



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**“Reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos en  
pacientes pediátricos hospitalizados en el INP con  
diagnóstico de epilepsia” Informe preliminar**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
López Hernández Néry Júnior**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Tutores:  
Dra. Matilde Ruíz García**

**Tutor Metodológico  
M en C Luisa Díaz García**

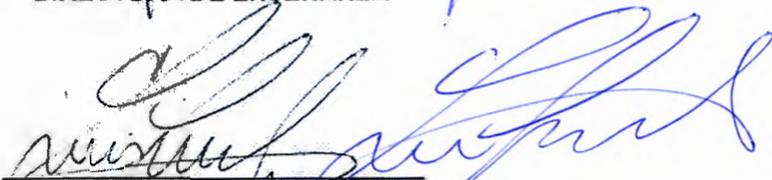
**México D.F., Marzo del 2014**



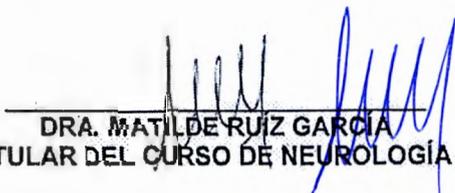
**"Reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos en pacientes  
pediátricos hospitalizados en el INP con diagnósticos de epilepsia" Informe  
Preliminar**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



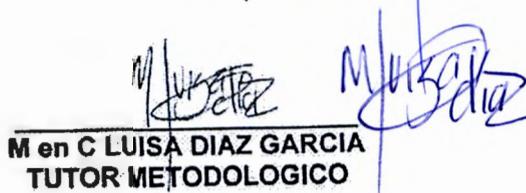
**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. MATILDE RUIZ GARCIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIATRICA**



**DRA. MATILDE RUIZ GARCIA  
TUTOR DE TESIS**



**M en C LUISA DIAZ GARCIA  
TUTOR METODOLOGICO**

## **Agradecimientos**

**A Dios** mi faro de luz, el más cierto en mis horas inciertas, gracias padre por haber permitido que este sueño se hiciese realidad.

**A Guatemala** mi país por darme todo lo que soy.

**A mis padres** pues soy un hombre al servicio de los demás gracias a ellos. No hay palabras ni algo tangible que demuestre lo agradecido que estoy por su fé en mí, por su apoyo, consejos y amor incondicional. Gracias Elvira y Nery.

**A Mónica** por ser la persona más maravillosa que he conocido. Has sido la persona que me ha dado paz cuando más la necesite. Gracias por tomar junto a mí nuestras maletas llenas de ilusiones y haber emprendido este viaje que ha terminado. Lo hemos logrado Coquito.

**A mis hermanos** por todo su apoyo y estar siempre pendiente de mí. Los quiero mucho

**A mis maestros** Drs. Ruiz, Munive, Dávila, Medina, Hernández y Herrera mi agradecimiento infinito por mi formación. Llevo un gran recuerdo de ustedes.

**A mis compañeros** Yaneris, Rodrigo, Dorita, Mario y Rosa. Gracias por haberme brindado su apoyo y amistad. Me llevo grandes recuerdos de todos los momentos compartidos con ustedes. Les deseo éxito en su vida profesional y personal

**Al personal de enfermería** por todo el apoyo brindado mil gracias.

**A los padres y pacientes** por haber tenido la confianza en mí y haber colaborado en mi formación como profesional y personal.

## Indice

<b>1. Resumen</b> .....	1
<b>2. Antecedentes</b> .....	2
2.1 EPILEPSIA.....	5
<b>3. Justificación</b> .....	7
<b>4. Objetivos</b> .....	7
4.1 Objetivos particulares.....	8
<b>5. Material y Métodos</b> .....	8
5.1 Clasificación de la investigación .....	8
5.2 Métodos .....	9
5.3 Criterios de inclusión.....	9
5.4 Criterios de exclusión.....	9
5.5 Criterios de eliminación.....	10
5.6 Diagrama de flujo.....	12
5.7 Método de Farmacovigilancia Intensiva (FVI) .....	13
5.8 Seguimiento en el ámbito hospitalario. ....	13
5.9 Recolección de datos.....	14
<b>6. Análisis estadístico e Interpretación de los datos</b> .....	15
6.1 Cálculo del tamaño de muestra .....	15
6.2 Análisis de datos .....	16
<b>7. Aspectos éticos</b> .....	17
<b>8. Resultados</b> .....	17
8.1 Distribución y frecuencia de las principales etiologías de la epilepsia.....	19
8.2 Causas de Internamiento al INP .....	20
8.3. Terapias farmacológicas utilizadas para el tratamiento de Epilepsia.....	21
8.3 Reacciones Adversas a Medicamentos .....	23
8.4 Causalidad y Severidad de Reacciones Adversas a Medicamentos .....	28
<b>9. Discusión</b> .....	30
<b>10. Conclusiones</b> .....	32
11. Referencias.....	33
<b>12. Anexos</b> .....	36
12.1 Anexo A: Hoja recolección de datos .....	36
12.2 Anexo B. Establecer relación temporal. ....	42
12.3 ANEXO C. Reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos clasificados por órganos y sistemas.....	45
12.4 Anexo D Algoritmo de Naranjo Modificado .....	49
12.5 Anexo E Folleto con información general para el paciente .....	50

12.6 Anexo F Tarjeta de Identificación participante.....	52
12.7 Anexo G Consentimiento Informado.....	53
12.8 Anexo H. Asentimiento Informado.....	56
12.9 Anexo I Definiciones operacionales .....	58

## 1. Resumen

**Introducción:** Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) constituyen un problema de salud pública frecuente en la práctica clínica, ya que presentan una importante morbimortalidad. En México, a pesar de que existe un Sistema Nacional de Farmacovigilancia que recibe notificaciones de RAM, existen pocos trabajos de investigación que describan el perfil de seguridad de los medicamentos disponibles para su consumo, sobre todo en la población infantil que padece epilepsia, ya que el tratamiento antiepiléptico en la infancia generalmente combina uno o varios de estos fármacos a largo plazo, y es necesario primero detectar la aparición de RAM en la población pediátrica mexicana, para que con la información generada se prevengan o disminuyan estas. Este trabajo de investigación pretende obtener información referente a la frecuencia y tipo de RAM que presentan estos medicamentos.

**Justificación:** La mitad de la consulta del servicio de neurología en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) es proporcionada a niños con diagnóstico de epilepsia. Por lo tanto, es necesario iniciar protocolos de investigación que evalúen la seguridad de los medicamentos antiepilépticos para detectar factores de riesgo relacionados con la aparición de reacciones adversas, así como su frecuencia. Por lo tanto, es de suma importancia identificar y evaluar las sospechas de reacciones adversas que se presentan en esta población, y de esta forma contribuir a mejorar su tratamiento.

**El objetivo** de este trabajo fue caracterizar las reacciones adversas de los seis medicamentos antiepilépticos de mayor consumo en el INP, en pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de epilepsia en tratamiento con los fármacos antiepilépticos de mayor consumo en el INP.

**Métodos:** es un estudio de cohorte prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal. Se evaluaron todos los pacientes que ingresaron con epilepsia durante el periodo de estudio, con cortes al egreso, a los tres y seis meses, para lo cual los pacientes participantes debieron contar con diagnóstico de epilepsia y estar bajo tratamiento antiepiléptico. Fue indispensable que los padres firmaran la carta de

consentimiento informado y en el caso de niños mayores de 12 años el asentimiento informado. Posteriormente se realizó estadística descriptiva para establecer las características de nuestra población.

## **2. Antecedentes**

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen como cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.<sup>1</sup> Los términos de efecto adverso se refieren al medicamento mientras que la reacción adversa se refiere al paciente. El evento, episodio o acontecimiento adverso (EA) es un resultado desfavorable que ocurre en el curso de un tratamiento farmacológico, pero donde no existe necesariamente una relación de causalidad con el fármaco.<sup>2</sup> Para atribuir a un medicamento la aparición de una reacción adversa debe existir una relación con él. Su notificación, registro, análisis y evaluación sistemática constituyen la farmacovigilancia (FV). La FV comienza una vez que el medicamento se encuentra disponible en el mercado (Estudios Clínicos fase IV) y comprende un conjunto de métodos que tiene por objeto la identificación, evaluación del riesgo y la valoración cuantitativa clínica de los efectos derivados del uso agudo o crónico de los medicamentos, en el conjunto de la población. La FV permite detectar RAM ya conocidas y aquellas que no han sido identificadas por su baja presencia antes del registro del medicamento en cuestión.<sup>3</sup> La OMS define a la FV como 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 objeto de identificar información, nuevas reacciones adversas y prevenir los daños a los pacientes o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos.<sup>3</sup>

Rawlings y Thompson (1991) categorizan a las RAM en seis tipos, de acuerdo con el mecanismo de acción: A) dosis dependiente, B) dosis independiente, C) crónica: dosis y tiempo dependiente. D) retrasada: tiempo-dependiente, E) fin del uso por suspensión o abstinencia, F) falla: por falla inesperada de la respuesta terapéutica. Las RAM tipo A constituyen el 80% del total, dependen de la dosis y se relacionan con la acción farmacológica conocida del producto. Pueden predecirse a partir del

conocimiento de las acciones del medicamento implicado y comprenden: 1) los efectos tóxicos por sobredosis, los efectos colaterales (efecto no buscado, facultativo, pero inherente a la propia acción farmacológica del medicamento) y 2) los efectos secundarios (no relacionados con su acción farmacológica primaria, consecuencia indirecta, obligatoria de la acción de un medicamento) y los producidos por interacciones medicamentosas. Las RAM tipo B se presentan en una población susceptible, no dependen de la dosis ni guardan relación alguna con la acción farmacológica del producto. En su desarrollo los factores genéticos y ambientales son importantes y comprenden los efectos idiosincráticos o de hipersensibilidad y los factores congénitos o adquiridos. Se han descrito otros tres tipos de RAM dentro de esta clasificación, no por su mecanismo, sino por las características de su manifestación. Las RAM tipo C pueden ser graves, frecuentes y se deben a tratamientos prolongados, denominándose reacciones crónicas, donde el medicamento aumenta la frecuencia o el riesgo de aparición de una enfermedad "espontánea" en los pacientes que lo utilizan como en el cáncer o infarto al miocardio. Las RAM tipo D se consideran las retardadas y difíciles de diagnosticar, dentro de estas se encuentran la teratogénesis y la carcinogénesis; tal es el caso del metotrexato, cuyo uso en el embarazo puede causar teratogénesis. Las RAM de tipo E incluyen reacciones por suspensión del medicamento (síndrome de abstinencia), aunque su incidencia es baja se presentan cuando se suspende el medicamento después de un uso prolongado; como los opiáceos, bloqueadores beta adrenérgicos, antidepressivos, entre otros. Las RAM tipo F generalmente se asocian con interacciones farmacológicas, son dosis dependientes, presentan una incidencia alta y se manifiestan como una falla (inesperada) de la farmacoterapia.<sup>3, 4, 5</sup>

Lazarou y col. en 1998 en un meta-análisis de 33 estudios de Estados Unidos entre 1966 y 1996 estimó que las RAM constituyen el 15% de los ingresos hospitalarios (6.7% graves) con una incidencia de RAM en niños hospitalizados entre un 3.1 y un 6.2%.<sup>6, 7</sup>

En el hospital pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR), durante los años 2000 y 2001, se reportan 70 eventos adversos a 69 medicamentos en 67 niños en dos de los servicios de hospitalización, estos niños representan el 0.8 % del total de egresos de dichas clínicas en el mismo periodo.<sup>7, 8</sup>

