



Artículo original

Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados en Colombia

Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children

Roxana de las Salas¹, Daniela Díaz-Agudelo¹, Francisco Javier Burgos-Flórez², Claudia Vaca³, Dolores Vanessa Serrano-Meriño¹

¹Grupo de Investigación en Enfermería, Departamento de Enfermería, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

²Biomimetics Laboratory, Instituto de Biotecnología Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

³Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

de las Salas R, Díaz-Agudelo D, Vaca C, Burgos-Flórez FJ, Serrano-Meriño DV. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. *Colomb Med (Cali)*. 2016; 47(3): 142-7

© 2016 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

Historia

Recibido: 11 enero 2016

Revisado: 03 junio 2016

Aceptado: 17 julio 2016

Palabras clave:

Efectos secundarios relacionados con los medicamentos, reacciones adversas, farmacovigilancia, niño, monitoreo de fármacos, pediatría, riesgo, Colombia

Keywords:

Drug-related side effects, adverse reactions, pharmacovigilance, child, drug monitoring, Colombia

Resumen

Introducción: La aparición de reacciones adversas a medicamentos es un tópico importante debido a la escasa información sobre seguridad de medicamentos en niños.

Objetivo: Describir las reacciones adversas a medicamentos en niños menores de 6 años de edad hospitalizados en dos servicios de pediatría general en Barranquilla, Colombia.

Métodos: Estudio prospectivo de una cohorte de pacientes basado en farmacovigilancia intensiva, realizado durante seis meses para monitorizar la aparición de reacciones adversas a medicamentos en niños menores de 6 años de edad hospitalizados y con indicación de al menos un medicamento. El estudio fue conducido en dos servicios de pediatría general de dos hospitales en Barranquilla, Colombia. El algoritmo de Naranjo fue usado para evaluar imputabilidad, la escala modificada de Hartwig y Siegel para establecer severidad y los criterios de Schumock y Thornton para determinar evitabilidad.

Resultados: En total se monitorizaron 772 pacientes. Se detectaron 156 reacciones adversas a medicamentos en 147 niños. La incidencia acumulada de las reacciones adversas a medicamentos fue 19.0% (147/772); la densidad de incidencia fue de 37.6 reacciones adversas a medicamentos por 1,000 pacientes-día (147/3,913). La frecuencia de reacciones adversas fue mayor en niños <2 años de edad (12.7%). La ocurrencia de reacciones adversas a medicamentos fue mayor en pacientes masculinos (RR= 1.66; IC 95% =1.22-2.22, $p= 0.001$) y en quienes usaron antibióticos sistémicos (RR= 1.82; IC 95% =1.17-2.82, $p= 0.005$).

Conclusiones: Las reacciones adversas a medicamentos son comunes en niños hospitalizados y representan una morbilidad adicional y mayor riesgo, particularmente en aquellos que usaron varios medicamentos, incluyendo antibióticos.

Abstract

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

Objective: To describe the Adverse Drug Reactions in inpatient children under 6 years of age in two general pediatrics wards located in Barranquilla, Colombia.

Methods: A prospective cohort study based on intensive pharmacovigilance was conducted during six months in order to monitor the emergence of Adverse Drug Reactions in inpatients children under 6 years of age with at least one medication prescribed. The study was conducted in two pediatric wards of two hospitals located in Barranquilla, Colombia. Naranjo's Algorithm was used to evaluate imputability, the modified Hartwig and Siegel assessment scale to establish severity and the Schumock and Thornton criteria to determine preventability.

Results: Of a total of 772 monitored patients, 156 Adverse Drug Reactions were detected on 147 children. The cumulative incidence of Adverse Drug Reactions was 19.0% (147/772); the incidence density was 37.6 Adverse Drug Reactions per 1,000 patients-days (147/3,913). The frequency was higher in children under 2 years of age (12.7%). Emergence of Adverse Drug Reactions was higher in male patients (RR= 1.66; 95% CI= 1.22-2.22, $p= 0.001$) and in those who used systemic antibiotics (RR= 1.82; 95% CI= 1.17-2.82, $p= 0.005$).

Conclusions: Adverse Drug Reactions are common among hospitalized children and represent an additional burden of morbidity and risk, particularly in those who used several medicines, including antibiotics.

