

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN LOS
NEONATOS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ: INCIDENCIA, MEDICAMENTOS ASOCIADOS E IMPACTO
EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. MARÍA ALEJANDRA CIENFUEGOS LÓPEZ.

TUTOR DE TESIS:
DR. JOSÉ GUZMÁN BÁRCENAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



MÉXICO, D. F

FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Vo. Bo.
Dr. José Guzmán Bárcenas
Jefe del Departamento de Neonatología
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Dra. María Alejandra Cienfuegos López
Residente de 5to año de Neonatología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dedicatoria

A mis padres

Trinidad López Ramírez y Jesús Damián Cienfuegos Domínguez

*Por su apoyo incondicional, por creer siempre en mí, ser mi fuerza para seguir adelante
y brindarme amor, cariño y, paciencia,*

A mi Hermano

Damián Cienfuegos López

Por estar ahí en cada momento, y apoyarme en todo,

A mis abuelos

Irene, Damián y Cecilia

Porque han sido mi apoyo, incondicional en todo momento

A mi corazón:

Jesús Lagunas Arroyo

*Gracias por acompañarme todo este tiempo, darme amor, tenerme paciencia, darme
apoyo, y animo en todo momento .Y aunque ya no estás aquí conmigo, yo siempre te
tendré en mi corazón.*

A mi sobrina Sofi

*Porque junto con los demás niños, se han convertido en mi mayor motivación para
seguir mi vocación, y enseñarme en todo momento que hay esperanza*

Agradecimientos

Agradezco a mis tutores Dr. José Guzman Barcenás, por su dedicación a esta tesis, por brindarme su sabiduría e ideas para poder sacar adelante mi tesis a pesar de tantos problemas.

Agradezco a mis amigos de la carrera de Medicina: que aunque lejos han sabido estar ahí, aquellos, con los que reí y llore tantas veces

Agradezco a mis compañeros de Generación, por que han sido verdaderos amigos y entienden perfectamente cada una de las situaciones que acontecen durante la residencia y que son el mayor apoyo durante la realización de la misma.

Agradezco especialmente a los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez, porque a través de ustedes he llegado a entender la pediatría, como la especialidad que se encarga de atender a la población más vulnerable, y a la vez mas fuerte, flexible, alegre, imaginativa, juguetona y feliz de la sociedad mexicana; he comprendido que la vida y la vocación nos ubica en el lugar donde debemos estar.

INDICE

SECCIÓN	PÁGINA
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. MARCO TEÓRICO	5
1. EPIDEMIOLOGÍA	8
2. TÉRMINOS Y CONCEPTOS	9
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
V. PREGUNTA DE INVESTIGACION	17
VI. JUSTIFICACIÓN	17
V. OBJETIVOS	18
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	19
- DISEÑO	19
- POBLACIÓN	19
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
- GRUPOS DE ESTUDIO	20
VII. ANALISIS ESTADISTICO	21
VIII. VARIABLES	21

INDICE

SECCIÓN	PÁGINA
IX. RESULTADOS	23
X. DISCUSION	31
XI. CONCLUSION	34
XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	37
XIII.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38-39
XIV. LIMITACION DEL ESTUDIO	40

INTRODUCCIÓN:

La terapia farmacológica en lactantes y niños menores de 2 años de edad se complica por la falta de ensayos clínicos y la información de prescripción para esta población de pacientes.¹

Sin embargo, los medicamentos se prescriben ampliamente a los niños, a pesar de que muchos medicamentos han sido comercializados con experiencia limitada o nula con respecto a la eficacia y la seguridad en esta población, y se ha prestado poca atención a la seguridad de los medicamentos en los niños.³

Existen muchos medicamentos que se prescriben para la población infantil sin licencia, porque no han sido adecuadamente probados y / o formulados y autorizados para su uso en determinados grupos de edad pediátrica.²

Las autoridades reguladoras deben recordar a los profesionales de la salud sobre la importancia de su contribución al proceso de farmacovigilancia pediátrica gracias a su notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM).²

Las RAM son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los servicios de salud.

El Instituto de Medicina de los Estados Unidos informó en enero de 2000, que de 44.000 a 98.000 muertes ocurren cada año por errores en las prácticas médicas. De este total, se estima que 7,000 muertes ocurren debido a las reacciones adversas.⁴

En algunos casos, los costos asociados a las RAM, por ejemplo, en relación con la hospitalización, la cirugía y la pérdida de productividad, superan el costo de los medicamentos.²

Se estima que el 6.7% de los pacientes hospitalizados tienen una reacción adversa a un medicamento grave con una tasa de letalidad de 0.32%. Si estas estimaciones son correctas, entonces hay más de 2.216.000 RAMs graves en pacientes hospitalizados, causando más de 106.000 muertes al año. Si es cierto, entonces las RAM son la 4^a causa de muerte por delante de la enfermedad pulmonar, diabetes, SIDA, neumonía, los accidentes y las muertes automovilísticas.⁴

Los RAMs en los niños pueden tener un efecto relativamente más grave en comparación con los adultos. Por lo tanto, los RAMS pueden conducir a una significativa morbilidad entre los niños.

Se ha observado no solo a los RAMs como resultado de los ingresos hospitalarios u hospitalización prolongada, también pueden llevar a la discapacidad permanente o incluso la muerte.

Los estudios que se han realizado en diferentes partes del mundo en materia de RAMs en los pacientes pediátricos han encontrado que estos se asociaron con 243 muertes, en los grupos de edades de recién nacidos hasta los 2 años de edad.

ANTECEDENTES:

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un importante problema clínico global y son un importante contribuyente a la mortalidad y la morbilidad. Aunque la mayoría de las investigaciones hasta la fecha se ha limitado a los adultos, la importancia de RAM en la población pediátrica y neonatal se ha reconocido cada vez más. Las RAM en la población pediátrica y neonatal difieren de las que se manifiestan en los adultos en cuanto a la frecuencia, la naturaleza y la gravedad debido a la diferente farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos en esta población. Además, corren un mayor riesgo de reacciones adversas, sobre todo porque muchos fármacos se usan sin ser estudiados adecuadamente en esta población.¹⁴

Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio para la identificación de RAM en la población neonatal.