Para prevenir o reducir los EA para el paciente y mejorar su salud, es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso de los medicamentos. Por lo tanto, en la práctica clínica hay que contar con un sistema bien organizado de vigilancia farmacológica.<sup>3,9</sup>

Realizar estudios de FV implica que todos los profesionales de la salud interaccionen con el paciente, atiendan las necesidades de éste en relación a los medicamentos y garanticen su uso racional mediante la prevención y detección de RAM.<sup>10</sup> Para dar cumplimiento con la definición de la OMS, la FV debe recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos antiepilépticos, para obtener información sobre nuevas reacciones adversas y prevenir los daños a los pacientes pediátricos.<sup>11</sup>

En México existe el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), cuyas principales funciones son: 1) Dirigir el desarrollo de la normatividad en la materia, 2) Sensibilizar a los diferentes sectores del Sistema Salud sobre la necesidad de apoyar la implementación y el desarrollo de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia y 3) La concentración y análisis de los reportes de RAM. El CNFV tiene como metas motivar la cultura del reporte voluntario y apoyar en el establecimiento de métodos de FV para la detección de RAM en todos los centros de salud del país. La información se recolecta mediante un formato de reporte que establece la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de la Secretaría de Salud, el cual es analizado, utilizando el algoritmo de Naranjo para establecer la relación de causalidad como lo indica la NOM-220-SSA1-2002.<sup>1</sup> Adicionalmente, se realizan esfuerzos para fortalecer las actividades de FV a través de un programa integral y estructurado derivado de un trabajo conjunto del CNFV y la COFEPRIS, el cual se enfoca en la identificación de riesgos (edad, sexo, carga genética, etc.) relacionados con grupos poblacionales específicos como es el caso de los pacientes pediátricos con epilepsia. Sin embargo, la información relacionada a la epilepsia infantil es insuficiente.<sup>2</sup>

## 2.1 EPILEPSIA

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes e importantes a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la epilepsia como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes debido a una descarga excesiva de las neuronas, asociada a diversas manifestaciones y que puede ser sintomática, idiopática o criptogénica.<sup>12</sup>

Las manifestaciones clínicas de la epilepsia pueden ir desde episodios muy breves de inatención o pérdida transitoria de la conciencia (crisis de ausencias) hasta convulsiones intensas y prolongadas, o bien manifestarse como la pérdida del tono muscular o como una sensación subjetiva.<sup>13</sup>

Se estima que en todo el mundo existen 50 millones de personas que padecen epilepsia, de las cuales el 90% se concentra en países en vías de desarrollo.<sup>12, 13</sup> En México la prevalencia de la epilepsia se estima que esta entre 10.8 a 20 por cada 1000 habitantes, lo que resulta que casi 2 millones de personas padecen epilepsia.<sup>13, 14</sup> El inicio de la epilepsia es frecuente en etapas tempranas, por lo que en México el 75% de los pacientes con epilepsia son menores de 15 años. La epilepsia es uno de los problemas por los cuales se solicitan más consultas en los servicios de neurología en los centros de salud especializados.<sup>14</sup>

Ejemplo de ello es que, en el INP, cerca del 47% de los pacientes que solicitan una consulta en el servicio de Neurología padecen epilepsia (datos obtenidos del archivo clínico del INP). Mientras que en el Hospital General de Zona No. 47 del IMSS, se reportó que el 13% de su consulta externa de pediatría también cursa con esta enfermedad y se considera un problema prioritario de salud.<sup>15</sup> Ambos estudios muestran que las características clínicas de los pacientes pediátricos con epilepsia son similares en este tipo de centros de atención pública a la salud. En su mayoría, la edad de presentación de la primera crisis epiléptica fue en los primeros cinco años de vida, siendo la epilepsia sintomática la más frecuente (60-70%). Las crisis generalizadas predominaron con relación a las crisis parciales y aproximadamente en un 60-70% de los pacientes pediátricos, se logró el control de las crisis.<sup>15, 16</sup>

El tratamiento farmacológico en los pacientes pediátricos con epilepsia se puede dividir en aquellos que toman un solo fármaco (50-60%) y los que toman 2 o más fármacos (40-50%) para controlar sus crisis. Del 30-40% de los pacientes no logran el control de las crisis a pesar de estar en politerapia.<sup>15, 16</sup> La mayoría de los fármacos antiepilépticos (FAE) presentan efectos adversos,<sup>17</sup> (cuadro 1 y Anexo 2), entre ellos insomnio, mareos, molestias gastrointestinales o dolor de cabeza,<sup>18, 19</sup> además de algunos de mayor severidad como el síndrome DRESS inducido por carbamazepina,<sup>20</sup> o defectos de los campos visuales por el uso de vigabatrina.<sup>16, 21</sup>

**Cuadro 1.** Descripción de Reacciones Adversas a Medicamentos Antiepilépticos más utilizados en el INP por el Servicio de Neurología.

<b>Nombre genérico (abreviatura)</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS FRECUENTES</b>
<b>Ácido Valproico (AVP)</b>	Dolor torácico, hipertensión, palpitaciones, edema periférico, taquicardia, estado soporoso, somnolencia, irritabilidad, confusión, inquietud, nerviosismo, hiperactividad, cefalea, ataxia, depresión.
<b>Carbamazepina/ CBZ</b>	Mareos, letargo visión borrosa o doble, náuseas, erupción cutánea, recuentos sanguíneos anormales (rara vez).
<b>Oxcarbamazepina OXCZ</b>	Cefalea, mareo, somnolencia, fatiga, ataxia o trastornos de la marcha, temblor, insomnio, síntomas cognoscitivos, vértigo ansiedad, nerviosismo, labilidad emocional, exantemas, hiponatremia, náusea, vómito, dolor abdominal.
<b>Fenitoína (DFH)</b>	Lenguaje farfullante, mareo, estado soporoso, letargo, coma, ataxia, discinesias, nistagmo, visión borrosa, diplopía, discrasias sanguíneas.
<b>Levetiracetam (LEV)</b>	Somnolencia, fatiga, lesión accidental, hostilidad, nerviosismo, astenia, mareo, dificultad para la coordinación, edema facial.
<b>Topiramato (TPM)</b>	Visión borrosa, dolor ocular, mareo o estado soporoso, ataxia, dificultad para concentrarse, dificultad con la memoria.

Fuente: <sup>18, 22</sup>

En un estudio realizado en el INP en el 2002, los FAE más utilizados para el manejo del paciente hospitalizado fueron el ácido valproico (AVP), carbamazepina (CBZ) y fenitoína en un esquema de monoterapia de AVP, los cuales fueron combinados para biterapia de AVP y CBZ o politerapia.<sup>16</sup>

Aunque los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades y pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las RAM son una causa frecuente de discapacidad e incluso pueden causar la muerte, tales como: el Síndrome de Stevens Johnson que es un eritema multiforme vesiculobuloso de la piel, boca, ojos y genitales, tiene un 70% de mortalidad, así como la anemia aplásica, insuficiencia hepática, etc. En algunos países las RAM figuran entre las 10 principales causas de muerte, dependiendo de la susceptibilidad de cada paciente, por lo cual los medicamentos deben ser los más apropiados y seguros. Para ello es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad en la administración de los mismos. Este trabajo propone realizar una investigación clínica en pacientes pediátricos con epilepsia en el área de hospitalización del INP, en donde dadas las características del tratamiento, existe una alta probabilidad de detectar RAM.<sup>11, 23</sup>

### **3. Justificación**

Para el INP es fundamental reconocer, identificar y caracterizar las reacciones adversas que se presentan con los medicamentos. La epilepsia es un problema de salud pública y requiere tratamiento farmacológico a largo plazo. En la literatura se reporta la presencia de reacciones adversas con fármacos antiepilépticos, y se desconoce la frecuencia y tipo de estas, así como los fármacos que las causan en la población epiléptica. Este trabajo buscó identificar y clasificar las RAM de los seis fármacos antiepilépticos más utilizados en pacientes hospitalizados en el instituto. La información fue obtenida y analizada por el equipo de investigadores, permitiendo evaluar de manera conjunta los resultados y determinar si presentaron un perfil diferenciado de efectos adversos.

### **4. 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, biterapia o politerapia, en pacientes hospitalizados con diagnóstico de epilepsia.

#### **4.1 Objetivos particulares**

1. Identificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos que se presentan en los pacientes hospitalizados en el INP con diagnóstico de epilepsia en tratamiento con fármacos antiepilépticos.
2. Aplicar el algoritmo de Naranjo como herramienta metodológica para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento(s) la reacción adversa observada.
3. Describir y dar seguimiento a las reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos administrados, las cuales son observadas durante la hospitalización de los pacientes con epilepsia, así como a los tres y seis meses posteriores a su egreso.
4. Determinar la frecuencia y tipo de reacciones adversas que se presentan durante el tiempo de estudio.
5. Clasificar las RAM según la intensidad de la manifestación clínica de acuerdo a los criterios establecidos en la NOM-220-SSA1-2002.
6. Clasificar las RAM por órganos y sistemas afectados por los medicamentos antiepilépticos para establecer los factores que predisponen a su aparición.

#### **5. Material y Métodos**

##### **5.1 Clasificación de la investigación**

Un estudio de incidencia y prevalencia, de cohorte, prospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo, con cortes al egreso, a los tres y seis meses posteriores.

## **5.2 Métodos**

Se evaluaron todos los pacientes pediátricos con epilepsia hospitalizados en el INP en tratamiento con fármacos antiepilepticos, (con los seis medicamentos más utilizados en el manejo del paciente hospitalizado en el INP) (Cuadro 1), que además se incluyen en el cuadro básico. Se analizaron los datos de las RAM obtenidas y se evaluó la relación que existe entre el medicamento y la sospecha de reacción adversa, manifestación clínica, así como el órgano o sistema afectado por medio del método de naranjo.

## **5.3 Criterios de Inclusión**

1. Paciente pediátricos hospitalizado que cuente con diagnóstico de epilepsia (idiopática, criptogénica o sintomática) y reciban tratamiento antiepileptico con los siguientes FAE: AVP, CBZ, OXCZ, DFH, LEV, TPM a dosis terapéuticas por kilo de peso.
2. Hombres y mujeres con edades que van de 1 día hasta 18 años.
3. Paciente que cuente con carta de consentimiento informado, firmado por padre y madre o tutor, así como contar con la firma del asentimiento informado, cuando se trate de pacientes mayores de 12 años (Anexos 6 y 7).
4. Paciente que cuente con expediente y documentos fuente completos (estudios de laboratorio y gabinete), que permitan el llenado del formato 1 diseñado para este estudio.

## **5.4 Criterios de exclusión**

1. 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.
2. Falta de cooperación e incumplimiento de cualquier tratamiento (antiepileptico).

## 5.5 Criterios de eliminación

1. Paciente que no acuda a las citas para dar seguimiento al padecimiento (evaluar apego al tratamiento).
2. Paciente o familiar que solicite su retiro voluntario del estudio.

