



## TEMA 1-2023:

Reacciones adversas medicamentosas asociadas al uso de psicotrópicos en pacientes pediátricos con desórdenes neurológicos

Adverse drug reactions associated to the use of psychotropic drugs in pediatric patients with neurological disorders

Recibido: 11/07/2022

Aceptado: 04/08/2023

<sup>1,2</sup> Diego Armando Arley Vargas

<sup>3</sup> León Jesús German-Ponciano

<sup>4</sup> Luis Carlos García-Salaza

<sup>1,2</sup> Olga Lidia Valenzuela-Limón

<sup>1</sup> Jessica Adalith Peña-Bravo

<sup>1,2</sup> Emma Virginia Herrera-Huerta

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana, Orizaba, Veracruz, México, Correo Electrónico: [adalith-07@hotmail.com](mailto:adalith-07@hotmail.com)

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana, Orizaba, Veracruz, México. Correo Electrónico: [adosanchez@uv.mx](mailto:adosanchez@uv.mx)

<sup>3</sup> Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México., Correo Electrónico: [lgerman@uv.mx](mailto:lgerman@uv.mx)

<sup>4</sup> Facultad de Odontología-Río Blanco, Universidad Veracruzana, Río Blanco, Veracruz, México, Correo Electrónico: [carlosgarcia03@uv.mx](mailto:carlosgarcia03@uv.mx)

### Resumen

Analizar la prevalencia puntual y causalidad de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes pediátricos con desórdenes neurológicos. Métodos: Se realizó un estudio poblacional de tipo prospectivo, descriptivo e inferencial con 33 pacientes pediátricos de ambos sexos, entre 1.6 a 10 años, diagnosticados con desórdenes neurológicos: autismo, síndrome de Down, trastornos por déficit de atención e hiperactividad, epilepsia, degeneración frontotemporal, espasticidad, síndromes extrapiramidales, parálisis cerebral, los cuales estuvieron bajo tratamiento farmacológico dentro del Centro de Rehabilitación Integral de Orizaba (CRIO), Veracruz (México). Resultados: 48% de los pacientes presentaron reacciones adversas medicamentosas. Se detectaron 36 casos de reacciones adversas medicamentosas, de las cuales, la mayoría estuvieron relacionadas al uso de valproato de magnesio (39%) y metilfenidato (22%). Las principales reacciones adversas medicamentosas identificadas fueron: caries (39%), hiperplasia (22%), pérdida del apetito (19%), gingivitis (8%), hipersalivación (6%), insomnio (3%) e irritabilidad (3%). Conclusión: Los psicótipos valproato magnesio y metilfenidato fueron los mayormente asociados a presencia de reacciones adversas medicamentosas en pediátricos con desórdenes neurológicos

### Palabras clave

Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos, farmacovigilancia, Pediatría, Neurología, Psicotrópicos.

### Abstract

To analyze the point prevalence and causality of adverse drug reactions in pediatric patients with neurologic diseases. Methods: A prospective, descriptive, and inferential population study was conducted with 33 pediatric patients of both sexes diagnosed with neurologic diseases: autism, Down syndrome, attention deficit hyperactivity disorder =ADHD, epilepsy, frontotemporal degeneration, spasticity, extrapyramidal syndromes, cerebral palsy, which were under pharmacological treatment within Centro de Rehabilitación Integral de Orizaba, Veracruz (Mexico). Results: 48 % of patients had adverse drug reactions. Thirty-six adverse events were identified, of which, most were associated to the use of magnesium valproate (39%) and methylphenidate (22%). The main identified adverse drug reactions were caries (39%), hyperplasia (22%), loss of appetite (19%), hypersalivation (6%), insomnia (3%) and irritability (3%). Conclusion: The psychotropic drugs valproate magnesium and methylphenidate were the most associated with the presence of adverse drug reactions in pediatric patients with neurological disorders.

### Key words

Adverse Drug Reactions, Pharmacovigilance, Pediatrics, Neurology, Psychotropic Drugs.