Autor de correspondencia

Roxana de las Salas. Departamento de Enfermería, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. Km 5 Vía Puerto Colombia, Telefono: +57 5 3509509. E-mail: rdelassalas@uninorte.edu.co

Introducción

Los problemas relacionados con la investigación farmacológica en niños han generado falta de información sobre seguridad y eficacia de los medicamentos en esta población^{1,2}. A pesar de los esfuerzos de las autoridades nacionales e internacionales por estimular la notificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs), el subregistro sigue siendo común³. Por tal motivo, la Farmacovigilancia intensiva es considerada un tópico relevante en la población pediátrica, particularmente debido a la mayor susceptibilidad a RAMs^{4,5} y factores de predisposición⁶. La Farmacovigilancia intensiva es el monitoreo sistemático de la aparición de eventos adversos resultantes del uso de medicamentos durante todo el tiempo de utilización de los mismos⁷. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), una RAM “es una respuesta nociva e involuntaria, que ocurre a dosis normalmente usadas en humanos para la profilaxis, diagnóstico, tratamiento de enfermedades, o para la modificación de las funciones fisiológicas”⁸.

La base de datos global de la OMS sobre casos individuales de notificaciones de seguridad (en inglés, ICSR) (VigiBase®) ha reportado tasas de RAMs de 7.7% (268,145) en niños de 0 a 17 años de edad⁹. Sin embargo, estos informes no especifican la frecuencia de RAMs en niños menores a 6 años de edad y muestran subestimaciones, pues otros estudios han reportado incidencias mayores¹⁰. Además, la edad (de 1 mes a 2 años de edad), el sexo masculino, hospitalización prolongada y previa, la indicación de antibióticos y el alto número de medicamentos prescritos son factores asociados con un mayor riesgo de RAMs^{10,11}. En el caso de Colombia, no se cuenta con datos específicos sobre la frecuencia y características de las RAMs en esta población, considerada una prioridad en las metas de desarrollo sostenible. Por tal razón, el objetivo de este estudio fue describir las reacciones adversas a medicamentos en niños menores de 6 años de edad hospitalizados en dos servicios de pediatría general en Barranquilla, Colombia.

Materiales y Métodos

Diseño de estudio y participantes

Se condujo un estudio descriptivo prospectivo de una cohorte de pacientes basado en farmacovigilancia intensiva durante 6 meses, de junio a diciembre de 2013 en dos salas de pediatría general de dos hospitales colombianos universitarios de Barranquilla (ciudad de la costa Caribe colombiana). Uno de los hospitales era público con 29 camas pediátricas, dos de las cuales son utilizadas por pacientes aislados. El segundo hospital era privado con 20 camas pediátricas, de las cuales se usan para aislamiento según necesidad. Ambas instituciones admiten pacientes entre 1 mes y 17 años de edad en el servicio de pediatría.

Fueron incluidos pacientes pediátricos <6 años de edad sin RAMs, hospitalizados al menos 24 horas y con indicación de al menos un medicamento. Los pacientes que no cumplieron con el último criterio de inclusión, o aquellos cuyos padres no autorizaron su participación, o provenientes de otras instituciones sólo para la toma de exámenes de diagnóstico, fueron excluidos. Además, no se monitorearon los efectos adversos asociados a la administración de soluciones intravenosas, medios de contraste, nutracéuticos y productos tópicos (dermatológicos y oftálmicos). Solo se

monitorearon medicamentos con principios activos usados para el tratamiento de enfermedades.

Durante el período de estudio, 777 pacientes fueron admitidos a las salas de pediatría general, de los cuales 5 fueron excluidos por ser dados de alta antes de completar las 24 horas de hospitalización. Por tal motivo, se incluyeron 772 pacientes pediátricos <6 años de edad.

Recopilación de datos

Una vez el protocolo de estudio fue aprobado por los directivos de los hospitales, se inició una prueba piloto durante una semana antes del inicio de la recolección formal de datos. La prueba piloto permitió el mejoramiento de diferentes aspectos del formato de recolección diseñado por los investigadores. Los padres de los niños fueron informados de los objetivos de la investigación, y firmaron un consentimiento informado para autorizar la participación en el estudio.