## 5.6 Variables de estudio

**Cuadro No.2** Variables de estudio

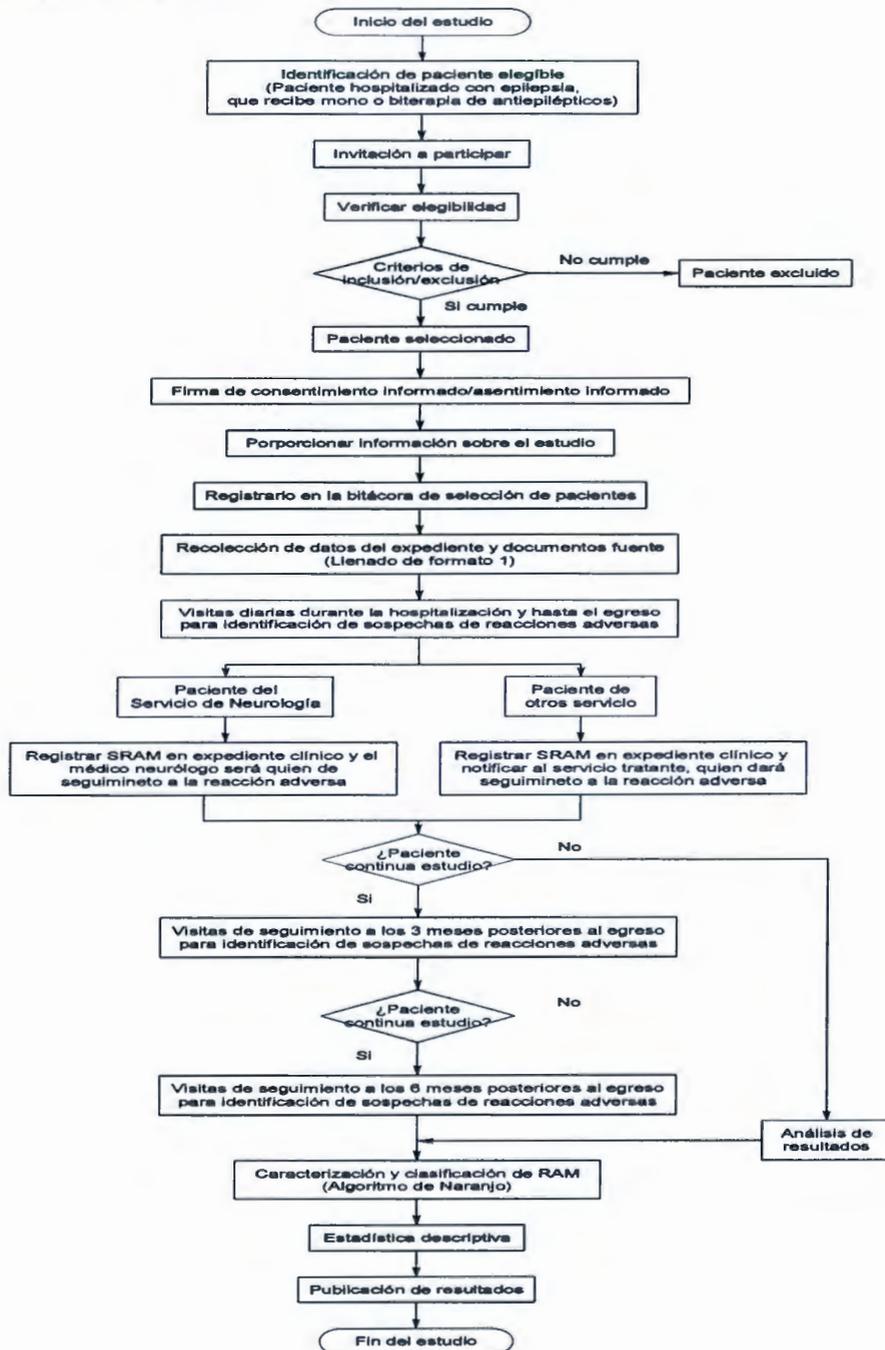
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Escala de medición</b>
Género	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres	Cualitativa 1.F 2.M
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa Años / meses
Peso	Número de gramos que pesa un centímetro cúbico de dicho cuerpo	Cuantitativa Kg
Antecedentes heredofamiliares	Aquello que guarda relación con los antepasados	Cualitativas 1. Conocidos 2. Desconocidos
Edad de inicio crisis	Tiempo donde pasó la primera vez	Cuantitativa Años / meses
Edad de Inicio de tratamiento	Tiempo que ha vivido e inició tratamiento	Cuantitativa Número de meses
Diagnóstico actual de epilepsia	Procedimiento médico el cual define que tiene epilepsia	Cualitativa 1. Sintomática 2. Criptogénica 3. Idiopática
Asiste a las citas	Encuentro acordado lugar y hora	Cualitativa 1. Si 2. No
Tipo de terapia	Medicamento(s) que se ocupan del tratamiento	Cualitativa 1. Monoterapia 2. Biterapia
Medicamento antiepiléptico	Compuesto destinado a combatir las crisis neuronales	Cualitativa. 1. AVP 2. CBZ 3. OXCBZ

		4. TPM 5. DFH 6. LEV
RAM	Reacciones no deseada después de administrar un medicamento	Cualitativa 1. Si 2. No 3. NC

Tipo de RAM	Reacción no deseada que se presenta como manifestación clínica	Cualitativo 1. Rash 2. Somnolencia 3. Cefalea 4. Irritabilidad 5. Ansiedad 6. Depresión 7. Otras
Intensidad de la reacción	Manifestación clínica que se presenta después de administrar un medicamento	Cualitativa 1. Leve 2. Moderada 3. Severa 4. Letal

Fuente: <sup>26</sup> <sup>28</sup>,  
,

## 5.6 Diagrama de flujo



## **5.7 Método de Farmacovigilancia Intensiva (FVI)**

La primera etapa de este estudio se realizó utilizando el método de Farmacovigilancia Intensiva (FVI), que permitió evaluar el impacto y la seguridad de uno o dos medicamentos en el curso del tratamiento, con carácter observacional y de esta manera determinar la incidencia de las RAM y los factores que predisponen a los pacientes a presentarlas.<sup>3</sup>

## **5.8 Seguimiento en el ámbito hospitalario.**

1. Se realizó la anamnesis farmacológica al paciente para incorporar la información en la historia clínica.
2. Los datos de los pacientes participantes, fueron colectados en la hoja diseñada para este propósito (Anexo A) a partir de la historia clínica e información que proporcionen los profesionales de la salud del Servicio de Neurología, tales como: edad, género, talla, medicamentos prescritos, dosis, inicio y término de tratamiento, así como el registro de la suspensión del medicamento en caso de que el médico tratante lo consideró necesario, y la sospecha de la presencia de la reacción adversa.
3. Se visitó diariamente al paciente con tratamiento antiepiléptico junto con el personal médico:
  - 1) Se evaluó las sospechas de reacciones adversas que se presentaron durante la estancia hospitalaria y cuando se estuvo administrando uno o dos de los fármacos incluidos en el cuadro 1.
  - 2) En el caso de los estudios de laboratorio, se colectaron los datos de acuerdo con el Anexo A; que corresponden al primero que se realizó al ingreso del paciente, los realizados durante la hospitalización y el previo a su egreso, así como los más próximos a sus citas de seguimiento a los tres y seis meses.
4. Se llenó el formato de la sospecha de RAM diseñado para este estudio (Anexo A), con la finalidad de contar con la información que pudiera servir para el establecimiento de la relación causal entre los medicamentos antiepilépticos y la RAM.

5. Se caracterizaron las RAM mediante la aplicación del algoritmo de Naranjo (Anexo D), para conocer el tipo de reacción que se presenta. Se clasificaron de acuerdo a sus severidad, relación causal, así como por órganos y sistemas afectados.
6. Se dio seguimiento al paciente hospitalizado que cuente con apego al tratamiento hasta su egreso; así como a los tres y seis meses posteriores.
7. Los médicos participantes en el estudio conocieron las RAM más frecuentes y la manifestación clínica que se presentaron, para la prevención o disminución de RAM futura.

### **5.9 Recolección de datos**

Se captó a todos los pacientes hospitalizados en el INP, con diagnóstico de epilepsia en mono, biterapia o politerapia con antiepilépticos, durante el periodo de noviembre 2012 hasta enero 2014.

La recolección de los datos del paciente se inició a partir de su hospitalización. Se visitó todos los días, para el llenado del formato diseñado para este estudio, para describir y conocer su estado de salud en conjunto con los médicos tratantes de los servicios en donde se hospitalizó al paciente, así como con los médicos del Servicio de Neurología y se identificó las sospechas de reacciones adversas hasta su egreso. Al ser dado de alta, se dialogó con el paciente y sus cuidadores para sensibilizarlos sobre el uso adecuado de los medicamentos y se les dio algunas indicaciones generales para garantizar la adherencia a su tratamiento. También se les proporcionó al paciente y cuidadores: a) El folleto con información sobre los cuidados generales del paciente (Anexo E), b) El diario del paciente donde los cuidadores registraron por fechas, las molestias que se presentaron por el uso de los medicamentos antiepilépticos, se anexó una lista de reacciones adversas que sirvieron de guía para la identificación de las mismas, así como un apartado donde se anotó el uso de otros medicamentos (Anexo E), c) una bolsa con identificación especial para que en ella guardaron las cajas y frascos de los medicamentos antiepilépticos utilizados y d) una tarjeta que identificó al paciente como participantes del protocolo (Anexo 6).

Se citó a los pacientes a los tres y seis meses posteriores a su egreso y se solicitó que presentara: el diario del paciente, la bolsa con los empaques de sus medicamentos y su tarjeta de identificación.

Se realizó una entrevista de seguimiento y se dio por terminado este periodo del estudio.

Toda la información colectada fue registrada en una base de datos, la cual fue diseñada en una hoja de cálculo de Microsoft Excel® versión 2007.

Las reacciones adversas fueron evaluadas (confirmar que la dosis administrada corresponde a las usadas en humanos y no causante de una intoxicación) y se clasificaron de acuerdo a:

- La aplicación del algoritmo de Naranjo para determinar la relación causal entre reacciones adversas y el medicamento antiepiléptico, de acuerdo a lo que establece la norma NON-220-SSA1-2002 en: cierta (definida), probable, posible o dudosa.
- Las manifestaciones clínicas se clasificaron de acuerdo a la severidad, como lo establece la norma NON-220SSA1-2002 en: leve, moderada, severa (Anexo B)
- Clasificación de acuerdo al órgano y sistema afectado (Anexo C).

## 6. Análisis estadístico e interpretación de los datos

### 6.1 Cálculo del tamaño de muestra

El tamaño de muestra para nuestro estudio observacional, descriptivo y longitudinal se realizó de acuerdo al siguiente modelo con el paquete estadístico Paquest. <sup>26, 28</sup>

$$N = \frac{Z_1^2(1-p_1) + 1-p_2}{\{m(1-\epsilon)\}^2}$$

Donde:

$N$  = Tamaño de la muestra (número de casos) = 158

$Z_1^2$  = Valor 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 = 0.3210

$p_2$  = 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 obtenidos de los resultados presentados por Gómez Oliván y col., 2005, quienes reportan la frecuencia y prevalencia de las RAM hematológicas en una población de pacientes pediátricos con epilepsia y tratamiento de AVP, debido a que dicho fármaco es el más utilizado en el tratamiento del paciente hospitalizado. Con estos datos, el tamaño de muestra calculado para este trabajo es de 158 pacientes (potencia del 90%).<sup>26, 27</sup>

1. El cálculo se hace con base en las reacciones adversas hematológicas, dado que son las de mayor prevalencia.
2. La literatura es escasa al respecto y utilizamos este artículo como referencia por involucrar población pediátrica epiléptica mexicana.

## 6.2 Análisis de datos

1. Se utilizó estadística descriptiva con el fin de establecer las características de nuestra población.
2. Se obtuvo las frecuencias y proporciones de las RAM de acuerdo a las clasificaciones de las reacciones adversas a los medicamentos y gravedad de las manifestaciones clínicas.
3. Se describió el tipo de medicamento antiepiléptico utilizado, su frecuencia de uso y la gravedad de la manifestación clínica, aplicando el Algoritmo de Naranjo como herramienta metodológica.
4. Se realizó tablas de 2x2 y OR para valorar riesgos de RAMS en pacientes con antecedentes de RAMS previas y uso de politerapia.