## Introducción

Las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) son respuestas nocivas producidas por los medicamentos, en dosis normalmente empleadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico y terapéutica<sup>1</sup>; y son de las principales causas de muerte en el mundo<sup>2</sup>.

La población pediátrica es un grupo especialmente vulnerable para presentar RAMs, debido a los cambios farmacocinéticos en la infancia que afectan la disponibilidad del medicamento y por tanto las dosis eficaces. Asimismo, la limitada evidencia sobre la seguridad de los medicamentos y la polimedicación, son factores escasamente estudiados en la población pediátrica en México, particularmente en aquella con desórdenes neurológicos. Ya que este grupo, se encuentra frecuentemente bajo prescripciones de múltiples psicofármacos, lo cual representa un riesgo importante para el desarrollo de RAMs.<sup>3</sup>

Por tanto, el objetivo del presente estudio fue analizar la prevalencia puntual y causalidad de las RAMs en pacientes pediátricos con desórdenes neurológicos dentro del Centro de Rehabilitación Integral de Orizaba (CRIO), entre febrero y abril del 2019.

## Materiales y métodos

Esta investigación se realizó en el CRIO entre febrero y abril del 2019. Fue un estudio prospectivo, descriptivo e inferencial de farmacovigilancia intensiva con 33 pacientes pediátricos de ambos sexos (23 niños y 10 niñas), entre 1.6 a 10 años. Los cuales presentaron diagnósticos de diferentes desórdenes neurológicos: autismo, síndrome de Down, trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), epilepsia, degeneración frontotemporal, espasticidad, síndromes extrapiramidales, parálisis cerebral.

## Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes pediátricos del CRIO, de ambos sexos, con desorden neurológico, cuyos padres aceptaron responder cuestionarios sobre el tratamiento farmacológico. Se excluyeron a los pacientes que no estuvieron bajo tratamiento farmacológico.

## Obtención y procesamiento de datos

Los datos fueron obtenidos por medio de encuestas complementadas con el cuadro de control de tratamiento de cada paciente. Antes de iniciar, a los

tutores de los pacientes se les entregó un consentimiento informado, aprobado por el Comité de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas (Región Orizaba-Córdoba) Veracruz, México, para asegurar que estuvieran de acuerdo con las entrevistas semanales.

Para la detección de las RAMs, se empleó la terminología de la OMS.<sup>4</sup> La causalidad de las RAMs se estableció después de aplicar el algoritmo de Naranjo y se clasificó en las siguientes categorías: segura = en la cual la reacción siguió una secuencia temporal razonable después de un fármaco, además, siguió a una respuesta reconocida al fármaco sospechoso y se confirmó por una mejora retirando o exponiendo al fármaco; probable = similar a la categoría “segura”, pero la reacción sólo se confirma por abstinencia, pero no por exposición al fármaco; posible = la reacción podría explicarse por las características de la enfermedad del paciente; improbable = la reacción estuvo probablemente relacionada con otros factores independientes al fármaco.<sup>5</sup> Además, se realizó una clasificación por grados (desde 0 a 3), donde se evaluó la calidad de la información obtenida.<sup>6</sup>

Adicionalmente, se realizó la revisión dental de los pacientes con el apoyo de un odontólogo especializado en población pediátrica, donde se evaluó el nivel de desmineralización con base en la escala ICDAS (del inglés International Caries Detection Assessment System).<sup>7</sup>

## Consideraciones éticas

El estudio se realizó con base en la declaración de Helsinki<sup>8</sup> y la NOM-012-SSA3-20126, además fue aprobado por el Comité de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas de Orizaba de la Universidad Veracruzana (Región Orizaba-Córdoba).