Un meta-análisis realizado en 2001 identificó que la incidencia RAM en niños hospitalizados es de aproximadamente 9,5%. Sin embargo, el intervalo de confianza (IC) era grande (CI 6,8, 12,3 95%), lo que indica una amplia variación entre los estudios. En 2009, una revisión de seis estudios prospectivos de RAM en niños hospitalizados estima que la incidencia de reacciones adversas fue del 10,9% (IC 4,8, 17,0 95%).¹⁴

Las principales razones de las diferencias en la incidencia de RAM reportadas son los diferentes métodos utilizados para la identificación de los ADR y las diferentes definiciones de RAM. En los metanálisis anteriores, se registraron menores incidencias de RAM de los estudios que utilizan la notificación espontánea intensificado en comparación con los estudios que utilizaron revisión de la papelería y notas médicas y de enfermería.¹⁴

La mayoría de los estudios se han llevado a cabo a nivel nacional, y en pacientes pediátricos principalmente en EU y Europa.

En 2012, se llevó a cabo el estudio ADVISE (Reacciones Adversas a Medicamentos en los niños - Vigilancia y Evaluación Internacional), este estudio fue diseñado para investigar la incidencia y las características de las RAM en

pacientes pediátricos hospitalizados en cinco países europeos y no europeos. Además, se comparó la incidencia de reacciones adversas en los países participantes y se identificaron posibles predictores de RAM, en donde se incluyeron un total de 1.278 pacientes pediátricos de Australia, Alemania, Hong Kong, Malasia y el Reino Unido.

La duración de la estancia hospitalaria en la cohorte fue de 8.347 días, mediana de 4 días (IQR 3-7). 89,2% de los niños recibieron 5.367 medicamentos durante la hospitalización (mediana de tres fármacos por paciente; IQR 2-5). La incidencia de pacientes con un ADR fue 18,5% (IC 16,3, 20,9 95%).

MARCO TEORICO:

Se define según la norma oficial mexicana **NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia** a los efectos adversos de los medicamentos como:

Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica

Los niños, están expuestos a muchos de los medicamentos que los adultos, sin haber tomado la decisión de ser tratados.

Una de las reacciones adversas reportadas inicialmente, fue el reconocimiento de metahemoglobinemia debido a los efectos de la tintura de anilina, que había sido utilizada para estampar el nombre de las instituciones en los pañales.

Esta RAM en particular ilustra la posibilidad de toxicidad de un fármaco a través de la absorción percutánea. En general, la absorción de los compuestos puede ser incrementada por el contacto prolongado de un pañal húmedo con el perineo.⁵

Posteriormente, se observó que los neonatos que recibieron una combinación de penicilina y sulfisoxazol tenían una mortalidad significativamente mayor que los que recibieron oxitetraciclina.⁵

Los recién nacidos tuvieron una mayor incidencia de kernicterus, convulsiones y en el examen post mortem, tenían manchas amarillas en el cerebro. A pesar de que esta mayor mortalidad fue descrita en 1956, fue casi una década después que los estudios demostraron que las sulfamidas tenían una mayor afinidad de unión a la albúmina que la bilirrubina.⁵

En 1959, el síndrome del niño gris se informó en asociación con el uso del cloranfenicol. Los estudios farmacocinéticos en el neonato mostraron acumulación del fármaco en el plasma debido a problemas de metabolismo.⁵

Posteriormente una reducción en la dosis total diaria de 100 a 50 mg / kg previno el desarrollo del síndrome del niño gris.

En 1956, la talidomida se introdujo como un sedante seguro y anti-emético que fue notablemente no tóxico a pesar de sobredosis deliberada en adultos sanos. Los estudios en animales sugirieron que el fármaco era seguros durante el embarazo. Los fetos humanos expuestos a la talidomida a los 24-27 días de gestación desarrollaron focomelia, afectando a más de 10.000 niños en todo el mundo.⁵

La experiencia de la talidomida llevó a la creación de agencias reguladoras relacionadas con la seguridad de drogas en muchos países.⁵

En el Reino Unido, el Comité de Seguridad de Medicamentos se estableció en 1963, convirtiéndose en el Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) en 1970 y, posteriormente, en la Comisión de Medicamentos Humanos (CHM) en 2005. La Comisión de Medicamentos Humanos fue formada por la fusión de la CSM y de la Comisión de Medicamentos. El CHM es apoyado por una serie de grupos consultivos de expertos, entre ellos un grupo de expertos en medicamentos pediátricos.⁵

En 1968 la Organización Mundial de la Salud, creó al mismo tiempo un Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, actualmente localizado en Uppsala, Suecia, tratando de centralizar la información sobre seguridad de los mismos.

Ante la prevalencia incrementada de los problemas derivados del uso de medicamentos se estableció el concepto de Problema Relacionado con Medicamentos (PRM). En 1998 se realizó un primer Consenso de Granada sobre los PRM en el que se definió este término y se estableció una clasificación de seis categorías.⁶

México inició el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de

Farmacovigilancia (FV) por la Secretaría de Salud (SSA) a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. De la misma manera, se establecieron los aspectos relacionados con la implementación de Centros Institucionales y Estatales.⁷

A partir del 2001, el Centro Nacional de FV forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual recibe informes de detección de sospecha de RAM, vacunas y dispositivos médicos. La notificación es ahora obligatoria en todo el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario y comercialización de medicamentos y productos herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos.⁷

El propósito del Centro Nacional de FV es coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los Centros Estatales e Institucionales y la Industria química farmacéutica.⁷

Este centro le informa a COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y por último al Centro Internacional de RAM en Uppsala, Suecia.⁷

En 1997 se reforma la Ley General de Salud: Capítulo IV, artículo 58 fracción V bis, relacionado con la notificación de RAM. En 1998 se reforma el Reglamento de Insumos para la Salud, Título segundo, Capítulo I, sección quinta, artículo 38. Mientras que la Norma Oficial Mexicana entró en vigor el 16 de noviembre del 2004, en la cual se establece la instalación y operación de la FV (NOM 220-SSA1-2002).⁷

ESTADISTICAS:

Se ha descrito que las RAMs son responsables de hasta un 10% de los ingresos hospitalarios en los distintos países y el costo de las complicaciones asociadas a RAM, implicaría un gasto de hasta 15% de los presupuestos hospitalarios.