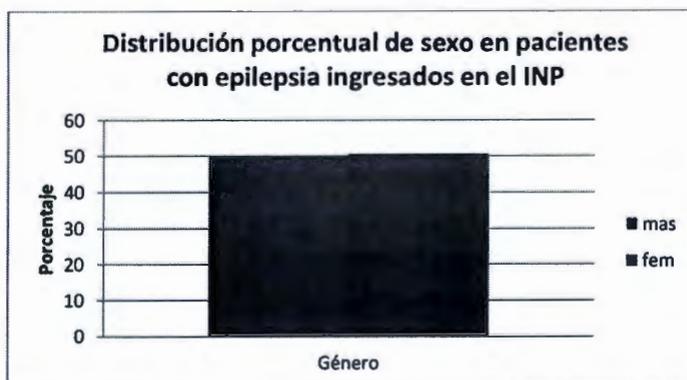
## 7. Aspectos éticos

El estudio se sometió a la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética del INP. Los datos recolectados en la investigación fueron estrictamente de carácter científico e informativo, confidencial, manteniendo en todo momento el anonimato de los pacientes y de los profesionales de la salud involucrados, no se llevó a cabo ningún tipo de intervención para el paciente, por lo cual es un estudio de bajo riesgo. Para todos los participantes se debió contar con consentimiento informado el cual deberá estar firmado por el padre y madre o los tutores (Anexo 8) y en los casos que el paciente sea mayor de 12 años tuvo que firmar el asentimiento informado (Anexo 9).

## 8. Resultados

El número total de ingresos de pacientes con epilepsia al INP durante el período de estudio fue de 108 pacientes. Se incluyeron 99 pacientes con epilepsia que cumplieron los criterios de inclusión, se retiraron 8 pacientes por no continuar tratamiento de FAE y/o por falta de seguimiento, fallecieron 16 pacientes por diferentes causas no relacionadas con RAMS. El (50.5%) fueron de sexo femenino (Gráfico 1). De estos pacientes (30%) son lactantes menores y (18.2%) son lactantes mayores (Cuadro No.3). Los pacientes provienen (46.5%) del Distrito Federal y (31.3 %) del Estado de México (Cuadro No.4)

**Gráfico 1 Distribución porcentual de sexo en pacientes con epilepsia ingresados en el INP**



Fuente: Obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

**Cuadro No.3 Distribución porcentual por rango de edad de pacientes ingresados en el INP con epilepsia**

Rango de Edad	n (%)
Neonato	10 (10.1)
Lactante menor	30 (30.3)
Lactante mayor	18 (18.2)
Preescolar	13 (13.1)
Escolar	14 (14.1)
Adolescente	14 (14.1)
Total	99 (100)

Fuente: Obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

**Cuadro No.4 Lugar de residencia de los pacientes con Epilepsia ingresados en el INP**

ESTADO	n (%)
Distrito Federal	46 (46.5)
Estado de México	31 (31.3)
Guerrero	7 (7.1)
Veracruz	6 (6.1)
Hidalgo	3 (3.0)
Chiapas	2 (2.0)
Baja California Sur	1 (1.0)
Oaxaca	1 (1.0)
Morelos	1 (1.0)
Querétaro	1 (1.0)
Total	99 (100)

Fuente: Obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

### 8.1 Distribución y frecuencia de las principales etiologías de la epilepsia

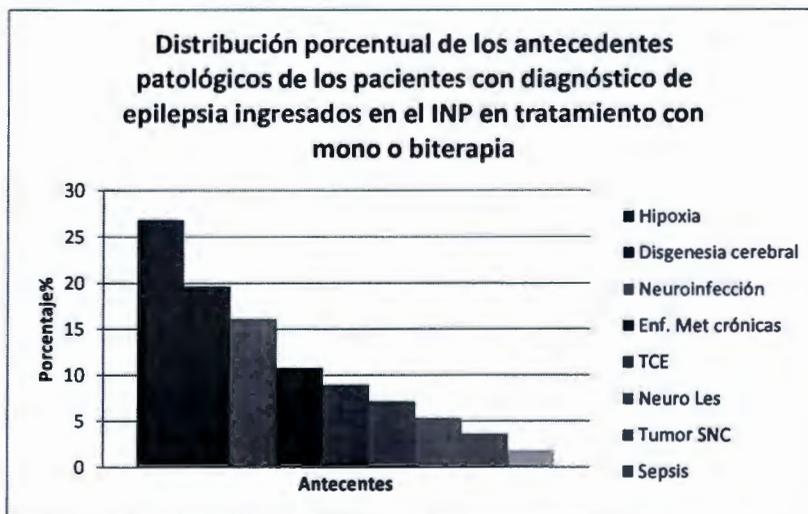
Ocho pacientes (8.1%) tuvieron antecedentes heredofamiliares de epilepsia. La etiología de la epilepsia fue (90.1%) sintomáticas (Cuadro No.5), como causa principal fue hipoxia (28.8%) (Gráfico 4). En la población de estudio, el tipo de crisis que predominó fueron las parciales (80%) (Gráfico 5).

**Cuadro No.5 Etiología de Epilepsia en pacientes con mono o biterapia hospitalizados en el INP**

Etiología	n (%)
SINTOMÁTICA	90 (90.9)
CRÍPTOGENICA	8 (8.1)
IDIOPÁTICA	1 (1)
TOTAL	99 (100)

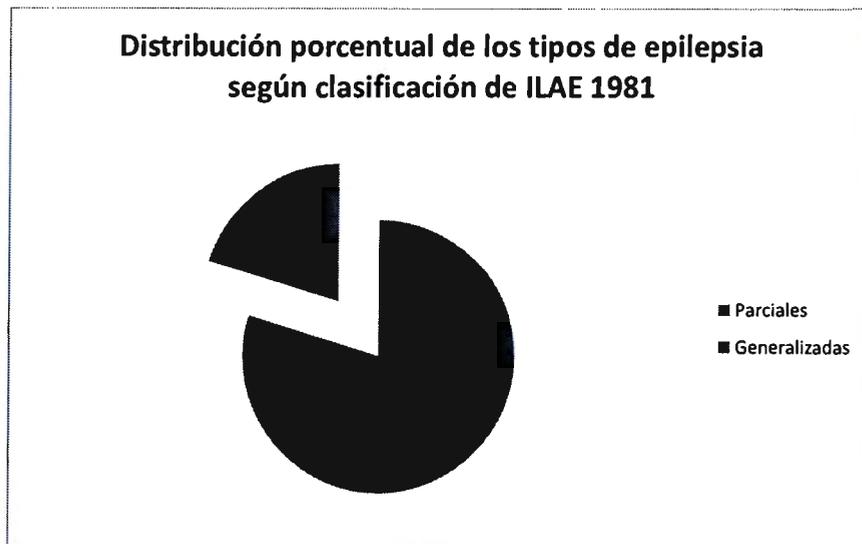
Fuente: Obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

**Gráfico 4 Distribución porcentual de etiología de epilepsia sintomática de pacientes ingresados en el INP**



Fuente: Expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

**Gráfico 5 Distribución porcentual de los tipos de epilepsia según clasificación de la ILAE 1981**

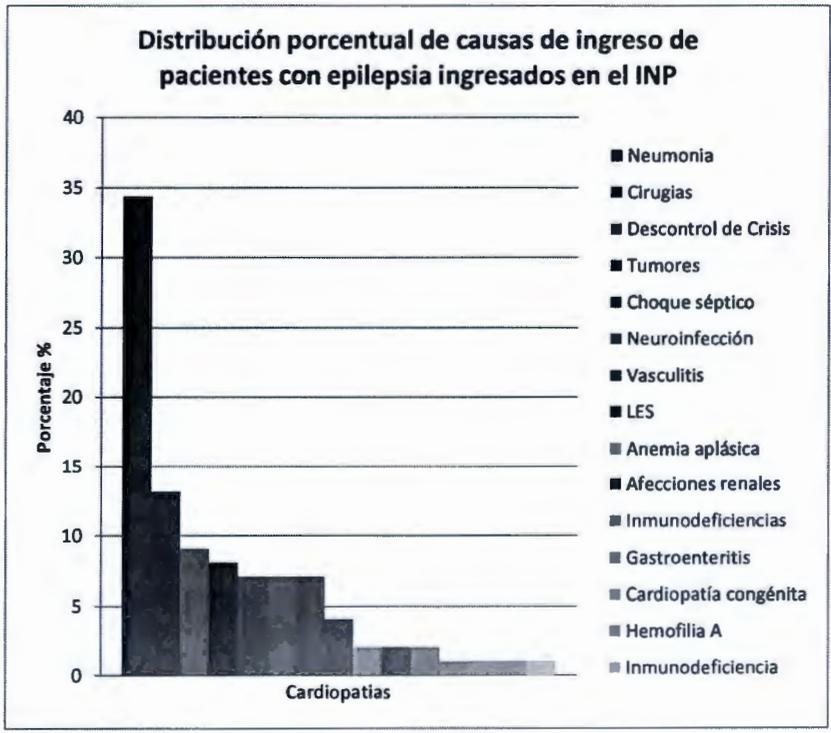


**Fuente:** Expediente clínico de Instituto Nacional de Pediatría.

### **8.2 Causas de Internamiento al INP**

La causa principal de internamiento en los pacientes con epilepsia fueron infecciones entre las cuales destacó: neumonía (34.34%), choque séptico (7%) y neuroinfecciones (7%). Otro motivo de internamiento fueron procedimientos quirúrgicos de diversa índole (13.13%) (gráfico 6).

**Gráfico 6. Distribución porcentual de causas de internamiento de pacientes con epilepsia ingresados al INP**



Fuente: Expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

**8.3. Terapias farmacológicas utilizadas para el tratamiento de Epilepsia**

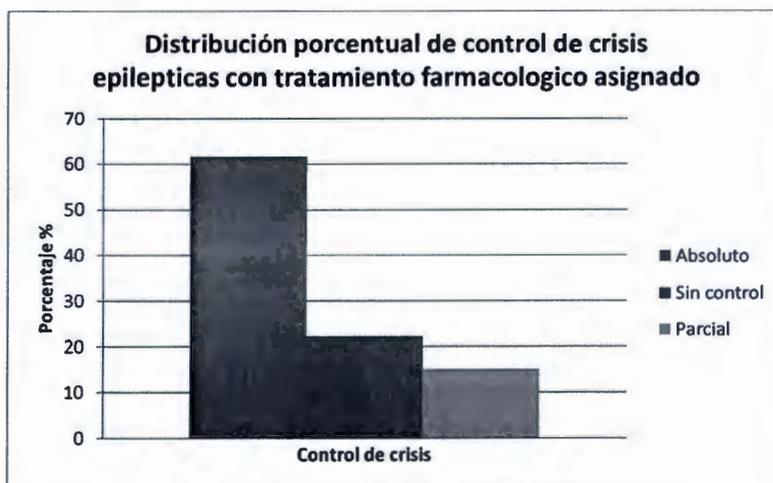
El tratamiento farmacológico utilizado con mayor frecuencia fue la monoterapia en un 51% (Cuadro 6). El fármaco más utilizado fue el ácido valproico, tanto en mono como biterapia (18.1%), seguido de levetiracetam (17.1%) (Cuadro 7). Se observó que con la terapéutica asignada se tuvo un control absoluto de crisis (61.6%) (Gráfico 7).

