

Hospital Nacional de Pediatría "Juan P. Garrahan" Comité de Análisis y Monitoreo de Reacciones Adversas a Medicamentos- Farmacovigilancia-

INFORME ACTIVIDADES Periodo 2010-2023

La farmacovigilancia en pediatría

Las cifras de patologías causadas por medicamentos son de alta magnitud, la pediatría es considerada un grupo del alto riesgo de sufrir eventos adversos.

Una revisión sistemática de 102 estudios publicada en 2012 ¹ mostró que la incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) que causan hospitalización van desde 0.4% a 10 %³. Los antiinfecciosos y antiepilépticos fueron los grupos terapéuticos más frecuentes asociados en pacientes pediátricos hospitalizados.

Se estima que entre el 50% y 90% de los medicamentos usados en pediatría nunca han sido estudiados en este grupo de población en los ensayos clínicos.²

Estos hechos redundan en una situación de desamparo en la práctica clínica pediátrica que puede dificultar o entretener el acceso a avances terapéuticos.³

Dada la escasa participación en los ensayos clínicos en la pediatría, todas aquellas estrategias que permitan obtener información sobre eventos adversos en la población pediátrica suponen una actividad de alto interés sanitario⁶

PROGRAMA ACTUAL

Actividades de Farmacovigilancia en el Hospital Garrahan

El programa Farmacovigilancia, comenzó en el hospital en 1996 como un grupo de trabajo de la Farmacia del hospital.

Desde 2013, la actividad de Farmacovigilancia depende de un grupo multidisciplinario de Farmacovigilancia. El Hospital Garrahan es efector periférico del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (Expediente Electrónico EX-2021-21715562- -APN-INAME#ANMAT)

Durante 2011 a 2013 en base a dos becas de investigación^{4,5} se establecieron numerosas mejoras en el programa de farmacovigilancia en el hospital, no obstante, el gran desarrollo del área y el gran esfuerzo realizado en la difusión de toda la actividad, no se ha logrado involucrar al equipo médico en el reporte voluntario.

Según una encuesta desarrollada como parte una de estas becas, para conocer los motivos de las causas del bajo reporte del equipo de salud, se observó que la mayoría de los médicos (94%), tuvieron pacientes con RAM, que fueron notificadas solo en un 36 % y en la mayor parte de los casos, avisó al farmacéutico del área. Entre los motivos más frecuentes, el no saber cómo hacerlo y la falta de tiempo serían los principales, y las acciones que facilitarían un reporte recalcan la necesidad de recibir ayuda al cargar un reporte, recibir una devolución de las RAM o incentivo por parte de los jefes.

Estas cuestiones se abordaron en programas de mejora detallados en las siguientes actividades desarrolladas en los últimos diez años:

A. ACTIVIDADES DOCENTES Y DE DIFUSIÓN

1. **Actualización de la página Web⁶**
2. **Apertura de parte de la página WEB a Internet con contenidos de interés para la pediatría desde 2013.**
3. **Redacción de capítulos del MIP: CURSO DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL GARRAHAN:**
 - a. **SEGURIDAD EN EL USO DE LOS MEDICAMENTOS⁷, MIP. Año VI, modulo II. 2011**
 - b. **FARMACOVIGILANCIA EN PEDIATRÍA⁸, MIP. Año VI. Modulo III. 2012**

4. **Actividades educativas:** ateneos, charlas en servicios, talleres para médicos internistas, trípticos de información, [instructivos de notificación](#). Se dictaron cursos desde 2014 para los profesionales de la salud, presenciales y a distancia, los detalles pueden verse en la siguiente tabla:

Año	2014	2015	2018	2019	2020	2021	2023
Modalidad	Presencial	Presencial	Presencial	Presencial/virtual	Virtual	Virtual	Presencial/virtual
Alumnos aprobados	54	43	44	56	75	24	59
Horas /Créditos	20/2	40/4	40/4.5	40/4.5	26/6.5	30/7.5	42/10.5

Todos los cursos tuvieron trabajos prácticos y desde 2020 se agregó un examen final, los docentes fueron miembros del Comité CAMRAM e invitados externos

5. **Actividades de investigación:** desde 2011, se realizaron las siguientes becas de investigación:

1. **"Desarrollo de un plan de mejora de un programa de farmacovigilancia hospitalaria en pediatría".**
Becaria: Giannina Cinqui: 2011-2012. Directora: Marcela Rousseau
2. **"Evaluación del impacto de intervenciones destinadas a resolver la baja notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos al Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria por parte de los usuarios".**
Becaria: Rocío Luna 2012-2013. Directora: Marcela Rousseau
3. **"Farmacoepidemiología de medicamentos de alta incidencia en el presupuesto en un hospital pediátrico y bajo nivel de evidencia de efectividad en pediatría."** 1 de julio de 2013- 30 de junio 2014.
Becario: Gabriel Molina. Directora: Marcela Rousseau
4. **"Conciliación farmacoterapéutica en las áreas de transición en la atención del paciente."** 1 de julio de 2014-30 junio 2015. Becaria: Julieta González. Directora: Marcela Rousseau
5. **"Farmacovigilancia y resolución de los problemas relacionados al medicamento en el área ambulatoria de un hospital pediátrico de alta complejidad".** Desde 1 de diciembre de 2016- julio 2018.
Becaria: Cintia Kobashigawa. Directora: Marcela Rousseau
6. **"Estudio farmacoepidemiológico de Inmunoglobulina G EV: efectividad, seguridad e impacto económico".** Julio 2018- julio 2019. Becaria, Silvana Yori. Beca externa financiada por Laboratorio de Hemoderivados, Universidad Nacional del Córdoba. Directora: Marcela Rousseau
7. **"Factores de riesgo potenciales en el desarrollo de problemas relacionados a medicamentos en pacientes pediátricos crónicos complejos"** julio 2018- julio 2019. Becario: Franco García. Directoras: Lucía Lorenzini, Marcela Rousseau.
8. **"Análisis del riesgo de reacciones adversas a medicamentos a través de la utilización de - Alertas informáticas"** octubre de 2022- septiembre 2023 Becaria: María Laura Zarza. Directora: Marcela Rousseau

9. Participación en ANMAT

- **Jornada ANMAT y los Farmacéuticos de Hospital: Un Espacio de Fortalecimiento del Sistema de Vigilancia Federal.** Ciudad de Buenos Aires, 13 de diciembre de 2011. Disertante

- **Primera Jornada Extraordinaria del Observatorio ANMAT.** 20 años de la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica. 3 de octubre de 2012. Disertante
- **I Jornada sobre Trazabilidad de Medicamentos en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria.** ANMAT, 25 de julio de 2012.
- **XIII Reunión de Representantes de Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia ANMAT;** 22 de junio de 2015.
- **IVX Reunión de Representantes de Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia** 21 de septiembre del 2016.
- **Rotación en ANMAT: 10 a 14 de agosto de 2015, por parte de la becaria Florencia Belleri.**
- **Jornada Efectores Periféricos ANMAT;** septiembre 2017, disertación: Prevención de teratogénesis por fármacos en pediatría: Dras. Belleri y Cohen.
- **3er Simposio Argentino de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia,** ANMAT. Facultad de Medicina. UBA. 28 de noviembre de 2018, Buenos Aires, Disertante conferencia: Farmacovigilancia Hospitalaria. – Teratogénesis.
- **Rotación en ANMAT: agosto de 2019, por parte de la becaria Daiana Pizarro.**
- **4 º Simposio de Farmacovigilancia de ANMAT,** Academia Nacional de Medicina. CABA 25 y 26 de noviembre de 2019. Disertante conferencia: Farmacovigilancia Hospitalaria
- **Taller XVI Reunión con Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.** ANMAT. 26 de septiembre de 2023

10. **Rotantes recibidos en el periodo:** 8 farmacéuticos, 1 medica

B. ACTIVIDADES RELACIONADAS A LA NOTIFICACIÓN Y EL PROCESADO DE RAM

- 1- Desde 2012 se cuenta con [notificación on-line](#) y se encuentra disponible por Intranet. Este formulario electrónico origina documentos electrónicos que permiten la notificación a ANMAT vía Email.
- 2- Para facilitar el reporte voluntario [se priorizan los medicamentos sin estudios clínicos en pediatría o neonatología o con déficit de conocimiento de su seguridad según EMA](#) (European Medicines Agency).
- 3- **Base de datos:**
La **base de datos** se origina a partir de la notificación electrónica.
Luego de recibido el reporte, se valida y clasifica el mismo, con los siguientes campos:
 - Codificación de Órgano o aparato afectado por WHO ART. (diccionario de RAM del sistema internacional de Farmacovigilancia)
 - Código ATC del medicamento. (Clasificación internacional de medicamentos, mediante otra base anexa incorporada al sistema)
 - Asignación de Causalidad, mediante Algoritmo de Naranjo, que está incorporado a la planilla electrónica de validación con cálculo automático
 - Clasificación de naturaleza Evitable de la RAM
 - Clasificación por Severidad de la RAM
 - Clasificación por origen del reporte.

