

ARTÍCULO ORIGINAL

Reacciones adversas a medicamentos en neonatos hospitalizados en unidades de cuidado intensivo neonatal en Barranquilla, Colombia

Roxana De las Salas¹, Daniela Díaz-Agudelo²

¹ Departamento de Enfermería, División Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

² Grupo de Investigación de Enfermería, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

Introducción. La aparición de reacciones adversas a medicamentos es un tema relevante debido a la escasez de datos sobre la seguridad de los medicamentos en la población neonatal.

Objetivo. Determinar el comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en neonatos hospitalizados en dos servicios de neonatología de Barranquilla, Colombia.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal de período de farmacovigilancia intensiva centrada en el paciente. El seguimiento y la vigilancia de la aparición de reacciones adversas a medicamentos en neonatos se extendieron durante seis meses. Se utilizaron el algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad, la escala modificada de Hartwig y Siegel para establecer la gravedad y los criterios de Schumock y Thornton para determinar la posibilidad de evitarlas.

Resultados. De los 284 pacientes en seguimiento, se detectaron 123 reacciones adversas en 78 neonatos, es decir, una incidencia de 27,4 % (78/284); la densidad de la incidencia fue de 30,60 reacciones adversas por 1.000 pacientes por día (78/2.549). El sistema orgánico más afectado fue el digestivo (33,6 %); los antibióticos sistémicos fueron los más implicados en las reacciones adversas. La mayoría de estas fueron leves (58,5 %), el 83 % se clasificaron como probables, el 16,2 %, como posibles, y el 0,8 %, como definitivas.

Conclusiones. La incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en neonatos fue alta, especialmente en los pacientes prematuros (menos de 38 semanas).

Palabras clave: efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; recién nacidos; cuidado intensivo neonatal; farmacovigilancia; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3192>

Adverse drug reactions in neonates hospitalized in neonatal intensive care units in Barranquilla, Colombia

Introduction: The appearance of adverse drug reactions in neonates is an important issue due to the lack of drug safety data.

Objective: To identify the behavior of adverse drug reactions (ADR) in hospitalized neonates at two intensive care units in Barranquilla, Colombia.

Materials and methods: We conducted a cross-sectional prospective descriptive study based on patient-centered intensive pharmacosurveillance. We followed up and monitored the appearance of ADRs for six months. We used Naranjo's algorithm to assess causality, modified Hartwig and Siegel assessment scale to establish severity and Schumock and Thornton criteria to determine ADR preventability.

Results: We detected 123 adverse drug reactions in 78 neonates of the 284 monitored. The cumulative incidence of ADRs was 27.4% (78/284); incidence density was 30.60 ADRs per 1,000 patients/day (78/2,549). The most affected organ system was the digestive (33.6%). Systemic anti-infective drugs were the most involved pharmacological group. Most of the ADRs were mild (58.5%), 83% were classified as probable, 16.2% as possible and 0.8% as definite.

Conclusions: ADR incidence was high in newborns, and it increased in preterm infants (less than 38 weeks of age).

Key words: Drug-related side effects and adverse reactions; infant, newborn; intensive care, neonatal; pharmacovigilance, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3192>

Contribución de los autores:

Roxana De las Salas: propuesta de investigación, gestión de los recursos, dirección y ejecución del proyecto

Daniela Díaz-Agudelo: participación en el diseño de investigación y en la recolección de datos

Las dos autoras participaron en la discusión de resultados y en la escritura del manuscrito.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una reacción adversa a medicamentos es la "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica" (1). A pesar de los esfuerzos de los entes de control nacionales e internacionales, el subregistro de dichas reacciones en la farmacovigilancia es usual (2), y se evidencia con mayor frecuencia en los datos relacionados con neonatos. Algunos autores sugieren que las causas de este subregistro pueden deberse a dificultades en el establecimiento del diagnóstico de la reacción adversa, la sobrecarga de trabajo en los hospitales, los problemas relacionados con los sistemas de farmacovigilancia y con posibles conflictos de intereses (3).

La farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación y eliminación) y la farmacodinamia de muchos fármacos comúnmente usados en neonatología difieren significativamente en lactantes, escolares y adultos (4-9), por lo cual el perfil de seguridad de un fármaco puede variar cuando se utiliza en los neonatos (10). A raíz de dichas diferencias, la OMS ha ratificado lo dicho por Abraham Jacobi: "los niños no deben ser tratados como hombres y mujeres en miniatura" (11). Así, extrapolar las dosis administradas a los adultos en los neonatos puede provocar el fracaso del tratamiento, la aparición de efectos adversos e, incluso, la muerte. Es decir, las reacciones adversas a medicamentos pueden dar lugar a un aumento en la morbilidad y la mortalidad de los niños, lo cual se refleja en el número de hospitalizaciones y en su duración, en la aparición de discapacidades permanentes o en la muerte, con el consecuente incremento de costos para el sistema de salud (12,13).

