM*GÉNERO tabulación cruzada					
			GÉNERO		Total
			FEMENINO	MASCULINO	
RAM	SI	Recuento	47	53	100
		Recuento esperado	43.5	56.5	100.0
	NO	Recuento	23	38	61
		Recuento esperado	26.5	34.5	61.0
Total	Recuento		70	91	161
	Recuento esperado		70.0	91.0	161.0
a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 26.52.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

a) Se lleva a cabo el planteamiento de la hipótesis:

Ho: No existe asociación entre el género y la presencia de RAM

Ha: Existe asociación entre el género y la presencia de RAM

b) Nivel de significación: para todo valor de probabilidad (Sig. asintótica a 2 caras) mayor o igual a 0.05, se acepta la hipótesis Ho y se rechaza Ha. Ver tabla 4.

Tabla 4. Prueba de X^2 para determinar la asociación de entre el género y presentar RAM, realizado con el programa SPSS Statics 22.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1.332 ^a	1	.248		
Corrección de continuidad ^b	.981	1	.322		
Razón de verosimilitud	1.340	1	.247		
Prueba exacta de Fisher				.257	.161
Asociación lineal por lineal	1.324	1	.250		
N de casos válidos	161				

Conclusión: 0.248 es mayor a 0.05 por lo tanto se acepta H_0 , no existe asociación entre las variables género y presentar RAM, es decir, éstas son independientes, lo que quiere decir ambos géneros son susceptibles a presentar RAM.

8.2.2. PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y GRUPO DE EDAD.

El 36.65% de la población lactante fue la que presentó mayores RAM. Del resto de población que presentó RAM, el 8.70% representó a los prescolares un 10.56% a los escolares y los adolescentes representaron un 6.21% de la población. Ver figura 9.

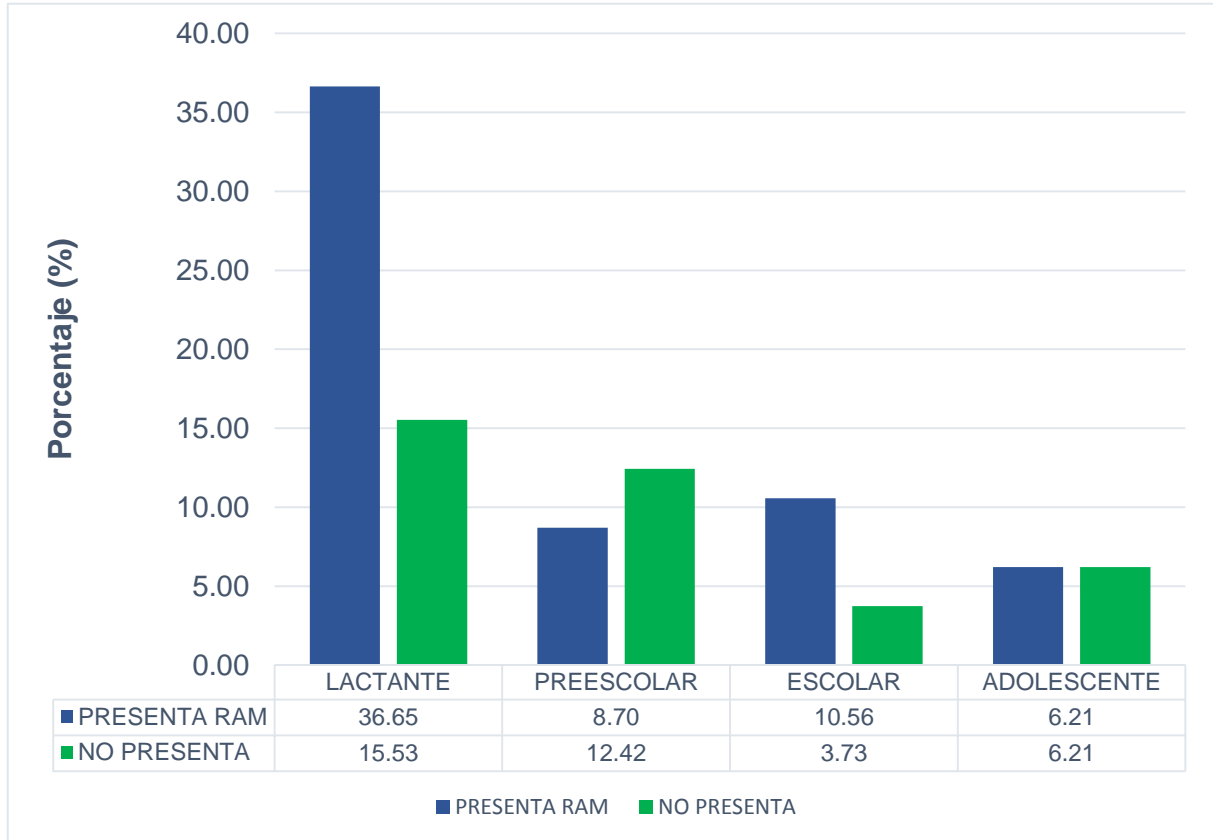


Figura 9. Población por grupo de edad que presentó RAM

Se realizó una prueba de X^2 , con el fin de poder comprobar si existía una asociación entre la edad por grupo pediátrico y presentar RAM. Ver tabla 5.

a) Planteamiento de hipótesis:

Ho: No existe asociación entre los diferentes grupos de edad y la presencia de RAM

Ha: Existe asociación entre los diferentes grupos de edad y la presencia de RAM

Nivel de significación: para todo valor de probabilidad mayor o igual a 0.05, se acepta la hipótesis Ho y se rechaza Ha.

Tabla 5. Tabla de contingencia donde se presenta el grupo de edad con respecto a la aparición de RAM realizado con el programa SPSS Statics 22.

Tabla cruzada PEDIATRICO*RAM

			RAM		Total
			SI	NO	
PEDIATRICO	ADOLESCENTE	Recuento	10	10	20
		Recuento esperado	12.4	7.6	20.0
	LACTANTE	Recuento	59	25	84
		Recuento esperado	52.2	31.8	84.0
	NIÑO ESCOLAR	Recuento	17	6	23
		Recuento esperado	14.3	8.7	23.0
	NIÑO PRESCOLAR	Recuento	14	20	34
		Recuento esperado	21.1	12.9	34.0
Total		Recuento	100	61	161
		Recuento esperado	100.0	61.0	161.0

Tabla 6. Prueba de X^2 para determinar la asociación de entre el grupo de edad y presentar RAM realizado con el programa SPSS Statics 22.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11.297 ^a	3	.010
Razón de verosimilitud	11.170	3	.011
N de casos válidos	161		

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7.58.

Conclusión: 0.010 es menor a 0.05 por lo tanto se acepta H_a , existe asociación entre las variables grupo de edad y presentar RAM, es decir, el grupo de edad sí depende de la presencia de RAM.

Los lactantes fueron los pacientes más vulnerables, lo cual coincide con la literatura revisada; debido a que su inmadurez fisiológica tiende a afectar la farmacocinética de los medicamentos; como por ejemplo los problemas de absorción que se presentan debido a que hay inmadurez de la mucosa intestinal, la función biliar así como actividad enzimática pancreática y la actividad metabólica en donde intervienen reacciones de biotransformación de fase 1 que alcanzan los valores normales de un adulto hasta los 2 a 3 años de edad.

También debido a que el agua corporal es mayor en los lactantes, cuando esta disminuye aumenta la grasa corporal; esto causa que aumente el volumen de distribución, lo que causa que los fármacos liposolubles estén más disponibles. Así mismo, los fármacos que son eliminados por la orina, en los pacientes pediátricos tienden a alcanzar la velocidad de filtración y flujo sanguíneo renal de un adulto a los dos años de vida, de manera que la eliminación de los fármacos por la orina es más lenta lo que puede dar pauta a la aparición de RAM.

8.2.3. PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ATRIBUIDAS A LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS.

En 100 pacientes de la población pediátrica hospitalizada, fueron detectadas 362 RAM, de las cuales se atribuyeron un 43% al ácido valproico, un 25% a difenilhidantoína, un 20% a levetiracetam, 6% a oxcarbazepina, 4% a topiramato y finalmente 2% a carbamazepina. Ver figura 10.