Dentro de las RAM, se ha descrito que las más frecuentes corresponderían a las reacciones adversas mucocutáneas, con una incidencia en pacientes hospitalizados de alrededor de un 1-3%; además de corresponder a un 30% del total de RAM reportadas.⁸

Los Centros Estatales de notificación, contribuyeron en el año 2006 con 1977 notificaciones de sospechas de RAM's lo que representa el 16.84% del total de las notificaciones a nivel nacional, el cual se incrementó más del 35% para el 2007, ya que en ese año se reportaron un total 3055 notificaciones que represento el 19.42%.⁹

Las reacciones adversas obtenidas durante el 2006 (16,526) y 2007 (22,246) fueron clasificadas de acuerdo al género, severidad, probabilidad y calidad de la información, obteniendo los siguientes resultados: las reacciones adversas ocurrieron en mayor porcentaje en el género femenino en ambos años, una de las explicaciones puede ser el uso de hormonales siendo éstos de los medicamentos más reportados.⁹

El mayor número de reacciones adversas de ambos años se encuentra dentro de las categorías de severidad leve/moderada con un total del 88.17% para el 2006 y 90.58% para el 2007.⁹

El mayor número de reacciones adversas cae dentro de la categoría probabilística de probable y posible, siendo para el 2006 el 45.12 % probables y el 39.45 % posibles, mientras que para el 2007 el 27.09 % fue probable y el 53.29 % posible. Lo que indica que la manifestación clínica que presentaron los pacientes no es 100 % atribuible sólo al medicamento sospechoso sino que existen otros factores

que pueden contribuir a la aparición de la manifestación clínica como lo son: evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.⁹

TERMINOS Y CONCEPTOS:

Reacción adversa a un medicamento (RAM): es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica (OMS).

También es definida como una respuesta a un medicamento que es inesperada, no intencional y que ocurre a dosis terapéuticas de los medicamentos usados en profilaxis, diagnóstico o terapia de una enfermedad, o para lograr modificaciones de funciones fisiológicas.⁶

Las reacciones adversas a medicamentos, además de influir negativamente en la evolución de los pacientes, también generan un aumento significativo en los costos de los servicios de salud, principalmente en términos de estancia hospitalaria, exámenes paraclínicos, medicamentos y costos indirectos.⁶

FACTORES PREDISPONENTES:

Las RAMs son más probables de ocurrir debido al estado actual del uso de medicamentos en la población infantil y sobre todo en la neonatal, en las que podremos incluir:

- Dosificación incorrecta, causando toxicidad a corto plazo o fallo del tratamiento.
- No siempre se dispone de formulaciones con concentraciones adecuadas para la administración a neonatos, bebés y niños pequeños. Por tanto, las formulaciones de adultos tienen que disolverse o administrarse en volúmenes minúsculos por un periodo de tiempo.

Esto conduce a errores de administración (goteos intravenosos cayendo rápido, errores en el cálculo de dosificación y dilución), especialmente en circunstancias

que requieren una actuación urgente (como en unidades de urgencias, unidades de prematuros y unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales).

- La no disponibilidad de formulaciones pediátricas adecuadas obliga a los prestadores de atención sanitaria a recurrir a administrar comprimidos machacados, disueltos en sustancias disolventes o administrar el polvo contenido en la cápsula. Por consiguiente, estas formulaciones son administradas sin ninguna información respecto a su biodisponibilidad, eficacia y toxicidad.
- Las presentaciones inadecuadas y una falta de conocimiento entre padres y cuidadores sobre los métodos que hay que utilizar para la prevención de daños, accidentes y envenenamiento conducen a un envenenamiento accidental en bebés y niños pequeños.¹⁰

Los factores de riesgo que predisponen a los niños a desarrollar reacciones adversas a un medicamento pueden ser:

Causas fisiológicas de aumento del riesgo:

- Edad temprana, ej. neonatos y bebés con las mayores diferencias fisiológicas con respecto a los adultos;
- Cambios continuos en los parámetros de distribución de los medicamentos durante la maduración en todos los grupos de edad.¹⁰
-

Causas indirectas del aumento del riesgo:

- Mayor prevalencia de poli farmacoterapia, ej.: en la unidad de cuidados intensivos neonatales.
- Mayor tiempo de estancia hospitalaria, ej.: niños con enfermedades congénitas o crónicas;
- Niños gravemente enfermos, ej.: aquellos que padecen enfermedades neoplásicas.¹⁰

Causas iatrogénicas del aumento del riesgo:

- Utilización de medicamentos sin aprobación oficial o sin licencia con muy poca información respecto a la dosificación adecuada,
- Número insuficiente de profesionales sanitarios bien formados para tratar a niños gravemente enfermos.¹⁰

En un estudio de 2009 un total de ocho estudios prospectivos fueron evaluados, seis de los cuales se refiere a la incidencia de RAMs en niños hospitalizados. La incidencia global de reacciones adversas fue del 10,9% (95% IC: 4,8 a 17,0) en niños hospitalizados y 1,0% (95% IC: 0,3 a 1,7) en niños ambulatorios. La tasa de hospitalización por RAM fue de 1,8% (95% IC: 0,4 a 3,2).¹¹

En un reciente estudio realizado en 2011, se encontró que los antibióticos son el grupo de medicamentos más importante asociado con el RAMs (67%) y las RAMs cutáneas fueron las manifestaciones más comunes de este tipo de reacciones (37%). Los antibióticos asociados con RAMs en el presente estudio incluyen vancomicina, cloxacilina, amoxicilina, ampicilina, meropenem, ciprofloxacina y cefixime.¹²

CLASIFICACION Y MECANISMOS DE PRODUCCION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Las sospechas de R.A.M se pueden clasificar atendiendo a diferentes aspectos:

1. Según la relación con la dosis:

RAM tipo A- (Augmented) Dosis Dependiente: son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción medicamentosa, o a un efecto citotóxico o simplemente extensión de un efecto farmacológico por una sobredosis relativa, debidos a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinamias. El 75% de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes. ⁶

RAM tipo B- (Bizarre) Dosis Independiente: son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, administrado a las dosis habituales. Estas reacciones representan menos del 25% de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia, o las alergias. Casi siempre son impredecibles, y difíciles de evitar. ⁶

Las RAM de tipo B, pueden ser: inmunológicos, o no inmunológicos y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos.

Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (rash), anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes auto inmunes muy específicos. También se presentan efectos de Tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a una enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito toxico. ⁶

RAM Tipo C- (Chronic) se refieren a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad "espontanea". Los efectos de Tipo C pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos) y pueden ocasionar efectos acusados en la salud pública. Los efectos de Tipo C pueden ser coincidentes, y a menudo estar relacionados, con efectos prolongados; frecuentemente no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el fármaco. ⁶

RAM tipo D- (Delayed): son poco frecuentes y aparecen un tiempo después de la administración del medicamento. Las más importantes son la carcinogénesis y la teratogénesis pudiendo aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos. ⁶

RAM tipo E- (End of treatment): Son consecuencia de la supresión brusca de la administración prolongada de un medicamento (efecto rebote). ⁶

RAM tipo F- (Foreing): Son efectos causados por agentes distintos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes). ⁶

2. Según la gravedad de la reacción adversa, estos pueden clasificarse en:

Leves: son reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antídoto terapia. Los síntomas y signos son fácilmente tolerados. ⁶

Moderadas: aquellas que provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto terapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual. ⁶

Graves: aquellas que causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de

la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa. Acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.⁶

Letales: son las que conducen directa o indirectamente a la muerte del paciente.⁶

3 Según el mecanismo de producción las reacciones adversas a medicamentos se clasifican en:

Sobredosis relativa: el fármaco se administra a las dosis requeridas pero a pesar de ello sus concentraciones plasmáticas son superiores a las habituales.