Si bien el *Uppsala Monitoring Center*, centro colaborador de la OMS para la farmacovigilancia, ha reportado una tasa de 7,7 % (268.145) de reacciones adversas a medicamentos en niños de 0 a 17 años, estos datos no reflejan un consolidado de su incidencia real en neonatos (5).

Según un estudio en que se evaluó la incidencia de reacciones adversas a antibióticos en unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricos de Bogotá, la frecuencia de las reacciones adversas fue de 43,7 %, siendo las más frecuentes la nefrotoxicidad (38,1 %), la hematotoxicidad (24,7 %), las alteraciones electrolíticas (21,6 %) y la hepatotoxicidad (15,5 %). Sin embargo, en el estudio solo se evaluaron las reacciones adversas causadas por antibióticos (14).

En este contexto, el objetivo del presente estudio fue determinar el comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en neonatos hospitalizados en dos servicios de neonatología de Barranquilla, Colombia.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal de período de farmacovigilancia intensiva centrada en el paciente. Durante seis meses, se hizo el seguimiento y el registro de la aparición de las reacciones adversas (junio a diciembre de 2013) en los servicios de neonatología de dos hospitales de tercer nivel de atención de Barranquilla, uno público y otro privado. Se incluyeron pacientes neonatos hospitalizados durante, al menos, 24 horas en los servicios de neonatología de cuidados intermedios e intensivos, a quienes se les había administrado, al menos, un medicamento. Se excluyeron los pacientes cuyos padres no autorizaron la participación en el estudio. Ninguna de las hospitalizaciones se asoció con reacciones adversas a medicamentos.

Recolección de datos

Una vez que los responsables de las instituciones de salud aprobaron el estudio, se inició la recolección de la información con una prueba piloto efectuada durante la semana previa al inicio del seguimiento, con lo cual se pudieron mejorar aspectos del formulario de recolección de datos diseñado por los investigadores. Los padres de los pacientes fueron informados acerca de los objetivos del estudio y se les solicitó el consentimiento informado para su participación.

Una enfermera entrenada en detectar situaciones de sospecha de reacciones adversas recolectó los datos de todos los pacientes que ingresaron al servicio de neonatología durante el período de estudio, utilizando un formulario de dos secciones: la primera con información de las variables socio-demográficas (edad de gestación, peso al nacer, talla, perímetro cefálico), antecedentes personales

Correspondencia:

Roxana e las Salas, Departamento de Enfermería, Universidad del Norte, Km 5 vía Puerto Colombia, Barranquilla, Colombia
Teléfono: (575) 350 9282 y 350 9286; fax: (575) 359 8852
rdelassalas@uninorte.edu.co

Recibido: 17/12/15; aceptado: 18/05/16

y familiares, información sobre antecedentes de uso de medicamentos y causa de ingreso; la segunda incluía los datos sobre el uso de medicamentos durante la hospitalización según los lineamientos establecidos en el formato de notificación de reacciones adversas usado en los programas de farmacovigilancia.

Teniendo en cuenta lo establecido por la guía E2D de la *International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), se consideró como sospecha de reacción adversa a medicamentos cualquier cambio inesperado después de la administración de un medicamento que no necesariamente tuviera relación causal con el tratamiento (15). Cuando se tenía sospecha de una reacción adversa, se recolectaba la información relacionada con la duración y la aparición de los síntomas, la necesidad del tratamiento, la modificación de la dosis o la interrupción del medicamento y el resultado en el paciente. Además, se recolectaron los datos asociados a los cambios detectados con el neonatólogo a cargo y los padres del paciente.

Se hicieron visitas diarias durante la etapa de seguimiento, con el objetivo de registrar las nuevas hospitalizaciones, presenciar las rondas médicas y detectar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Se hizo la vigilancia farmacológica intensiva desde el ingreso hasta el egreso del paciente, por lo cual el seguimiento fue más allá de la edad neonatal. Asimismo, se revisaron a diario los registros de la historia clínica (notas de enfermería, evoluciones médicas, órdenes médicas y resultados de exámenes de laboratorio), con el propósito de detectar manifestaciones potencialmente asociadas al uso de medicamentos, nuevos medicamentos prescritos, o la utilización de medicamentos comúnmente prescritos para tratar las reacciones adversas (por ejemplo, antihistamínicos y corticoides).

Una vez obtenida la información, se evaluaron y analizaron las sospechas de reacciones adversas con el algoritmo de Naranjo, teniendo en cuenta la relación temporal con la exposición al fármaco, la plausibilidad biológica y farmacológica de la sospecha, y la exclusión de otros posibles factores causales, para establecer su causalidad e imputabilidad. Mediante este análisis, el algoritmo permite clasificar las reacciones adversas como dudosas (0 puntos), posibles (1 a 4 puntos), probables (5 a 8 puntos) o definitivas (9 puntos o más) (16).