Una enfermera clínica fue instruida y entrenada en la detección de sospecha de RAMs, con el propósito de recolectar la información de los pacientes admitidos durante el período de investigación. Un instrumento de recolección de dos secciones fue utilizado para la recolección de información. La primera sección consistía en un cuestionario aplicado a los padres de los niños, el cual incluía variables sociodemográficas (edad gestacional, peso al nacer y talla), antecedentes familiares y personales, información acerca de los medicamentos previamente utilizados y motivos de ingreso. La segunda sección, fue una adaptación del “Formato reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos” (FOREAM) realizado por el “Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos” (INVIMA), el cual es similar al sistema de Tarjeta Amarilla. Este formato fue utilizado para la recolección de información sobre el uso de medicamentos de los registros de enfermería, resultados de laboratorios clínico y evoluciones médicas, encontrados en la historia clínica de los pacientes.

Se determinaron los casos sospechosos de RAMs de acuerdo con lo definido por la International Conference on Harmonisation (ICH), la cual define un caso sospechoso de RAM como “cualquier desviación del estado clínico esperado (signos, síntomas y otras respuestas clínicas y de laboratorio)”¹². Cuando se sospechaba de una RAM, se recolectaba la información relacionada con el comienzo y la duración de los síntomas asociados, número de medicamentos prescritos para tratar la RAM (p. ej. Antihistamínicos y corticoesteroides), ajuste en la dosis, interrupción del tratamiento y resultado en el paciente. Además, toda la información asociada con los cambios detectados fue verificada con pediatras y enfermeras a cargo.

Se realizaron visitas diarias a las salas de pediatría con el fin de identificar nuevas admisiones, entrevistar a los padres, detectar sospechas de RAMs y participar en las rondas médicas. En otras palabras, se desarrolló un plan intensivo de monitorización de medicamentos desde la admisión hasta el egreso del paciente, basado en farmacovigilancia intensiva centrada en el paciente.

Una vez finalizada la recolección de la información de los casos sospechosos de RAMs, se empleó el Algoritmo de Naranja

para evaluar la relación temporal y la plausibilidad biológica/farmacológica entre la exposición al medicamento y la aparición de la sospecha de RAMs. Esto permitió establecer la imputabilidad entre los medicamentos y la sospecha de RAMs. El Algoritmo de Naranjo clasifica las RAMs como dudoso (0), posible (1-4 puntos), probable (5-8 puntos) y definitivo (≥ 9 puntos)^{13,14}. Mientras tanto, la severidad de las RAMs se determinó usando la Escala modificada de evaluación de Siegel y Hartwig¹⁵, la cual clasifica las RAMs como leve (enfermedad primaria no complicada, no requiere tratamiento y la interrupción del tratamiento no es necesaria), moderada (aparecen signos y síntomas pero la funcionalidad de órganos y sistemas no se ven afectados, puede requerir tratamiento farmacológico), o severa (surgen manifestaciones que amenazan la vida, requieren hospitalización o prolongan la estancia hospitalaria, originan invalidez, incapacidad persistente o malformaciones, reducen la esperanza de vida o causan la muerte). Los criterios de Schumock y Thornton modificados¹⁶ fueron usados para el análisis de la evitabilidad de las RAMs, por lo que se consideró prevenible la RAM cuando se respondía afirmativamente a una o más de las preguntas que establece esta herramienta. Las RAMs fueron clasificadas de acuerdo a los sistemas orgánicos afectados (tegumentario, hematológico, nervioso, digestivo, renal, cardiovascular o respiratorio). El equipo multidisciplinario de análisis de causalidad, severidad y evitabilidad de las RAMs estuvo conformado por un farmacólogo, una enfermera, un pediatra y un farmacéutico. Las RAMs identificadas y los grupos farmacológicos relacionados a estas, fueron clasificados de acuerdo al Task-force in Europe for Drug Development For the Young (TEDDY)¹⁷ y el sistema de clasificación Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)¹⁸.

Análisis de los datos

Los datos recolectados fueron analizados por el programa estadístico SPSS (Statistics Statistical Package for the Social Science, v21). La densidad de incidencia de RAMs fue estimada. Un análisis descriptivo de las variables se condujo según su naturaleza. El riesgo relativo crudo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC), fueron calculados entre la variable dependiente,

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes.