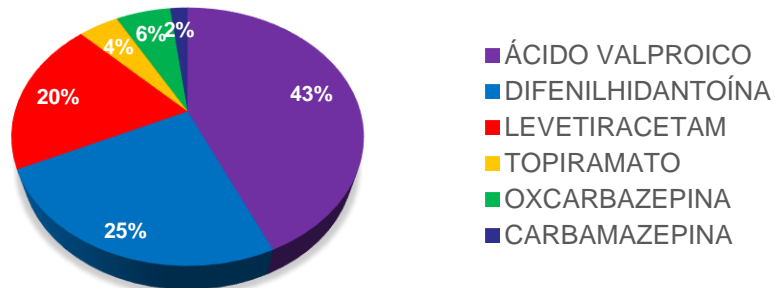


Figura 10. Fármacos asociados a las RAM

El AVP fue el principal fármaco asociado a la aparición de RAM pues sigue siendo un fármaco de primera elección para tratar la epilepsia, lo cual coincide con el estudio realizado en 2005 por Gómez et al. ⁴⁵, y con el estudio realizado por Sánchez et al. En 2014. ²⁶

8.2.4. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS POR SU CAUSALIDAD

La clasificación de las RAM por su causalidad, se llevó a cabo mediante el llenado del algoritmo de Naranjo. A continuación se hace la ejemplificación de un caso de RAM.

Descripción del caso:

El día 04 de Noviembre del 2015, el paciente CBJF de 12.5 años de edad presenta un diagnóstico de trombocitopenia e irritabilidad tras encontrarse en tratamiento en biterapia con topiramato 35 mg/kg/día (el cual toma desde mayo del 2014), y levetiracetam la cual inicia desde el día 28 de octubre del 2015 con una dosis de 20 mg/Kg/día, seguida de una dosis de mantenimiento de 30 mg/Kg/día hasta llegar a una dosis de 40 mg/Kg/día. Dicho diagnóstico es corroborado por presentar datos de laboratorio en el cual se detecta un nivel de plaquetas de 100/ μ L, el cual se encuentra por debajo de los niveles normales (170-450 $10^3/\mu$ L).

El día 11 de Noviembre del 2015, el paciente presenta un diagnóstico de Irritabilidad y trombocitopenia al encontrarse en tratamiento en biterapia con topiramato a la misma dosis y levetiracetam 40 mg/Kg/día, dicho diagnóstico es corroborado por presentar datos de laboratorio en el cual se detecta un nivel de plaquetas de 75/ μ L, este nivel se encuentra por debajo de los niveles normales (170-450 / μ L), por lo que ante estos resultados, se decide bajar la dosis del antiepiléptico de manera gradual hasta suspender el día 20 de Noviembre del 2015 y se continua con topiramato a una dosis de 35 mg/día e ir incrementando hasta 50 mg/día.

Otros medicamentos concomitantes: vancomicina 40 mg/kg/día, el cual comienza desde el 10 de noviembre del 2015.

Con la información obtenida se procedió al llenado del algoritmo.

ALGORITMO DE NARANJO					
	Pregunta	Sí	No	No se sabe	Puntuación
1	¿Existen estudios previos de esta reacción?	+ 1	0 X	0	0
2	¿Apareció la reacción adversa después de la administración del medicamento?	+ 2 X	-1	0	2
3	¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento o bien, se administró un antagonista específico?	+ 1 X	0	0	1
4	¿Aparece de nuevo la reacción cuando se administra el medicamento?	+ 2 X	-1	0	2
5	¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	-1	+ 2 X	0	2
6	¿Aparece de nuevo la reacción al administrar un placebo?	-1	+ 1	0 X	0
7	¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?	+ 1	0 X	0	0
8	¿La reacción es más grave cuando se incrementa la dosis y menos severa cuando la dosis disminuye?	+ 1 X	0	0	1
9	¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+ 1 X	0	0	1
10	¿Se confirmó la reacción adversa por alguna evidencia objetiva?	+ 1 X	0	0	1
SUMA DE PUNTOS TOTALES: 10					
TIPO DE REACCIÓN ADVERSA: DEFINITIVA					

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes

TIPO DE REACCIÓN	PUNTUACIÓN
CIERTA O DEFINITIVA	≥ 9
PROBABLE	5 - 8
POSIBLE	1 - 4
DUSOSA	≤ 0

En la pregunta 1 la respuesta fue no, debido a que en la bibliografía no aparece descrita esta RAM.

En la pregunta 2 la respuesta es sí, porque la RAM apareció después de ser administrado el medicamento.

En la pregunta 3 la respuesta es sí, debido a que una vez que se le fue retirado el levetiracetam, el nivel de plaquetas fue normal.

En la pregunta 4 la respuesta es sí, pues cuando se administró el medicamento en una mayor dosis, la RAM apareció nuevamente.

En la pregunta 5 la respuesta fue sí, pues no se encontró otra causa por la cual apareciera la RAM.

En la pregunta 6, la respuesta fue no se sabe pues no se le administro placebo.

En la pregunta 7 la respuesta fue no, pues no se detectó en fluido sanguíneo concentraciones toxicas del fármaco.

En la pregunta 8 la respuesta fue sí, pues se logró observar que una vez que aumento la dosis, aumentó la manifestación de la reacción.

En la pregunta 9 la respuesta fue sí, pues anteriormente ya se había presentado la RAM.

En la pregunta 10, la respuesta fue sí, pues todas las evidencias fueron objetivas,

El valor resultante fue 10, lo cual hace que cataloguemos a la trombocitopenia como una RAM definitiva, lo cual nos da una certeza aprox. del 100% que la trombocitopenia fue por causa de la administración del levetiracetam.

Para cada tipo de RAM detectada, se realizó el llenado del formato de las cuales un 67 % fueron probables, 21 % definitivas y 12 % posibles. Ver figura 11.

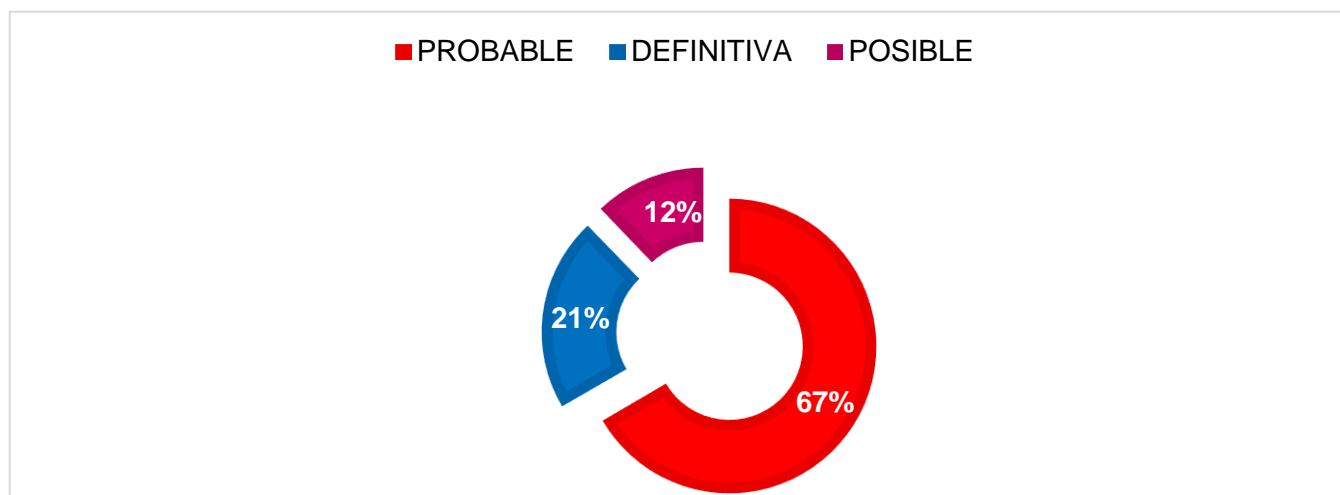


Figura 11. Causalidad de las RAM determinado con el Algoritmo de Naranjo.

8.2.5. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS POR SU SEVERIDAD Y GRAVEDAD.

Del total de RAM un 44% fueron severas, es decir, requirieron de la suspensión del medicamento por amenazar la vida del paciente así como prolongar su hospitalización, un 35% fueron moderadas ya que se les dio tratamiento farmacológico para contrarrestar la reacción, pero sin la suspensión del antiepiléptico y 21% fueron clasificadas como leves, es decir, los padecimientos producidos fueron bien tolerados, sin intervenir en las actividades del paciente. Ver figura 12.