La gravedad se valoró con la escala modificada de Hartwig y Siegel (17), la cual clasifica la reacción adversa como leve (enfermedad primaria

no complicada que no requiere tratamiento ni interrupción del tratamiento), moderada (aparecen signos y síntomas pero la función de los órganos y sistemas no se ve afectada, y puede requerirse tratamiento farmacológico) o grave (surgen manifestaciones que amenazan la vida, requieren hospitalización o la prolongan, originan invalidez, incapacidad persistente o malformaciones, reducen la esperanza de vida o causan la muerte).

Los criterios de Schumock y Thornton modificados se usaron para analizar la posibilidad de evitar las reacciones adversas, los cuales consideran prevenible una reacción adversa cuando se responde afirmativamente a una o más de las preguntas del cuestionario (18).

El equipo multidisciplinario de análisis de la causalidad, la gravedad y la posibilidad de evitar las reacciones adversas a medicamentos incluyó a un farmacólogo, una enfermera, a los médicos neonatólogos tratantes y a un farmacéutico. Las sospechas de reacciones adversas se notificaron a los programas de farmacovigilancia de cada hospital en el formato institucional.

Las reacciones se agruparon según el sistema orgánico afectado (dermatológico, hematológico, neurológico, digestivo, urinario, cardiovascular y respiratorio). Las manifestaciones adversas detectadas y los grupos de fármacos relacionados se clasificaron de acuerdo con lo sugerido por la *Task-force in Europe for Drug Development for the Young* (TEDDY) (19), el sistema de clasificación *Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System* (ATC) y la *Defined Daily Dose* (DDD) de medicamentos (20).

Análisis de los datos

Se incluyeron 284 pacientes a conveniencia según iban siendo admitidos al servicio de neonatología durante los seis meses del estudio. Toda la información recolectada se ingresó en una base de datos de Excel®, que se importó al programa estadístico SPSS®, versión 21.

Se describieron las características de los individuos según la naturaleza de las variables, la estimación de la incidencia y la densidad de incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en la población estudiada.

La distribución de frecuencias de las variables cuantitativas se expresó como medias o medianas. Para la estimación del riesgo se hizo un análisis bivariado de la variable dependiente (presencia

o ausencia de reacción adversa) y las diferentes variables independientes mediante la estimación de la razón de probabilidad (*odds ratio*, OR), con su respectivo intervalo de confianza de 95 % (IC) y la estimación del valor de *p* (<0,05).

Consideraciones éticas

El estudio obtuvo el aval del Comité de Ética en Investigación en el área de la Salud de la Universidad del Norte y se clasificó como de riesgo mínimo. Se condujo bajo los criterios y parámetros éticos para estudios con seres humanos contenidos en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y en la Declaración de Helsinki. El consentimiento informado de los padres se obtuvo en todos los casos antes de la inclusión del paciente en el estudio.

Resultados

Durante el período de seguimiento (junio a diciembre de 2013), hubo 285 pacientes admitidos a los servicios de neonatología, de los cuales se excluyó uno debido a que su egreso se dio antes de las 24 horas de hospitalización.

El 55,3 % de los neonatos eran de sexo masculino y, el 44,7 %, de sexo femenino. La edad media de los participantes y su desviación estándar (DE) fue de $19,4 \pm 21,56$ días (rango de uno a 123 días), con una mediana de 11 días. El rango de edad superó el periodo neonatal, pues en la mayoría de los casos la hospitalización se daba cuando el paciente era recién nacido y el egreso ocurrió cuando ya se había sobrepasado el período neonatal. Además, era importante vigilar al paciente durante toda la hospitalización y no solo hasta la resolución de una primera reacción adversa, porque en muchos casos se presentaba más de una. La mediana del peso al nacer fue de 2.387,5 g (Q1: percentil 25 %=2.038,7, Q2: 50 %=2.617,5 y Q3: 75 %=3.121,2). La media \pm DE del peso al nacer fue de $2.671,4 \pm 886,7$ g.

El 43,7 % de los neonatos nació a término; el 64,1 % recibió hasta dos medicamentos y el 35,9 % recibió más de dos medicamentos durante la hospitalización (media de $2,8 \pm 1,7$, con una mediana de 2,0). La media del tiempo de hospitalización fue de $14,1 \pm 17,62$ días, con una mediana de 8,0 días (cuadro 1).

Los diagnósticos más frecuentes, agrupados según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), fueron las afecciones originadas en el periodo perinatal, con 65,8 % (187), las enfermedades

del sistema respiratorio, con 25,0 % (71), las del aparato genitourinario, con 3,9 % (11), y otros, con 5,3 % (15) (cuadro 1).