Características	Femenino N (%)	Total N (%)
Edad (meses)*		
<6	448 (5.7)	95 (12.3)
6--12	186 (24.1)	360 (46.6)
13-24	49 (6.3)	112 (14.5)
25-47	43 (5.6)	77 (10.0)
≥ 48	57 (7.4)	128 (16.6)
Diagnósticos médicos (ICD-10)		
Enfermedades del sistema respiratorio	146 (18.9)	314 (40.7)
Enfermedades del tracto urinario	79 (10.2)	173 (22.4)
Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos	60 (7.8)	148 (19.2)
Otros	94 (12.2)	137 (17.7)
	Mean (SD)	Mean (SD)
Edad, meses	20.3 (16.7)	20.8 (17.3)
Peso (Kg)	12.5 (6.9)	12.7 (7.1)
Duración de la hospitalización	5.5 (2.4)	5.6 (3.3)
Número de medicamentos del paciente	3.8 (2.0)	4.1 (2.5)

**Rango de edad de los participantes de 1 a 60 meses.

CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades, décima versión. DS: desviación estándar

la cual fue la presencia o ausencia de RAMs y las variables independientes diferentes. Una prueba de Chi cuadrado con un nivel de significancia de $p < 0.05$, fue también desarrollado entre la variable dependiente y cada una de las independientes.

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 fue declarado por los investigadores con riesgo mínimo. Al mismo tiempo, 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 la Declaración de Helsinki.

Resultados

Un total de 772 niños fueron incluidos, de los cuales el 49.1% eran de sexo femenino. La edad promedio fue 12 meses (rango de 1 mes a 60 meses). El 60.2% de los niños fueron <24 meses de edad y el 46.6% de los niños se encontraban entre los 6 y 12 meses de edad. Los diagnósticos más frecuentes fueron: enfermedades del sistema respiratorio 40.7% (314); enfermedades del aparato urinario 22.4% (173), enfermedades de la piel y tejidos subcutáneos 19.2% (148) y desordenes varios 17.7% (137) (Tabla 1).

El tiempo promedio de hospitalización fue 5.6 ± 3.3 días con una mediana de 5 días y un 72.2% tuvo entre 2 y 5 medicamentos prescritos (media 4.1 ± 2.5).

Tabla 2. Frecuencia y características de las reacciones adversas a medicamentos

Características	N (%)
Causalidad (Algoritmo de Naranjo)	
Definitiva	1 (0.6)
Probable	153 (98.1)
Posible	23 (1.3)
Evitabilidad (Criterios de Schumock y Thornton)	
Prevenible	2 (1.3)
No prevenible	154 (98.7)
Leve	103 (66.0)
Digestivo: Digestivo: diarrea (39), emesis (18), dolor abdominal (3), pérdida de apetito (1)	61 (39.1)
Cardiovascular: Taquicardia (21)	21 (13.5)
Dermatológico: rash (4), angioedema (2), eritema (2), urticaria (1), reacciones en la piel (1)	10 (6.4)
Sitio de aplicación: plebitis (6)	6 (3.8)
Renal: Incremento BUN (1), edema en piernas (1)	2 (1.3)
Nervioso: hiperactividad (1), somnolencia (1)	2 (1.3)
Hematológico: trombocitopenia (1)	1 (0.6)
Moderada	53 (34.0)
Digestivo: diarrea (30), emesis (6), dolor abdominal (2), constipación (1)	39 (25.0)
Dermatológico: angioedema (2), eritema (2), urticaria (2), eritema maculopapular (1), rash (1), fiebre (1)	9 (5.9)
Renal: oliguria (1), edema genital (1)	2 (1.3)
Sitio de aplicación: flebitis (1)	1 (0.6)
Nervioso: dolor de cabeza (1)	1 (0.6)
Hematológico: Trombocitopenia (1)	1 (0.6)

RAMs: Reacciones Adversas a Medicamentos

Tabla 3. Grupos terapéuticos relacionados con las RAMs.

Código ATC (n=156 RAMs)	N (%)
Antibióticos	110 (70.5)
Ampicilina	27 (17.3)
Amikacina	26 (16.7)
Claritromicina	15 (9.6)
Clindamicina	13 (8.3)
Cefalotina	8 (5.1)
Ceftriaxona	8 (5.1)
Ampicilina + Sulbactam	4 (2.6)
Otros	9 (5.8)
Sistema respiratorio	25 (16.0)
Salbutamol	26 (16.0)
Preparados hormonales sistémicos	7 (4.5)
Metilprednisolona	7 (4.5)
Sistema nervioso	8 (5.1)
Acido valproico	4 (2.6)
Carbamazepina	1 (0.6)
Diazepam	2 (1.3)
Acetaminofen	1 (0.6)
Sistema cardiovascular	1 (0.6)
Enalapril	1 (0.6)
Sangre y órganos hematopoyéticos	1 (0.6)
Acido fólico	1 (0.6)
Tracto gastrointestinal y metabolismo	(2.7)
Sulfato de zinc	4 (2.7)

RAMs: Reacciones Adversas a Medicamentos

Tabla 4. Comparación entre pacientes con y sin RAMs.

