



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS FUERA DE
FICHA TÉCNICA EN PREMATUROS
TESIS
QUE PARA PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

Maestra en Ciencias de la Salud
Campo disciplinario: Epidemiología Clínica

TESIS

PRESENTA

Beatriz Vallarta Rodríguez

TUTORAS PRINCIPALES

Dra. Desirée López González

Hospital Infantil De México Federico Gómez

Dra. Patricia E. Clark Peralta

Universidad Nacional Autónoma de México

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dr. Gilberto Castañeda Hernández

CINVESTAV- IPN

Dra. Mara Medeiros Domingo

Universidad Nacional Autónoma de México

Dra. Jessica Liliana Vargas Neri

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ciudad de México, septiembre del 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

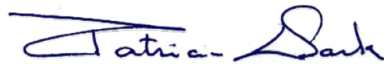
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Dra. Desirée López González



Vo. Bo.

Dra. Patricia E. Clark Peralta

Contenido

RESUMEN.....	1
MARCO TEÓRICO	2
Consideraciones Generales del Uso de Medicamentos en la Edad Pediátrica	2
Medicamentos FFT	4
Consideraciones generales de los medicamentos FFT	4
Medicamentos FFT en pediatría	9
Uso FFT en la práctica clínica pediátrica	9
Reacciones Adversas a Medicamentos.....	11
Conceptos básicos.....	11
Reacciones adversas a medicamentos en recién nacidos.....	15
El papel del recién nacido en la SRAM.....	16
El papel del medicamento en la SRAM	21
El papel del personal sanitario.....	22
El papel de la seguridad	22
Clasificación de las SRAM en recién nacidos	23
ANTECEDENTES	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	45
JUSTIFICACIÓN	46
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	47
HIPÓTESIS	47
OBJETIVOS	47
METODOLOGÍA.....	48
Universo de estudio	49
Tamaño de muestra.....	50
Descripción de las variables de estudio:	51
Procedimiento.....	63
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	71
RECURSOS DISPONIBLES	73
CONSIDERACIONES ÉTICAS	73
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	74

RESULTADOS	75
Características generales de los pacientes.	77
Características de los medicamentos	86
Características de las SRAM	92
Incidencia, SRAM y factores asociados	94
DISCUSIÓN.	97
BIBLIOGRAFÍA.....	102
Anexo I. Herramientas para la clasificación de SRAM	111
Anexo II. Guías de Práctica Clínica Relacionadas a la Atención del Recién Nacido Pretérmino, Medicamentos Recomendados y Reacciones Adversas	113
Anexo III. Hoja de recolección de datos	124
Anexo IV. Oficio de aprobación por el comité de ética	127
Anexo IV. Cronograma de actividades	128
Anexo IV. Producto	129

RESUMEN

Introducción. El uso de medicamentos fuera de ficha técnica (FFT) es problema de salud pública, que involucra problemas regulatorios, conceptuales y de investigación. Los recién nacidos prematuros (RNP) se enfrentan a una menor oferta de fármacos y dada la necesidad de ofrecer una alternativa terapéutica se prescriben medicamentos FFT que pueden incrementar el riesgo de presentar una sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM). En el contexto actual, se desconoce la incidencia de SRAM en medicamentos FFT en los RNP en UCIN y cuales podrían ser los factores asociados a estas.

Pregunta de investigación. ¿Cuál es la incidencia de sospechas de reacciones adversas asociados a medicamentos en recién nacidos prematuros con patología médica durante su estancia en el servicio de neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante los años 2018 y 2019?

Objetivo. Conocer la incidencia de SRAM a medicamentos FFT en RNP con patología médica durante su estancia en el servicio de neonatología del HIMFG en 2018 y 2019.

Metodología. Seguimiento de una cohorte retrospectiva de RNP en UCIN del HIMFG en la cual se catalogaron las prescripciones en medicamentos FFT, dentro de ficha técnica y no valorables. Se buscó de forma intencionada las SRAM clasificadas de acuerdo a su causalidad, gravedad, error de medicación, y prevención con las herramientas LADRCAT, NAESS, NCC-MERP, y Shumock y Thorton.