Incidencia y características de las reacciones adversas

Se detectaron 123 reacciones adversas en 78 neonatos de los 284 participantes. La incidencia acumulada de reacciones adversas fue de 27,4 %. (78/284), con una densidad de incidencia de 30,60 por 1.000 pacientes por día (78/2.549). El 83,0 % (102) de las reacciones adversas se clasificaron como probables, el 16,2 % (20), como posibles, y el 0,8 % (1), como definitivas; el 98,4 % (121) de ellas fueron inevitables y, el 1,6 % (2), evitables; estas últimas se asociaron con la velocidad de administración de la vancomicina y la dosis indicada de heparina; en los dos casos, los neonatos se recuperaron sin secuelas.

En cuanto a la gravedad, el 58,5 % (72) de las reacciones adversas fueron leves, el 31,7 % (39), moderadas, y el 9,8 % (12), graves (cuadros 2-4).

Cuadro 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio

Características	n	%
Sexo		
Femenino	127	44,7
Masculino	157	55,3
Edad de gestación (semanas)		
Prematuros: <38	160	56,3
A término: ≥ 38 a 42	124	43,7
Número de medicamentos prescritos		
≤ 2	182	64,1
> 2	102	35,9
Diagnóstico de hospitalización (CIE-10)		
Afecciones originadas en el periodo perinatal	187	65,8
Síndrome de dificultad respiratoria	40	14,1
Enfermedades infecciosas del periodo perinatal	63	22,1
Enfermedades del sistema respiratorio	71	25,0
Neumonía bacteriana	28	9,8
Enfermedades del aparato genitourinario	11	3,9
Infección urinarias	10	1,3
Otros	15	5,3
Malformaciones congénitas	9	3,2
Variable	Media	DE
Edad (días)	19,4	21,5
Peso (g)	2.671,4	886,7
Mediana: 2.387,5		
Q1 (25 %): 2.038,7		
Q2 (50 %): 2.617,5		
Q3 (75 %): 3.121,2		
Días de hospitalización	14,1	17,6
Número de medicamentos por paciente	2,8	1,7
Edad (semanas de edad de gestación)	36,0	3,8

DE: desviación estándar; g: gramos; CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades; Q: percentil.

El 61,8 % (76) de las reacciones adversas no requirió tratamiento, mientras que el 38,2 % (47), sí; en ninguno de los pacientes hubo secuelas durante el período de estudio (cuadro 2).

El manejo de las reacciones adversas siempre estuvo bajo la responsabilidad del médico tratante, quien evaluaba si era necesario o no usar un tratamiento o simplemente suspender la medicación según las características clínicas del paciente.

Cuadro 2. Frecuencia y características de reacciones adversas

Características	n	%
Número de pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos	78	
Total de reacciones adversas	123	
Causalidad según el algoritmo de Naranjo		
Definitiva	1	0,8
Probable	102	83,0
Posible	20	16,2
Posibilidad de evitarse		
Evitable	2	1,6
No evitable	121	98,4
Gravedad		
Leve	72	58,5
Moderada	39	31,7
Grave	12	9,8

Cuadro 3. Sistema orgánico implicado en las reacciones adversas a medicamentos

Sistema implicado (N=123)	n	%
Hematológico	42	34
Digestivo	41	33,6
Urinario	12	9,7
Dermatológico	6	4,8
Alteraciones hidroelectrolíticas	4	3,3
Cardiovascular	3	2,5
Respiratorio	1	0,8
Otros	14	11,3

De los sistemas orgánicos implicados en las reacciones adversas, el más frecuentemente afectado fue el hematológico, con 34 % (42), seguido del digestivo, con 33,6 % (41), y el urinario, con 9,7 % (12) (cuadros 3 y 4).

Los grupos de medicamentos que produjeron reacciones adversas con mayor frecuencia fueron los antibióticos de uso sistémico, con 80,5 % (99), los indicados para afecciones del sistema respiratorio, con 7,3 % (9), y aquellos para el sistema cardiovascular, con 2,4 % (3) (cuadro 5).

Factores de riesgo asociados a la aparición de las reacciones adversas a medicamentos

La mediana de edad de gestación de los pacientes con reacciones adversas fue de 34,5 semanas, mientras que, en quienes no las presentaron, fue de 37,0 semanas. La media de la edad de gestación de los neonatos con reacciones adversas y su desviación estándar fueron menores que las de quienes no las presentaron ($34,0 \pm 4,3$ Vs. $36,8 \pm 3,3$). La media del tiempo de hospitalización de los neonatos que presentaron reacciones adversas fue mayor (30,0 días) comparada con la de quienes no las presentaron (8,1 días) ($p=0,000$), con una mediana de 18,5 y 7 días, respectivamente. Por otro lado, la media del número de medicamentos usados en neonatos con reacciones adversas fue mayor en comparación con la de quienes no las tuvieron (media $3,1 \pm 1,7$ Vs. $2,6 \pm 1,7$ medicamentos) ($p=0,000$), con una mediana de 3,0 y 2,0 medicamentos, respectivamente (cuadro 6).