La base permite:

Buscar rápidamente datos de RAM: facilita la búsqueda por medicamento, nombre del paciente, HC, notificador, para las RAM validadas: imputabilidad, evitabilidad, aparato u órgano afectado, origen del reporte y código ATC. Asimismo, es posible, ordenar las búsquedas mediante parámetros elegidos y mostrar los campos determinados en cada exploración.

Generación de estadísticas automáticas: se preestablecieron los parámetros habituales para la generación de estadísticas en un periodo elegido.

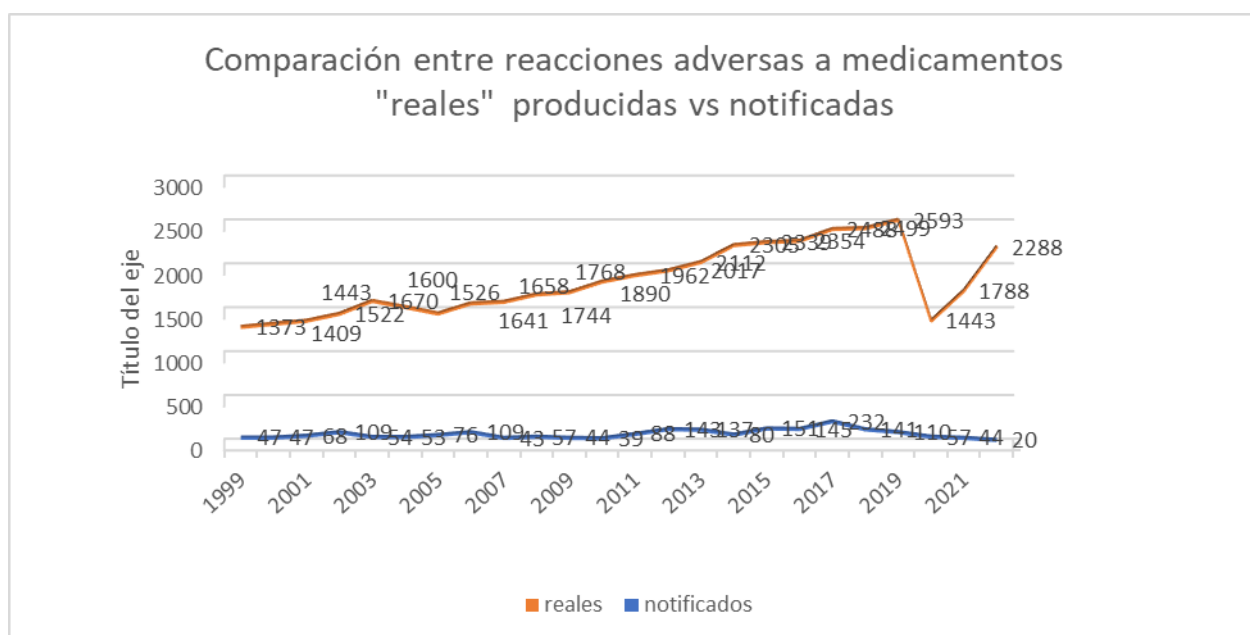
Generación de tablas completas: se diseñaron las tablas completas de las RAM, mediante tablas que contienen todos los datos de las RAM, más lo anexados en la validación, y exportables a EXCEL.

Cruzar variables: de manera diversa y sencilla. Ej. se puede conocer todos los medicamentos que se asocian a un paciente, estudiar varias RAM en un paciente, relacionar un grupo de patología medicamentosa o su grupo terapéutico, o relacionar gravedad con fármacos o grupos de medicamentos. También permite realizar análisis retrospectivos de sospechas de RAM poco conocidas que será útil como estrategia para generar hipótesis de trabajo, de fármacos relacionados, grupos terapéuticos, etc.

- 4- **Notificación al ANMAT**, mediante la base de datos mencionada, se generan los documentos en PDF, que se envía al Sistema Nacional de Farmacovigilancia por Email. Desde 2019 se cuenta con la herramienta de reporte directo electrónico a ANMAT, sistema VIGIFLOW que se reserva para las RAM mas graves y poco conocidas.

C. INTERDISCIPLINARIEDAD EN EL EQUIPO DE FARMACOVIGILANCIA

El universo de las RAM ocurridas en el hospital, considerando una extrapolación de estudios internacionales, donde un promedio de 9 % de los pacientes internados sufre una RAM, da una importante brecha entre lo notificado y lo real como puede verse en el grafico siguiente:



No obstante, el gran desarrollo del área y el gran esfuerzo realizado en 2011 y 2012 en mejoras del programa y difusión de toda la actividad, es aún baja la participación del equipo médico en el reporte voluntario.

Durante 2013, se creó del Grupo de Farmacovigilancia, con participación de farmacéuticos, médicos, enfermeros y bioquímicos de las siguientes especialidades: Clínica, Neurología, Infectología, Inmunología, Dermatología, Farmacogenética, Farmacocinética y Terapia Intensiva.

En marzo de 2018, se formalizó como Comité, con el nombre de Comité de Análisis y Monitoreo de Reacciones Adversas a Medicamentos⁹ a través de la Resolución 67/2018.

Su misión, visión y ámbito de trabajo son:

- **Misión:** fomentar la utilización segura, racional y eficiente de los medicamentos, mediante la evaluación de los **Eventos Adversos a los Medicamentos y las Reacciones Adversas a Medicamentos**, ocurridas en pacientes de todos los ámbitos del hospital con el fin de prevenir o disminuir su aparición, fomentando la **promoción de su reporte**, el análisis de sus causas y propendiendo al uso de los medicamentos en forma segura, racional y costo-efectivo.



- **Visión:** ser el comité capacitado para contribuir a la resolución de casos de Eventos Adversos a Medicamentos y centralizar en este comité las actividades de farmacovigilancia en el hospital de modo de lograr un reporte adecuado a ANMAT y mejorar la calidad asistencial.
- **Ámbito y objeto de trabajo:** Reacciones adversas a los medicamentos o los eventos adversos a medicamentos que no involucren errores, que involucra pacientes internados y ambulatorios.