**Cuadro No.6 Tratamiento farmacológico utilizado en pacientes con epilepsia ingresados en el INP**

Tratamiento	n (%)
Monoterapia	52 (51.5)
Biterapia	32 (32.3)
Politerapia	16 (16.2)
<b>Total</b>	<b>99 (100)</b>

Fuente: Expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

**Gráfico 7 Distribución porcentual del control de las crisis epilépticas con tratamiento farmacológico asignado**



Fuente: Obtenido de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

**Cuadro No. 7 Combinación de fármacos más frecuentes en pacientes con epilepsia ingresados al Instituto Nacional de Pediatría**

Monoterapia	n (%)	Biterapia	n (%)	Politerapia	n (%)
AVP	18 (18.2)	LVT/ DFH	6 (6.0)	AVP/LVT/TPM	3 (3.0)
LVT	17 (17.2)	LVT/ AVP	6 (6.0)	LVT/AVP/DFH	2 (2.0)
DFH	12 (12.1)	AVP/ DFH	5 (5.0)	LVT/AVP/OXC	1 (1.0)
OXC	4 (4.0)	AVP/ OXC	2 (2.0)	LVT/AVP/CBZ	1 (1.0)
CBZ	1 (1.0)	LVT/CLOBA	2 (2.0)	LVT/AVP/VIG	1 (1.0)
		DFH/FNB	1 (1.0)	LVT/AVP/CLON	1 (1.0)
		DFH/OXC	1 (1.0)	LVT/AVP/DFH	1 (1.0)
		VIG/AVP	1 (1.0)	AVP/TPM/CLOB	1 (1.0)
		AVP/ LMT	1 (1.0)	LVT/AVP	1 (1.0)
				DFH/CLON	
		LVT/TPM	1 (1.0)	LVT/AVP	1 (1.0)
				TPM/CLON	
		AVP/CLONA	1 (1.0)	LVT/AVP	1 (1.0)
				TPM/ DFH	
		AVP/TPM	1 (1.0)	LVT/AVP	1 (1.0)
				DFH/TPM/CLOB	
		TPM/OXC	1 (1.0)		
		DFH/CLOBA	1 (1.0)		
		PRM/LVT	1 (1.0)		

Fuente: Expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

### 8.3 Reacciones Adversas a Medicamentos

En la población de estudio se encontró (22.2%) antecedentes de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos (Cuadro 8), entre los cuales reportaron principalmente afecciones hematológicas y dermatológicas. Durante este estudio se encontró que (51.5%) pacientes presentaron reacciones adversas a fármacos antiepilépticos (Cuadro 9), siendo el sistema hematológico el afectado con mayor

frecuencia (33.33 %) (Gráfico 8). El fármaco que causó mayor afección fue el ácido valproico (50.63%). Las reacciones adversas presentadas con más frecuencia fueron hematológicas (17.95%) (Cuadro 10). Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a fenitoína y levetiracetam fueron dermatológicas (Cuadro 12,13). La reacción adversa más frecuente al topiramato fue acidosis metabólica (100%) (Cuadro 14)

**Cuadro No 8. Antecedentes alérgicos y reacciones adversas previas a medicamentos antiepilépticos en pacientes con epilepsia hospitalizados en el INP**

Alergias		RAM previas	
	n (%)		N (%)
SI	16 (16.2)	SI	22 (22.2)
NO	83 (83.8)	NO	77 (77.8)
<b>Total</b>	<b>99 (100)</b>	<b>Total</b>	<b>99 (100)</b>

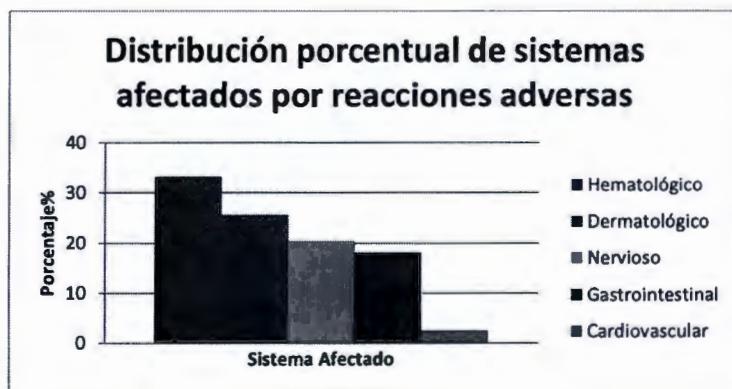
Fuente: Expediente clínico del Instituto Nacional de Pediatría

**Cuadro No.9 Reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos presentadas por pacientes con epilepsia hospitalizados en el INP**

RAMS	n (%)
SI	51 (51.5)
NO	48 (48.5)
<b>Total</b>	<b>99 (100)</b>

Fuente: Expediente clínico del Instituto Nacional de Pediatría

**Gráfico 8 Distribución porcentual de sistemas afectados por reacciones adversas a fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia hospitalizados en el INP**



Fuente: Expediente clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

**Cuadro No.10 Reacciones Adversas por Acido Valproico en pacientes con epilepsia hospitalizados en el INP**

Reacciones Adversas	n (%)	Reacciones Adversas	n (%)
<b>Hematológicas</b>	14(17.95)	Trombocitopenia	7 (8.97)
		Neutropenia	3 (3.85)
		Hiperamonemia	2 (2.56)
		Hiponatremia	1 (1.28)
		NVS Fenitoína bajos	1 (1.28)
<b>Sistema Nervioso Central</b>	10 (11.54)	Somnolencia	10 (11.54)
<b>Gastrointestinal</b>	8 (10.26)	Estreñimiento	5 (6.41)
		Reflujo gastroesofágico	3 (3.85)
<b>Dermatológicas</b>	7 (8.97)	Alopecia	3 (3.85)
		Equimosis	2 (2.56)
		Rash	1 (1.28)
		Edema Palpebral	1 (1.28)
<b>Cardiovascular</b>	1(1.28)	Hipotensión	1 (1.28)
<b>Total</b>	40 (50.63)	<b>Total</b>	40 (50.63)

Fuente: Expedientes Clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

**Cuadro No.11 Reacciones adversas a Fenitoína en pacientes con epilepsia hospitalizados en el INP**

Reacciones adversas	n (%)	Reacciones adversas	n (%)
<b>Dermatológicas</b>	8 (10.11)	Farmacodermia	4 (5.06)
		Rash	2 (2.53)
		Eritema Periestomal	1 (1.26)
		Edema	1 (1.26)
<b>Hematológico</b>	5 (6.32)	NVS bajos de AVP	2 (2.53)
		Trombocitopenia	2 (2.53)
		Neutropenia	1 (1.26)
<b>Gastrointestinal</b>	3 (3,79)	Estreñimiento	1 (1.26)
		Reflujo gastroesofágico	1 (1.26)
		Dolor abdominal	1 (1.26)
<b>Sistema Nervioso Central</b>	2 (2.53)	Somnolencia	2 (2.53)
<b>Total</b>	<b>18 (22.78)</b>	<b>Total</b>	<b>18 (22.78)</b>

Fuente: Obtenida de expedientes clínicos de Instituto Nacional de Pediatría

**Cuadro No.12 Reacciones adversas por Levetiracetam en pacientes con epilepsia hospitalizados en el INP**

Reacciones adversas	n (%)	Reacciones adversas	n (%)
<b>Dermatológicas</b>	4 (5.06)	Rash	2 (2.53)
		Alopecia	1 (1.265)
		Edema	1 (1.265)
<b>Hematológico</b>	2 (2.53)	Leucopenia	1 (1.265)
		Trombocitopenia	1 (1.265)
<b>Sistema nervioso central</b>	2 (2,53)	Somnolencia	2 (1.265)
<b>Cardiovascular</b>	1 (1.265)	Hipotensión	1 (1.265)
<b>Total</b>	<b>9 (11.39)</b>	<b>Total</b>	<b>9 (11.39)</b>

Fuente: Expedientes clínicos de Instituto Nacional de Pediatría

**Cuadro No.13 Reacciones adversas por Topiramato en pacientes con epilepsia hospitalizados en el INP**

Reacciones adversas	n (%)	Reacciones adversas	n (%)
Hematológicas	3(3.79)	Acidosis metabólica	3 (3.79)
Total	3 (3.79)	Total	3 (3.79)

Fuente: Obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

**Cuadro No.14 Reacciones Adversas por Carbamacepina en pacientes con epilepsia hospitalizados en el INP**

Reacciones Adversas	n (%)	Reacciones adversas	n (%)
Gastrointestinales	2 (2.53)	Estreñimiento	2 (2.53)
Hematológicas	1 (1.26)	NVS supratrapéuticos	1 (1.26)
Sistema Nervioso Central	1 (1.26)	Somnolencia	1 (1.26)
Total	4 (5.06)	Total	4 (5.06%)

Fuente: Expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

**Cuadro No.15 Reacciones adversas a Oxcarbacepina en pacientes con epilepsia hospitalizados en el INP**

Reacciones adversas	n (%)	Reacciones adversas	n (%)
Sistema nervioso central	2 (2.59)	Somnolencia	2 (2.59)
Dermatológicas	1 (1.26)	Rash	1 (1.26)
Gastrointestinal	1 (1.26)	Estreñimiento	1 (1.26)
Hematológico	1 (1.26)	Hiponatremia	1 (1.26)
Total	5 (6.32)	Total	5 (6.32)

Fuente: Expedientes de Instituto Nacional de Pediatría

#### 8.4 Causalidad y Severidad de Reacciones Adversas a Medicamentos

Se encontró como causalidad probable (68.35%) en los pacientes, y una severidad moderada (68.35%) en las RAM, se presentó (6.33%) afección dermatológica severa por eritema diseminado (Cuadro 16,17). Se encontró (27.45%) presentaron dos reacciones adversas (Cuadro 18).

**Cuadro 16. Causalidad de RAM en los Sistemas Afectados**

Causalidad	n (%)					
	Hematológico	Dermatológico	Nervioso	Gintestinal	Cardiaco	Total
Posible	4 (5.06)	2 (2.53)	0	2 (2.53)	1 (1.26)	10(12.66)
Probable	15 (18.98)	15 (18.99)	13(16.46)	11 (13.93)	1 (1.26)	54(68.35)
Definida	7 (8.86)	3 (3.80)	4 (5.06)	1 (1.26)	0	15(18.99)
Total	26 (32.91)	20 (25.32)	17(21.52)	14 (17.72)	2 (2.53)	79 (100)

Fuente: Expediente clínico del Instituto Nacional de Pediatría

**Cuadro 17 Severidad de RAM en Sistemas Afectados**

Severidad	n (%)					
	Hematológico	Dermatológico	Nervioso	Gintestinal	Cardiaco	Total
Leve	0	5(6.33)	0	14 (17.94)	1 (1.26)	20(25.32)
Moderada	26 (32.91)	10 (12.66)	17(21.52)	0	1 (1.26)	53(68.35)
Severa	0	5 (6.33)	0	0	0	5(6.33)
Total	26 (32.91)	20 (25.32)	17(21.52)	14 (17.72)	2 (2.53)	79(100)

Fuente: Expediente clínico del Instituto Nacional de Pediatría

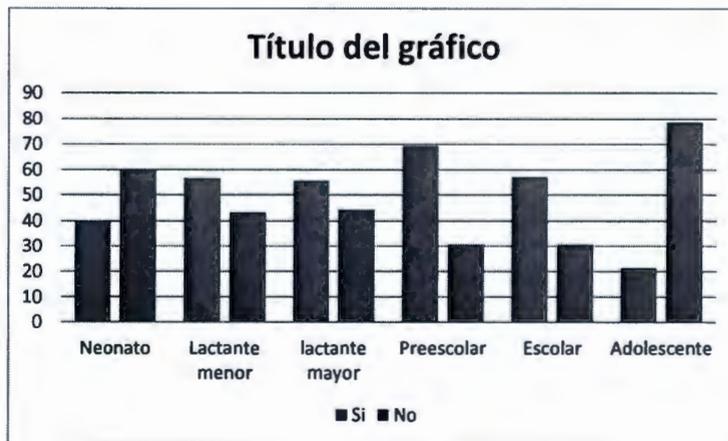
Los pacientes que presentaron mayor reacciones adversas fueron los menores de cinco años (56.7%, 55.6%, 69.2% respectivamente) (Cuadro 19), así como aquellos que se encontraban en tratamiento con politerapia. (75%) (Gráfico 10).