Se evidenció que el 19,4 % (55) de los pacientes de 20 a menos de 38 semanas de edad de gestación presentaron reacciones adversas. En otras palabras, el 70,5 % (55 de 78) de los pacientes que las presentaron eran prematuros, condición que entrañó más riesgos de presentar una reacción

Cuadro 4. Descripción de las reacciones adversas según su gravedad

Gravedad	n	%	Reacciones adversas a medicamentos
Leve	72	58,5	Diarrea (20), enterocolitis (14), aumento del nitrógeno ureico en sangre (10), anemia (6), taquicardia (3), hipertermia (2), hiponatremia (2), colitis pseudomembranosa (1), eritema (1), estreñimiento (1), función renal anormal (1), hipocloremia (1), hiponatremia (1), leucopenia (1), melenas (1), alanina transaminasa elevada (1), emesis (1), hiperbilirrubinemia (1), trombocitopenia (2), xerosis (1), anasarca (1)
Moderada	39	31,7	Anemia (18), riesgo de colonización por hongos (9), colonización por hongos (4), conjuntivitis (2), hiperglucemia (1), hipertermia (1), litiasis vesicular (1), sangrado en piel y mucosas (1), bacteriemia (1), enzimas hepáticas elevadas (1)
Grave	12	9,8	Colonización por hongos (10), colestasis hepática (1), anasarca (1)
Total	123	100	123

Total de reacciones adversas a medicamentos=123

Los números entre paréntesis indican la frecuencia con la que ocurrió la reacción adversa.

adversa (OR=2,30; IC_{95%} 1,31-4,01; p=0,003) que los nacidos a término. El 27,5 % (78) de quienes recibieron antibióticos sistémicos presentó reacciones adversas. A pesar de que la incidencia de estas fue mayor en neonatos del sexo masculino, no se reportó que ello influyera en su aparición (OR=1,230; IC_{95%} 0,726-2,086; p=0,441). La hospitalización de ocho días o menos fue un factor que influyó en la ausencia de reacciones adversas (OR=0,076; IC_{95%} 0,037-0,156; p=0,000) (cuadro 7).

Cuadro 5. Grupos de medicamentos relacionados con las reacciones adversas

Código en <i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system</i>	n	%
Antibióticos de uso sistémico	99	80,5
Ampicilina	7	46,3
Meropenem	17	14,0
Amikacina	6	4,8
Gentamicina	6	4,8
Vancomicina	5	4,0
Otros	8	6,5
Sistema respiratorio	9	7,3
Citrato de cafeína	5	4,1
Salbutamol	2	1,6
Beclometasona	1	0,8
Budesonida	1	0,8
Sistema cardiovascular	3	2,4
Dopamina	2	1,6
Dobutamina	1	0,8
Sangre y órganos hematopoyéticos	2	1,6
Heparina	1	0,8
Glóbulos rojos empaquetados	1	0,8
Sistema nervioso	2	1,6
Fentanilo	1	0,8
Fenobarbital	1	0,8
Sistema musculoesquelético	1	0,8
Vecuronio	1	0,8
Preparados hormonales sistémicos (a excepción de hormonas sexuales)	1	0,8
Hidrocortisona	1	0,8
Varios	6	4,9
Nutrición parenteral total	2	1,6
Dextrosa	1	0,8
Sulfato ferroso	1	0,8
Ibuprofeno	1	0,8
Vitamina K	1	0,8
Total	123	100

Cuadro 6. Comparación de los factores de riesgo en pacientes con reacciones adversas a medicamentos y sin ellas

	Neonatos con reacciones adversas a medicamentos (78)	Neonatos sin reacciones adversas a medicamentos (206)	p
Edad de gestación (semanas, media ± DE)	34,0 ±4,3	36,8 ±3,3	0,003
Días de hospitalización (días, media ± DE)	30,0	8,1	0,000
Número de medicamentos prescritos (media ± DE)	3,1 ± 1,7	2,6 ± 1,7	0,000
Rango de medicamentos usados	1-10	1-11	

DE: desviación estándar

Discusión

En este estudio se hizo el seguimiento de 284 pacientes hospitalizados en dos unidades de cuidados intensivos neonatales, en 78 de los cuales se diagnosticaron 123 reacciones adversas. La incidencia acumulada de estas reacciones adversas fue de 27,4 % (78/284) y, aunque es difícil comparar con estudios similares debido a que la estimación de la incidencia depende de las definiciones usadas, de la metodología de la detección, de la clasificación y del lugar del estudio, esta fue superior a la encontrada por otros autores, como Jiménez, *et al.* (21), en cuyo estudio fue de 11 %, y Rivas, *et al.* (22), en cuyo estudio fue de 17 %, pero inferior a la reportada por Vallejos (14) (43,7 %), aunque es importante anotar que este último autor solo consideró las reacciones adversas a antibióticos, e incluyó, además de neonatos, a pacientes pediátricos atendidos en unidades de cuidado intensivo.