Variable	with ADRs (N= 147)*	without ADRs (N= 625)*	p
Edad (meses)	18.4 ± 15.8	21.3 ± 17.5	0.077
Duración de la hospitalización (días)	7.1 ± 5.2	5.3 ± 2.6	0.001
Número de medicamentos prescritos	5.0 ± 2.5	3.9 ± 2.4	0.001
Número de antibióticos sistémicos prescritos	2.0 ± 0.5	1.0 ± 0.5	0.001

RAMs: Reacciones Adversas a Medicamentos.

*media ± desviación estándar

Incidencia y características de las reacciones adversas

Un total de 156 RAMs fue detectado en 147 niños, de los cuales 138 desarrollaron una RAM durante su hospitalización y 9 niños presentaron 2. La incidencia acumulada de las RAMs fue de 19.0% (147/772), con una densidad de incidencia de 37.6 RAMs por cada 1,000 pacientes-día (147/3,913). Además, el 98.1% (153) de las RAMs fueron clasificadas como probables, el 1.3% (2) como posible y el 0.6% (1) segura. Además, el 98.7% (154) no fueron prevenibles y 1.3% (2) prevenibles (estos dos estuvieron relacionadas con la velocidad de administración de vancomicina). En términos de severidad, el 66.0% (103) de las RAMs fueron leves, el 34.0% (53) moderado (Tabla 2). Los sistemas orgánicos más afectados fueron el digestivo, cardiovascular y dermatológico. Las RAMs no requirieron tratamiento en un 67.3% (105) de los casos y ninguno de los pacientes mostró secuelas. En todos los casos, el tratamiento para RAMs fue responsabilidad de los médicos tratantes.

El grupo terapéutico que con mayor frecuencia produjo las RAMs

Tabla 5. Factores asociados a RAMs

Variables	n= 772	ADRs		RR (IC 95%)	Chi cuadrado	valor P	
		Si (%)	No (%)				
Edad (años)	< 2	465	12.7	47.5	1.32 (0.96-1.80)	3.13	0.07
	≥ 2	307	6.3	33.5			
Género	Femenino	393	12.0	38.9	1.66 (1.22-2.25)	11.09	0.001
	Masculino	379	7.0	42.1			
RAMs previas	Si	42	1.5	3.9	1.54 (0.93-2.55)	2.61	0.106
	No	730.6	17.5	77.1			
Antibióticos sistémicos	Si	600	16.4	61.3	1.82 (1.17-2.82)	7.89	0.005
	No	172.5	2.6	19.7			

RAMs: Reacciones Adversas a Medicamentos, n=147.

RR: Riesgo relativo.

IC: Intervalo de confianza.

fueron los antibióticos sistémicos con un 70.5% (110), dentro de los cuales la ampicilina, amikacina y claritromicina representaron el 43.6% (Tabla 3).

Factores de riesgo asociados con RAMs

La media de edad de los niños que desarrollaron RAMs fue la misma de aquellos que no lo desarrollaron (Tabla 4). Sin embargo, la frecuencia de las RAMs fue mayor en niños <2 años de edad (12.7%) en comparación con niños con 2 o más años de edad (6.3%).

El tiempo promedio de hospitalización en niños que tuvieron RAMs fue mayor (7.1 días ± 5.2) en comparación con aquellos que no desarrollaron RAMs (5.3 días ± 2.6 p= 0.001). El promedio de medicamentos prescritos en niños con RAMs fue mayor en comparación con aquellos que no las desarrollaron (media 5.0 ± 2.5 vs 3.9 ± 2.4 medicamentos) (p= 0.001). De forma similar, el número de antibióticos sistémicos prescritos en pacientes con RAMs fue también mayor en comparación con aquellos que no los recibieron (media 2.0 ± 0.5 vs 1.0 ± 0.5) (p= 0.001) (Tabla 4). Los pacientes de sexo masculino fueron más propensos a desarrollar RAMs (RR= 1.32; IC 95%= 0.96-1.80, p= 0.001) que las del sexo femenino. El uso de antibióticos sistémicos fue correlacionado con un mayor riesgo de aparición de RAMs (RR=1.82; IC 95%= 1.17-2.82, p= 0.005) en comparación con aquellos que no usaron antibiótico (Tabla 5). El 1.5% (12) de los pacientes con RAMs indicaron haber tenido RAMs previas.