Análisis estadístico. Se describieron los datos a través de medidas de tendencia central y dispersión. La incidencia se estimó como el número de RNP que experimentaron al menos 1 SRAM por medicamento FFT, el riesgo relativo (RR) para presentar una SRAM entre los tipos de prescripción y para los factores asociados se estimó χ^2 para las variables cualitativas y regresión binomial para las cuantitativas, con los IC al 95%.

Resultados. La incidencia de SRAM asociada a medicamentos FFT por RNP fue del 18% (IC95% 2-51.7%) y la de no tener un medicamento FFT 24.3% (IC 95% 11.7-41.1%). El RR de presentar al menos una SRAM los medicamentos FFT comparado no tener un FFT fue de 23%, (IC 95% 5-97%) $p= 0.032$. El único factor asociado a SRAM fue el número de medicamentos FFT prescritos OR 1.46, (IC 95% 1.08-1.96) $p= 0.01$.

Conclusiones. La incidencia de SRAM debida a FFT es menor que la reportada en la literatura mundial, sin embargo, la incidencia de SRAM debida a DFT es un foco de atención. El único factor de riesgo asociado a SRAM fue el número de medicamentos FFT, ameritando una investigación que incluya otros aspectos más amplios como los factores humanos.

Abreviaturas	
CAT	Clasificación Anatomoterapéutica
CIE 10	Clasificación Internacional de Enfermedades 10
DFT	Dentro de ficha técnica
DS	Desviación estándar
FFT	Fuera de ficha técnica
GPC	Guía de Práctica Clínica
HIMFG	Hospital Infantil de México Federico Gómez
NAESS	Escala de Gravedad de Evento Adverso Neonatal (Neonatal Adverse Event Severity Score)
IPPa	Información para prescribir amplia
LADRCAT	Herramienta de Causalidad para Evento Adverso de Liverpool (Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool)
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatoras
NCCMERP	Consejo Nacional Coordinador para el Reporte y Prevención de Errores de Medicación (National Coordinating Council for Medical Error Program Reporting and Prevention)
NOM	Norma Oficial Mexicana
NV	Medicamento no valorable
OMS	Organización Mundial de la Salud
RNP	Recién nacido prematuro
RN	Recién nacido
RNT	Recién nacido de término
RAM	Reacciones adversas a medicamentos
SG	Semanas de gestación
SRAM	Sospechas de reacciones adversas a medicamentos
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

MARCO TEÓRICO

La finalidad de todo tratamiento es la mejoría e incluso, de ser posible, la curación del padecimiento. En términos generales, el tratamiento suele incluir un medicamento y de acuerdo con la Ley General de Salud, en su Capítulo IV artículo 221, un medicamento es *“toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio que se presente en forma farmacéutica y que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas...”*.

A partir de la evolución tecnológica y farmacológica ha surgido la posibilidad del uso de estas terapias en un grupo más amplio de pacientes y a los padecimientos más numerosos, que con frecuencia corresponden a los adultos.

Consideraciones Generales del Uso de Medicamentos en la Edad Pediátrica

Tomando en consideración lo anterior, los medicamentos comercializados tienden a contemplar en mayor medida a la población adulta. A fin de solventar la falta de opciones terapéuticas en la edad pediátrica y la necesidad de ofrecer la mejor opción terapéutica con base en la última evidencia disponible, se orilla al personal médico a hacer uso del recurso disponible adaptando la formulación, vía administración y dosis a las peculiaridades de la edad pediátrica, dando origen, a un uso fuera de lo prescrito de forma inicial y entrar en el terreno de lo que se denomina fuera de ficha técnica (FFT) (Shakhnovich, Hornik, Kearns, Weigel & Abdel-Rahman, 2019; y Kimland & Odland, 2012).

Tomando en cuenta estas dificultades, la Unión Europea y el gobierno de los Estados Unidos ofrecen incentivos a la industria farmacéutica para favorecer estudios en la población pediátrica (Berdkan et al., 2016). Son numerosas las dificultades a las que se enfrentan los ensayos clínicos en la edad pediátrica entre los que podemos encontrar:

- a) Cambios fisiológicos y del metabolismo acorde a la etapa de la vida y la gravedad de la enfermedad.
- b) Adaptaciones a las formulaciones que permitan la disponibilidad adecuada del medicamento y a la etapa del desarrollo.
- c) La consideración ética de pertenecer a un grupo vulnerable y la debida autorización de un tercero para poder participar en los ensayos clínicos.