Alteraciones en los procesos farmacocinéticos suelen estar presentes en estas situaciones. Ej.: la mayor incidencia de sordera entre pacientes con insuficiencia renal tratados con aminoglucidos, en comparación con pacientes que tienen una función renal normal.⁶

Efectos colaterales: forman parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero su aparición resulta indeseable en un momento determinado de su aplicación. Ej.: sequedad bucal (xerostomía) en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos.⁶

Efectos secundarios: surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella. Ej.: las tetraciclinas inhiben la síntesis bacteriana de proteínas al inhibir la subunidad 30S ribosomal, como resultado de esta acción se produce un efecto bacteriostático que afecta la flora intestinal normal, pudiendo dar un cuadro de bacteriemia, que en definitiva sería el efecto secundario.⁶

Idiosincrasia: respuesta atípica que ciertos individuos tienen frente a un fármaco en su primera administración. Esta genéticamente determinada y muy relacionada

con deficiencias enzimáticas. Ej.: la apnea por succinilcolina (bloqueador neuromuscular) en personas con actividad de pseudocolinesterasa baja.⁶

Hipersensibilidad: reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Al igual que la reacción de idiosincrasia, las reacciones de hipersensibilidad solo se presentan en algunos individuos. Se requiere un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada), y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.⁶

CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Las categorías de causalidad descritas por the Uppsala Monitoring Centre son las siguientes:

Definitiva (Certain): un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.¹⁰

Probable (Probable, Likely): un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición (rechallenge) para asignar esta definición.¹⁰

Posible (Possible): un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara. ¹⁰

Improbable (Unlikely): un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. ¹⁰

Condicional/No clasificada (Conditional/ Unclassified): un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen. ¹⁰

No evaluable/ Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable): una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Identificación de las reacciones adversas a los medicamentos en la población neonatal atendida en la unidad de cuidados especiales neonatal del Hospital Infantil de México Federico Gómez, así como reportar la repercusión en la evolución clínica de las reacciones adversas a medicamentos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

Cuál es la incidencia de las RAM en la población neonatal de la Unidad de Cuidados Especiales Neonatales del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, las principales drogas asociadas a estas, factores e impacto en la evolución clínica de los pacientes.

JUSTIFICACIÓN:

Los pacientes graves en las unidades de cuidado intensivo tienen un riesgo de presentar reacciones adversas a los medicamentos (RAM), debido a que reciben terapias farmacológicas múltiples y entre ellas casi siempre están incluidos esquemas con dos o más antibióticos.⁴

La mayoría de los antibióticos tienen documentado un alto riesgo de toxicidad que frecuentemente es subvalorado y que puede potencializarse cuando se asocian a otros medicamentos. Es por esto que la farmacovigilancia desempeña un papel fundamental en la prevención y detección oportuna de las reacciones adversas en este tipo de pacientes.³

Diversos estudios indican que las reacciones adversas a los medicamentos pueden ocurrir aproximadamente en 10% a 20% de los pacientes hospitalizados. Se ha estimado que 3% a 7% de las admisiones a los hospitales son resultado de tales reacciones, y su manejo genera un costo anual de 3 billones de dólares.⁵ Adicionalmente, 10% a 20% de los pacientes hospitalizados reportan reacciones adversas menores a medicamentos durante su estancia hospitalaria.^{7,8}

El porcentaje de notificación de reacciones adversas a medicamentos durante las hospitalizaciones puede variar de 1,5% a 43,5%.⁷

Entre 30% y 80% de las reacciones adversas a medicamentos son prevenibles y el paso esencial en la maduración de un programa de farmacovigilancia debe ser la prevención de los problemas relacionados con medicamentos.¹³

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el efecto de las RAMs en la evolución clínica de los neonatos hospitalizados en la unidad de cuidados especiales del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Diagnosticar las reacciones adversas por grupo genérico:
 - a) Esquemas antibióticos (aminopenicilinas, aminoglucidos, cefalosporinas, carbapenems, glucopeptidos)
 - b) Aminas: (dopamina, dobutamina, epinefrina, norepinefrina, adrenalina)
 - c) Diuréticos (De asa, tiazidicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, ahorradores de potasio)
 - d) Analgésicos (AINES, derivados de opiáceos, etc)
 - e) Xantinas (teofilina, aminofilina)
 - f) Prostaglandinas
2. Asociación de RAMs a incremento de la estancia hospitalaria
3. Asociación de RAMs a incremento morbilidad -mortalidad neonatal

HIPOTESIS:

El diagnóstico de las RAM promueve:

- 1) Encontrar un perfil de paciente en el que se pueda sospechar el posible desarrollo de las RAM.
- 2) Mejora > 80% en la toma de decisiones oportunas (desde el momento de presentar la RAM).
- 3) Limitar en más del 70% la interacción de medicamentos durante la evolución de los neonatos hospitalizados en la unidad de cuidados especiales del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se incluyó en la base de datos a todos los pacientes de la unidad de cuidados especiales neonatales, en los que se diagnosticó una reacción adversa de origen medicamentoso por un periodo de 1 año.

DISEÑO:

Se trata de un ensayo clínico de tipo prospectivo, analítico, transversal y observacional que se llevara a cabo en los neonatos que presenten RAM hospitalizados en la unidad de cuidados especiales de neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Universo de estudio:

Son todos los neonatos hospitalizados en las unidades de cuidado especial neonatal del departamento de neonatología del HIM en la UCIN

Población del estudio:

Recién nacidos con edades gestacionales de 28 a 42 semanas hospitalizados en las unidades de cuidado especial neonatal del departamento de neonatología del HIM, a lo cuales se les haya diagnosticado RAMs.

Criterios de Inclusión:

- ▶ Neonatos que se encuentren hospitalizados en las áreas de cuidados especiales neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez y que hayan presentado una o más reacciones adversas a los medicamentos prescritos ya mencionados.

Criterios de Exclusión:

- ▶ Neonatos a los cuales una vez analizado la evolución clínica que pudiera corresponder a una RAM, no se compruebe o se confirme el diagnóstico una RAM.
- ▶ Abandono del protocolo de estudio
- ▶ Traslado a otra institución.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La Estadística descriptiva incluye moda, mediana, media y porcentaje (%) según corresponda.