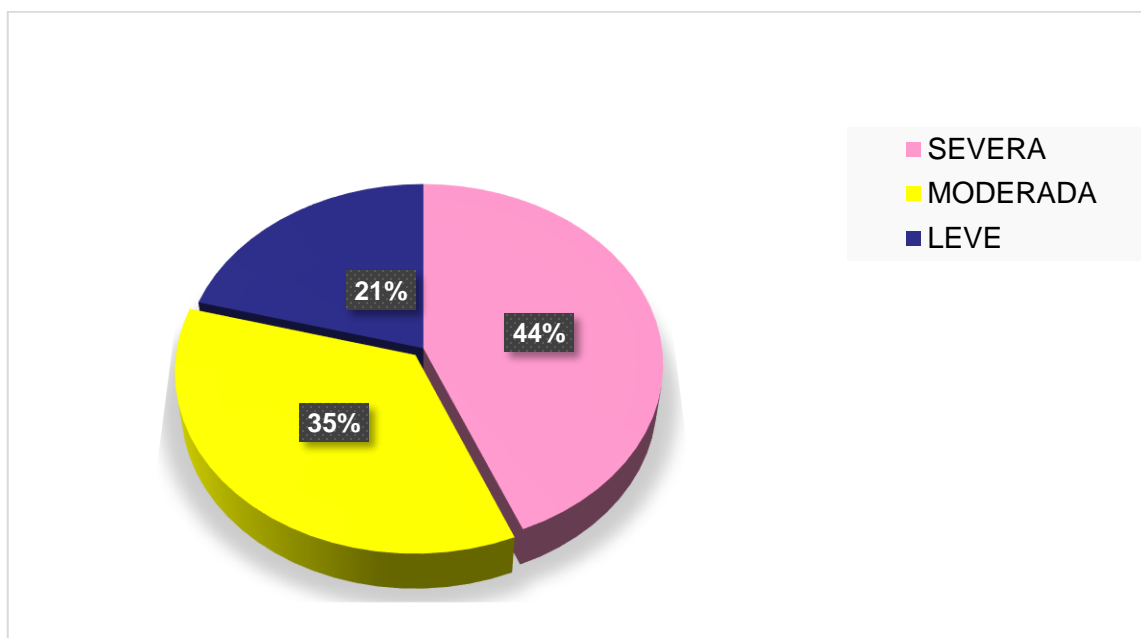


Figura 12. Severidad de las RAM

También las RAM fueron clasificadas por su gravedad: el 56% fueron graves y el 44% fueron no graves, la gravedad fue manifestada cuando estuvo en riesgo la vida del paciente; fue necesario alargar el tiempo de hospitalización, o que causó invalidez o incapacidad en el individuo.

La manifestación de la RAM de acuerdo a la gravedad, fue clasificada por los fármacos que la causaron; de manera que el AVP además de ser el principal fármaco asociado a las RAM también fue el que más RAM graves produjo seguido de DFH y LEV. Este dato coincide con lo publicado por la autoridad de Panamá ⁴⁹,

en donde hacen un llamado para que las autoridades sanitarias monitoreen las RAM producidas por este fármaco, principalmente en la población menor a 6 años, ver figura 13.

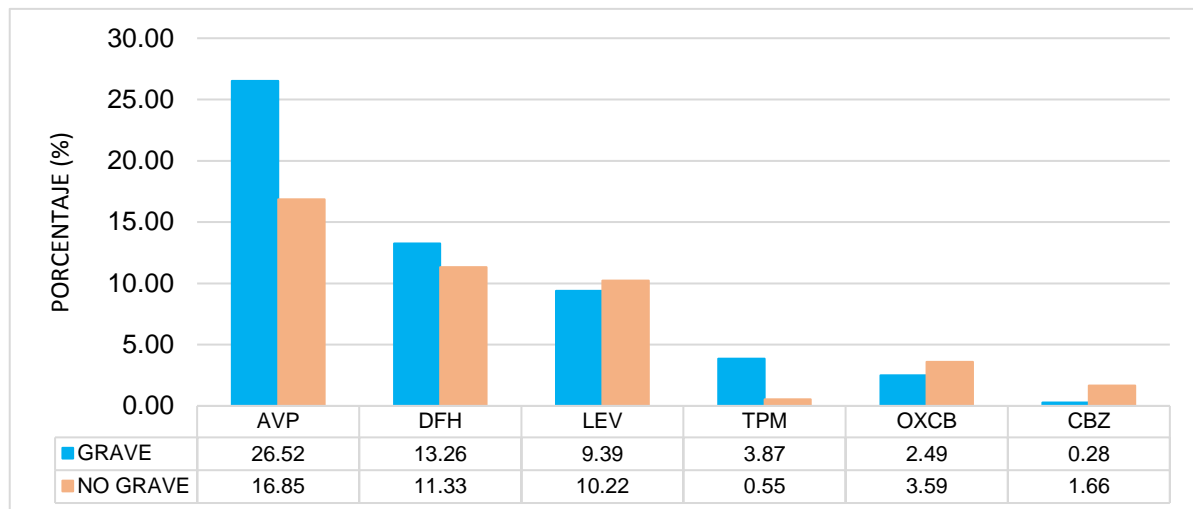


Figura 13. Gravedad de RAM asociadas a los FAE

Se realizó una prueba de χ^2 con el objetivo de asociar el hecho de que se produzca una RAM grave con respecto al fármaco administrado.

a) Planteamiento de hipótesis:

Ho: No existe asociación entre el tipo de fármaco y la presencia de una RAM grave

Ha: Existe asociación entre el tipo de fármaco y la presencia de una RAM grave

Nivel de significación: para todo valor de probabilidad mayor o igual a 0.05, se acepta la hipótesis Ho y se rechaza Ha.

Tabla 7. Tabla de contingencia donde se presenta el tipo de fármaco con respecto a la aparición de RAM graves realizado con el programa SPSS Statics 22.

Tabla cruzada FÁRMACO*GRAVEDAD

			GRAVEDAD		Total
			GRAVE	NO GRAVE	
FÁRMACO	ÁCIDO VALPROICO	Recuento	96	61	157
		% dentro de FÁRMACO	61.1%	38.9%	100.0%
	CARBAMAZEPINA	Recuento	1	6	7
		% dentro de FÁRMACO	14.3%	85.7%	100.0%
	DIFENILHIDANTOINA	Recuento	48	41	89
		% dentro de FÁRMACO	53.9%	46.1%	100.0%
	LEVETIRACETAM	Recuento	34	37	71
		% dentro de FÁRMACO	47.9%	52.1%	100.0%
	OXCARBAZEPINA	Recuento	9	13	22
		% dentro de FÁRMACO	40.9%	59.1%	100.0%
	TOPIRAMATO	Recuento	14	2	16
		% dentro de FÁRMACO	87.5%	12.5%	100.0%
Total		Recuento	202	160	362
		% dentro de FÁRMACO	55.8%	44.2%	100.0%

Tabla 8. Prueba de X^2 para determinar la asociación de entre el tipo de fármaco y presentar RAM graves realizado con el programa SPSS Statics 22.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	17.136 ^a	5	.004
Razón de verosimilitud	18.480	5	.002
N de casos válidos	362		

a. 2 casillas (16.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3.09.

Conclusión: 0.004 es menor a 0.05 por lo tanto se acepta H_a , existe asociación entre las variables diferentes fármacos y presentar RAM graves, es decir, que la manifestación de presentar una RAM grave, sí depende del tipo de fármaco administrado, por lo cual es necesario hacer un llamado a los profesionales de la salud para seguir monitoreando las RAM producidas por el AVP, con el fin de poder definir en qué casos tendría que ser un fármaco de primera elección y bajo qué criterios debería ser administrado.

8.2.6. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS POR ÓRGANO Y SISTEMA AFECTADO.

Las RAM también fueron clasificadas por órgano y sistemas afectados. Ver figura 13.