La mayor incidencia de reacciones adversas se presentó en los neonatos de 20 a menos de 38 semanas de edad de gestación (prematuros), con 70,5 % (55 de 78 reacciones adversas), situación análoga a la informada por Sharek, *et al.* (23), en pacientes menores de 28 semanas de gestación. Es posible que la inmadurez fisiológica relacionada con la edad condicione cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que explicarían dichos hallazgos (24).

Los neonatos que presentaron reacciones adversas estuvieron hospitalizados 30 días en promedio, lo cual es superior a lo reportado en el estudio llevado a cabo en servicios especializados de pediatría por dos Santos, *et al.* (24), en el cual los pacientes que las presentaron estuvieron hospitalizados 18 días en promedio.

En cuanto al número de medicamentos prescritos, el 15,2 % de los pacientes que presentaron reacciones adversas recibió más de dos medicamentos. En este sentido, Rashed, *et al.* (25), reportaron que el promedio de medicamentos recetados fue de más de cinco en los niños con reacciones adversas.

Cuadro 7. Factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas a medicamentos

Factores	Reacciones adversas a medicamentos (n=78)					
			Sí		No	
	n	%	n	%	n	%
Edad de gestación						
OR=2,30 (IC _{95%} 1,31-4,01)						
$\chi^2=8,78$						
p=0,003						
Prematuros (20-<38 semanas)	160	56,3	55	19,4	105	37,0
A término ($\geq 38-42$ semanas)	124	43,7	23	8,1	101	35,5
Sexo						
OR=1,230 (IC _{95%} 0,726 – 2,086)						
$\chi^2=0,593$						
p=0,441						
Masculino	157	55,3	46	16,2	111	39,1
Femenino	127	44,7	32	11,3	95	33,4
Días de hospitalización						
OR= 0,076 (IC _{95%} 0,037 – 0,156)						
$\chi^2=64,099$						
p=0,000						
≤ 8 días	146	51,4	10	3,5	136	47,9
>8 días	138	48,6	68	24,0	70	24,6
Número de medicamentos prescrito						
OR=0,327 (IC _{95%} 0,91 – 0,56)						
$\chi^2=17,246$						
p=0,000						
≤ 2 medicamentos	182	64,1	35	12,3	147	51,8
> 2 medicamentos	102	35,9	43	15,2	59	20,7
Antibióticos de uso sistémico						
Sí	280	98,6	78	27,5	202	71,1
No	4	1,4	0	0	4	1,4
Total	284	100	78	27,5	206	72,5

Total de reacciones adversas a medicamentos=123

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Con relación a los grupos de medicamentos implicados en las reacciones adversas, el 80,5 % de estas se asoció a los antibióticos sistémicos. En su estudio, Martínez, *et al.* (26), reportaron que el 45,1 % de las reacciones adversas se asociaron con el uso de estos fármacos. Los fármacos más comúnmente prescritos en neonatos en cuidados intensivos en un estudio en España también correspondieron a estos medicamentos, a los del sistema nervioso y a los cardiovasculares (27). Como puede constatar, los antibióticos son los medicamentos más prescritos en neonatos hospitalizados y, a menudo, los responsables de la mayoría de las reacciones adversas.

En el presente estudio, el sistema orgánico más afectado fue el hematológico, con 34 %, seguido del sistema digestivo, con 33,6 %. Estos datos difieren ligeramente de lo evidenciado por Martínez, *et al.* (26), en cuyo estudio los más afectados fueron el sistema digestivo, con 36,6 %, y el sistema nervioso, con 22,3 %.

El 58,5 % de 123 reacciones adversas registradas fueron leves, el 31,7 %, moderadas, y el 9,8%, graves, datos comparables con los hallazgos de Vallejos (14), quien encontró que el 65 % de las reacciones adversas fueron leves, el 35 %, moderadas,

y no registró reacciones graves. En el estudio de Rivas, *et al.* (22), el 41 % de las reacciones fueron leves, el 42 %, moderadas, y el 17 %, graves.

El 61,8 % de las reacciones adversas no fueron tratadas con medicamentos y el 38,2 %, sí. En este sentido, Temple, *et al.* (28), evidenciaron que en el 73 % de los casos de reacciones adversas hubo necesidad de tratamiento farmacológico y en el 27 %, no se requirió.