Se utilizara la prueba T de Student para la determinación de las diferencias entre dos medias muestrales y para la construcción del intervalo de confianza para la diferencia entre las medias de dos poblaciones cuando se desconoce la desviación típica de una población y ésta debe ser estimada a partir de los datos de una muestra.

Se realizó el análisis de varianza. para comparar la varianza de dos poblaciones. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 22. (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.) a un nivel de significancia adoptado de $<0,05$.

VARIABLES:

Variables dependientes:

- Cardiovasculares: taquicardia, bradicardia, hipotensión, arritmias.
- Neurológicas: sedación, irritabilidad, deterioro del estado neurológico, crisis convulsivas.
- Gastrointestinales: diarrea, íleo, vomito, distensión abdominal.
- Renales: oligoanuria, hematuria, retención de azoados.
- Hematológicas: trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia.
- Dermatológicas: rash. edema.

Variables independientes:

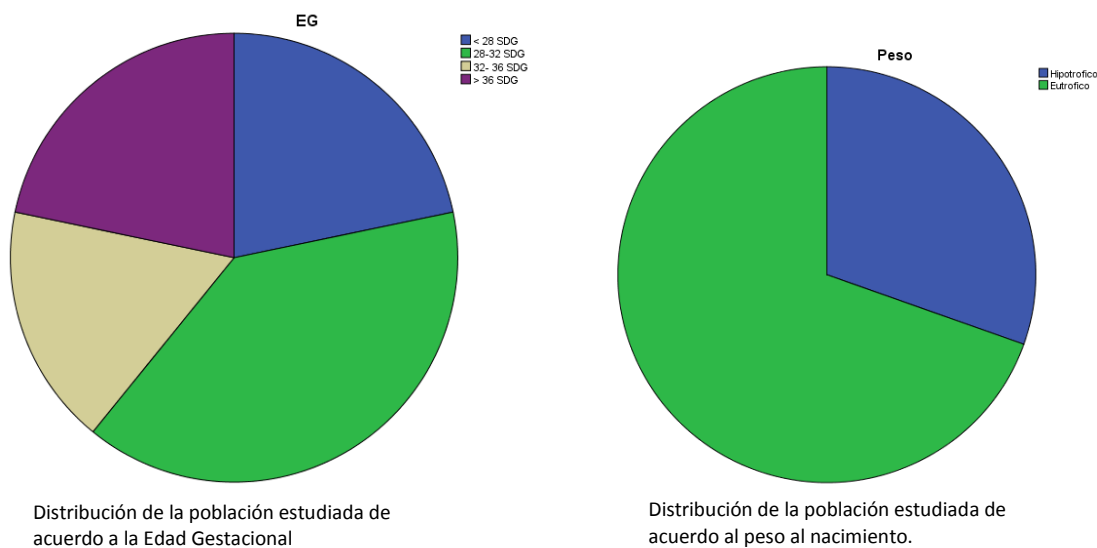
RAMS secundaria a

- g) Esquemas antibióticos (aminopenicilinas, aminoglucidos, cefalosporinas, carbapenems, glucopeptidos)
- h) Aminas: (dopamina, dobutamina, epinefrina, norepinefrina, adrenalina)
- i) Diuréticos (De asa, tiazidicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, ahorradores de potasio)
- j) Analgésicos (AINES, derivados de opiáceos, etc)
- k) Xantinas (teofilina, aminofilina)
- l) Prostaglandinas

RESULTADOS:

En el estudio llevado a cabo en la unidad de cuidados especiales neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que comprendió un periodo de 6 meses, del 1ro de octubre de 2012 al 30 de abril de 2013, se reportó un total de 133 ingresos, de los cuales se ingresaron a este estudio un total de 23 pacientes (17.2%), en los cuales se identificó alguna reacción adversa a algún medicamento (RAM) de estos 17 (73.9%) fueron pacientes masculinos y 6 (26.1%) pacientes femeninos.

De estos, 5 pacientes (21.7%) fueron recién nacidos pre término de <28 Semanas de gestación (SDG), 9 (39.1%) Recién nacidos pre término (RNPT) de 28 a 32, 4 pacientes (17.4%) RNPT de 32 a 36 SDG, y finalmente 5 pacientes (21.7%) mayores de 36 SDG. La media se encontró entre los pacientes de 28 a 32 SDG.

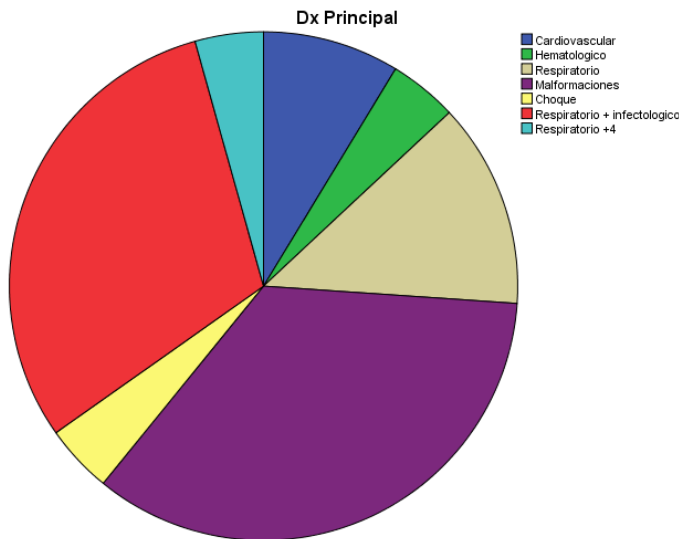


De estos pacientes, 7 (30.4 %) fueron clasificados como hipotróficos, mientras que 16 fueron clasificados como eutróficos (69.6%).

La estancia hospitalaria de los pacientes tuvo una media de más de 28 días, el porcentaje de pacientes que estuvieron menos de 7 días en la unidad de cuidados especiales neonatales fue de de3 (13%), 6 pacientes tuvieron una estancia

hospitalaria de 7 a 28 días (26.1%), y 14 pacientes (60.9 %) tuvieron una estancia hospitalaria mayor de 28 días.

Los diagnósticos principales a su ingreso fueron patologías cardiovasculares (cardiopatías congénitas) 2 (8.7%), alteraciones hematológicas 1 (4.3%), respiratorias 3 (13%), Malformaciones (ej. gastrosquisis, onfalocele) 8 (34.8%), aquellos con patologías respiratorias con proceso infeccioso 7 (30.4 %), y patologías respiratorias asociadas a malformaciones 1 (4.3%).