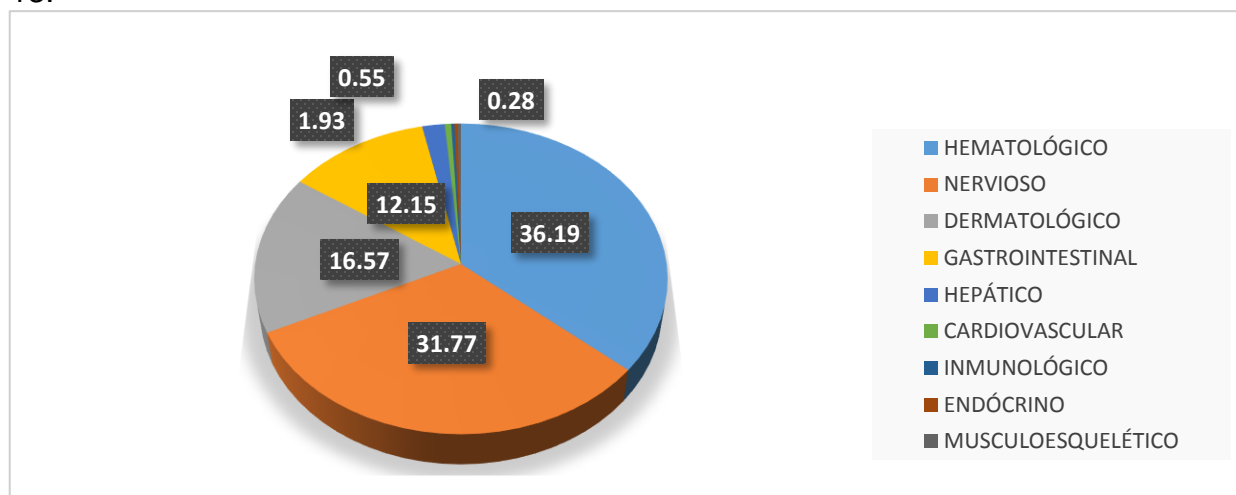


Figura 13. Porcentaje de RAM por órgano y sistema

Como se puede observar las RAM de mayor frecuencia fueron las hematológicas con un 36.19 %, lo cual coincide con el estudio realizado por Gómez et al. ⁴⁵, el cual es importante resaltar ya que se hace referencia a población pediátrica mexicana.

Tabla 9. Frecuencia de RAM hematológicas.

HEMATOLÓGICAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
TROMBOCITOPENIA	34	25.95
CONCENTRACIÓN BAJA DE AVP	20	15.27
CONCENTRACIÓN ALTA DE DFH	20	15.27
HIPERAMONEMIA	14	10.69
CONCENTRACIÓN ALTA DE AVP	11	8.40
NEUTROPENIA	10	7.63
ACIDOSIS METABÓLICA	9	6.87
HIPONATREMIA	5	3.82
ANEMINA APLASICA	3	2.29
DECRECIMIENTO EN LA PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS	2	1.53
HIPERCALEMIA	1	0.76
LEUCOPENIA	1	0.76
PÚRPURA	1	0.76
TOTAL	131	100

Tabla 10. Frecuencia de RAM sistema nervioso.

NERVIOSO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SOMNOLENCIA	27	23.48
DESCONTROL DE CRISIS	20	17.39
IRRITABILIDAD	15	13.04
ATAXIA	11	9.57
ALTERACIÓN DE LA CONDUCTA. AGRESIVIDAD	8	6.96
ASTENIA	8	6.96
COMPORTAMIENTO ANORMAL	7	6.09
ENCEFALOPATIA SECUNDARIA	6	5.22
EPIODIOS DE AGRESIVIDAD	4	3.48
MIOCLONIA	4	3.48
NISTAGMO	3	2.61
PROBLEMAS DE COORDINACIÓN	2	1.74
TOTAL	115	100

Tabla 11. Frecuencia de RAM Dermatológicas.

DERMATOLÓGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ERUPCIONES CUTÁNEAS	20	33.33
ALOPECIA	11	18.33
PETEQUIAS	6	10.00
EDEMA	6	10.00
FARMACODERMIA	4	6.67
EQUIMOSIS	2	3.33
ERITEMA MACULAR	4	6.67
MANCHAS HIPERCROMICAS	2	3.33
RASH	2	3.33
DERMATITIS DISEMINADA A CABEZA	1	1.67
DERMATITIS SEBORREICA	1	1.67
ERITRODERMIA	1	1.67
TOTAL	60	100

Tabla 12. Frecuencia de RAM gastrointestinales.

GASTROINTESTINAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ESTREÑIMIENTO	19	43.18
VÓMITO	14	31.82
NÁUSEAS	5	11.36
REFLUJO GASTROESOFÁGICO	4	9.09
DOLOR ABDOMINAL	2	4.55
TOTAL	44	100

Tabla 13. Frecuencia de otras RAM

OTRAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DAÑO HEPÁTICO	7	58.33
TAQUICARDIA	2	16.67
AUMENTO DE PESO	1	8.33
LUPUS LIKE	1	8.33
DOLOR DE RODILLAS	1	8.33
TOTAL	12	100.00

De acuerdo a la tabla 9, la trombocitopenia fue la principal RAM de tipo hematológica que se presentó en la población, lo cual concuerda también con el estudio realizado por Gómez et al. ⁴⁵; este trastorno fue caracterizado por los datos de laboratorio al presentar niveles de plaquetas por debajo del rango normal 170-450 10³/μL.

La trombocitopenia fue presentada en mayor frecuencia por el AVP, seguido de DFH, lo cual coincide con la revisión realizada en la base de datos de la OMS; en donde se indica que este padecimiento es una de las principales RAM producidas por el AVP, así como la hiperamonemia (niveles de amonio por arriba de 17.2 - 68.8 mg/dL), la cual se presentó en la población con una frecuencias de 10.69 % ⁽³⁹⁾.

Las concentraciones bajas de AVP fueron la segunda causa de RAM de tipo hematológico y esta fue caracterizada por datos de laboratorio al presentar niveles por debajo de los 50-100 mg/dL en suero.

Así mismo los niveles bajos de DFH fueron manifestados por datos de laboratorio por debajo de los 10-20 mg/dL en suero y esta RAM fue la tercera causa de tipo hematológicas.

De acuerdo a la tabla 10, la somnolencia, el descontrol de crisis, irritabilidad y ataxia fueron las cuatro principales RAM que se presentaron en la población a nivel de sistema nervioso. Al comparar con el estudio de Gómez, solo se coincidió con Ataxia en primer lugar y en segundo lugar la somnolencia.

Dentro de las RAM de tipo dermatológicas que se presentaron con mayor frecuencia, (Tabla 11), fueron la alopecia, erupciones cutáneas y en menor porcentaje fueron rash y eritemas, lo cual también coincide con el estudio de Gómez.

En menor porcentaje se encontraron las RAM de tipo gastrointestinales de las cuales de acuerdo a la bibliografía las náuseas y vómito fueron unas de las de mayor frecuencia.

Finalmente otro tipo de RAM que se presentó en menor frecuencia (siete casos), fue el daño hepático el cual fue determinado a partir del monitoreo del nivel de transaminasas cuando éstas presentaran tres veces su valor de referencia aumentado como por ejemplo la Aspartato amino transferasa (AST; niveles normales: 20-60 UI/L), Alanino amino transferasa (ALT; niveles normales 8-32 UI/L) y Gama glutamil transferasa GGT; 6-19 UI/L), de acuerdo con la bibliografía ⁴⁵.

En este trabajo de investigación fueron detectadas algunas señales que de acuerdo a la NOM 220-SSA1-2012, se definen como posibles RAM previamente desconocidas y no reportadas en fuentes bibliográficas; cuya atribución requiere de más de una notificación, así como un alto nivel de causalidad, es decir, una probabilidad alta de asociar la presencia de RAM al medicamento administrado.¹

Dentro de las señales antes mencionadas, en siete pacientes (tres preescolares, tres escolares y 1 lactante) se presentó alopecia por causa de la administración de levetiracetam. El nivel de causalidad para dos de los casos fue probable y para los otros cinco fue definitiva, a pesar que la alopecia no fue considerada como grave, es importante su hallazgo como una nueva aportación en esta investigación.

La anemia aplásica fue otra señal asociada a un lactante y un adolescente por la administración de levetiracetam; con un nivel de causalidad probable.

Otra señal manifestada en este estudio fue la trombocitopenia en siete pacientes (tres preescolares, dos escolares y dos adolescentes) a los cuales también se les prescribió levetiracetam; tres casos presentaron causalidad definitiva y cuatro fueron probables. A pesar que la bibliografía indica que la mayoría de las RAM detectadas por este fármaco son a nivel de sistema nervioso central ^{32,33 y 52}, es de mucho interés asegurar la asociación de la trombocitopenia al uso de levetiracetam, por la gravedad que representa esta manifestación clínica.