Todo lo anterior son limitantes para el desarrollo de este tipo de estudios, teniendo como consecuencia directa la exposición a nuevos fármacos sin una investigación y seguimiento adecuados (Pathma, Craig, & Caldwell, 2015).

Actualmente se justifica la realización de estudios en la edad pediátrica cuando:

- a) Un medicamento puede ser desarrollado para una enfermedad que sólo afecta a este grupo de pacientes.
- b) Un medicamento se puede desarrollar para tratar una enfermedad que afecta con especial gravedad o tienen una historia natural diferente en este grupo etario.
- c) Cuando hay enfermedades que comparten niños y adultos y no hay tratamiento para ambos grupos de edad.
- d) Cuando hay un medicamento para tratar enfermedades que acontecen en adultos y niños, pero no hay conocimiento suficiente de la eficacia o sobre la toxicidad en la edad pediátrica (Berdkan, et. al., 2016; y Pathma, Craig & Caldwell, 2015).

Por lo tanto, las características de la enfermedad y la fisiología de la edad pediátrica aumentan el reto de la realización de ensayo clínicos debido a que el metabolismo de los medicamentos cambia conforme a estas características. Un ejemplo de ello las vías de eliminación inmaduras en los recién nacidos prematuros (RNP), mientras que en la edad preescolar se tiene una capacidad metabólica más alta, haciéndose frecuente el cálculo de los medicamentos en base al peso y no necesariamente a la superficie corporal, ya que en ambas poblaciones, la superficie de distribución de los medicamentos es mayor comparada con los adultos (Kimland & Odland, 2012). Siendo así que los recién nacidos son considerados un grupo cuyo riesgo aumenta a medida que disminuye su edad gestacional (Schwenzer, 2008).

Teniendo en cuenta que en la fase I se prueba la seguridad y farmacocinética del medicamento, el peligro de presentar un mayor número de reacciones adversas que pongan en riesgo la vida es alto, por lo que no se recomienda que los niños participen en esta fase, sino a partir de la fase II siempre y cuando el riesgo sea muy bajo. (Pathma, Craig & Caldwell, 2015).

Medicamentos FFT

Consideraciones generales de los medicamentos FFT

Como se mencionó anteriormente, en el intento de ofrecer opciones terapéuticas a los pacientes, tanto adultos como niños, surge la prescripción de medicamentos con uso diferente a los indicado (Kimland & Odland, 2012). Este “nuevo uso” ha dado origen a los términos *unapproved*, *disapproved*, *off label*, *FFT*, *sin licencia* y *unlabeled*. Estos términos para referirse al uso diferente del medicamento o tecnología al descrito en su ficha técnica o su información para prescribir amplia (IPPa) (González & Vázquez, 2017).

Así es como resulta en una falta de consenso internacional y local del término resultando en una falta de regulación institucional (Evans, Edejer, Chisholm, & Stanciole, 2009). Estos términos suelen estar regulados de forma diferente en cada país e incluso la terminología suele ser diferente en cada uno. En el Reino Unido, un medicamento es considerado *off-label* o FFT si este es prescrito fuera de las indicaciones para prescribir (IPP) o los autorizados para el medicamento. Específicamente toma en consideración lo siguiente:

1) Prescripción FFT en la cual el medicamento es no aprobado para una indicación intencionada en las siguientes circunstancias:

- i) Cuando la formulación de una marca no es aprobada para un uso particular, pero existe otra marca con la misma formulación y esta ha sido aprobada.
- ii) Cuando un medicamento no es aprobado en ninguna formulación, pero la clase terapéutica a la que pertenece podría explicar su eficacia y así su aprobación.
- iii) Cuando el medicamento no es aprobado en ninguna presentación para la prescripción indicada y no hay otro medicamento de la misma clase farmacológica, pero este ha sido aprobado.
- iv) Cuando el medicamento es aprobado para una indicación determinada y puede ser usada en los casos donde la indicada es asumida pero no conocida.