Distribución de la población estudiada de acuerdo al diagnóstico de ingreso.

Los fármacos administrados a estos pacientes en promedio fueron 3.3, de estos a 7 pacientes se administraron solo 2 medicamentos (30.4%), en 7 pacientes se administraron 3 medicamentos (30.4%), en 4 pacientes se administró 4 medicamentos (17.3%), y en 5 pacientes se administraron un total de 5 medicamentos (21.7%).

Los medicamentos que más se administraron a estos pacientes fueron antibióticos (100% de los pacientes), en algún momento de su evolución, de estos los antibióticos mayormente prescritos fueron ampicilina 19 pacientes (82.6%), con dosis estándar de 200 a 400 mgKg/día, con un promedio de duración de tratamiento de 7.8 días, seguidos por cefalosporinas de 4ta generación en 14 pacientes, de los cuales 11 fueron por progresión antibiótica, con dosis estándar de 30 a 50 mgKg/día, el promedio en días fue de 14.6 días de tratamiento. En 10

pacientes se llevó la progresión antibiótica hasta meropenem y solo en 1 a imipenem, asociado a vancomicina, con un promedio de tratamiento en días de 10 días.

En 3 pacientes se agregó al tratamiento antifungicos, de los cuales 3 fueron fluconazol y 1 paciente Anfotericina B, con promedios de tratamiento en días de 15 días.

Los analgésicos, en el 100% de los pacientes, de los cuales los más utilizados fueron fentanilo y buprenorfina, con dosis promedio de 2 mcgKg/h y duración promedio de 15 días.

Los diuréticos se utilizaron en 10 pacientes (43.5%), de los cuales los más utilizados fueron furosemida en 5 pacientes (21.7%), con dosis de 0.25 hasta 1 mgKg/dosis, con promedio de administración en días de 15 días, seguido por espironolactona e hidroclorotiazida, ambos en 2 pacientes, dosis de 1 mgKg/dosis, y promedio de utilización del mismo de 7 días, solo 1 paciente amerito manejo con bumetanida, con dosis de 0.005mcgKg, por 24 horas.

La utilización de aminas se observó en un total de 11 pacientes (47.8%), de las cuales, se utilizó dopamina en 8 pacientes con dosis de 5 a 10 mcgKg/min, con duración promedio de 3.7 días, dobutamina en 6 pacientes, de los cuales, en 5 se administró conjunto a la dopamina, en dosis de 5 a 10 mcgKg/min, con duración promedio de 2.5 días. En 6 pacientes se utilizó norepinefrina, de los cuales 5 fue administrado junto a dopamina y dobutamina, dosis de 0.1 mcgKg/min, con promedio de 28.5 horas.

Las xantinas se utilizaron en 13 pacientes (56.5%), de las cuales se utilizaron aminofilina (presentación IV) en el 100% de los pacientes, con dosis de 1 mgKg/dosis, con un promedio de administración en días de 19.6 días, los cuales continuaron con administración de teofilina (presentación VO) en el 100% de los pacientes, dosis de 1 mgKg/dosis, con un promedio de administración en días de 15.4 días.

Las prostaglandinas solo se administró a un total de 1 paciente (4.3%), con dosis de 0.05mcgKg/min, con duración de 48 horas.

Del total de los ingresos durante el periodo de estudio, se diagnosticaron un total de 23 pacientes con reacciones adversas a los medicamentos (17.2%), de estos 6 pacientes (26 %) experimentaron solo una RAM, y 16 pacientes (69.5 %) experimentaron 2 RAM y solo un paciente presento 3 RAM (4.3%).

Los medicamentos asociados a la presencia de una sola RAM fueron diuréticos en 3 pacientes (50 %), y xantinas en 3 pacientes (50 %).

Los medicamentos asociados a la presencia de 2 RAM fueron antibióticos, siendo el único la vancomicina, la cual presento RAM dermatológicas caracterizadas por rash y hematológico, catalogadas como trombocitopenia. Los diuréticos y xantinas, se asociaron a RAM de tipo cardiovasculares y renales, y metabólicos. Las prostaglandinas asociados a alteraciones cardiovasculares y renales, y solo las xantinas se asociaron a las presencias de RAM cardiovasculares, renales y metabólicas.

Las RAM con una sola manifestación fueron 6 (26%), de estas 5 (83.3%) se presentaron en forma de alteraciones cardiovasculares, de las cuales el 100% fue catalogado como taquicardia, y la última RAM fue catalogada como alteraciones renales, catalogada como poliuria.

Las RAM con más de una manifestación fueron 17, 16 (94.1 %) presentaron 2 RAM, las cuales fueron las siguientes:

Tabla 1 Tipos de RAM y manifestaciones.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
1.Cardiovasculares	5	21.7	21.7
2.Hematológicos	0	0	0
3.Renales	1	4.3	4.3
4. H/D	1	4.3	4.3
5. GI/M	1	4.3	4.3
6.H/R	1	4.3	4.3
7.CCV/R	12	52.2	52.2
8.CCV/H/R	1	4.3	4.3
Total	23	100.0	100.0

RAMS 4 = H/D hemodinámicas y Dermatológicas, 5 =GI/M Gastrointestinales y metabólicos 6 = H/R Hemodinámicas y Renales, 7= CCV/R cardiovasculares y renales , 8= CCV/H/R Cardiovasculares, hematológicas y renales ,

Las RAM con presentación hematológica y dermatológica fueron asociadas a la vancomicina, la cual se administró en un total de 10 pacientes, de los cuales solo 1 (1%), presento RAM.

La RAM que se presentaron con manifestaciones gastrointestinales y metabólicas caracterizadas por desequilibrio hidroelectrolítico más íleo paralítico, se asociaron a la administración de prostaglandinas, las cuales, se administraron a 1 solo paciente, durante el tiempo que duró este estudio.

Las RAM que se manifestaron con alteraciones cardiovasculares (100% taquicardia), y renales (poliuria), se presentaron en 12 pacientes, de los cuales todas se asociaron a la administración de xantinas.

Tipo de Drogas	No. De Prescripciones	Pac con RAM	No. De RAM	Droga (No. De RAM por cada droga)	Ejemplos de RAM
Diuréticos	13	3	9	Furosemida (9)	Poliuria, hipokalemia,
Antibacterianos	47	1	3	Vancomicina (3)	Rash, trombocitopenia, hipotensión, bradicardia.
Aminas	19 0		0	Dopamina (0), Dobutamina (0), Norepinefrina (0)	Taquicardia, arritmias, hipotensión
Xantinas	26	13	28	Aminofilina (16), Teofilina (12)	Taquicardia, poliuria, trastornos del ritmo
Analgésicos	30	0	0	Fentanyl, buprenorfina	hipotensión, hipertensión y bradicardia, depresión respiratoria y apnea

Tabla 2. Drogas más frecuentemente asociadas a RAM.