Del total de RAM, un porcentaje de 26 casos (7.18%) fueron debidas a interacciones farmacológicas, de las cuales 19 casos (5.25%) estuvieron asociadas al uso concomitante de AVP y DFH, la cual fue manifestada por presentarse niveles altos de DFH en suero y niveles bajos de AVP, esto debido a que el DFH al ser un inductor de las enzimas CYP como fue presentado anteriormente en la tabla 2 (CYP1A2, CYP2B, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4) y el AVP funciona como inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4, se produjo una disminución en el metabolismo de DFH, por esta razón se vieron afectados sus niveles ^{32,33}. Ver tabla 14 y figura 14.

Tabla 14. Interacciones farmacológicas de FAE

INTERACCIONES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
AVP/DFH	19	73
AVP/TOPIRAMATO	2	8
AVP/PARACETAMOL	1	4
AVP/AAS	1	4
AP/MEROPEMEN	1	4
AVP/ RISPERIDONA	1	4
DFH/TEMOZOLOMIDA	1	4
TOTAL	26	100

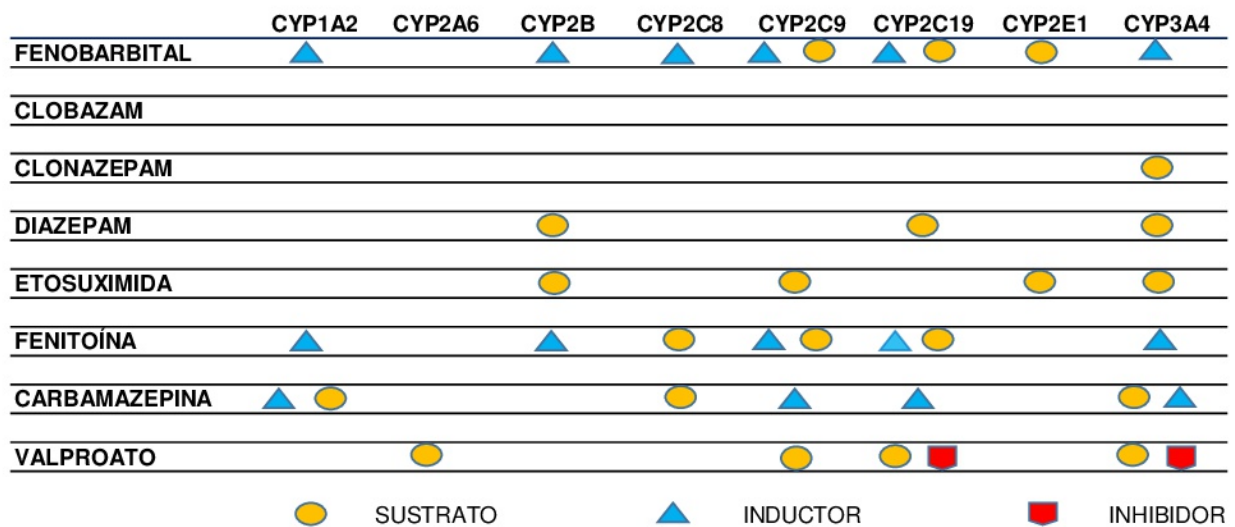


Figura 3. Función de algunos antiepilépticos ante diferentes isoenzimas CYP450⁽⁵¹⁾.

De acuerdo a la tabla 14, dos casos (0.55%) fueron debidos a la interacción de AVP/TMP, lo que causó concentraciones altas de AVP, ya que el uso concomitante puede afectar los niveles de ambos.³³

Un caso de daño hepático, fue producido por el uso concomitante de AVP/paracetamol; así como un caso de taquicardia fue ocasionado por la interacción de AVP/ ácido acetilsalicílico; mientras que el uso de AVP/risperidona

ocasionó un caso de irritabilidad, y un caso por el uso de DFH/temozolomida causó periodos de agresividad. Ver tabla 14

Una interacción entre el uso de meropenem/AVP ocasionó niveles bajos de AVP, por lo cual no se logró llegar al efecto terapéutico. Ver tabla 14

Once casos de niveles altos de AVP no lograron ser justificados, posiblemente a que a nivel de diagnóstico, aún no se cuenta con la farmacogenética, la cual podría ser de gran ayuda para determinar si el paciente es apto para recibir el medicamento, pues como se ha mencionado anteriormente, existen variantes genéticas que pueden afectar en el metabolismo de los fármacos, como en el AVP, que causa que los niveles en sangre se vean aumentados y con ello producir RAM.

39,41

Es de gran importancia recalcar que la implementación de la farmacovigilancia en nuestro país, no consiste en tener una regulación más rígida, si no en hacer un cambio de cultura enfocado a concientizar al paciente, médicos, enfermeras, y demás personal del sector salud, que las RAM no es algo común, y que estas pueden y deben ser monitoreadas, controladas y sobre todo prevenidas. Para ello es necesario un plan, en el cual personal médico como personal farmacéutico trabajen mutuamente con el único fin de proporcionar la salud, bienestar y seguridad al paciente.

9.- CONCLUSIONES:

- ✚ Al administrar los antiepilépticos AVP, CBZ, OXCB, DFH, LEV ó TPM en mono o biterapia a pacientes pediátricos hospitalizados en el INP con diagnóstico de epilepsia, se logró detectar un total de 362 RAM, de las cuales 16 fueron catalogadas como señales por ser RAM desconocidas y no reportadas en la literatura.
- ✚ Las características de la población que presentó RAM, coincidió con el estudio realizado en el INP, por Sánchez en el año 2014, en donde la población más susceptible a la presencia de RAM fueron los lactantes, la mayoría de la población fue de procedencia del Estado y Ciudad de México, con diagnóstico de epilepsia sintomática y con tratamiento en monoterapia, sólo con la diferencia que la aparición de RAM no depende del género.
- ✚ Con el algoritmo de Naranjo, se estimó que un 67% de RAM fueron probable (50-80% de atribuir la RAM al medicamento), lo cual significa que la manifestación clínica sigue una secuencia razonable después de la administración del medicamento, en la cual se descarta que las RAM se deban a otros medicamentos o patologías, y que al suspender el medicamento se obtiene una respuesta clínica razonable.
- ✚ De acuerdo a los criterios establecidos en la NOM-220-SSA1-2012, la mayoría de RAM presentadas (44%) fueron severas; es decir; requirieron la suspensión del medicamento por amenazar la vida del paciente así como prolongar su hospitalización.
- ✚ El 56% de las RAM presentadas fueron clasificadas como graves, y el fármaco que estuvo asociado a este tipo de RAM fue el AVP, seguido de DFH y LEV, por lo cual es necesario evaluar que el AVP, siga siendo un fármaco de primera elección.
- ✚ El principal sistema afectado fue el hematológico y la trombocitopenia resultó ser la RAM más frecuente, resultado que coincidió con el estudio de Gómez realizado en población pediátrica mexicana. El sistema nervioso

central fue el segundo afectado y la RAM que más se presentó fue la somnolencia, las RAM de tipo dermatológico resultaron ser las terceras más frecuentes y las erupciones cutáneas fueron las más concurrentes.

- ✚ Como aporte a esta investigación fueron detectadas algunas señales de reacciones adversas a medicamentos debido a la administración de levetiracetam, las cuales fueron alopecia, anemia aplásica y trombocitopenia.

10.- PERSPECTIVAS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

Las perspectivas de este proyecto de investigación son principalmente comenzar a crear una cultura de conciencia y educación tanto al paciente como a los profesionales de la salud, que las RAM deben ser notificadas y sobre todo que se debe dar el seguimiento adecuado, con el fin de identificar los riesgos asociados al uso de los medicamentos antiepilépticos

Otra perspectiva de poder reportar las RAM, es proporcionar a los médicos información basada en la evidencia, para así poder realizar las guías clínicas, las cuales describen las mejores alternativas para elegir el tratamiento más adecuado para los pacientes.

Cabe mencionar que una aportación que ha tenido este proyecto de investigación al departamento de Farmacología de INP, es que el farmacéutico trabaje en conjunto con los médicos (principalmente en las interacciones farmacológicas) para poder proporcionar el mejor tratamiento al paciente.