2) Prescripción FFT en la cual el medicamento es aprobado para una indicación prevista pero no en otros aspectos como:

- i) Otro grupo etario

- ii) Dosis no aprobada
 - iii) Una vía de administración no aprobada
 - iv) Omisión de la coadministración de un medicamento señalado
 - v) Omisión de la monitorización obligada que se indica en la ficha técnica
- 3) Medicamentos sin licencia que pueden ser prescritos, pero necesitan ser importados y son previstos como especiales. Los medicamentos sin licencia, no autorizados, *unlabeled* son aquellos que se encuentran autorizados fuera del país o si son manufacturados en el país tienen una licencia especial (Aronson & Ferner, 2017).

A este respecto en México la Norma Oficial Mexicana 220-SSA1-2016, se contempla el uso fuera de indicación autorizada o FFT refiriéndose a *“aquellas situaciones en las que el medicamento o vacuna es usados intencionalmente para su propósito médico o indicación no establecida en la información para prescribir autorizada del producto”*, considerando que la información para prescribir sólo está dirigida al profesional de la salud” (Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA16. Instalación y operación de la farmacovigilancia. DOF: 19/07/17, 2016). Por lo tanto, un medicamento dentro de ficha técnica (DFT), es aquel que es indicado bajo las indicaciones autorizadas en la IPPa o autorizados.

La Declaración de la Política Europea sobre la prescripción de medicamentos FFT en la edad pediátrica reconoce que la prescripción de dichos medicamentos debe ser responsabilidad de quién la prescribe, debe justificarse de forma individual para el tratamiento de cada paciente y por lo tanto, hacer las evaluaciones considerando los siguientes puntos para considerar una buena práctica en estos medicamentos (Scherier et. al., 2020):

1. Cuando las opciones terapéuticas no se encuentran al alcance, no es bien tolerado por el paciente, es costoso, no es reembolsable por el seguro o el excipiente puede tener efectos no deseados.
2. El prescriptor del medicamento FFT es experimentado, consciente del tipo de prescripción y tiene amplio conocimiento de las características fisiológicas de los niños, de las características farmacoterapéuticas del medicamento y de la enfermedad.
3. La prescripción satisface las necesidades del niño, es decir, el medicamento puede no estar disponible en la formulación o dosis inadecuadas para su administración por lo que se indican formulaciones específicas para la edad, que pueden no tener licencia en el país dónde se prescriben. En otros casos, el medicamento puede ser obsoleto debido a que el excipiente ha demostrado tener efectos indeseables en este grupo de edad o ha mostrado no ser efectivo o causa reacciones adversas injustificables.
4. Se justifica el uso cuando las IPPa son obsoletas y existe evidencia de un uso seguro en las diferentes edades pediátricas o cuando no se ha obtenido una licencia formal, pero existe evidencia de que el medicamento puede ser utilizado en cierta indicación y dosis establecida.
5. Existe un apropiado equilibrio del riesgo-beneficio de acuerdo a la mejor evidencia disponible y, por lo tanto, está respaldada por los organismos pediátricos y farmacéuticos pertinentes o se tiene un protocolo de investigación serio o las circunstancias individuales lo justifican.

6. Ofrecer toda la información a los padres y/o cuidadores de los niños sobre el medicamento y de acuerdo con el marco regulatorio del país, solicitar el consentimiento para su indicación.
7. Se debe realizar una vigilancia estrecha y adecuada de la eficacia y eventos adversos con el correspondiente reporte al sistema de farmacovigilancia y a los padres o cuidadores. La revisión continua permitirá disminuir el riesgo o retirar el medicamento sino es eficaz o no muestra ser seguro.
8. Informar a los padres de los ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en los cuales podría participar el niño.

The National Institute for Health and Care Excellence en sus procesos y métodos muestra una guía de las circunstancias en las cuales un medicamento puede ser considerado FFT y ayuda a la toma de decisiones por parte de los médicos y pacientes a su vez permite la actualización y elaboración de los formularios (*The National Institute for Health and Care Excellence, 2017*), y por supuesto, la integración de estos medicamentos en las GPC.