**Cuadro 18 Reacciones Adversas Presentadas en pacientes con Epilepsia hospitalizados en el INP.**

RAM	n (%)
Una	31 (60.79)
Dos	14 (27.45)
Tres	5 (9.80)
Cuatro	0 (0)
Cinco	1 (1.96)
Total	51 (100)

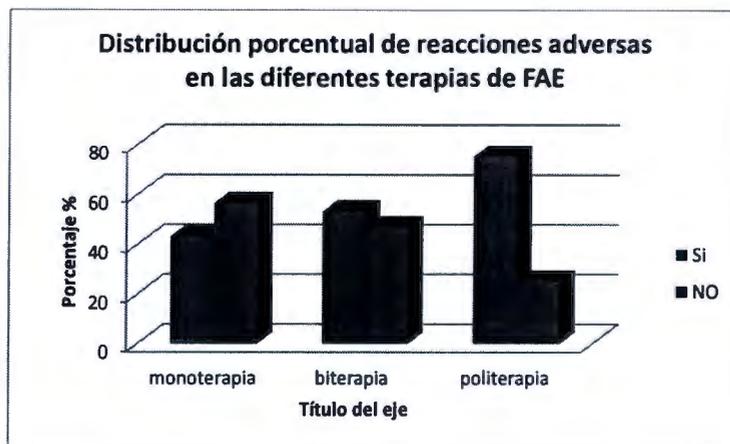
**Fuente:** Expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

**Gráfico 9 Distribución porcentual de reacciones adversas por rangos de edad en pacientes con epilepsia hospitalizados en el INP**



**Fuente:** Obtenida de los expedientes clínicos del INP

**Grafico 10 Distribución porcentual de reacciones adversas presentadas en las diferentes terapias farmacológicas en pacientes con epilepsia hospitalizados en el INP**



**Fuente:** Obtenidas de los expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría

Por el antecedente de RAM previas en un 22% de población se compararon estos datos con rams actuales por medio de prueba de asociación obteniéndose un OR de 8.9 con IC 95% (2.49-32.65) y una  $p < 0.0001$ , es decir que la probabilidad de presentar reacciones adversas en pacientes que tienen antecedentes previos fue de 8.9 veces más que en pacientes que no los tienen. Por medio de una prueba de asociación se realizó una comparación entre rams con monoterapia y politerapia obteniéndose un OR de 3.95 con IC 95% (1.12-13.94) con tendencia a la significancia estadística de  $P < 0.001$ , es decir que los paciente con politerapia tienen un probabilidad de 3.95 veces mayor de presentar reacciones adversas a fármacos antiepilépticos que los pacientes con monoterapia. Esto se puede explicarse a la interacción farmacológica de los múltiples medicamentos utilizados para la epilepsia así como los utilizados para tratamiento de la causa de ingreso.

## 9. Discusión

En el Instituto Nacional de Pediatría se revisaron 108 expedientes de los pacientes ingresados con diagnóstico de epilepsia, de los cuales 99 cumplieron los criterios de inclusión, se retiraron 8 pacientes por no asistir a citas de seguimiento o abandono

de tratamiento antiepiléptico. La población estudiada tiene un rango amplio de edad, sin embargo predomina los lactantes (48.5) resultado que es acorde con los datos que se obtienen a nivel internacional respecto a la aparición del fenómeno epiléptico en los primeros años de vida <sup>(14,15)</sup>.

El sexo masculino predominó sobre el sexo femenino, sin embargo no hay una significancia estadística, como en lo reportado por Ruiz y cols (2002) <sup>(16)</sup>.

El 80% de las epilepsias fueron parciales, de acuerdo a lo reportado a nivel nacional (70%; Fejerman, 2001; 2010) e internacional; y esto confirma que es el tipo de epilepsia que más prevalencia tiene en edad pediátrica. La etiología de epilepsia en el grupo de estudio fue principalmente de tipo sintomático, cuya causa principal fue hipoxia en el período neonatal, esto se relaciona con el hecho que el INP es una institución de tercer nivel. Así mismo se observa que la procedencia de los pacientes ingresados al instituto es de la región del Distrito Federal y estados cercanos debiéndose probablemente por el área de influencia del INP.

Los fármacos antiepilépticos que se utilizaron con mayor frecuencia tanto en monoterapia como en biterapia fueron ácido valproico y levetiracetam, tomando en cuenta el estudio realizado por (Ruiz y cols. 2002) se puede observar que ha cambiado la tendencia de uso de fármacos, probablemente se deba al surgimiento de nuevos medicamentos que tienen menos reacciones adversas, menor interacción con otros medicamentos y mayor eficacia.

Durante el estudio se modificó la terapia antiepiléptica a polifarmacia (16%) datos similares reportados por Ruiz y cols. (2002) en los cuales reportaron el uso de polifarmacia en un 17% en su población de estudio. Estos pacientes no tuvieron un control de las crisis con mono o biterapia por lo que se necesitó la asociación de más de dos fármacos, esto se debe al tipo de epilepsia, a su etiología y a las patologías de ingreso que en un 50% fueron por infecciones principalmente de vías aéreas inferiores en un 33%, así como choque séptico y neuroinfecciones en un 7% respectivamente, las cuales son causas frecuentes de descontrol de crisis.

Se presentó (51%) de reportes de RAM en la población en estudio, superior a lo reportado por la OMS para el 2006 que informa un 12.69% en la población pediátrica

y por Naranjo y cols. que reportan una frecuencia del 10 al 30%. Esta diferencia puede tener varias explicaciones y sesgos: el tipo de pacientes, la edad de los pacientes, la procedencia y la patología asociada. <sup>(10)</sup>.

El medicamento que causó más reacciones adversas fue el ácido valproico probablemente porque este tuvo una mayor utilización en nuestra población estudiada tanto en mono como biterapia por espectro amplio para el tipo de crisis que se puede utilizar. Las reacciones adversas presentadas con mayor frecuencia fueron hematológicas y dermatológicas por dicho medicamento, datos similares al estudio realizado por Gómez Olivan y cols. en 2005 en un hospital pediátrico en el Estado de México en el cual encontraron 112 reacciones adversas a ácido valproico en 425 pacientes encontrando con más frecuencia reacciones dermatológicas y hematológicas en un 32.1 % y 25% <sup>(27)</sup> respectivamente similares a nuestro estudio. El tipo de reacción adversa que se presentaron con mayor frecuencia fue trombocitopenia y alopecia similar al estudio ya mencionado de Gómez Olivan y cols.

## **10. Conclusiones**

Las reacciones adversas son frecuentes en pacientes epilépticos en edades tempranas, aquellos que se encuentran en tratamiento con ácido valproico, internados en el INP por afecciones infecciosas, así mismo ocurren con mayor frecuencia en tratamiento con politerapia o en pacientes con antecedentes de reacciones adversas previas por lo que se deberá de crear mecanismos de farmacovigilancia estricta en ellos.

## 11. Referencias

1. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación. México., D.F. 14 de noviembre del 2004. Disponible en la red <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html>
2. COFEPRIS (Secretaría de Salud). Programa permanente de Farmacovigilancia de México. Boletín Informativo Farmacovigilancia; 2005;4:3-4.
3. Castro-Pastrana LI, Gómez-Oliván LM, (Ed). Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica. Toluca, México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2010: p334.
4. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, ed. Textbook of adverse drug reactions. New York: Oxford University Press 1991:18-45.
5. Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. Pharmaceutical Care España 1999; 1: 107-112.
6. 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.
7. 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.
8. Stella G, Repetto M. Episodios Adversos a Medicamentos, detectados en dos servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Arch Pediatric Urug 2004; 75(4):307-315.
9. Guía para la Creación y Operación de un Servicio de Farmacovigilancia en el Hospital. En Serie de Guías para la Buena Práctica de la Farmacia Hospitalaria. Ed. Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital, A. C. México, 2011.
10. Jasso-Gutiérrez L, Castellanos-Solís EC, Santos-Preciado JI. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. Bol Med Hosp Infant Mex 2009; 66 (3):213-228.
11. La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 09, octubre de 2004. Disponible en la red <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
12. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs99/e/s/index.html>
13. Informe sobre la Epilepsia en Latinoamérica, AG Publicidad, 2008.
14. Rubio F, Reséndiz J, Senties H, Alonso M, Salgado P, Ramos J. Epilepsia. Programa prioritario de epilepsia. Sector Salud. Primera edición. 2007.

15. Serrano-Martín J. Aspectos epidemiológicos de la epilepsia en un Hospital General de segundo nivel. *Plast. & Rest. Neurol.* 2004; 3:39-43.
16. 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.
17. Borgeaud K, León B, David P, Otárola A. Efectos adversos (EA) clínicos más frecuentes de los fármacos antiepilépticos (FAE). *Revista Chilena de Epilepsia* 2005, Año 6, N° 1.
18. Mei PA, Montenegro MA, Guerreiro MM, Guerreiro CA. Pharmacovigilance in epileptic patients using Antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006; 64(2A):198-201.
19. Karla V, Seth R, Mishra D, Saha NC. Clobazam in refractory childhood epilepsy. *Indian J Pediatr.* 2010; 77(3):263-6
20. Magliano J, Álvarez M, Salmentón M. Síndrome DRESS por carbamazepina *Arch Pediatr Urug* 2009; 80(4): 291-295.
21. Nariño D, y Ruiz de S. C. Uso clínico de vigabatrin en epilepsia. *Acta Neurol Colomb.* 2010; 26(1, supl.1): 8-17.
22. Taketomo CK. Manual de Prescripción Pediátrica. 14ª Ed Lexi Comp. 2008 Agency for Healthcare and Research EEUU.
23. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet.* 1998; 351(9110):1200-1.
24. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2):239-45.
25. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health Studies, WHO: Geneve 1991;p:25.
26. Castilla Sema L, Manual Práctico de Estadística para las Ciencias de la Salud. Ed Trillas 1ª Ed 2011 p: 22.
27. Gómez Oliván LM, Martínez L, Chamorro G, Téllez AM. Factores que condicionan a las reacciones adversas del ácido valproico en el hospital pediátrico en el Edo de Hidalgo México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2005; 36:5-13.
28. Hernández SR, Fernández CC, Baptista PL. Metodología de la Investigación. 2010 Quinta Ed Mc Graw Hill.
29. Cornfield J, Haenszel W. Some aspects of retrospective Studies. *J Chron Dis* 1960;11:523-534.