El análisis estadístico realizado con ANOVA arrojó resultados significativos relacionado a la magnitud de la RAM de tipo moderado con respecto a los días de estancia hospitalaria, encontrando que las RAM moderadas prolongan los días de estancia hospitalaria a más de 28 días ($p = 0.051$). Se encontró también que las RAM de tipo moderado se asocian con el uso de diuréticos ($p = 0.003$), a así como la necesidad de ventilación mecánica convencional ($p = 0.001$).

Tabla 3 RAM de Magnitud Moderada

Medicamento		P
Diuréticos		
Si	43.5%	0.003
No	56.5%	
Ventilación Mecánica		
VMC	82.6%	0.001
VMC + VAFO	17.4%	
Días de Estancia Hospitalaria		
< 28 días	39.1%	0.051
> 28 días	60.9%	

El uso de más de 3 medicamentos se relacionó a la presencia de RAM en pacientes con edades gestacionales de 28 a 32 SDG ($p= 0.004$), eutróficos ($p= 0.038$), y con uso de xantinas ($p= 0.04$).

El análisis realizado con T de student arrojó resultados estadísticamente significativos, encontrando que el uso de aminos se relacionan a la presencia de RAM en pacientes del género masculino ($p = 0.047$), con ventilación mecánica ($p = 0.018$), uso de prostaglandinas ($p.030$), y con la presencia de disfunción neurológica ($p= 0.001$).

La colocación de más de tres vías (catéteres percutáneos, umbilicales y venosos centrales), se correlaciona a la presencia de RAM en los pacientes masculinos ($p = 0.019$), con edad gestacional de 28 – 32 SDG ($p= 0.001$).

Finalmente la prescripción de diuréticos se correlaciono a la presencia de RAM de magnitud moderada ($p = 0.001$), en pacientes con género masculino ($p = 0.020$), con ventilación mecánica ($p = 0.006$), en los cuales se ha observado disfunción neurológica ($p = 0.000$).

Tabla 4. Uso de diuréticos asociados a las variables.

Variable	Género	VMC	Disfunción Neurológica	RAM Moderada
Valor de P	0.020	0.006	0.00	0.001

DISCUSIÓN:

Este estudio encontró que 23 de los 133 (17.2%) pacientes neonatos hospitalizados en la unidad de cuidados especiales neonatales del Hospital infantil de México Federico Gómez observados en la cohorte del estudio experimentaron al menos una RAM durante el período de estudio.

Entre los que recibieron al menos dos medicamentos, la incidencia de reacciones adversas es de 34.8%, que comparado con la literatura internacional, la incidencia de RAM para aquellos pacientes a quienes se administra un solo medicamento es de 18.5%.

Una razón de la mayor incidencia de reacciones adversas puede ser el uso de una revisión intensiva de los gráficos y hojas de enfermería como el método de detección.

El número de medicamentos prescritos por paciente también puede ser un factor importante que contribuye a la incidencia más alta.

Por otra parte, uno de los medicamentos con frecuencia asociados a las RAM en este estudio fueron las xantinas de las cuales 24/40 RAM fueron causadas por la administración de xantinas, quizás debido a que el margen de seguridad de estas es muy estrecha debido a los niveles plasmáticos necesarios. Las xantinas se encuentran dentro de los medicamentos más frecuentemente administrados en RNPT en la unidad de cuidados especiales neonatales del Hospital Infantil Federico Gómez, y la evaluación de los niveles séricos en estos pacientes no se realizó en su totalidad debido a falta de reactivos en laboratorio y a que las dosis eran intermitentes en la mayoría de ellos (se suspendían al momento de presentar la RAM).

El análisis con ANOVA y T de Student, arrojó un probable perfil de pacientes en los cuales se podría esperar la presencia de RAM, estos son en pacientes masculinos con edad gestacional de 28 a 32 SDG, con prescripción de más de 3 medicamentos, con más de tres vías intravenosas, con ventilación mecánica convencional y sobre todo con uso de aminos, diuréticos y xantinas.

Otra posible explicación para la alta incidencia de reacciones adversas en la unidad de cuidados especiales neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez, podrían ser la inclusión de las observaciones reportadas por los padres y por el personal de enfermería.

Hasta donde sabemos, no hay datos publicados anteriormente sobre la aparición de reacciones adversas en neonatos hospitalizados en algún hospital de la República Mexicana.

En la literatura nacional e internacional, solo se ha realizado la investigación de seguridad de medicamentos en pacientes pediátricos, pero estos estudios investigaron los problemas relacionados con las drogas o los eventos adversos identificados por notificación espontánea solamente.

Al igual que los resultados de nuestro estudio en pacientes neonatos, los datos comunicados de la población pediátrica en los estudios anteriores sugieren que entre el 18.5 al 20% presentan una RAM.¹⁴

En cuanto a la clasificación de las RAM, en nuestro estudio, todas se clasificaron como moderadas, al contrario a la literatura internacional, pero en pacientes pediátricos (63.4%)¹⁴

Esto confirma que las escalas de valoración para las RAM actualmente disponibles son subjetivas y no se ha aceptado ningún algoritmo universalmente. En nuestro estudio, el 18,7% de las RAM son evitables, por lo que las estrategias de tratamiento deben optimizarse con el fin de mejorar los resultados del paciente.

Tabla 5. Características de las RAM.

Características de la RAM	No. de RAM
Severidad %	
Leve	0%
Moderada	100%
Grave	0%
Causalidad %	
Definitiva	10%
Probable	80%
Posible	0%
Prevenible%	
Prevenible	18.70%
No Prevenible	81.30%

Ninguna RAM tuvo un desenlace fatal, no concordando con los reportados en cohortes hechas con pacientes pediátricos (0,3%). Proporciones similares se han reportado previamente para niños y adultos, aunque se reportaron cifras más altas en los estudios más recientes en ambas poblaciones.¹⁴

CONCLUSIÓN:

Este estudio realizado en pacientes neonatos de la unidad de cuidados intensivos neonatales proporciona información importante acerca de la naturaleza de las RAM en la población neonatal. Comparando los datos de la literatura internacional, se han demostrado que la incidencia de reacciones adversas en la población neonatal es por lo menos tan alta como en los pacientes pediátricos.