11.- REFERENCIAS

- 1.- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y Operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación. México., D.F. 07 de Enero del 2013.
- 2.- www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/. Revisado el día 17 Feb 17
- 3.- Castro P, Gómez G, Farmacovigilancia en México: de la teoría de la práctica, Toluca, México, Universidad Autónoma del Estado de México; 2010:334.
- 4.- Organización Panamericana de la Salud. “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”. Washington, D. C. (Red PARF Documento Técnico No. 7). Diciembre 2011, p.16-18.
- 5.- Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, ed. Textbook of adverse drug reactions. New York: Oxford University Press; 1991, p. 18-45.
- 6.- Giner Muñoz MT. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Protoc diagn ter pediatr. 2013; 11-24.
- 7.- Vasen W, Florentino RML. Farmacovigilancia: una herramienta poco utilizada. Medicina 2006; 66 (3): 257-262.
- 8.- Rajmur SV. Thalidomide: Tragic Past and Promising Future. Mayo Clin Proc. 2004; 79 (7): 899-903.
- 9.- OMS. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2004; 9:1-6. Disponible en la red <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>.
- 10.- Safety Monitoring of medical products, The importance of pharmacovigilance, World Health Organizations. 2002. Disponible en la red <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4893e/>

11. <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia>. Revisado el 20 de Diciembre 2016.
- 12.- Germán N, Juan A, Maria de la Luz S, Responsabilidad profesional aplicada a la farmacovigilancia: un estudio de caso en México; Acta Bioethica. 2016;22(2): 269-280.
- 13.- Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santuario A, Giachetto G, Nanni L, Reacciones adversas a Medicamentos en niños hospitalizados un problema de salud pública, Rev Med Urug. 2008; 24:161-66.
14. Saavedra I, Quinonez L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco A. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. Rev Chil Pediatr, 2008; 79(3):249-278.
15. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998; 279(15):1200-5.
16. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Br J Clin Pharmacol. 2001 Jul; 52(1):77-83.
- 17.- Diane RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswel L, Golder S, Smyth R et al, Adverse drug Reactions in Children-A Systematic Rewiew, Plos ONE, 2012 Mar; 7(3): e2061.
18. Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A, Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica. Farm Hosp, 2012; 36(5):403-409.
19. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/index.html>. Revisado Enero-17
20. Comisión on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptics syndromes. Epilepsia 1988; 30:389-399.

21. Lhatoo S, Sander JW. The epilepsies. Kennard C, eds Neurological disorder: Courses and treatment. San Diego: Academic Press, 2009:207-234.
22. Informe sobre la Epilepsia en Latinoamérica, AG Publicidad, OPS 2008. Disponible en ew.paho.org/hq/dmdocuments/2008/Informe_sobre_epilepsia.pdf
23. Rubio F, Reséndiz J, Sentíes H, Alonso M, Salgado P, Ramos J. Epilepsia. Programa prioritario de epilepsia. Sector Salud. Primera edición. 2007.
24. Serrano-Martín J. Aspectos epidemiológicos de la epilepsia en un Hospital General de segundo nivel. *Plast. & Rest. Neurol.* 2004; 3:39-43.
25. Ruiz-García M, Sosa-de-Martínez C, González-Astiazarán A, Rueda-Franco F. Clinical-etiological and Therapeutic Profile of 719 Mexican epileptic children. *Childs. Nerv. Syst.* 2002; 18:593-8.
26. Sánchez O, Ruiz M, Ruiz M, et al. Clinical and Pharmacotherapeutic Profile of patient with partial epilepsy of the National Institute of Pediatrics (NIP) *Ciencias Médicas* Diciembre 2014, Vol. 24 (NE-2)
27. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J et al, American Epilepsy Society Guideline. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents* 2016;1(16): 48–61.
28. Brophy G, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck T, Glauser T et al, Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus, Neurocritical Care Society, *Neurocrit Care* 2012;17(1):3-23.
29. Lis Raúl M, Maria del Rocío R, Milton Antonio R, José Isaac S, Adriana Abigail V, Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la primera crisis convulsiva en niños y adolescentes, Instituto Mexicano del Seguro Social , Ciudad de México: Secretaria de Salud: Marzo 2017. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>.

30. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. Lancet. 1998; 351(9110): 1200-1.
31. Taketomo CK. Manual de Prescripción Pediátrica. 14ª Ed Lexi Comp. 2008 Agency for Healthcare and Research EEUU.
32. Drug-Reax System® Macromedex® Health Care 2.0 USA. Base de datos electrónica. Truven Health Analytics. Actualización periódicamente. 2017.
33. Epocrates Online Free® an athenahealth Company USA. Base de datos electrónica. Marzo 2017.
34. Fontenele R, De Bortolo S, Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes de una unidad de terapia intensiva de un hospital universitario, Rev Latino-Am, 2009; 17(2): 222-7
35. Frias Sánchez S. Interacciones farmacológicas. Centro de información del medicamento del Colegio de Farmacéuticos de Madrid Aula de la Farmacia 2004; 40-50.
36. Amarlies P, Giraldo Newar, A. Faus M. Interacciones medicamentosas aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica, Med Clin (Barc), 2007; 129(1):27-35.
37. Stokley IH, Stokley. Interacciones farmacológicas. Primera edición, Pharma Editores, Barcelona, España, 2004.
38. Goldstein A, Aronow L, Kalman SM. Metabolismo de fármacos en: Farmacología, 2 ed. México, Limusa, 1978. pp. 267-358.
39. Fricke-Galindo I, et al. Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos. Neurología. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.005>. Citado en Marzo 2017.
40. Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. "Temas prácticos en farmacovigilancia". Agosto del 2012, p 131-171.

41. Depondt C, Godard P, Espel RS, da Cruz AL, Lienard P, Pandolfo M. A candidate gene study of antiepileptic drug tolerability and efficacy identifies an association of CYP2C9 variants with phenytoin toxicity. *Eur J Neurol.* 2011;18: 1159-64.
42. Fukushima Y, Takayuli S, Hashimoto N, Higa Y, Ishitsu T, Nakagawa K. Glutathione-S-transferase (GST) M1 null genotype and combined GSTM1 and GSTT1 null genotypes are risk factors for increased serum gamma-glutamyltransferase in valproic acid-treated patients. *Clin Chim Acta.* 2008; 389(1-2):98-102.
43. Munisamy M, Tripathi M, Behari M, Raghavan S, Jain DC, Ramanujam B, et al. The effect of uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)1 A6 genetic polymorphism on valproic acid pharmacokinetics in Indian patients with epilepsy: A pharmacogenetic approach. *Mol Diagn Ther.* 2013;17:319-326.
44. Yi JH, Cho Y-J, Kim W-J, Lee MG, Lee JH. Genetic variations of ABCC2 gene associated with adverse drug reactions to valproic acid in Korean epileptic patients. *Genomics Inform.* 2013;11:254-262.
45. Gómez LM, Martínez L, Chamorro G, Téllez AM. Factores que condicionan a las reacciones adversas del ácido valproico en un hospital pediátrico en el estado de Hidalgo, México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 2005; 36(3): 5-13.
46. Márquez C, Barragán E, Marisela H, Silvia L. Eficiencia y seguridad entre la molécula original y la genérica de Oxcarbazepina en niños con epilepsia parcial de recién diagnóstico. *Rev Med Hondur*, 2010; 78(4):169-224.
47. Dos Santos L.A, Rocha M.T, Hartman I, Horna M.E, Morales S.D, Seguridad asociada al uso de antiepilépticos en el nordeste argentino: reacciones adversas notificadas al centro regional de farmacovigilancia de la universidad nacional de nordeste. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*, 2014;216 :1-9.

48. Chaves N.M, Quijano J.J. Notificación de las reacciones adversas a los medicamentos antiepilépticos en Bogotá (Colombia, 2008-2012). Rev Cubana Neurol Neurocir. 2014; (2): 117–123.
49. Página web del ministerio de Salud de Panamá. <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertasy-comunicados>. Consultado en julio 2017.
50. http://www.unicef.org/spanish/supply/index_53571.html. Consultada en octubre 2016.
51. Fármacos antiepilépticos anticonvulsivantes 2011. Consultado en línea. Junio 2017 en la página de internet: http://portal.uah.es/portal/page/portal/epd2_asignaturas/asig32857/presentacion/ANTIEPIL%C9PTICOS%202011.pdf
52. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf. Consultada Agosto 2018.

12. ANEXOS

ANEXO 1



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Número de paciente: _____

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS EN EL INP.

Número de protocolo
090/2012

Se le invita a usted y a su hijo(a) _____ con número de expediente _____ a participar en este estudio de investigación, porque tiene **Epilepsia**, está hospitalizado y recibe tratamiento médico para controlar esta enfermedad. Para esto debe leer cuidadosamente este escrito y preguntar al doctor o investigador cualquier duda que tenga.