Las principales labores realizadas por el grupo hasta la fecha son:

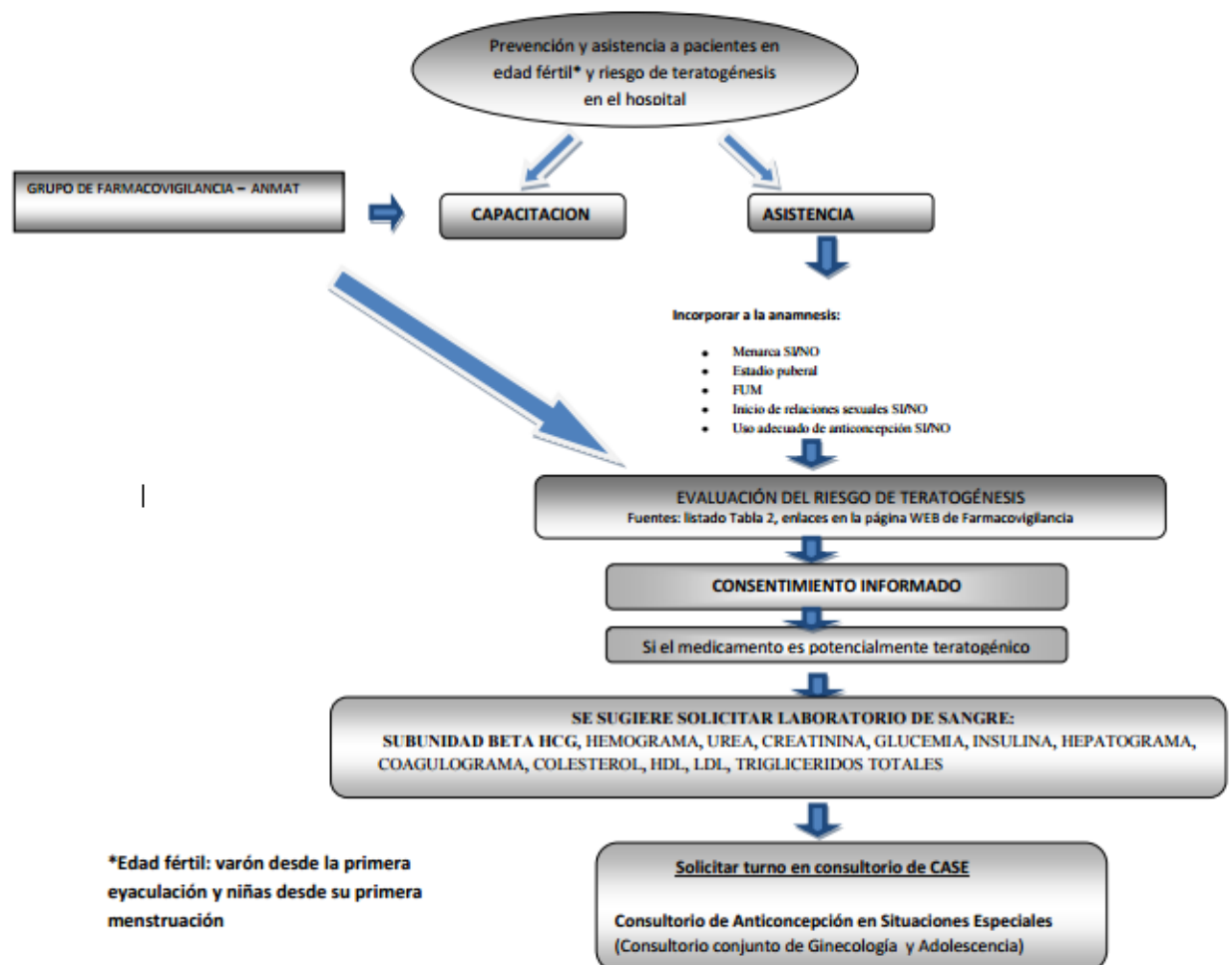
- Definición de misión, visión y valores
- [Elaboración de un Procedimiento de notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos](#)¹⁰
- Organización de cursos hospitalarios del Hospital Garrahan para el equipo de salud de Farmacovigilancia.
- **Programas elaborados**

1- Prevención de Teratogénesis por Fármacos.

Se elaboró [una Guía para la prevención de teratogénesis por fármacos en 2018](#)¹¹, formato CIME con detalles de riesgos de medicamentos utilizados en nuestro país, destinado a población adolescente.

También se acordó un flujograma de atención para pacientes adolescentes en edad fértil, y la creación de un consultorio CASE (consultorio de anticoncepción en situaciones especiales) con participación de Ginecología y Farmacia.

FLUJOGRAMA DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON RIESGO POTENCIAL DE TERATOGENESIS EN EL HOSPITAL GARRAHAN



*Edad fértil: varón desde la primera eyaculación y niñas desde su primera menstruación

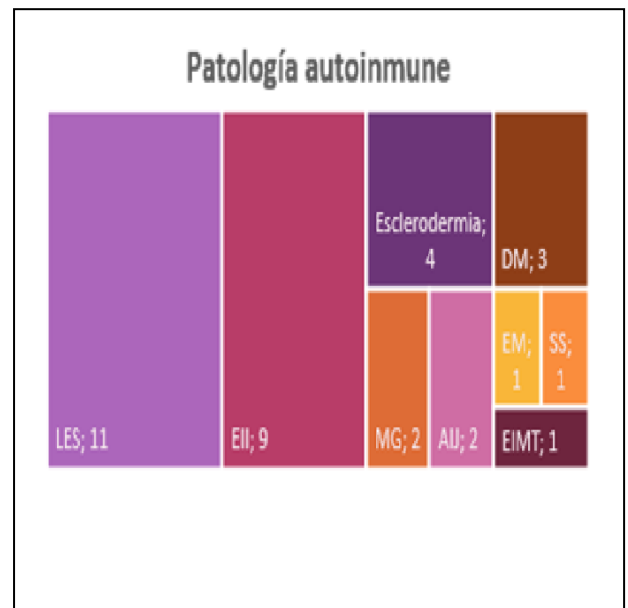
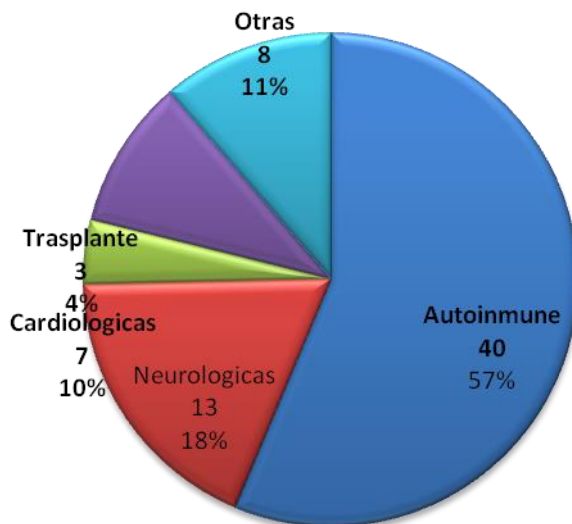


Se muestra el número de consultas del Consultorio Anticoncepción en Situación Especiales (CASE) comparativo con 2018. Es importante destacar que las consultas están subregistradas porque no todos los pacientes entran por CASE a Ginecología

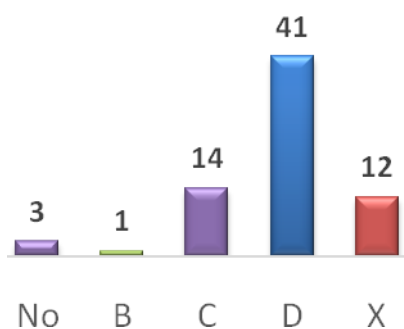
Año	N° de consultas
2018	36
2019 (hasta septiembre)	35

Características pacientes, categorías FDA de medicamentos prescritos y métodos anticonceptivos indicados en CASE 2019

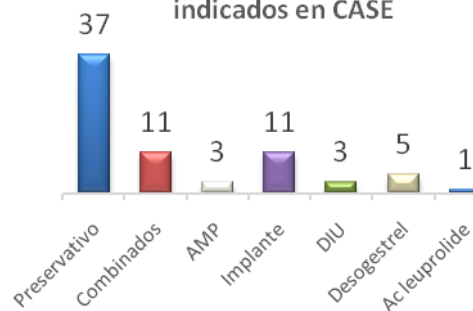
Patología de base



Categoría FDA medicamento



Métodos Anticonceptivos indicados en CASE



2. Mejora de las alertas de alergias cargadas a la historia clínica

2.1 *Uso de alertas informáticas a medicamentos (AIM) en históricas clínicas como trigger para reporte de reacciones adversas a medicamentos en un hospital pediátrico.*

Se realizaron dos relevamientos en 2016 y 2019, donde se hallaron que el 39.3% y 49.4 % de las AIM cargadas en la historia clínica no tenían información suficiente para prevenir futuros eventos de riesgo, en el segundo relevamiento además el 60 % hubieran requerido acciones preventivas ante la re exposición al fármaco en cuestión.