Discusión

Este estudio comprende una recolección exhaustiva y evaluación de RAMs en una cohorte de 772 pacientes pediátricos hospitalizados. Se identificó una frecuencia de RAMs del 19.0%, más alta que la encontrada por Truner *et al.*¹⁹, y Jimenez *et al.*²⁰, demostrando que los niños son particularmente susceptibles a desarrollar RAMs. La mayoría de RAMs encontradas fueron no evitables, como en Temple *et al.*⁵. Con el propósito de prevenir las RAMs, se aconseja generar estrategias que se apunten al mejoramiento de protocolos de seguridad de la administración de fármacos.

Entre los 147 niños que presentaron RAMs, 138 niños desarrollaron sólo una y 9 niños desarrollan 2 RAMs. Es importante mencionar que los niños con más de un RAM desarrollaron estas manifestaciones en tiempos diferentes. Por medio de una evaluación exhaustiva de los casos de los pacientes

que presentaron más de un RAM, se concluyó que las siguientes RAMs no eran una extensión de la anterior. Datos similares fueron encontrados por dos Santos y Coelho¹⁰, quienes reportaron que 25 pacientes desarrollaron sólo una, 5 presentaron dos y 2 desarrollaron tres RAMs. La predisposición de aparición de RAMs se podría relacionar con una exposición prolongada a más de un medicamento durante la hospitalización^{10,21}, y también a factores biológicos intrínsecos principios de la edad pediátrica²². Además, también se encontró que los niños con menor edad fueron más afectados por RAMs que aquellos con mayor edad. Información análoga fue mencionada por Speranza *et al.*²³, y Aagaard *et al.*²⁴.

Por su parte, un estudio cubano que incluyó a pacientes pediátricos menores de 18 años de edad encontró que el rango de edades más afectado por RAMs estaba entre los dos y once años de la edad²⁵. La diferencia entre nuestros resultados y estos, podría deberse a varios factores, como la edad del paciente, el rango de edades y número de pacientes incluidos.

Nuestro estudio sólo incluyó a niños menores de 6 años de edad divididos en dos rangos de edades (<2 años y ≥ 2 años de edad). Esto se hizo considerando la variabilidad biológica notable y cambios fisiológicos que ocurren en este rango de edades.

También se encontró que el sexo masculino fue más afectado por RAMs que el femenino. Comparable con los resultados reportados por la base de datos del ICSR de la OMS (VigiBase[®], en el cual las RAMs predominantemente estuvieron presentes en varones (9,10). Sin embargo, otros estudios han mostrado mayor frecuencia de RAMs en mujeres^{25,26}.

El promedio de duración de la hospitalización fue de 7.1 días. Dos Santos y Coelho¹⁰ relataron una duración media de 18 días de hospitalización. Esta discrepancia se podría relacionar con diferencias en los servicios de pediatría ofrecidos por las instituciones en ambos estudios. A diferencia del estudio de dos Santos y Coelho, los hospitales incluidos en el presente estudio no tenían servicios pediátricos especializados. De ahí, se podría sustentar que los niños que tienen patologías más complejas podrían necesitar un tiempo más largo de la hospitalización para el tratamiento de su condición. De todos modos, otros estudios han relatado resultados similares a los nuestros²¹.

El promedio de número de medicamentos prescritos en niños con RAMs fue similar al de las salas pediátricas de países europeos y no europeos quienes han relatado un número medio más alto que cinco²⁷.

Los antibióticos sistémicos y los medicamentos respiratorios fueron los grupos terapéuticos mayormente asociados con la incidencia de RAMs. El uso de antibiótico se relacionó con un riesgo más alto de la aparición RAMs, como lo reportado por Oshikoyay *et al.*²⁸, y Martínez-Mir *et al.*²¹, quienes encontraron que los antibióticos eran la causa más común de RAMs. Otros autores también han relatado que las RAMs se relacionan con el uso de antibióticos^{10,21}. Como se ha señalado, los antibióticos no sólo son la clase de fármacos más prescritos en niños hospitalizados, sino que también son los que usualmente causan las RAMs. Se encontró que las RAMs más correlacionadas con el uso de antibióticos fueron las gastrointestinales. Por lo tanto, el sistema digestivo fue el más afectado por RAMs. Estos datos son ligeramente consecuentes con lo descritos por Sepahi *et al.*²⁹, quienes encontraron que los sistemas dermatológico, nervioso central y gastrointestinal eran los más comúnmente afectados por RAMs. Además, las RAMs relacionadas con la piel y el sistema gastrointestinal son las más diagnosticadas y reportadas en farmacovigilancia^{23,30}.