El 83 % de las reacciones adversas se clasificaron como probables, el 16,2 %, como posibles, y el 0,8 %, como definitivas, lo cual contrasta con el estudio de Evans, *et al.*, (29), en el cual el 58,2 % se clasificó como posibles, el 29,5 %, como probables, y el 11,8 %, como definitivas.

Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas, a diferencia de lo reportado por Tribiño, *et al.* (30), en cuyo estudio el 98,0 % de las reacciones adversas se resolvió sin secuelas, el 0,7 % las ocasionó y el 1,1 % causó la muerte.

El 98,4 % de las reacciones adversas detectadas fueron inevitables y, el 1,6 %, evitables, lo cual contrasta con el estudio de Temple, *et al.* (28), en el cual el 79,3 % no fueron prevenibles y el 20,7 % fueron prevenibles.

Una de las principales limitaciones de este estudio fue la determinación de la causalidad. En este sentido, es importante señalar que menos de 1 % de las reacciones adversas fueron definitivas. La clasificación de una reacción adversa como definitiva exige administrar nuevamente el medicamento o un placebo y medir la concentración del fármaco en sangre, lo cual no fue posible, incluso por cuestiones éticas concernientes a la atención de neonatos. Además, se consideró probable o posible un gran número de reacciones adversas, lo cual determinó una potencial subestimación de las tasas definitivas. Sin embargo, los resultados de este análisis coinciden con los de otros estudios (22-31), y las diferencias detectadas eran de esperarse debido a la variación en las características de los pacientes, el sistema de evaluación y los tratamientos farmacológicos empleados. En todo caso, la prescripción de medicamentos evaluada correspondió a la típica en las unidades de neonatología y no respondió a un comportamiento estacional de las enfermedades, como sí ocurre, por ejemplo, en los países europeos.

Debido al diseño del presente estudio, es decir, descriptivo, observacional y transversal de período, no era posible intervenir en el tratamiento del paciente y debe resaltarse que, debido a cuestiones éticas, los investigadores se limitaron a observar los tratamientos usados.

En cuanto al cálculo del tamaño de la muestra, este no se hizo debido a las dificultades existentes para establecer la población general. Sin embargo, dado que el período de observación fue de seis meses, el estudio permitió determinar la incidencia y el comportamiento de las reacciones adversas en los pacientes estudiados, y se encontraron datos similares a los reportados en otros estudios (22,24,26).

Por otro lado, la detección de las sospechas de reacciones adversas estuvo a cargo de una enfermera entrenada y, aunque en la práctica y en la investigación clínica son los médicos los principales notificadores (12), es claro que cualquier profesional de la salud (médicos, enfermeras, farmacéuticos, odontólogos y otros) puede reportar las sospechas de reacciones adversas en la farmacovigilancia. Además, cabe anotar que, debido al rol que cumplen en la administración y el seguimiento del tratamiento, las enfermeras ocupan una posición privilegiada para detectar los efectos de los medicamentos, incluidas las reacciones adversas (31).

Este es el primer estudio de vigilancia de reacciones adversas a medicamentos que incluyó todos los usados en las unidades de neonatología, por lo que constituye un aporte importante para entender cuál es la realidad del uso y la seguridad de los medicamentos en la población estudiada. Además, la aparición de reacciones adversas en los neonatos es un tema de interés para las áreas clínicas y la farmacoepidemiología, pues la falta de información sobre la seguridad de los medicamentos utilizados en neonatología es notoria y la necesidad de continuar investigando en este tópico es evidente. Además, estos estudios son innovadores, pues ofrecen la oportunidad de compararlos con otros países latinoamericanos.

Este estudio permitió evidenciar la necesidad de hacer obligatoria la notificación en farmacovigilancia. Los responsables de las políticas en salud deben crear mecanismos para promover el reporte de las reacciones adversas, con lo cual se podría tener un mejor entendimiento de las posibles causas y la posibilidad de evitarlas, ya que las reacciones adversas prevenibles pueden considerarse un indicador de calidad de la atención en salud y deben vigilarse en el marco de las políticas de seguridad del paciente. En otras palabras, la notificación de las reacciones adversas a medicamentos es una oportunidad para conocer sus causas y establecer medidas que hagan más segura la atención en salud. Por último, debe señalarse que los exámenes de laboratorio son importantes en la vigilancia de los tratamientos farmacológicos, y no solo para valorar la evolución clínica de los pacientes.

Agradecimientos

Al programa de jóvenes investigadores e innovadores de Colciencias; a la Universidad del Norte y al Grupo de Investigación de Enfermería por su colaboración en el desarrollo del estudio; a los médicos neonatólogos, las enfermeras y los farmacéuticos de los dos hospitales que colaboraron en las fases de recolección y análisis de los casos, y a Rafael Tuesca Molina, profesor del Departamento de Salud Pública de la Universidad del Norte, por su colaboración en el análisis estadístico.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Convocatoria de Jóvenes Investigadores e Innovadores de Colciencias y Universidad del Norte, contrato UN-0J-2013-20120.