Los resultados de la Beca de Investigación: **"Análisis del riesgo de reacciones adversas a medicamentos a través de la utilización de Alertas informáticas"** que estudió la problemática en su totalidad, mostró que el 61 % de las alertas fueron incompletas (37 % que se validaron y 24 % no pudieron validarse) y no cumplían un rol clave en la prevención de errores de medicación. Además, un 30 % de las AIM fueron potencialmente graves y 51 % fueron potencialmente moderadas.

De acuerdo a los datos obtenidos solo el 27% de AIM son capaces de prevenir las RAM que la validación aumentó a 76 % por lo que un programa extendido en el tiempo que realice validación aumentaría la seguridad en este aspecto.

Esta investigación fue premiada en el Primer Congreso Federal de Calidad y Seguridad de la Atención Sanitaria- Organizado Ministerio de Salud de la Nación. 13 al 15 de septiembre de 2023.

2.2 **Validación de alertas:** desde diciembre de 2019, un grupo del comité esta validando alertas, con reuniones periódicas para acordar conductas, estando pendiente las mejoras informáticas necesarias para agilizar la tarea. Solo se ha cambiado el nombre de la alerta a: Reacciones adversas a Medicamentos.

Mejoras solicitadas a SISTEMAS: dos estados de las alertas: validada y no validada, se permita el agregado de información por el comité, se solicitó también una unidad funcional para evolucionar en la HC con el nombre de Comité de Farmacovigilancia, así como funciones de búsqueda de alerta e identificación del usuario que cargue la alerta.

Toda la actuación tiende a mitigar el daño y evitar futuras exposiciones o perjuicios en pacientes susceptible de sufrir una RAM.

Conclusiones

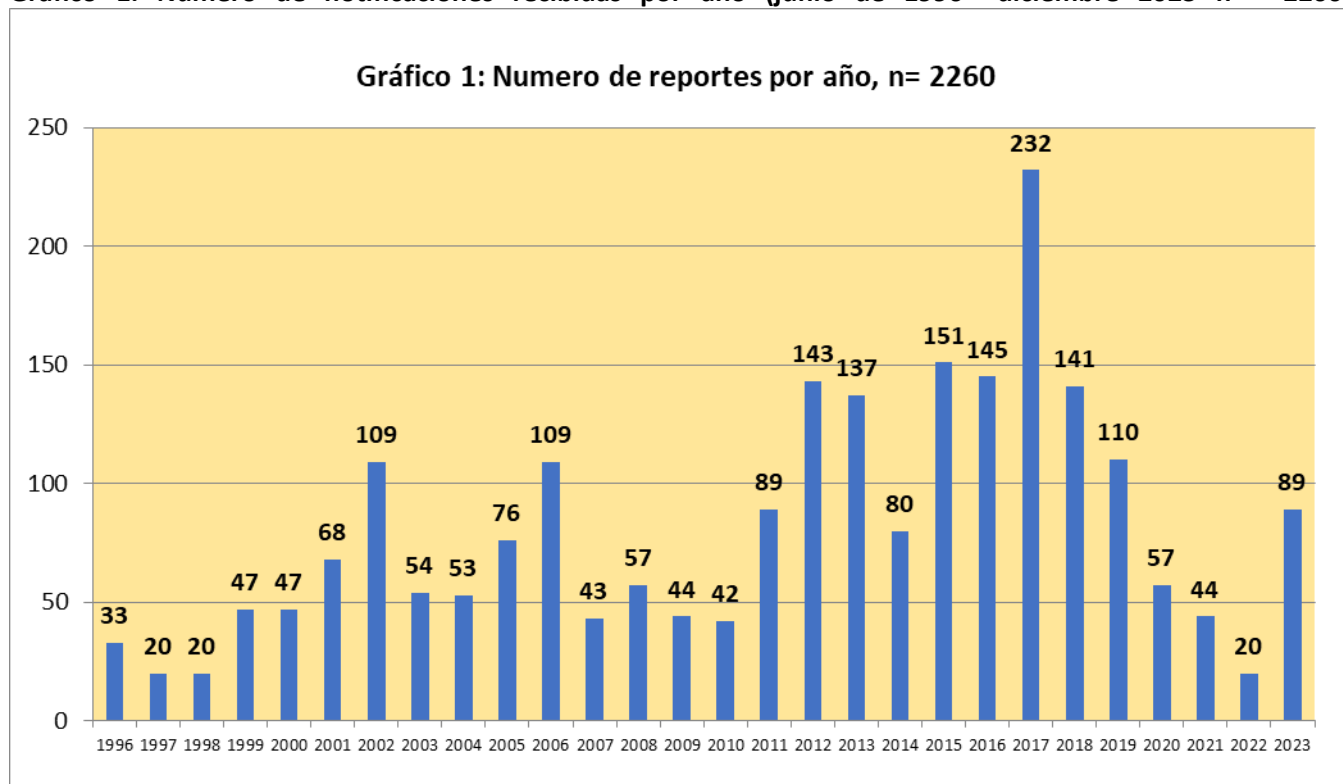
La organización y forma de trabajo de Farmacovigilancia mostrada es inédita para hospitales públicos en Argentina y el Hospital Garrahan es el único que cuenta con este sistema de trabajo, solo son similares las bases nacionales de Farmacovigilancia, donde el requerimiento informático es crucial para el desarrollo de alertas.

La actividad de Farmacovigilancia, es un parámetro de calidad de atención en hospitales por cuanto realiza acciones tendientes a reducir el riesgo de los medicamentos. Por esta razón, es indispensable que se realice la notificación de los Eventos adversos para generar el conocimiento en este grupo especial de pacientes pediátricos y establecer hipótesis que originen investigaciones para lograr evidencia con suficiente grado de aval científico.

Análisis de las notificaciones de farmacovigilancia del Hospital Garrahan (1996-2023)

En el período entre junio de 1996 hasta diciembre de 2023 se recibieron 2260 reportes de reacciones adversas (RAM) que se produjeron en el hospital (véase gráfico 1). La mediana anual de notificaciones fue de 72 (con un rango de 20 a 232). Desde la creación del grupo multidisciplinario, estudios de Farmacovigilancia intensiva (inmunosupresores y alto costo). El 2017 fue record de notificaciones y nos posicionamos como 2dos notificadores al SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE ANMAT, en los años de pandemia (2020-2022) y subsiguientes la notificación bajo considerablemente.

Gráfico 1. Número de notificaciones recibidas por año (junio de 1996 –diciembre 2023 n = 2260)