Nosotros estamos interesados en saber si presenta alguna molestia relacionada a su tratamiento con los medicamentos antiepilépticos. Nos interesa conocer cuántas veces se presentan y que tan graves son. El tratamiento para la epilepsia, puede producir: hiperactividad, sueño, ronchas, vómito, fiebre, fatiga, temblores, torpeza, entre otras. Sin embargo, esto no le sucede a todos los niños, deseamos saber a cuantos de los niños con epilepsia que están hospitalizados les sucede.

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y consistirá en visitar a su hijo(a) diariamente, junto con los médicos del Servicio de Neurología, para detectar cualquier molestia (reacción adversa) a o los medicamentos antiepilépticos utilizados durante su estancia hospitalaria. Los datos nos permitirán saber si las molestias observadas en su hijo(a) son debidas a sus medicamentos antiepilépticos. Esta información servirá para que los doctores tomen la decisión más adecuada para al bienestar de su hijo(a).

Para participar en este estudio su hijo(a) debe estar tomando cualquiera de los siguientes medicamentos anticonvulsivos: ácido valproico, carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoina, levetiracetam o topiramato durante su estancia hospitalaria.

Al ser dado de alta su hijo(a), le daremos: **1)** El folleto con información sobre los cuidados generales de su hijo(a), **2)** El diario del paciente donde registrará por fechas, las molestias que se presenten durante el uso de los medicamentos antiepilépticos, se anexa una lista de reacciones adversas que le servirán de guía para la identificación de las mismas, así como un apartado donde se anotará el uso de otros medicamentos, **3)** Una bolsa de plástico con identificación especial para que en ella guarde las cajas y frascos de los medicamentos antiepilépticos utilizados y **4)** Una tarjeta que identifica a su hijo(a) como participantes de este estudio.

Si usted considera que las molestias que tenga su hijo(a) son importantes le pedimos que se comunique al teléfono 10840900 extensión 1358 (lunes a viernes 8:00 a 14:00 horas) o que acuda al servicio de neurología en días hábiles y horario de consulta (lunes a viernes de 8:00 a 14:00 horas) o al servicio de urgencias (si es de noche o en fin de semana) del INP, y muestre su tarjeta de identificación, para que uno de los médicos del servicio de neurología lo evalúe y que este avise a los investigadores responsables del estudio.

El beneficio que tiene su hijo(a) al participar en este estudio es que sus doctores podrán saber si los medicamentos antiepilépticos son bien tolerados o si le causan molestias que requieran de algún manejo médico específico, incluyendo el cambio de medicamento. En este estudio usted no recibirá ningún pago, ya que la participación es voluntaria y no afecta su atención médica. Podrán retirarse en cualquier momento si así lo desean y no perderán ninguno de los derechos de su hijo(a) como paciente ni la atención de sus doctores. El doctor de su hijo(a) puede retirarlo del estudio en caso de que: necesite otro medicamento, que no siga el tratamiento o que no acuda a sus citas.

En este estudio únicamente se registrarán las molestias que pueda tener su hijo(a) en un cuestionario. Los datos obtenidos serán confidenciales y sólo los conocerán los doctores y los investigadores. La información que se genere no va a incluir el nombre de su hijo(a) como participante.

Podrá preguntar por los resultados finales del estudio si así lo desea, ya que sabremos cuales fueron las reacciones adversas a los medicamentos utilizados por paciente y cuantas veces se presentaron.

Este protocolo ha sido evaluado por el Comité de Ética y de Investigación del INP. En caso de dudas usted puede comunicarse con el Vocal Secretario del Comité de Ética: Dr. José Francisco González Zamora al teléfono 10840900 extensión 1616, Laboratorio de Farmacología 10840900 ext. 1428 M en F Ernestina Hernández García y al Servicio de Neurología Teléfono 10840900 ext. 1358 con: Dra. Matilde Ruiz G, Dra. Gloria Hernández Antúnez.

He leído y entiendo el presente consentimiento. Mis preguntas han sido contestadas y acepto que mi hijo(a) participe en este estudio.

Nombre y firma de la Madre o Tutor
(En caso de investigación con menores)

Fecha

Nombre y firma del Padre o Tutor
(En caso de investigación con menores)

Fecha

Nombre y firma del Médico y/o Investigador

Fecha

Teléfono padres: _____

Nombre y firma de Testigo _____

Fecha _____

Dirección _____

Relación que tiene con el paciente: _____

Nombre y firma de Testigo _____

Fecha _____

Dirección _____

Relación que tiene con el paciente: _____

Recibí copia de este consentimiento

Nombre y firma _____

Fecha _____

Investigador responsable

Co-responsable

M en F Ernestina Hernández García

Dra. Matilde Ruiz García

Citas: Laboratorio Farmacología tercer piso
Torre de investigación



ANEXO 2



ASENTIMIENTO INFORMADO

Número de paciente: _____

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS EN EL INP CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA EN MONO O BITERAPIA.

Número de protocolo
090/2012

_____, te invitamos a participar en este estudio de investigación porque tienes epilepsia. Para ello debes de leer cuidadosamente este escrito y preguntar al médico o investigador cualquier duda que tengas.

Nos interesa saber si los medicamentos para controlar la epilepsia te causan molestias durante tu hospitalización en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), cuantas veces tienes estas molestias y que tan graves son. Tú tratamiento con uno o dos medicamentos antiepilépticos pueden producir: sueño, hiperactividad, ronchas, vómito, fiebre, cansancio, temblores, torpeza y otras. Sin embargo, esto no se produce en todos los niños que los toman.

El estudio se realizará en el INP y te visitaremos todos los días, junto con tus doctores del Servicio de Neurología, para anotar cualquier molestia que sientas por los medicamentos antiepilépticos utilizados en tu tratamiento. Los datos obtenidos nos servirán para conocer si te sentiste mal por causa de tus medicamentos.

Para participar en este estudio debes tener epilepsia, y estar tomando cualquiera de los siguientes medicamentos: ácido valproico, carbamazepina (oxcarbamazepina), fenitoína, levetiracetam o topiramato durante tú estancia hospitalaria y cuando te vayas a tu casa.

Cuando seas dado(a) de alta (te vayas a tú casa), le daremos a tus papás y a ti: **1)** El folleto con información sobre tus cuidados generales, **2)** El diario del paciente donde registrarán por fechas, las molestias que se presenten durante el uso de los medicamentos antiepilépticos, se anexa una lista de reacciones adversas que les servirán de guía para la identificación de las mismas, así como un apartado donde se anotará el uso de otros medicamentos, **3)** Una bolsa de plástico con identificación especial para que en ella guarde las cajas y frascos de los medicamentos antiepilépticos utilizados y **4)** Una tarjeta que te identifica como participantes de este estudio.

Si tu o tus padres consideran que las molestias son importantes les pedimos que se comunique al teléfono 10840900 extensión 1358 (lunes a viernes 8:00 a 14:00 horas), que acudan al servicio de neurología en días hábiles y horario de consulta (lunes a viernes de 8:00 a 14:00 horas) o al servicio de urgencias del INP (si es de noche o en fin de semana), y muestren tu tarjeta de identificación, para que uno de los médicos del servicio de neurología te evalúe y que este avise a los investigadores responsables del estudio.

El beneficio que tienes al participar, es que tus doctores podrán saber si tus medicamentos los toleras bien o te causan molestias que te hacen sentir mal para poder cambiarlos. En este estudio no recibirás ningún pago, ya que tu participación es voluntaria

y no afecta tú atención médica. Podrás retirarte en cualquier momento si así lo deseas y no perderás ninguno de tus derechos como paciente ni la atención de tus doctores. Tu médico puede retirarte del estudio en caso de que necesites otro medicamento, que no sigas el tratamiento o que no acudas a tus citas.

En este estudio solo se anotarán las molestias. Los datos obtenidos serán confidenciales sólo los conocerán tus doctores y los investigadores. La información que se genere no va a incluir tú nombre como participante.

Podrás preguntar los resultados al final del estudio si así lo deseas, ya que sabremos cuales fueron las molestias (reacciones adversas) causadas por tus medicamentos y cuantas veces te sentiste mal.

He leído y entendido el presente asentimiento. Mis preguntas han sido contestadas y acepto participar en este estudio.