La mayor parte de las RAMs encontradas en nuestro trabajo fueron leves. Estos resultados difieren de los hallazgos de Shamna *et al.*³¹, quienes concluyeron que las RAMs más comunes eran las moderadas. En nuestro estudio, el algoritmo de Naranjo clasificó la mayoría de RAMs como probables, mientras Vallejos³² relató que la mayoría eran posibles y ninguna fue segura. Sin embargo, es muy difícil comparar los estudios, pues la estimación de la incidencia de RAMs está determinada por las definiciones usadas, la metodología de detección y clasificación y el ámbito del estudio.

La principal limitación de este estudio fue la determinación de la causalidad de los eventos adversos. A pesar de la monitorización diaria de los pacientes, sólo el 0.6% de las RAMs se clasificó como segura. Frente a esto, se debe considerar que para poder catalogar una RAM como segura, se debe readministrar el medicamento o un placebo, y medir la concentración del fármaco en sangre, lo que fue no posible, en la mayoría de los casos por cuestiones éticas. Además, en caso de sospecha de RAMs, el manejo apropiado implica que los medicamentos se deben suspender, lo que limita la capacidad de establecer los criterios restantes para la determinación de causalidad. Por estos motivos, este estudio fue meramente observacional y no se realizó ninguna intervención en el tratamiento de pacientes por parte de los investigadores.

Aunque no se calculó un tamaño de muestra debido a dificultades en el establecimiento de la población en general, un período de observación de seis meses permitió establecer la incidencia de las RAMs, con conclusiones similares a las relatadas en otros estudios^{10,21,24}.

Además, la identificación de sospecha de RAMs fue realizada por una enfermera entrenada. Aunque los médicos sean los notificadores principales de RAMs en la práctica, investigación clínica y farmacovigilancia pediátrica²⁴, está claro que cualquier profesional de la salud (médicos, enfermeras, farmacéuticos, dentistas y otros) puede reportar cualquier sospecha de RAMs a los sistemas de farmacovigilancia. Además, hay que notar que, debido al papel que juegan las enfermeras en la administración y monitorización de la terapia, tienen una posición privilegiada para detectar efectos del medicamento, incluidas las RAMs³³.

Conclusiones

Este es el primer estudio que monitoriza RAMs en salas de pediatría general en Colombia. Por lo tanto, es una contribución importante a la seguridad de los medicamentos en niños. Este estudio establece la densidad de incidencia de RAMs, frecuencia y características durante un margen de tiempo definido para niños participantes menores de 6 años de edad. Este estudio proporciona una aproximación inicial para la seguridad de los medicamentos en niños. Además, estos resultados demuestran que las RAMs en niños hospitalizados son comunes y representan una carga adicional de morbilidad y riesgo para estos pacientes. Así, costos adicionales se invierten en los sistemas de salud, un aspecto que se debería estudiar en el futuro.

Los resultados obtenidos con este trabajo son interesantes no sólo para el farmacólogo y farmacoepidemiólogo, sino también para hospitales, agencias de sanitarias, ministros de salud, médicos, enfermeras y pediatras. De ahí, nuevos programas deberían ser desarrollados para asegurar la seguridad paciente, y prevenir el inicio de acontecimientos adversos durante tratamiento y hospitalización.

Por tal motivo, es necesario desarrollar farmacovigilancia proactiva y programas de seguridad del paciente enfocados en el análisis y

manejo del riesgo, en los cuales la notificación de RAMs debería ser obligatoria.

Esta medida podría ayudar a hacer nuestros sistemas de salud más seguros, sobre todo para los niños, en los cuales este tema se debe continuar investigando.

Reconocimientos:

Agradecemos a la Universidad del Norte y al Grupo de Investigación de Enfermería por su colaboración en el desarrollo del estudio. A los dos hospitales, pediatras, enfermeras y farmacéuticos que colaboraron en las fases de recolección y análisis de los casos.