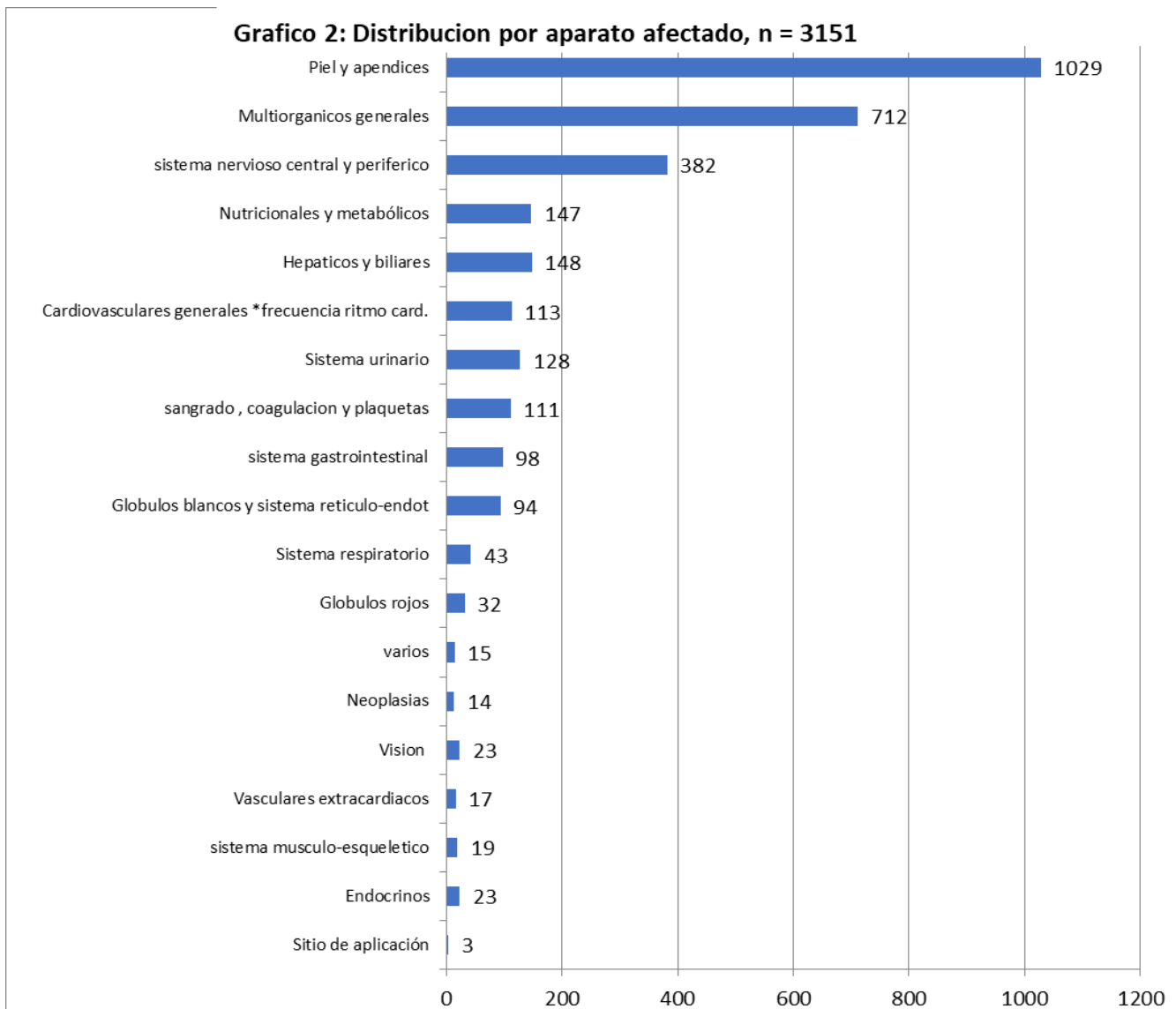


En el gráfico 2 se muestran los órganos y sistemas afectados en las 2062 notificaciones. Las reacciones piel y apéndices fueron las más frecuentes, representando un 33 % de todas las notificaciones. Le siguieron las afectaciones multiorgánicas (23 %) y las de SNC y periférico (12 %).

Gráfico 2. Frecuencia de las reacciones adversas notificadas según el órgano o sistema de la reacción (junio de 1996 – diciembre 2023, n= 2060 notificaciones que engloban a 3151 afecciones)



Gráfico 2: Distribución por aparato afectado, n = 3151



Los medicamentos causales agrupados por código ATC, corresponden a los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, seguido por los antiinfecciosos. (ver gráfico 4), y los medicamentos causales más frecuentes se relacionan con los estudios de farmacovigilancia intensiva y reportes frecuentes de L-ASPARAGINASA (L -ASA) (gráfico 5). Estos datos se tomaron de la base nueva de farmacovigilancia, por eso no abarca la totalidad de las RAM, comprende año 2012 en adelante.



GRAFICO 4: DISTRIBUCIÓN POR CODIGO ATC MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS DE RAM, N= 1369, AÑOS: 2012-2023

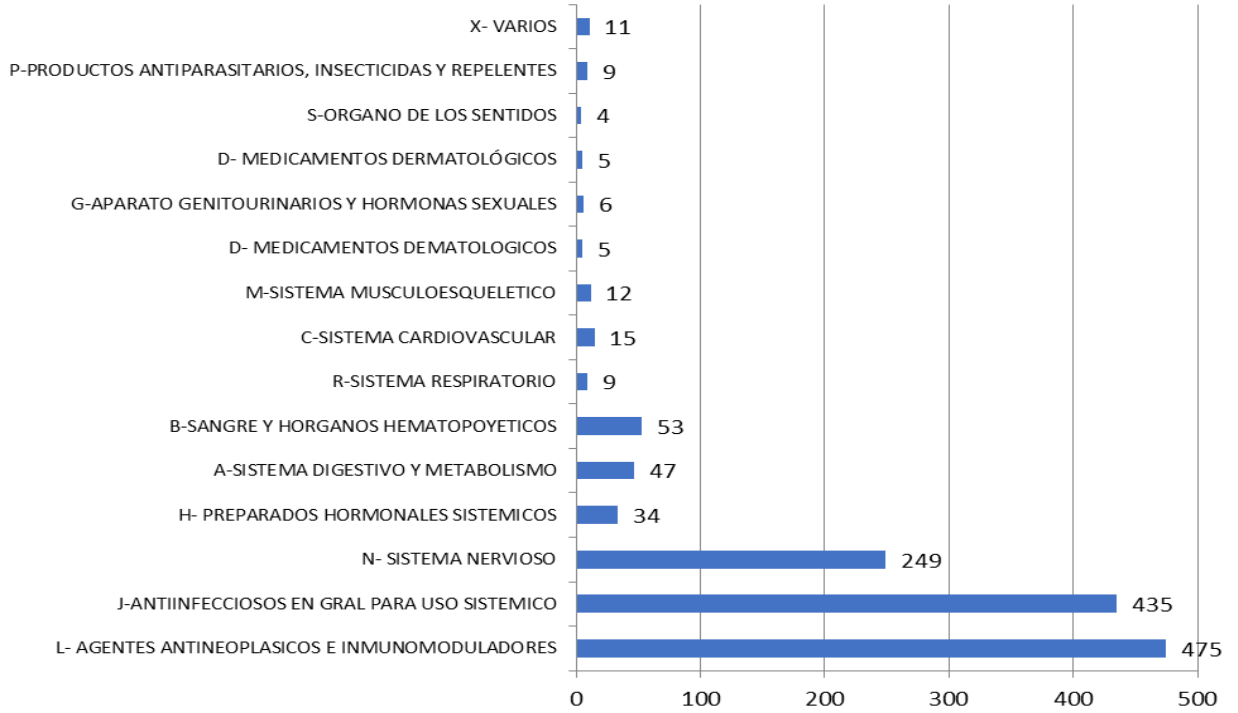
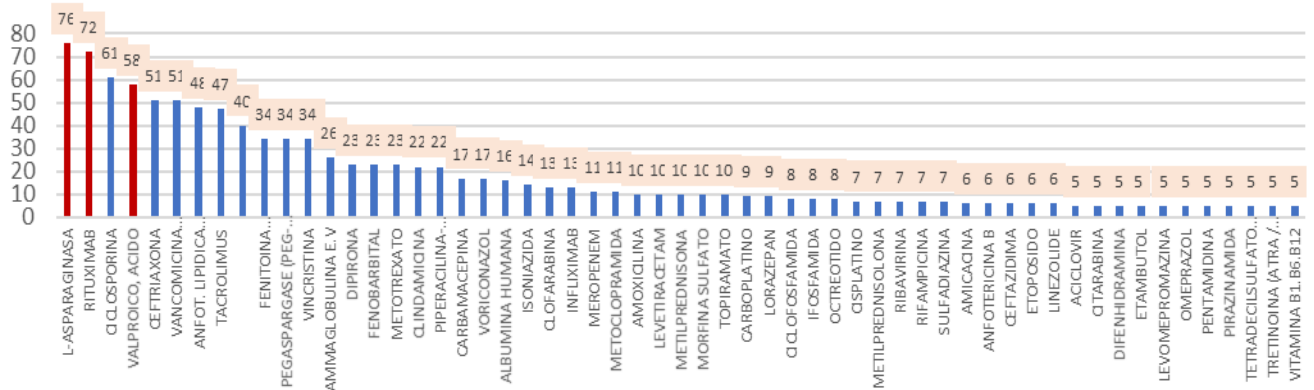
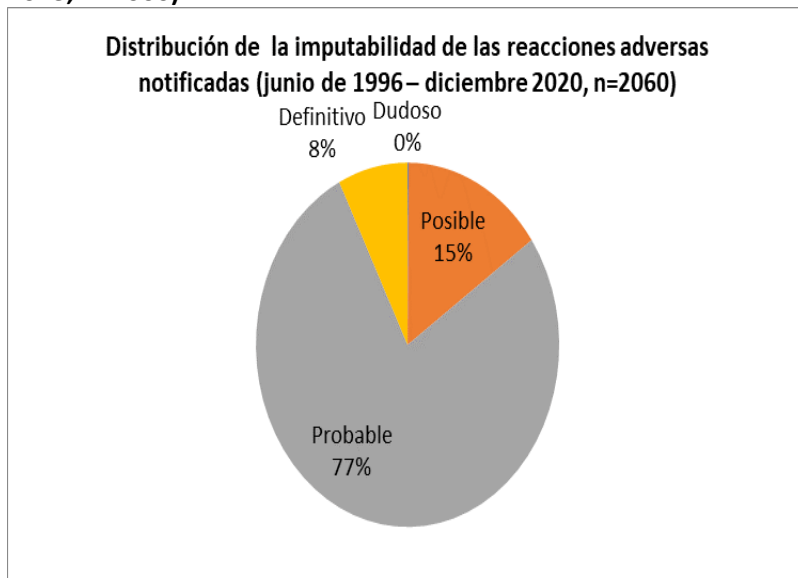