## Análisis estadístico

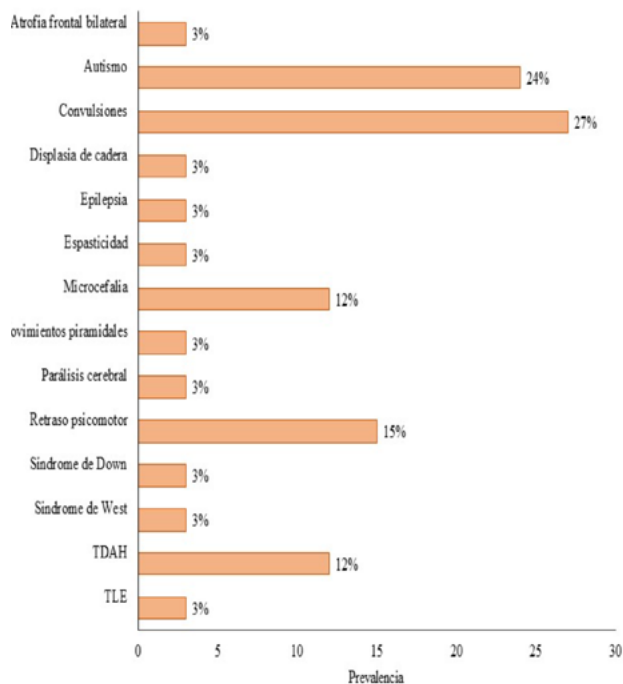
Mediante el programa STATA 14, se realizó un análisis estadístico descriptivo presentando la prevalencia puntual y los porcentajes de las variables categóricas. Así como, un análisis inferencial para evaluar la asociación de las RAMs con el uso de medicamentos mediante una prueba de chi cuadrada, teniendo como significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

### Características de la población

El 70% de la población con desórdenes neurológicos fueron niños y el 30% niñas. Los desórdenes neurológicos que se encontraron con mayor prevalencia (Figura 1), fueron: convulsiones (27%), autismo (24%), retraso psicomotor (15%), microcefalia (12%) y TDAH (12%).

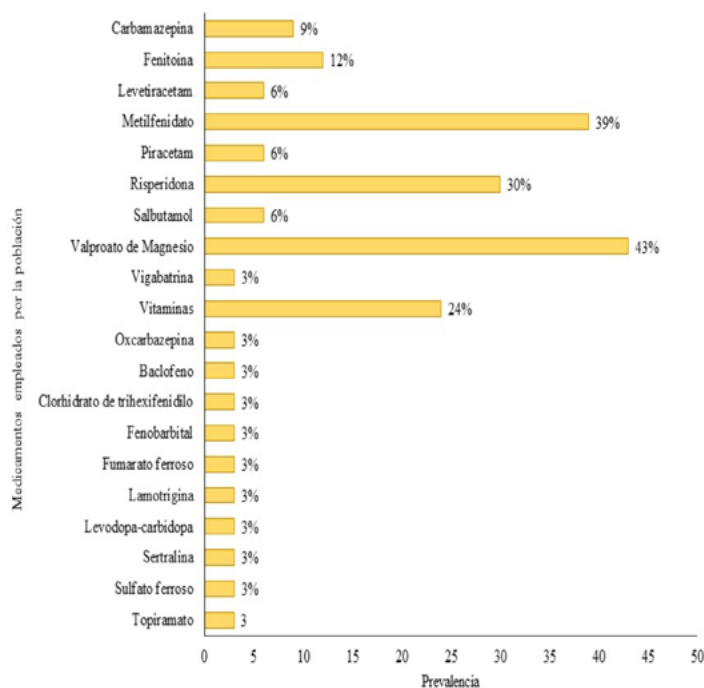
■ **Figura 1.** Prevalencia de los desórdenes neurológicos en la población de estudio. TDAH= Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TLE= Trastorno específico del lenguaje.



Fuente: Elaboración propia

Se observó que el valproato de magnesio (43%), metilfenidato (39%) y risperidona (30%) fueron mayormente empleados por la población de estudio (Figura 2).

■ **Figura 2.** Prevalencia de los medicamentos empleados por la población de estudio.