Referencias

- Uppsala Monitoring Centre.** Glossary of terms used in pharmacovigilance: Uppsala Monitoring Centre-2011. Fecha de consulta: 12 de febrero de 2015. Disponible en: <http://who-umc.org/Graphics/24729.pdf>
- Hennessy S, Strom BL.** PDUFA reauthorization--drug safety's golden moment of opportunity? *N Engl J Med.* 2007;356:1703-4. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp078048>
- Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al.** Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:653-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02504.x>
- Star K, Edwards IR.** Pharmacovigilance for children's sake. *Drug Safety.* 2014;37:91-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-013-0133-8>
- Star K, Noren GN, Nordin K, Edwards IR.** Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: An exploratory study using VigiBase. *Drug Safety.* 2011;34:415-28. <http://dx.doi.org/10.2165/11587540-000000000-00000>
- Reiter PD.** Neonatal pharmacology and pharmacokinetics. *NeoReviews.* 2002;3:e229-36. <http://dx.doi.org/10.1542/neo.3-11-e229>
- Morselli PL.** Clinical pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacokinet.* 1976;1:81-98. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-197601020-00001>
- Milsap RL, Jusko WJ.** Pharmacokinetics in the infant. *Environ Health Perspect.* 1994;102:107-10.
- Allegaert K, Anker JN.** Adverse drug reactions in neonates and infants: A population-tailored approach is needed. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80:788-95. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12430>
- Chien JY, Ho RJ.** Drug delivery trends in clinical trials and translational medicine: Evaluation of pharmacokinetic properties in special populations. *J Pharm Sci.* 2011;100:53-8. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.22253>
- World Health Organization.** Promover la seguridad de los medicamentos para niños – 2007. Fecha de consulta: 12 de febrero de 2015. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241563437_spa.pdf
- Aggaard L, Weber CB, Hansen EH.** Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: A retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. *Drug Saf.* 2010;33:327-40. <http://dx.doi.org/10.2165/11319100-000000000-00000>
- Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW.** Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006. *Ann Pharmacother.* 2012;46:169-75. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1P592>
- Vallejos A.** Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá. *Biomédica.* 2007;27:66-75. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v27i1.234>
- International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH.** E2D; Post-approval safety data management: Definitions and standards for expedited reporting, 2.1. Adverse events - 2004. Fecha de consulta: 12 de abril de 2015. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf
- Naranjo C, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al.** A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
- Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ.** Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm.* 1992;49:2229-32.
- Schumock GT, Thornton JP.** Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992;27:538-538.
- Ceci A, Giaquinto C, Aboulker JP, Baiardi P, Bonifazi F, Della Pasqua O, et al.** The Task-force in Europe for Drug Development for the Young (TEDDY) Network of Excellence. *Pediatr Drugs.* 2009;11:18-21. <http://dx.doi.org/10.2165/0148581-200911010-00008>
- World Health Organization.** Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment – 1996. Fecha de consulta: 12 de febrero de 2015. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Jiménez R, Smith A, Carleton B.** New ways of detecting ADRs in neonates and children. *Curr Pharm Des.* 2015;21:5643-9. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612821666105901105555>
- Belén A, Arruza L, Pacheco E, Portoles A, Diz J, Vargas E.** Adverse drug reactions in neonates: A prospective study. *Arch Dis Child.* 2016;101:371-6. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-309396>
- Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, Bisarya H, Thurm CW, Suresh G, et al.** Adverse events in the neonatal intensive care unit: Development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics.* 2006;118:1332-40. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-0565>
- dos Santos DB, Coelho HL.** Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf.* 2006;15:635-40. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1187>
- Rashed AN, Wong IK, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A.** Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: International multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:801-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1183-4>
- Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ.** A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:681-8. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00943.x>
- Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera A.** Drug utilization pattern in children and off-label use of medicines in a pediatric intensive care unit. *Med Intensiva.* 2016;40:1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2014.11.007>

28. **Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC.** Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004;27:819-29. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200427110-00005>
29. **Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Horn SD, Bass SB, Burke JP.** Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 1994;28:523-7. <http://dx.doi.org/10.1177/106002809402800417>
30. **Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J.** Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica.* 2006;26:31-41. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v26i1.1392>
31. **Mendes JI, Polónia JM, Figueiras AG, Costa CM, Herdeiro MT.** Nurses' attitudes and spontaneous adverse drug reaction reporting: A case-control study in Portugal. *J Nurs Manag.* 2016;24:409-16. <http://dx.doi.org/10.1111/jonm.12337>