30. Stepansky N. Asentimiento Informado. Un requisito ético no siempre valorado. Rev Hosp Niños B Aires 2008; 50(226):48-50

31. Guía para la Buena Práctica Clínica ICH, 1º de mayo de 1996, pp 7.

32. WHO-ART (World Health Organization Adverse Reaction Terminology for coding clinical information in relation to drug therapy). 2007. Disponible en: <http://www.umc-products.com/graphics/3036>

## 12. Anexos

### 12.1 Anexo A: Hoja recolección de datos

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"/>					
Fecha de ingreso al INP (dd/mm/aa): _____		Nivel socioeconómico: N 1 2 3 4 5 6					
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 <u>neurológicos</u>							
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		Observaciones	
				dd/mm/aa			Descripción
				Normales		Anormales	
EEG	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>				
TAC	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>				
RMN	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	NC <input type="checkbox"/>				
Terapia con FAE							
Monoterapia <input type="checkbox"/>		Biterapia <input type="checkbox"/>		Fármacos: _____			
Rescate con benzodicepinas				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: _____

Pruebas del laboratorio	Realizado					Número de referencia/Unidad
	Fecha ingreso	Recepción	Fecha egreso	Fecha a los 3 meses	Fecha a los 6 meses	
	(dd/mm/aa)	(dd/mm/aa)	(dd/mm/aa)	(dd/mm/aa)	(dd/mm/aa)	
Fenología						
Larvoscopia						
Pruebas						
Símbolo						
Prueba						
Reconocido						
TCO						
TEP						
Atorno						
<b>Fecha de entrega de la muestra al laboratorio</b>						
				No	Si	

NOTA: En caso de sospecha de IAM (ver el formato de IAM) usar los datos más representativos de la cantidad de reacciones que se presenten.

IAM: Reacciones Adversas a Medicamentos

MC: No Conseguido

FA: Farmacos Antipsicóticos





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



No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)

NO. RUPA

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUIA 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	MESES	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)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

RECUPERADO SIN SECUELA                       MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA                       NO SE SABE  
 RECUPERADO CON SECUELA                       MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO  
 NO RECUPERADO                       MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO

**4.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO**

NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSES
VIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN INICIO                      TERMINO DÍA MES AÑO                      DIA MES AÑO	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN

¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?  SI  NO  NO SABE  
 ¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?  SI  NO  NO SABE  
 ¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?  SI  NO  
 ¿CUÁNTO? \_\_\_\_\_  
 ¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?  SI  NO  
 ¿CUÁL? \_\_\_\_\_  
 ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?  SI  NO  NO SABE  
 SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?  SI  NO  NO SABE

**5.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE**

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO	TERMINO	
			DIA MES AÑO	DIA MES AÑO	

6.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA	
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 periodo estipulado? ( a ) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
¿Informó esta reacción al laboratorio productor? ( b ) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME	
<b>LABORATORIO PRODUCTOR</b> TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/> ESTUDIO ORIGEN: PROFESIONAL DE LA SALUD <input type="checkbox"/> PACIENTE <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/>	<b>PROFESIONAL</b> TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO 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	
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 expresarse 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 tr
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 administr	
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 CLINICA	
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 periodo no mayor a 15 días después	
NOTA: Tiempo de envió: Evento serio de estudio clínico a mas 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.	

## **12.2 Anexo B. Establecer relación temporal.**

Para establecer la relación entre el medicamento y la sospecha de reacción adversa debemos asegurarnos de:

### ➤ Intervalo de tiempo adecuado (temporalidad):

Es indispensable que el paciente haya recibido el medicamento antes que se produzca la reacción.

### ➤ Plausibilidad biológica:

Además de la secuencia temporal entre la exposición al medicamento sospechoso y que la aparición de la reacción sea lógica, se debe revisar si se cuenta con conocimientos previos o biológicamente plausibles.

### ➤ Patología o medicamento concomitante:

Saber si existen otros factores, además del medicamento sospechoso, que hayan podido causar la reacción adversa. Estos factores pueden ser otros fármacos, la enfermedad tratada, alguna enfermedad concomitante o la exposición a otros productos no farmacológicos.

### ➤ Propiedades del medicamento:

Analizar si las propiedades farmacológicas del medicamento pueden explicar la reacción, o si hay referencias bibliográficas que hayan descrito esta reacción o algún cuadro similar.

### ➤ Efecto de retirada:

Valorar si el paciente mejoró después de la suspensión del tratamiento, aplicando criterios apropiados para cada reacción.

### ➤ Efecto de re-exposición:

Saber si la reacción adversa reapareció cuando se volvió a administrar el medicamento, en los casos raros en los que hay re-exposición, bien sea deliberado o inadvertido. Investigar si en las exposiciones anteriores al mismo fármaco o a otros similares se produjeron episodios iguales o similares al actual.

### ➤ Otros datos:

Realización de pruebas diagnósticas específicas, evaluación de la posibilidad de interacciones farmacológicas.

El "sí" o "no", recomendado en la NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de Farmacovigilancia, nos ayuda a la evaluación de la dosis dependiente, aguda o crónica, idiosincrática aguda o crónica de severidad de la RAM de la relación de la

causalidad ante sospechas individuales de reacciones adversas producidas por medicamentos.<sup>1</sup>

En que situaciones definiríamos:

Definitiva: si existiendo alteración en pruebas de laboratorio, el evento aparece después de la administración del medicamento, no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. Además desaparición del evento con la supresión del fármaco (retirada) y respuesta positiva a la re-exposición.

Probable: si existiendo alteración en las pruebas del laboratorio, el evento aparece después de la administración del medicamento, es improbable explicarlo por la presencia de otras enfermedades, ni a otros fármacos o sustancias y si al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

Posible: si con alteraciones en las pruebas de laboratorio, el evento aparece después de la administración del medicamento, pero puede ser explicado también por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias. La información sobre suspensión del medicamento puede fallar o no estar clara.

Improbable: si con alteraciones en las pruebas de laboratorio, el evento se manifiesta sin una secuencia temporal clara con la administración del medicamento y puede ser explicado de forma mas plausible por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias.

No clasificada: si son imprescindibles más datos para realizar una evaluación apropiada, a los datos adicionales que están bajo examen.

Inclasificable: si la notificación no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria y que no puede ser verificada o completada en sus datos.<sup>3</sup>

**Los eventos adversos, las sospechas de RAM se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:**

**Leves:** se presentan con síntomas bien tolerados, no necesitan tratamiento ni prolongan la hospitalización y pueden no requerir hospitalización.

**Moderadas:** interfiere con las actividades habituales, (pudiendo provocar bajas laborales o escolares) sin amenazar la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

**Grave:** cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que:

- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Es causa de invalidez o incapacidad persistente o significativa.
- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

**Letal:** contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

### 12.3 ANEXO C. Reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos clasificados por órganos y sistemas

#### Ácido valproico

- Cardiovasculares: dolor torácico, hipertensión, palpitaciones, edema periférico, taquicardia.
- 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, hiperamonémica.
- Dermatológicas alopecia, eritema multiforme, equimosis, xerodermia, petequias, prurito, exantema.
- Endócrinas y metabólicas: hiperamonemia, alteración de la oxidación de ácidos grasos, deficiencia de carnitina, ganancia ponderal, amenorrea, dismenorrea.
- Gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, dispepsia, constipación, dolor abdominal, anorexia, hiperexia, eructos, flatulencia, hematemesis, pancreatitis, disgeusia.
- Genitourinarias: poliaquiuria, incontinencia urinaria, vaginitis.
- Hematológicas: trombocitopenia (el riesgo aumenta de forma significativa con niveles séricos  $\geq 110$  mg/ml (mujeres) o  $\geq 135$  mg/ml (hombres), prolongación del tiempo de sangrado.
- Hepáticas: insuficiencia hepática.
- Locales: IV: dolor y reacción local en el sitio de inyección.
- Neuromusculares y esqueléticas: temblor, astenia, cojera anormal, artralgias, dorsalgia, hipertonía, calambres en piernas, mialgias, miastenia, parestesias, fasciculaciones.
- Oculares: diplopía, visión borrosa, nistagmos.
- Óticas: sordera, otitis media, tinitus.
- Respiratorias: aumento de la tos, disnea, epistaxis, faringitis, neumonía, sinusitis.
- Diversas: reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (raras, pero potencialmente mortales).<sup>22</sup>

### **Carbamazepina**

- Cardiovasculares: edema, insuficiencia cardiaca congestiva, síncope, arritmias, bloqueo cardíaco.
- Sistema Nervioso Central: sedación, mareo, estado soporoso, fatiga, habla balbuceante, ataxia, confusión.
- Dermatológicas: exantema, síndrome de Stevens-Johnson necrólisis, epidérmica tóxica, fotosensibilidad prurito.
- Endócrina y metabólicas: secreción inadecuada (SIADH), hiponatremia.
- Gastrointestinales: náusea, diarrea, vómito, cólico, pancreatitis, xerostomía,
- Genitourinarias: retención urinaria.
- Hematológicas: neutropenia (puede ser transitoria), anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia.
- Oculares: nistagmo, diplopía, visión borrosa.
- 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.

### **Oxcarbazepina:**

- 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.
- Dermatológicas: exantema, exantema maculopapular; raros: síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica.
- Endócrinas y metabólicas: hiponatremia.

### **Fenitoína:**

- Relacionadas con las dosis.
- Sistema Nervioso Central: lenguaje farfullante, mareo, estado soporoso, letargo, coma, ataxia, discinesia.
- Oculares: nistagmo, visión borrosa, diplopía.

- Cardiovasculares: IV hipotensión, bradicardia, arritmias (en especial con la administración IV rápida).
- Sistema nervioso Central: fiebre, cambios en el estado de ánimo.
- Dermatológicas: hirsutismo, rasgos faciales toscos, síndrome de Stevens-Johnson, exantema, dermatitis exfoliativa.
- Endócrinas y metabólicas: depleción de ácido fólico, hiperglucemia.
- Gastrointestinales: náusea, hiperplasia, e hipersensibilidad gingival.
- Hematológicas: discrasias sanguíneas, pseudolinfoma, linfoma.
- Hepáticas: hepatitis.
- Locales: irritación y dolor venoso, tromboflebitis.
- Neuromusculares y esqueléticas: neuropatía periférica, osteomalasia.
- Diversas: linfadenopatía, síndrome semejante a lupus eritematoso sistémico.

#### **Levetiracetam**

- 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).
- Cardiovasculares: edema facial (2%).
- 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%).
- Dermatológicas: equimosis (4%), prurito (2%), exantema (2%) cambio de coloración en la piel (2%).

- Gastrointestinales: vómito (15%), anorexia (adultos; 3% niños 13%); diarrea (8%).
- Gastroenteritis (4%), constipación (3%), deshidratación (2%)
- Hematológicas: leucopenia (3%).
- Neuromusculares y esqueléticas: astenia, (adultos; 15%, niños 9%), dolor en el cuello (2%), parestesias: (adultos 2%), ambliopía (2%).
- Óticas: otalgia (2%).
- Renales: albuminuria (4%), anomalías urinarias (2%).
- Respiratorias: rinitis (adultos; 4%; niños 13%), tos (adultos; 2%; niños 11%), faringitis (adultos: 6%; niños 10%, asma (2%), sinusitis (adultos 2%).
- Diversas: lesiones accidentales (niños; 17%); infección (adultos: 13 %; niños 2%); síntomas semejantes a gripe; intento suicida, ideación suicida (raros).<sup>22</sup>

### **Topiramato**

- 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.
- Dermatológicas: alopecia, exantema, prurito, acné.
- Endócrinas y metabólicas: pérdida ponderal: disminución de bicarbonato sérico, acidosis metabólica hiperclorémica (sin brecha aniónica).
- Gastrointestinales: anorexia, náusea y diarrea.
- Hematológicas: púrpura.
- Neuromusculares y esqueléticas: parestesias y temblor.
- Oculares: nistagmo, diplopía, visión anormal, síndrome ocular.
- Oticas: tinitus.
- Renales: nefrolitiasis.
- Respiratorias: epistaxis.
- Diversas: oligohidrosis (disminución de la sudoración) e hipertermia (el riesgo puede ser mayor en pacientes pediátricos)<sup>22</sup>.