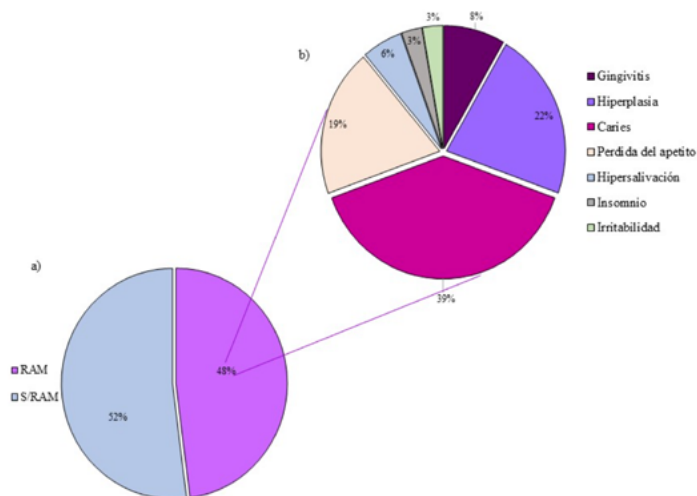


Fuente: Elaboración propia

### Características de las RAMs detectadas

De los 33 pacientes, el 48% de ellos presentaron RAMs (Figura 3a) de los cuales, los pacientes masculinos presentaron una mayor prevalencia de RAMs (87.5%). Por otro lado, se detectaron 36 eventos adversos, siendo la caries la RAM de mayor incidencia, seguido de la hiperplasia y la pérdida del apetito (Figura 3b).

■ **Figura 3.** Prevalencia de las RAMs detectadas en el

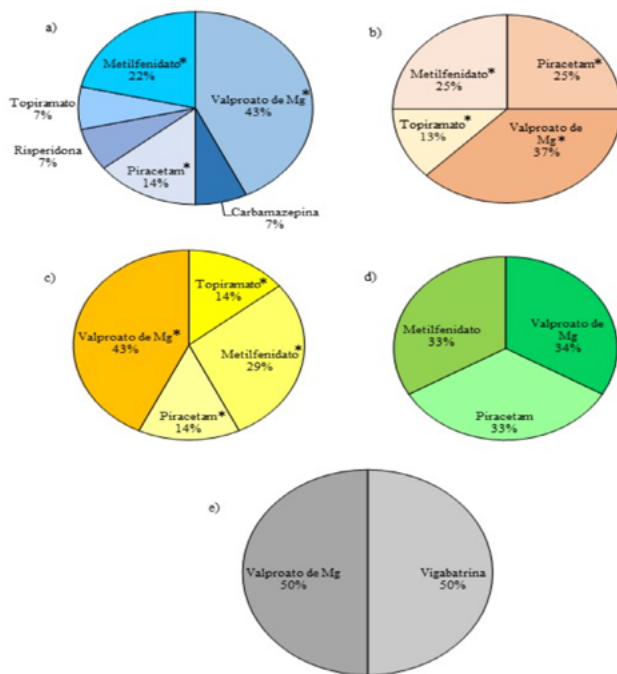


Fuente: Elaboración propia

Al evaluar la casualidad de los 36 eventos adversos, con base en el algoritmo de Naranjo, se obtuvo que el 55% estuvieron en la categoría de “probable” y el 45% como “posible”. Los resultados de la clasificación por grados de la información obtenida mostraron que todas las puntuaciones se clasificaron en el grado 2.

Los resultados también mostraron que cada una de las RAMs estuvieron asociadas con al menos dos medicamentos (Figura 4), con excepción del insomnio e irritabilidad los cuales estuvieron asociados exclusivamente a la fenitoína (100%) y a la lamotrigina (100%); respectivamente. El consumo de valproato de magnesio se asoció con la presencia de caries (OR=2.2), hiperplasia (OR=1.6), pérdida de peso (OR=1.4) y gingivitis (OR=1.8). Mientras que uso de metilfenidato estuvo asociado con pérdida de peso (OR=1.4) y gingivitis (OR=1.8).

■ **Figura 4.** Asociación entre los medicamentos empleados por la población de estudio y las RAMs detectadas: Caries (a), hiperplasia (b), pérdida de peso (c), gingivitis (d) e hipersalivación (e). \*Prueba de chi cuadrada,  $p < 0.05$ .