Gráfico 5: Distribución de los medicamentos sospechosos con 5 RAM o mas desde 2012- 2023, n= 1355, en rojo los detectados por farmacovigilancia intensiva



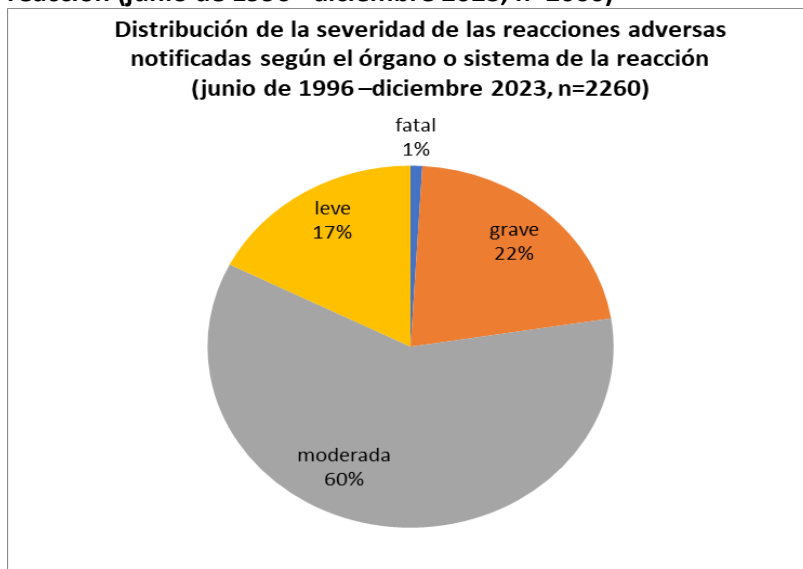
En el gráfico 6 se muestra la distribución de las reacciones notificadas según la sospecha de causalidad, adjudicada mediante algoritmo de Naranjo en la mayoría de los casos.

Gráfico 6. Distribución de la imputabilidad de las reacciones adversas notificadas (junio de 1996 – diciembre 2023, n=2060)



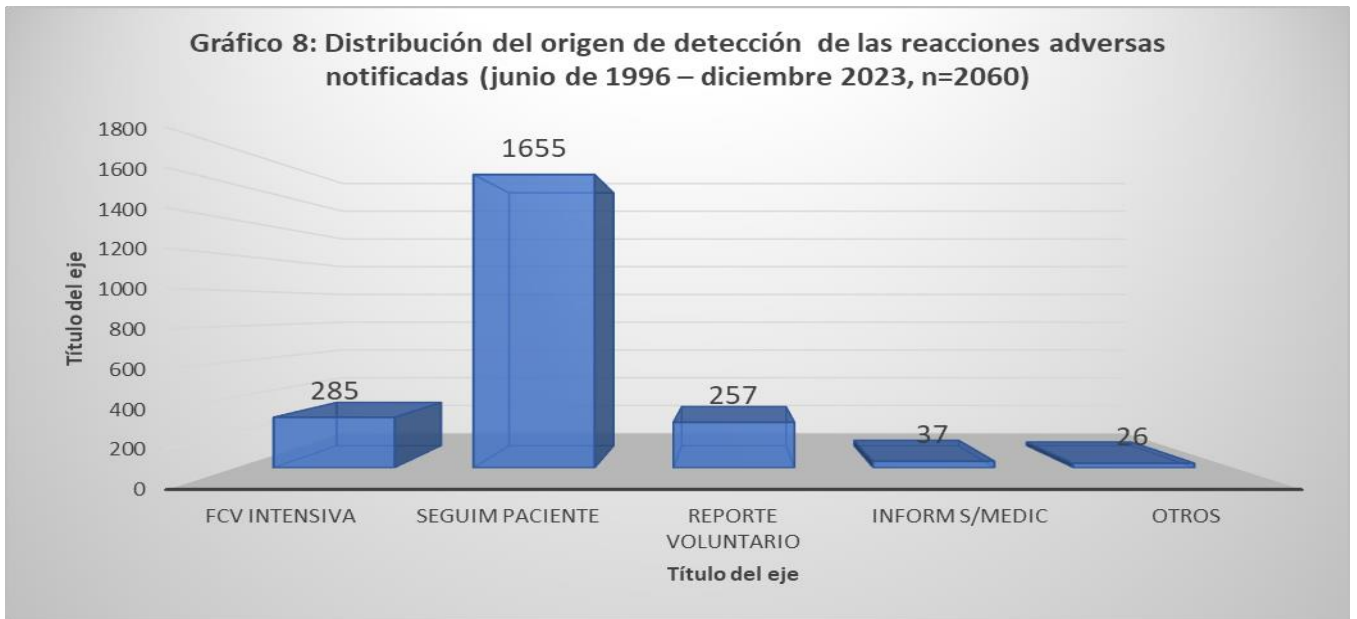
En el gráfico 7 se muestra la distribución de la gravedad estimada en las 2060 notificaciones recibidas.

Gráfico 7. Distribución de la severidad de las reacciones adversas notificadas según el órgano o sistema de la reacción (junio de 1996 – diciembre 2023, n=2060)



El gráfico 8 muestra la clasificación de las reacciones adversas en función del origen del reporte. Casi el 73% de dichas reacciones fueron detectadas por el seguimiento del paciente, llevado a cabo por el farmacéutico clínico y en un 13 % se detectaron por estudios de Farmacovigilancia Intensiva, que acotan a pocos medicamentos, pero describe en detalle el uso y la seguridad de éstos.

Gráfico 8. Distribución del origen de detección de las reacciones adversas notificadas (junio de 1996 – diciembre 2023, n=2060)



Tras el análisis de las 2060 reacciones adversas, se consideró que el 13 % (287 reacciones) podían haberse evitado.

En relación al seguimiento de algunas variables estudiadas a lo largo del tiempo, observamos que, de acuerdo a la severidad, la prevalencia de las reacciones moderadas se mantiene como la mayor a lo largo del tiempo (ver gráfico 9) y respecto a la causalidad prevalecen las reacciones probables (ver gráfico 10).