Por otra parte, el número de fármacos por paciente es un importante contribuyente a la ocurrencia de las RAM en los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados especiales neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez. El uso de las xantinas y el furosemida intravenoso contribuyó a la mayor incidencia de RAM

Los resultados de este estudio pueden servir como punto de referencia con las que otras unidades de cuidados especiales neonatales pueden comparar su práctica. El intercambio de información de seguridad es esencial para mejorar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos utilizados en los neonatos. Además, estos datos podrán ser utilizados para apoyar los protocolos basados en la evidencia para los profesionales de la salud y responsables de políticas para mejorar la conciencia hacia la seguridad del uso de medicamentos en neonatos.

ANÁLISIS:

De un total de 23 pacientes, experimentaron un total de 40 reacciones adversas a los medicamentos, la proporción de pacientes que experimentaron una RAM fue del 17.3%.

6 pacientes experimentaron 1 RAM, 22 experimentaron 2 RAM y sólo uno experimento 3 RAM.

Se observó una diferencia estadística entre el género de los pacientes que presentaron una RAM, pacientes femeninos (n= 6/23 [26.1%]) y pacientes masculinos (n =17/23 [73.9%]).

Un total de 40 RAM se relacionaron a la administración de un total de 23 medicamentos, todas estas se asociaron a la administración de un solo medicamento a pesar de la administración de múltiples medicamentos, debido a las características de la RAM presentada y los medicamentos que se habían administrado previamente.

Las cinco clases de órganos y sistemas más comúnmente implicados en las 40 reacciones adversas identificadas fueron los trastornos cardiovasculares (alteraciones en la frecuencia cardíaca y tensión arterial) junto con los trastornos renales (poliuria) con un total de 37 RAM, trastornos de la piel y anexos, con 1 RAM, trastornos metabólicos, con 1 RAM, enfermedades y trastornos gastrointestinales con 1RAM.

En la cohorte total del estudio, las xantinas (aminofilina, teofilina) fueron el grupo de fármacos más frecuentemente implicados en RAMs (30 RAM) El segundo grupo de fármacos más frecuentemente implicado fue los diuréticos (6 RAM), de los cuales el furosemida fue el fármaco que más frecuentemente causa reacciones adversas, del grupo de antibióticos, solo se observaron 2 RAM, y el fármaco que se asoció a estas fue la vancomicina y solo se identificó 2 RAM asociadas a la administración de prostaglandinas.

En general, 10% de las RAM fueron clasificadas como "definitivas", el 80% restante como "probable".

La totalidad de las RAM (100 %) se clasificaron, de acuerdo a la severidad, como moderadas, ya que, requirieron un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requirieron la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto terapia.

El total de las RAM, resultaron ser moderadas ninguna tuvo un desenlace fatal, ni dieron lugar a incapacidad permanente, pero si influyeron sobre el tiempo de estancia hospitalaria, en los cuales se observó un tiempo de estancia hospitalaria de más 7 días.

CRONOGRAMA:

	Jul.	Ago.	Sep.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abril	Mayo.
Revisión Bibliográfica	X	X									
Redacción		X	X								
Recolección de Datos				X	X	X	X	X	X		
Análisis										X	
Entrega de tesis											X

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. **Reported Adverse Drug Events in Infants and Children Under 2 Years of Age**, Thomas J. Moore, Sheila R. Weiss, Sigal Kaplan and Carol J. Blaisdell Pediatrics Vol. 110 No. 5 November 2002
2. **Children and ADRs (Adverse Drug Reactions)**, Ettore Napoleone, Italian Journal of Pediatrics 2010, 36:4
3. **Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies**, Lise Aagaard, Arne Christensen, and Ebba Holme Hansen, British Journal of Clinical Pharmacology / 70:4 / 481–491 / 481
4. **Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes.** Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, Benser M, Edmondson AC, Bates DW. Am J Med 2000;109(2):87–94
5. **Drug Toxicity in the Neonate**, John McIntyre Imti Choonara Biol Neonate 2004;86:218–221
6. Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística Gil García, et al, Medellín, Mayo de 2008
7. Quinto Boletín informativo COFEPRIS. 1ª Ed. 2005, pp 83-87.
8. **Reporte de reacciones adversas a medicamentos con compromiso mucocutáneo en Hospital Clínico Universidad de Chile durante los años 2004-2010**, Constanza Ramírez R, Eliana Faúndez L, Rodrigo Orellana B. Rev Hosp Clin Univ Chile 2011; 22: 104 – 12
9. 4to Boletín Informativo COFEPRIS 2010.
10. **Promover la seguridad de los medicamentos para niños** Nilima A. Kshirsagar, Hansjörgen Seyberth, World Health Organization 2007
11. **Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts**, Clavenna A, Bonati M. Arch Dis Child. 2009 Sep; 94(9):724-8.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 12. A study of adverse drug reactions in pediatric patients** R. Priyadharsini, A. Surendiran, [...], and Firoj Kumar Sahoo *J Pharmacol Pharmacother.* 2011 Oct-Dec; 2(4): 277–280.
- 13. Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá** Alvaro Vallejos *Biomédica* 2007; 27:66-75.
- 14. Adverse Drug Reactions in Children - International Surveillance and Evaluation (ADVISE) : A Multicentre Cohort Study.** / Rashed, Asia N.; Wong, Ian C. K.; Cranswick, Noel; Hefele, Barbara; Tomlin, Stephen; Jackman, John; Lee, Kenneth; Hon, Kam-Lun E.; Ong, Jeffrey; Ghaleb, Maisoon; Chua, Slew Siang; Hui, Tea Ming; Rascher, Wolfgang; Neubert, Antje. *Drug Saf* 2012; 35 (6): 481-494

LIMITACIONES:

La evaluación de los pacientes que presentaron las RAM fue hecha por una sola persona, que indica una buena y homogénea de detección de ADR en la unidad de cuidados especiales neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Por lo tanto, las variaciones en la incidencia de reacciones adversas reportadas son poco probable que sea debido al método de detección de las RAM y pueden reflejar diferencias de población y / o prácticas de prescripción. Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones. El tamaño de la muestra fue pequeño. Esto era debido a las limitaciones de recursos, que dieron lugar a sólo 6 meses de recopilación de datos.

Las diferencias en la documentación de los registros médicos de los pacientes pueden haber tenido una influencia en la detección de RAM en nuestro estudio. Si la información importante no se documenta adecuadamente, es poco probable que se identificarán las RAM.

Esto podría aplicarse principalmente a las RAM leves y clínicamente menos graves, sin embargo, pueden indicar los primeros signos de reacciones adversas a medicamentos potencialmente graves.

No se investigó la posible asociación entre la enfermedad subyacente (s) y la incidencia de reacciones adversas.