Fuente: Elaboración propia

## Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, las condiciones neurológicas con mayor prevalencia fueron: convulsiones (27%), autismo (24%), retraso psicomotor (15%) y TDAH (12%), siendo los niños (70%) quienes presentaron una mayor prevalencia respecto a las niñas (30%). Lo anterior es similar a recientes investigaciones las cuales reportaron que estos desórdenes neurológicos son de los más frecuentes entre la población pediátrica alrededor del mundo.<sup>9, 10</sup>

En esta investigación, el valproato de magnesio (43%) fue de los medicamentos mayormente empleados por los pacientes pediátricos, seguido por el metilfenidato (39%) y la risperidona (30%). Lo anterior podría deberse a que la Organización Mundial de la Salud aprobó el uso del valproato de magnesio como medicamento anticonvulsivo esencial para niños<sup>4</sup>, además de ser uno de los más prescritos debido a su eficacia terapéutica.<sup>11</sup> Respecto al metilfenidato, este es el medicamento de primera elección para pacientes con diagnóstico de TDAH<sup>12</sup>, además, su tasa de prescripción continúa incrementando en distintos países.<sup>13</sup> Mientras que la risperidona fue de los primeros en ser aprobado para tratar pacientes pediátricos con autismo<sup>14</sup> y se ha mantenido como medicamento de primera línea para este desorden.

De los 33 pacientes, el 48% presentaron RAMs. Posiblemente, debido a que la mayoría de los medicamentos pediátricos contienen un alto grado de sacarosa y son empleados por tiempo prolongado, esto podría ocasionar una gran cantidad de RAMs que afectan principalmente a la mucosa bucal, dientes, sistema digestivo y glándulas salivales<sup>15</sup>, tal como se observó en este trabajo. La caries fue la RAM con mayor prevalencia (38%) y estuvo asociada de manera significativa al uso de anticonvulsivos, como: valproato de magnesio (43%), metilfenidato (22%) y piracetam (14%); los cuales pueden incrementar el riesgo de caries en población pediátrica debido su uso prolongado y al alto contenido de sacarosa, más que a su mecanismo de acción.<sup>16</sup> No obstante, no se descartan otras causas que pudieran ocasionarla (como el consumo excesivo de azúcar, la placa, estructura dental susceptible, el tiempo e incluso la saliva), ya que la caries es considerada como una afección multifactorial.<sup>17</sup>

Otra de las RAMs observadas fue la hiperplasia gingival que se caracteriza por el aumento en el tamaño de las encías y en casos graves puede llegar a cubrir los dientes.<sup>18</sup> Los resultados mostraron que la hiperplasia estuvo asociada significativamente al valproato de magnesio (37%), piracetam (25%), metilfenidato (25%) y topiramato (13%). Estos hallazgos son de los pocos estudios que relaciona al piracetam y al metilfenidato con el desarrollo de hiperplasia gingival en pacientes pediátricos, ya que actualmente sólo existen reportes de la utilización del valproato y topiramato con la aparición de esta RAM.<sup>19,20</sup>

De igual forma, la pérdida del apetito fue otra RAM identificada y estuvo significativamente al uso de: valproato de magnesio (43%), metilfenidato (29%), piracetam (14%) y topiramato (14%). Anteriormente, se ha mostrado que estos fármacos pueden regular el apetito<sup>21,22,23</sup>; sin embargo, esto sólo ha sido reportado en la población pediátrica cuando se emplea topiramato<sup>22</sup>; mientras que para los demás medicamentos la información relacionada sobre la pérdida del apetito en población pediátrica es casi nula.

También fueron detectados casos de gingivitis, que es considerada como una enfermedad bucal generalmente de tipo bacteriana caracterizada por inflamación, enrojecimiento o agrandamiento de la encía.<sup>24</sup> En este sentido, se observó que los medicamentos asociados (aunque no significativamente) en causar gingivitis fueron: el valproato de magnesio (34%), piracetam (33%) y metilfenidato (33%), lo cual ya ha sido reportado anteriormente.<sup>25,26</sup>