Gráfico 9. Distribución de la severidad de las reacciones adversas notificadas (junio de 1996 – diciembre 2023, n=2060)

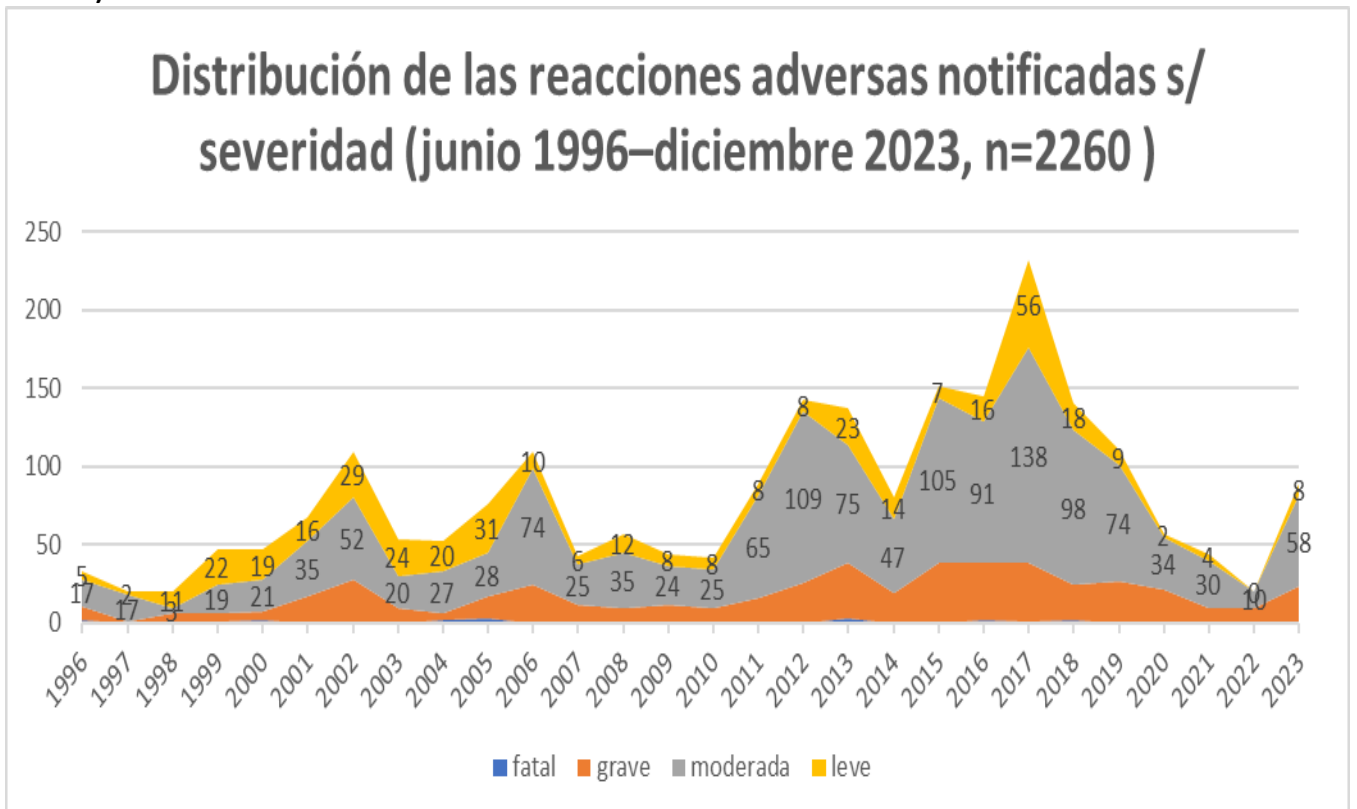
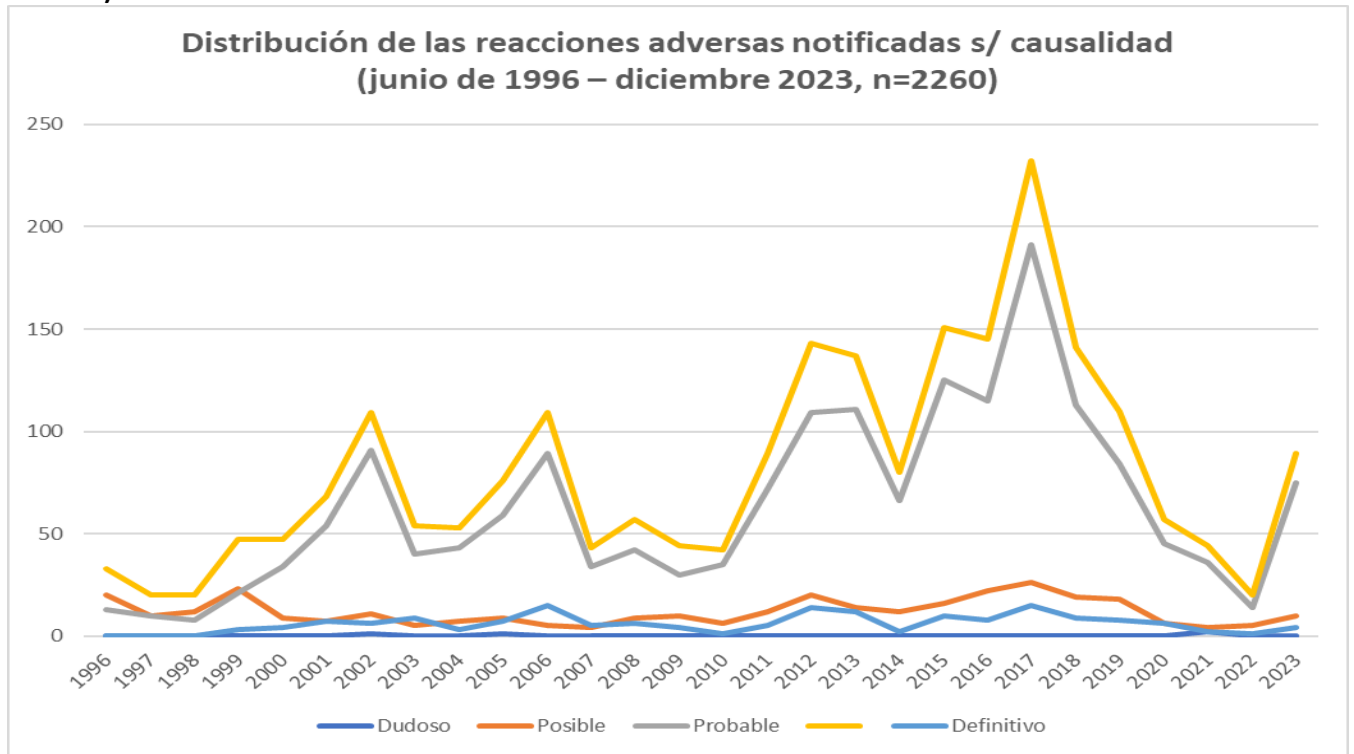