Conflicto de interés

Los autores no declaran ningún conflicto de interés

Financiación

Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias) Grant 566-2012, and Universidad del Norte

Referencias

1. Walsh J, Mills S. Conference report: formulating better medicines for children: 4th European Paediatric Formulation Initiative conference. *Ther Deliv.* 2013; 4(1): 21–5.

2. Schirm E, Tobi H, de Vries TW, Choonara I, De Jong-van den Berg LT. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. *Acta Paediatr.* 2003; 92(12): 1486–9.

3. Hennessy S, Strom BL. PDUFA reauthorization--drug safety's golden moment of opportunity. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1703–4.

4. Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA, *et al.* Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children - a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Medicine.* 2013; 11(1): 1-10.

5. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004; 27(11): 819–29.

6. Bermúdez IB, Real N, Acosta JR, Rodríguez A. Farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos. *Rev Cubana Farm.* 1999; 33(2): 111–5.

7. OPS . Buenas prácticas de Farmacovigilancia de las Américas. Documento Técnico No. 5. Washintong D.C.: Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 2011. Accessed: 1 April 2016. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>.

8. The Uppsala Monitoring Centre . Glossary of terms used in Pharmacovigilance. Uppsala; 2011. Accessed: 1 April 2016. Available from: <http://who-umc.org/Graphics/24729.pdf>.

9. Star K, Noren GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using Vigibase. *Drug Saf.* 2011; 34(5): 415–28.

10. dos Santos DB, Coelho HL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15(9): 635–40.

11. Belén Rivas 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.

12. International Conference on Harmonisation (ICH). Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2D-2003. Accessed: 1 April 2016. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf.

13. 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(2): 239–45.

14. Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. Advances in the diagnosis

of adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol.* 1992; 32(10): 897-04.

15. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm.* 1992; 49(9): 2229–32.

16. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992; 27(6): 538.

17. 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. *Paediatr Drugs.* 2009; 11(1): 18–21.

18. WHO . ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2013. Accessed: 1 April 2016. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M01.

19. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr.* 1999; 88(9): 965–8.

20. Jimenez R, Smith A, Carleton B. New Ways of Detecting ADRs in Neonates and Children. *Curr Pharm Des.* 2015; 21(39): 5643–9.

21. 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(6): 681–8.

22. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J.* 2014; 22(2): 83–94.

23. Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev Méd Uruguay.* 2008; 24(3): 161–6.

24. Aagaard 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(4): 327–39.

25. Furones Mourelle JA, Cruz Barrios MA, López Aguilera AF, Martínez Núñez D, Alfonso Orta I. Reacciones adversas por antimicrobianos en niños de Cuba. *Rev Cubana Med Gen Integral.* 2015; 31(2): 205–16.

26. Li H, Guo X-J, Ye X-F, Jiang H, Du W-M, Xu J-F, *et al.* Adverse Drug Reactions of Spontaneous Reports in Shanghai Pediatric Population. *PLoS One.* 2014;9(2): e89829.

27. Rashed A, Wong IK, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *European J Clin Pharmacol.* 2012; 68(5): 801–10.

28. Oshikoya KA, Chukwura H, Njokanma OF, Senbanjo IO, Ojo I. Incidence and cost estimate of treating pediatric adverse drug reactions in Lagos, Nigeria. *Sao Paulo Med J.* 2011; 129(3): 153–64.

29. Sepahi M, Movahed Z, Heydari H, Shirkhodai M, Shokrollahi M. Surveillance of adverse drug reaction in hospitalized children, a cross sectional study from Qom Province, Iran. *Life Sci J.* 2013; 10(12s): 122–5.

30. Star K, Edwards IR. Pharmacovigilance for children's Sake. *Drug Safety.* 2014; 37(2): 91–8.

31. Shamna M, Dilip C, Ajmal M, Linu Mohan P, Shinu C, Jafer CP, *et al.* A prospective study on adverse drug reactions of antibiotics in a tertiary care hospital. *Saudi Pharmaceutical J.* 2014;22(4):303–308.

32. Vallejos A. Reacciones Adversas por antibióticos en una Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico y Neonatal de Bogotá. *Biomédica.* 2007; 27:66–75.

33. Pinheiro LF, Franca CN, Izar MC, Barbosa SP, Bianco HT, Kasma SH, *et al.* Pharmacokinetic interactions between clopidogrel and rosuvastatin: Effects on vascular protection in subjects with coronary heart disease. *Int J Cardiol.* 2012; 158(1): 125–9.