La hipersalivación estuvo vinculada a la utilización de valproato de magnesio (50%) y vigabatrina (50%). Esto coincide con reportes donde se demostró que la hipersalivación puede ser ocasionada por el consumo de estos fármacos.<sup>27,28</sup> Aunque también puede ser ocasionada por otros factores como la edad, por ejemplo: los niños menores de dos años aún no alcanzan el desarrollo completo de la función motora oral, lo cual impacta en los niveles de salivación.<sup>29</sup>

El insomnio e irritabilidad también fueron identificados en este trabajo y estuvieron relacionados a un solo medicamento: fenitoína y lamotrigina, respectivamente. Lo que coincide con Alcaide et al., (2006) quien describió que, dentro de los efectos adversos ocasionados por la fenitoína, se encuentra el insomnio. Por otra parte, se ha reportado que los pacientes

pacientes que consumen medicamentos como lamotrigina pueden presentar irritabilidad.<sup>30</sup>

El algoritmo de Naranjo es uno de los más utilizados para establecer relaciones de causalidad entre una RAM y los medicamentos.<sup>31</sup> En este sentido, todas las RAMs identificadas en el presente estudio fueron clasificadas como “probables” (55%) y “posibles” (45%).

Finalmente, la información obtenida de las RAMs fue clasificada en el grado 2, con base en la NOM-220.<sup>32</sup> Lo anterior debido a que se recolectó la mayor información posible (p.ej. fechas de inicio de las RAMs, posología, vía de administración). Esto respalda la calidad de la notificación de las RAMs, y apoya la realización de una buena práctica por parte del personal que realizó el presente estudio.

## Conclusiones

La mayoría de las RAMs identificadas, en la población pediátrica con desórdenes neurológicos, fueron de causalidad “probable” y estuvieron asociadas al consumo de medicamentos psicotrópicos. La aplicación de métodos de farmacovigilancia resulta fundamental para identificar y prevenir RAMs en la práctica clínica, particularmente en la población pediátrica en México.

## Agradecimiento

Al CRIO, por el apoyo para llevar a cabo la realización de este estudio. León Jesús German-Ponciano recibió beca para estudios de posgrado (Reg. 297560) por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

## Bibliografía

1. Alomar MJ. *Factors affecting the development of adverse drug reactions*. SPJ. 2014; 22:83-94. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.02.003>
2. World Health Organization. (2020). *The importance of pharmacovigilance- safety monitoring of medicinal products*. Disponible en <https://drive.google.com/file/d/1GvH-RDTDdzynjhqDZaKaA1z9OL1-af2w/view?usp=sharing>
3. Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A. *Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica*. Farm Hosp. 2012;36:403-9. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2011.08.007>
4. World Health Organization. (2020). *World Health Organization model list of essential medicines for children: 7th list 2019*. Disponible en <https://drive.google.com/file/d/1lKSJ2uimUC1L8cDguPCrNSHJztmpuL1q/view?usp=sharing>
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther. 1981;30: 239-45. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
6. Secretaría de Salud. (2012). Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, *Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos*. Disponible en [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013).
7. Ismail AI, Sohn W, Tellez M, Amaya A, Sen A, Hesson H, et al. *The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): an integrated system for measuring dental caries*. Community Dent Oral Epidemiol. 2007;35:170-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2007.00347.x>
8. De Helsinki D. (2001). *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Disponible en [https://www.who.int/bulletin/archives/79\(4\)373.pdf](https://www.who.int/bulletin/archives/79(4)373.pdf).
9. Huiracocha L, Robalino G, Huiracocha M, García J, Pazán C, Angulo A. *Retrasos del desarrollo psicomotriz en niños y niñas urbanos de 0 a 5 años: Estudio de caso en la zona urbana de Cuenca, Ecuador, Maskana*. 2012;3(1):13-28. <https://doi.org/10.18537/mskn.03.01.02>
10. Beghi E, and Hesdorffer D. *Prevalence of epilepsy - An unknown quantity*. Epilepsia. 2014;55:963-7.
11. Arencibia ZB, Leyva AL, Peña YM, Reyes AG, Manzano EF, Choonara I. *Pharmacovigilance in children in Camagüey Province, Cuba*. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68:1079-84.
12. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB et al. *Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents—assessment of adverse events in non randomised studies*. Cochrane Database Syst Rev. 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD012069.pub2
13. Zoega H, Furu K, Halldorsson M, Thomsen PH, Sourander A, Martikainen JE. *Use of ADHD drugs in the Nordic countries: a population based comparison study*. Acta Psychiatr Scand. 2011;123:360-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01607.x>
14. Spectrum: Autism Research News. (2020). *Risperidone use in children with autism carries heavy risks*. Disponible en <https://www.spectrumnews.org/news/risperidone-use-in-children-with-autism-carries-heavy-risks/>
15. Passos IA, Sampaio FC, Martínez CR, De Moraes Freitas CHS. *Sucrose concentration and pH in liquid oral pediatric medicines of long-term use for children*. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal. 2010;27:132-7. DOI: 10.1590/s1020-49892010000200007
16. Hartwig AD, Ferreira LM, dos Santos Costa F, Cademartori MG, Goettens ML, Schardosim LR. *Experience of dental caries and use of continuous medication in children with neuropsychomotor disorders*. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada. 2016;16(1).
17. Foley M, & Akers HF. *Does poverty cause dental caries?* Australian dental Journal 2019, 64(1), 96-102. <https://doi.org/10.1111/adj.12666>
18. Zapata-Cortés F, García-Arróniz RG, Martínez-Arróniz F, Muñoz-Quintana G. *Agrandamiento gingival crónico en paciente pediátrico: Reporte de un caso*. Revista Tame. 2013;2:154-9.
19. Kaomongkolgit R, Tantanapornkul W, Jittapiromsak N, Ngamwannagul P, Sriaroon P. *Severe Antiepileptic Drugs Induced Gingival Overgrowth in a Physically Disabled Patient*. West Indian Med J. 2015; 2:65. DOI: 10.7727/wimj.2014.359