## 12.4 Anexo D Algoritmo de Naranja Modificado

	Pregunta	Sí	No	No 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	0	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	
<b>SUMA DE PUNTOS TOTALES</b>					
<b>TIPO DE REACCIÓN ADVERSA</b>					

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:

TIPO DE REACCIÓN	PUNTUACIÓN
CIERTA O DEFINIDA	≥ 9
PROBABLE	5 – 8
POSIBLE	1 – 4
DUDOSA	≤ 0

Fuente: <sup>3, 24</sup>

## Servicio de Neurología Pediátrica



### Qué es la Epilepsia y que debemos de saber

#### ¿Que es la epilepsia?

Es una enfermedad del cerebro que se produce cuando la electricidad de las células del cerebro es excesiva y produce crisis convulsivas. Existen varios tipos de convulsiones y depende de si se afecta una parte o todo el cerebro. Existen muchas causas de epilepsia, el cerebro puede tener lesiones o no.

Los síntomas de las crisis pueden ser, mirada fija y parpadeo, con duración de segundos como en las ausencias, sensaciones visuales, auditivas, gustativas ó confusión durante la cual puede haber rigidez, movimientos reflejos involuntarios de miembros como en las crisis parciales, o crisis convulsiva generalizadas con rigidez y labios amoratados, que dura unos minutos y que se conoce como crisis generalizadas tónico clónica.

Muchas personas con epilepsia pueden hacer su vida normal pero requieren de cuidados especialmente los niños pequeños.



**a) Crisis generalizadas:**  
los dos hemisferios del  
cerebro están afectados al  
mismo tiempo



**b) Crisis focales:**  
el inicio de la crisis se localiza  
en un hemisferio

#### Recomendaciones para pacientes epilépticos.

Es importante hacer caso de estas recomendaciones para tener un mejor control de las crisis y mejorar la calidad de vida :

■ Tomar el medicamento como se indica en la receta.

■ No reducir, suprimir ni añadir dosis.

■ Poner un horario para los medicamentos

■ No cambiar el tipo de medicamentos.

■ Evitar el ayuno prolongado

■ Evitar golpes en la cabeza

■ Evitar fiebre

■ Evitar desvelo, deberá entre 8 y 10 horas diariamente

■ No tomar alcohol ni otras drogas.

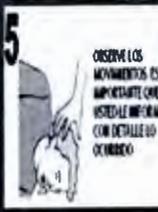
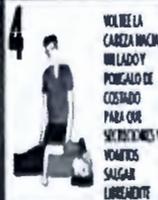
■ Controlar lo posible situaciones de estrés

■ Observar y anotar en un diario, el tipo de crisis, su frecuencia y duración. Dar esta información a su medico.

■ Anotar todas las molestias que pueda tener el paciente cuando toma su medicamento y mostrárselas al medico.

## ¿Que hacer ante una crisis de epilepsia convulsiva?

1. Mantén con calma.
2. Protege a la persona para que no se dé golpes, sin sujetarla excesivamente. Retira los muebles u objetos de su alrededor.
3. Afloja su ropa
4. Pon a la persona de medio lado.
5. Pon un almohada o ropa debajo de la cabeza para que no se dañe.
6. Espera a que se pase las crisis (lo que casi siempre ocurre en menos de cinco minutos).
7. NO pongas nada en su boca para evitar que se muerda la lengua.
8. No dar masaje cardiaco ni respiración artificial
9. En caso de que dure mas de 5 min acude al servicio de Urgencias mas cercano



# Evita!!!!!!



NO LO SOSTENGA

NO INTRODUZCA ALGO EN LA BOCA. PODRIA LASTIMARLO.

NO LE OBLIGUE NADA DE COMER O BEBER HASTA SE RECUPERA CON TOTAL.

## 24 de mayo

### Día Nacional de la Epilepsia

# Todos podemos padecer Epilepsia

## 24 de mayo

# Sacar a la epilepsia de las Sombras

Instituto Nacional de Pediatría  
INSURGENTES SUR 3700 C  
MEXICO 04530



PARTICIPANTE No \_\_\_\_\_

**TITULO DEL PROTOCOLO:  
REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIPILEPTICOS EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS EN EL INP CON  
DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA EN MONO O BITERAPIA.**

NÚMERO DE PROTOCOLO:  
\_\_\_\_\_

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

NÚMERO DE EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

FECHA DE EXPEDICIÓN: \_\_\_\_\_

En caso de molestias comunicarse al teléfono: 10840900 ext. 1358 (lunes a viernes 8:00 a 14:00 horas) con la Dra. Matilde Ruiz García (Tel. celular: 0445585344815), la Dra. Gloria Hernández Antúnez (Tel. celular: 0445554054922), el Dr. Francisco Rodríguez Abarca o el Dr. Nery Junior López Hernández, o acudir al Servicio de Neurología.

También puede presentarse en el servicio de urgencias del INP (si es de noche o en fines de semana).

## 12.7 ANEXO G Consentimiento Informado.



### CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

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, fenitoína, 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 la Secretaria Técnica del Comité de Ética: Dra. Martha Patricia Márquez al teléfono 10840900 extensión 1616, Laboratorio de Farmacología 10840900 ext. 1428 M en F Ernestina Hernández García o QFB Francisca Trujillo Jiménez y al Servicio de Neurología Teléfono 10840900 ext. 1358 con: Dra. Matilde Ruiz G, Dra. Gloria Hernández Antúnez, o el Dr. Francisco Rodríguez Abarca.

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

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

Dirección

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

Recibí copia de este consentimiento

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Investigador responsable**

M en F Ernestina Hernández García

Teléfono: 10840900 ext. 1428

Teléfono celular: 044 55 28 64 12 05

**Co-responsable**

Dra. Matilde Ruiz García

Teléfono: 10840900 ext. 1358

Teléfono celular:

## 12.8 Anexo H. Asentimiento Informado



### ASENTIMIENTO INFORMADO

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

\_\_\_\_\_, 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 registraran 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 tu 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 tu 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.

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Médico o investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

Recibí copia de este consentimiento

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

Investigador responsable

Co-responsable

M en F Ernestina Hernández García

Dra. Matilde Ruiz García

Teléfono: 10840900 ext. 1428

Teléfono: 10840900 ext. 1358

## 12.9 Anexo I Definiciones operacionales

**Algoritmo de Naranjo.** Método lógico para procesar la información sobre un evento adverso de manera escalonada, con el fin de identificar una reacción adversa y evaluar la posibilidad de una relación causa- efecto entre la reacción adversa y el medicamento.

**Asentimiento informado.** Se puede definir como el proceso mediante el cual un sujeto menor de edad expresa su aceptación afirmativa para: i) someterse a un procedimiento diagnóstico o terapéutico, ii) decidir si participa o no en un ensayo de Investigación.<sup>28</sup>

**Consentimiento informado.** Proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su disposición para participar, en un estudio en particular, después de haber sido informado de todos los aspectos del estudio que puedan ser relevantes para su decisión de participar. El consentimiento informado, se documenta mediante una forma escrita de consentimiento informado, firmada y fechada.<sup>29</sup>

**Centro Nacional de Farmacovigilancia en México (México CNFV).** Organismo de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que tiene como función principal coordinar e integrar todas las fuentes de información sobre RAM, vacunas y dispositivos médicos nacionales e internacionales, así como evaluar y disseminar la información. El CNFV coordina e integra las actividades que llevan a cabo los centros estatales e institucionales y la industria farmacéutica informa a las áreas correspondientes de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para la toma de decisiones, y a los profesionales de la salud en el país; internacionalmente colabora con la OMS.

**Confidencialidad.** A la garantía de no divulgar la identidad y de los datos clínicos de los pacientes, así como la identidad de los profesionales de la salud, instituciones y organismos que formulan las notificaciones de sospechas de las Reacciones Adversas a Medicamentos.

**Edad:** tiempo que ha vivido una persona.

**Eficacia.** Capacidad máxima de un fármaco o tratamiento para producir un resultado, independientemente de su dosis.

**Epilepsia.** Afección crónica y recurrente de crisis paroxística (crisis epilépticas), desencadenadas por descargas eléctricas anormales que tienen manifestaciones clínicas variadas, de origen multifactorial, que se asocian a trastornos para-clínicos (anormalidades electroencefalográficas) y que se presentan de manera no provocada.

**Evento Adverso/ experiencia adversa.** A cualquier ocurrencia médica desafortunada de un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.

**Género:** conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes.

**Farmacovigilancia (FV).** La OMS la ha definido como la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar, evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos de los productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales con el objetivo de identificar la información de nuevas RAM y prevenir los daños en los pacientes

**Farmacovigilancia intensiva (FVI).** Vigilancia sistemática de la aparición de eventos adversos de un principio activo durante toda la etapa de prescripción; incluye la recolección de datos concretos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados, seleccionados en una forma aleatoria, mediante entrevistas y protocolos estructurados.

**Intensidad.** Cuando estamos ante un caso definido, probable, posible o dudoso se agrega a la causalidad, la intensidad, puede ser leve, moderada o grave.

**Medicamento genérico.** Especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables al del medicamento innovador.

**Medicamento innovador.** Medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial.

**Paciente.** Al beneficiario directo de la atención médica.

**Paciente hospitalizado.** La asistencia médica se realiza por un equipo de especialistas que atienden aquellas patologías que requieren estudios o tratamientos que no pueden realizarse en forma ambulatoria.

**Peso:** fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo.

**Notificación.** Al informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una manifestación clínica que se sospecha fue causada por un medicamento.

**Reacción adversa a Medicamentos.** Es toda aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, terapéuticos o para modificar una función fisiológica.

**Reacción adversa inesperada.** Reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro, además no es posible inferirla por su actividad farmacológica.

**Reporte de sospecha de reacción adversa.** Al formato oficial llenado por notificador o por el responsable de farmacovigilancia correspondiente.

**Hipersensibilidad alérgica.** Para su producción es necesaria la sensibilización previa del individuo y la mediación de algún mecanismo inmunitario; por tanto, es necesaria la noción previa. Se trata de reacciones de intensidad no relacionada claramente, con la dosis administrada. Por Ejemplo: el choque anafiláctico producido en algunos pacientes por la ingesta de penicilina.

**Seguridad del paciente.** Conjunto de estructuras o procesos organizacionales que reducen la probabilidad de eventos adversos resultantes de la exposición al sistema de atención médica a lo largo de enfermedades y procedimientos. <sup>30</sup>

**Severidad. (Intensidad):**

a). **Leve** se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

b). **Moderada.** Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

c). **Severa (seria),** Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que:

Pone en peligro la vida o causa la muerte.

Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.

Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.

Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

d). **Letal.** Contribuye directa o indirecta a la muerte del paciente.

**Sospecha de reacción adversa.** A cualquier manifestación clínica, no deseada que dé indicios o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

**Talla:** estatura o altura de las personas.

**Valoración de la causalidad.** A la metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento a la reacción adversa observada. Ubica las reacciones adversas en categorías probabilísticas:

**Cierta.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no pueda 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.

**Probable.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última 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 (s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario re-administrar el medicamento.

**Posible:** consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba del laboratorio) que siga una secuencia de tiempo razonable desde la última 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 esta no es clara.

**Condicional/inclasificable:** consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba del laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.

**No evaluable/inclasificable:** Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completo o verificado.