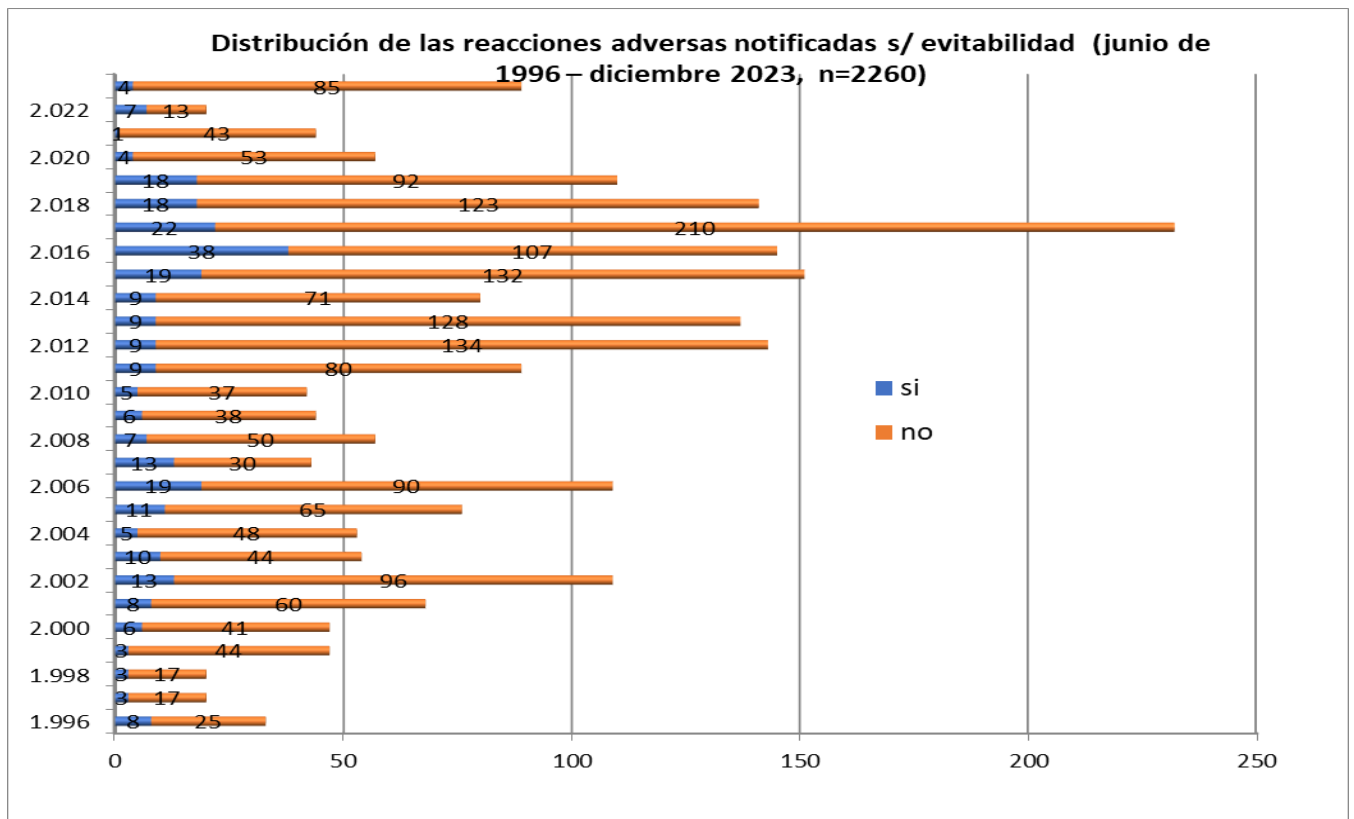


Gráfico 10. Distribución de las reacciones adversas notificadas s/ causalidad (junio de 1996 – diciembre 2023 n= 2060)



En cuanto a la evitabilidad de las RAM (Gráfico 11), el valor promedio es de 13 % de RAM evitables, el porcentaje es comparable a otros hospitales.

Gráfico 11. Distribución de las reacciones adversas notificadas s/ evitabilidad (junio de 1996 – diciembre 2023, n=2060)

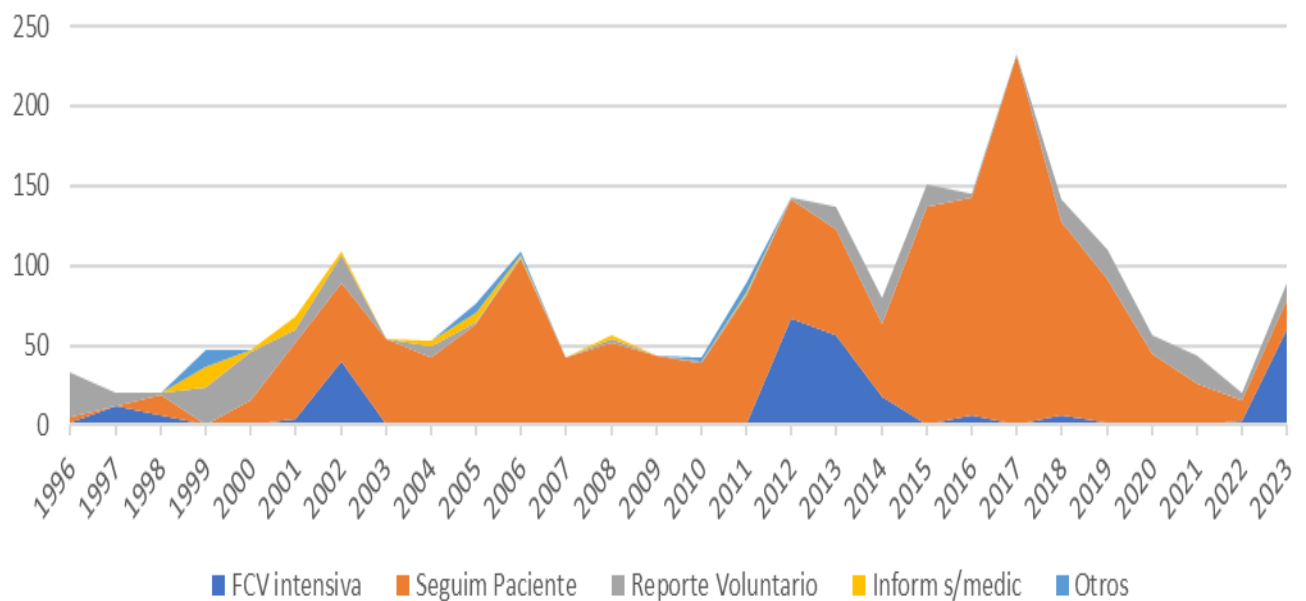


Respecto al origen del reporte, en los últimos años, si bien el método más prevalente es el seguimiento de pacientes por los farmacéuticos clínicos, la creación del Grupo Multidisciplinario de Farmacovigilancia comenzó a notarse más reportes por medio de notificación voluntaria, facilitado por la notificación online y los cursos que se dictaron, en el último año ha decaído, dado la disminución de actividades docentes. También la farmacovigilancia intensiva en estudios específicos, fueron una fuente importante de reporte, que además permiten conocer patrones generales de respuesta de seguridad a medicamentos.

Gráfico 12. Distribución de las reacciones adversas notificadas s/ origen del reporte (junio de 1996 – diciembre 2023, n= 2060)



Distribución de las reacciones adversas notificadas s/ origen del reporte (junio de 1996 – diciembre 2023,=2262)



Referencias

- 1 Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, Williamson P. Adverse drug reactions in children--a systematic review. PLoS One. 2012;7(3): e24061. Epub 2012 Mar 5.
- 2 Steinbrook R. Testing Medications in children. N Engl J Med, 2002, 347:18; 1462-1470
- 3 Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the pediatric population, EMEA, August 2005. Disponible en <http://www.emea.int/pdfs/human/phwpp/23591005en.pdf>, (con acceso en marzo 2007).
- 4 Desarrollo de un plan de mejora de un programa de farmacovigilancia hospitalaria en pediatría. Beca de Investigación, Hospital Garrahan. Becaria: Dra Gianina Cinqui. Directora: Dra. Marcela Rousseau, Año 2011-2012.
- 5 Evaluación del impacto de intervenciones destinadas a resolver la baja notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos al Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria por parte de los usuarios". Beca de Investigación, Hospital Garrahan. Becaria: Dra Rocío Luna. Directora: Dra. Marcela Rousseau. Año 2012-2013
- 6 <https://www.garrahan.gov.ar/novedades>
- 7 Rousseau, Marcela. Seguridad en el Uso de Medicamentos, MIP - Medicina Interna Pediátrica Año sexto. 2012. Pag 19-44
- 8 Rousseau, Marcela. Farmacovigilancia en Pediatría. MIP - Medicina Interna Pediátrica. Año sexto. 2013. Pag 27- 60
- 9 Resolución 67/2018. Hospital Garrahan
- 10 Procedimiento de notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos. Comité CAMRAM. Hospital Garrahan
- 11 Rousseau M, Belleri F, Califano P, Casasco R, Cohen V, Katsicas MM, López P, Martin C, Mato R. Guía para la prevención de Teratogénesis causada por medicamentos. (2018) Boletín CIME (Centro de Información de Medicamentos)2018; 11(42), 1-18 Disponible en: <https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/junio2018.pdf>