- 20.** Song JH, Lee KE, Shin MK, Kim SO, Choi BJ, Choi HJ. Valproate-induced Gingival Overgrowth: A Case Report. *J Korean Dis Oral Health*. 2018;14:92-6.
- 21.** Herrmann N, Lanctôt KL, Rothenburg LS, Eryavec G. A placebo-controlled trial of valproate for agitation and aggression in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2007;23(2):116-9.
- 22.** Glauser TA, Dlugos DJ, Dodson WE, Grinspan A, Wang S, Wu SC, et al. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *Journal of Child Neurology*. 2007;22(6):693-9. <https://doi.org/10.1177%2F0883073807303997>
- 23.** Alaya GQ. Efectos de los medicamentos en el apetito. *Trastornos de la conducta alimentaria*. 2011;(13):437-60.
- 24.** Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45:S44-S67. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12939>
- 25.** Suneja B, Chopra S, Thomas AM, Pandian J. A clinical evaluation of gingival overgrowth in children on antiepileptic drug therapy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018;10(1):ZC32.
- 26.** Torissi L, Soulaymani A, Mokhtari A, Soulaymani R. Cases of Adverse Drug Events in Pediatrics: Prospective Study at a Hospital in Rabat (Morocco). *Journal of Young Pharmacists*. 2018;10(3): 362.
- 27.** Alcaide J, Gutiérrez V, Benavides M. Uso de los Fármacos Antiepilépticos. In: *Oncología*, Madrid, España: SEOM; 2006.
- 28.** Jovanović S, Gajić I, Radivojević V. Risk factors for oral changes in children with epilepsy: Informative article. *Stomatol Glas Srb*. 2009;56:33-9. <https://doi.org/10.2298/SGS0901033J>
- 29.** Cisneros-Lesser JC, Hernández-Palestina MS. Tratamiento del paciente con sialorrea. Revisión sistemática. *Investigación en Discapacidad*. 2017;6:17-24.
- 30.** Targas EM, Contreras G, Ríos L. Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias. São Paulo, Brasil: ALAD; 2014.
- 31.** Zaki S. Adverse drug reaction and causality assessment scales. *Lung India*. 2011;28:152. DOI:10.4103/0970-2113.80343
- 32.** Secretaría de Salud. (2012). Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.. Disponible en [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0)

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.