Teléfono casa: _____

Dirección

Relación que tiene con el voluntario: _____

Dirección

Relación que tiene con el voluntario: _____

Recibí copia de este asentimiento

Investigador responsable

Co-responsable

M en F Ernestina Hernández García

Dra. Matilde Ruiz García

ANEXO 3. Formato 1

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS DE EPILEPSIA								
Investigador: _____	Fecha (dd/mm/aa): _____	No. _____						
Expediente: _____	Clave CIE.10: _____							
Datos generales del paciente.								
Iniciales del paciente: _____		Género: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>						
Paterno	Materno	Nombre(s) _____						
Número de Expediente: _____		Número de Paciente: _____						
Fecha de ingreso al INP (dd/mm/aa): _____		Nivel socioeconómico: _____						
Fecha de último ingreso al INP (dd/mm/aa): _____								
Edad al ingresar: _____ años _____ meses								
Fecha de nacimiento(dd/mm/aa): _____ Peso _____ Kg Estatura _____ cm al ingreso								
Procedencia: _____								
Hallazgos clínicos de diagnóstico								
Antecedentes heredo familiares (neurológicos) _____								
Antecedentes patológicos previos _____								
Alergias: No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especificar: _____								
RAM previas No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especificar: _____								
Reacción adversa ocasional No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Frecuente <input type="checkbox"/> Muy frecuente <input type="checkbox"/>								
Condiciones patológicas asociadas No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Otras: _____								
Diagnóstico al ingreso hospitalario: _____								
Etiología de la epilepsia: _____								
Diagnóstico al egreso: _____								
Datos importantes de la historia clínica confirmatorios								
Con el que se hizo el diagnóstico				Fecha dd/mm/aa		Descripción		Observaciones
EEG				TAC		RMN		
No	Si	NC	NC	_____		_____		_____
No	Si	NC	NC	_____		_____		_____
No	Si	NC	NC	_____		_____		_____
Terapia con FAE								
Monoterapia <input type="checkbox"/>			Biterapia <input type="checkbox"/>			Fármacos: _____		
Rescate con benzodiazepinas			No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	Dosis de rescate: _____			
Niveles Séricos (FAEs)			Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>	Último resultado: _____		

ANEXO 3. Formato 2

Pruebas del laboratorio	Resultado					Intervalo de referencia/Unidades
	Fecha Ingreso (dd/mm/aa)	Hospitalización (dd/mm/aa)	Fecha Egreso (dd/mm/aa)	Fecha cita a los 3 meses (dd/mm/aa)	Fecha cita a los 6 meses (dd/mm/aa)	
Hemoglobina						
Leucocitos						
Plaquetas						
Sodio						
Potasio						
Bicarbonato						
Bilirrubina						
TGO						
TGP						
Creatinina						
Amonio						
Datos de la sospecha de la Reaccion adversa a medicamentos						
				No	Si	

NOTA: En caso de sospecha de RAM llenar el formato anexo (COFEPRIS) y usar los necesarios dependiendo de la cantidad de reacciones que se presente.

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos

NC: No Consignado

FAE: Fármacos Antiepilepticos

ANEXO 4.

NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS. FORMATO DE COFEPRIS

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COFEPRIS-04-017 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



SALUD

No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)	NO. RUPA
---	----------

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA

1.- AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.		
No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACIÓN (general)	No DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)

2.- DATOS DEL PACIENTE								
INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO		EDAD		SEXO		ESTATURA (cm)	PESO (kg)
	AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MESES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		

3.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA											
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN	_____ DÍA MES AÑO										
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)											
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;"><input checked="" type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA</td> <td style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA</td> <td style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> NO SE SABE</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA</td> <td><input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> NO RECUPERADO</td> <td><input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO</td> <td></td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	<input type="checkbox"/> NO SE SABE	<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO		<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO	
<input checked="" type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	<input type="checkbox"/> NO SE SABE									
<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO										
<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO										

4.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO																										
NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR																								
NUMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS																								
VIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN INICIO TERMINO _____ DÍA MES AÑO DÍA MES AÑO	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN																								
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> SI</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> NO</td> <td style="width: 30%;"><input type="checkbox"/> NO SABE</td> </tr> <tr> <td>¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?</td> <td><input type="checkbox"/> SI</td> <td><input type="checkbox"/> NO</td> <td><input type="checkbox"/> NO SABE</td> </tr> <tr> <td>¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?</td> <td><input type="checkbox"/> SI</td> <td><input type="checkbox"/> NO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?</td> <td><input type="checkbox"/> SI</td> <td><input type="checkbox"/> NO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?</td> <td><input type="checkbox"/> SI</td> <td><input type="checkbox"/> NO</td> <td><input type="checkbox"/> NO SABE</td> </tr> <tr> <td>SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?</td> <td><input type="checkbox"/> SI</td> <td><input type="checkbox"/> NO</td> <td><input type="checkbox"/> NO SABE</td> </tr> </table>			¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE	¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE	¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE	SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE																							
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE																							
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO																								
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO																								
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE																							
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE																							

5.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE					
MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO	TERMINO	
			DÍA MES AÑO	DÍA MES AÑO	

6.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA
Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio

7.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN		
NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL).		TELÉFONO
Fecha de recepción en el laboratorio (a) Día _____ Mes _____ Año _____	Informado en el período estipulado? (a) <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b) <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME		
LABORATORIO PRODUCTOR		PROFESIONAL
TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/> ESTUDIO		TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO
ORIGEN: PROFESIONAL DE LA SALUD <input type="checkbox"/> PACIENTE <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/>		ORIGEN: HOSPITAL <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/>
NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.		

(a) en caso de que el informante sea el Laboratorio productor
(b) en caso de que el informante sea un Profesional.

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA A LA CIUDADANÍA (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-112-0584 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

1.- AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.

2.- DATOS DEL PACIENTE	
INICIALES DEL PACIENTE	Indicar las iniciales correspondientes al paciente (Iniciar con apellido paterno, materno y nombre)
FECHA DE NACIMIENTO	Indicar año, mes y día.
EDAD	En años. Si los afectados son niños menores de dos años debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
SEXO	Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
ESTATURA	Indicar la estatura del paciente en cm.
PESO	Indicar el peso del paciente en Kg.

3.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA	
INICIO DE LA REACCIÓN	Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA	Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa. Se deberá incluir lo(s) medicamento(s) utilizados para tratar la reacción adversa
CONSECUENCIAS DEL EVENTO	Marcar con una "X" el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

4.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO
Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por Kg. de peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción. Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento.

5.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE
Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Indicar en el motivo de la prescripción.

6.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA
Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.

7.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN
Nombre y dirección del Informante (laboratorio productor o Profesional).
En caso de que el informante sea el laboratorio productor indicar los datos de este. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un período no mayor a 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario. En caso de que el informante se un profesional, indicar datos de este, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
NOTA: Tiempo de envío: Evento serio de estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.
Evento no serio de estudio clínico al final del estudio.
Aviso espontáneo serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la detección.
Aviso espontáneo de sospecha no serio, a más tardar 30 días hábiles posteriores a la detección.

ANEXO 5. ALGORITMO DE NARANJO MODIFICADO

ALGORITMO DE NARANJO					
	Pregunta	Sí	No	No se sabe	Puntuación
1	¿Existen estudios previos de esta reacción?	+ 1	0	0	
2	¿Apareció la reacción adversa después de la administración del medicamento?	+ 2	-1	0	
3	¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento o bien, se administró un antagonista específico?	+ 1	0	0	
4	¿Aparece de nuevo la reacción cuando se administra el medicamento?	+ 2	-1	0	
5	¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	-1	+ 2	0	
6	¿Aparece de nuevo la reacción al administrar un placebo?	-1	+ 1	0	
7	¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?	+ 1	0	0	
8	¿La reacción es más grave cuando se incrementa la dosis y menos severa cuando la dosis disminuye?	+ 1	0	0	
9	¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+ 1	0	0	
10	¿Se confirmó la reacción adversa por alguna evidencia objetiva?	+ 1	0	0	
SUMA DE PUNTOS TOTALES:					
TIPO DE REACCIÓN ADVERSA:					

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes

TIPO DE REACCIÓN	PUNTUACIÓN
CIERTA O DEFINITIVA	≥ 9
PROBABLE	5 - 8
POSIBLE	1 - 4
DUSOSA	≤ 0

Nota: el término de modificado se le asigna debido a que se le da un formato en forma de tabla para que este pueda ser de fácil uso.