Finalmente, el cambio de estatus de las prescripciones FFT es una circunstancia particular de las prescripciones ya que, a medida que se va investigando y existe evidencia sobre la eficacia y efectividad del medicamento en otra patología que la indicada en su ficha técnica, el estado FFT pasa a ser medicamento autorizado y dentro de ficha técnica, por lo que el medicamento o tecnología suele presentar cambios a lo largo del tiempo en cuanto a sus recomendaciones siendo un importante tema en salud pública (Neville et al., 2014).

Medicamentos FFT en pediatría

Como se mencionó anteriormente, el intento de ofrecer opciones terapéuticas a este grupo de pacientes con menores opciones da origen a la prescripción FFT acentuándose a medida que disminuye la edad, llegando a considerarse “huérfanos terapéuticos” a los recién nacidos.

Por lo tanto, un medicamento FFT en la edad pediátrica suele suceder en las siguientes circunstancias:

- 1) Falta de indicación en el sumario por la edad
- 2) Falta de recomendación conforme al peso
- 3) Diferencia en el intervalo de aplicación
- 4) Ausencia de recomendación en la edad pediátrica
- 5) Contraindicaciones para su uso en la edad pediátrica
- 6) Prescripción fuera de las recomendaciones dadas por el fabricante
- 7) Cambio en la vía de administración indicada por el fabricante (Balan, Hassali, & Mak, 2015; Kimland, Bergman, Lindemalm, & Böttiger, 2007; y Osokogu, Verhamme, Sturkenboom, & Kaguelidou, 2018).

Uso FFT en la práctica clínica pediátrica

El resultado del uso de un medicamento FFT puede dar origen a tres posibles resultados:

1. Resolución o mejoría del cuadro secundario a una dosis y prescripción adecuadas.
2. Sin efecto debido a la dosis o la indicación inadecuada.
3. Reacciones adversas como se observa en la figura 1 (Kimland & Odling, 2012).

Son escasos los ejemplos dónde las prescripciones FFT se encuentran en las guías de práctica clínica y las circunstancias clínicas bajo las cuáles deben ser prescritas como sucede en la guía internacional para manejo del asma conocida como GINA (Global Initiative for Asthma, 2022), en otros casos, estas indicaciones no son del todo claras poniendo en duda sus resultados y ameritando la revisión sistemática de la evidencia como es el caso de la eritropoyetina y su uso en el paciente grave (Mesgarpour et al., 2017), siendo pocos los ejemplos.

En términos generales, se pueden distinguir dos patrones generales de prescripciones en los medicamentos FFT: para los pacientes ambulatorios y para los pacientes hospitalizados.

En los pacientes ambulatorios los grupos de mayor exposición son los lactantes y preescolares. Los medicamentos FFT prescritos con mayor frecuencia son los antibióticos sistémicos, medicamentos respiratorios y antipiréticos (Lindell-Osuagwu et al., 2014).

A diferencia de los pacientes ambulatorios donde las edades están bien delimitadas, en los pacientes pediátricos hospitalizados aumenta el riesgo y número de prescripciones FFT a medida que disminuye la edad y la gravedad de la enfermedad. Entre los medicamentos FFT más frecuentes se reportan a la morfina, paracetamol, salbutamol, cafeína, heparina, carbohidratos, electrolitos y preparaciones extemporáneas. Entre las indicaciones más frecuentes se encuentra el dolor y alteraciones cardiovasculares (Kimland et al., 2007; Lindell-Osuagwu et al., 2014). Las prescripciones de medicamentos FFT en recién nacidos ocurren en el contexto antes descrito.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Conceptos básicos

Desafortunadamente, cualquier procedimiento y medicamento que es utilizado en la atención del paciente ocasiona desde algún grado de malestar transitorio hasta un evento letal. La necesidad de su seguimiento ha dado origen a la farmacovigilancia, y que es definida por la Organización Mundial de la Salud como *“la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos”*. La Norma Oficial Mexicana NOM 220-SSA1-2016 añade a este concepto *“los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas* (Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA16. Instalación y operación de la farmacovigilancia. DOF: 19/07/17.,” 2016). Los errores de dosificación, pérdida de la eficacia, uso y abuso de los medicamentos, interacción entre medicamentos, medicamentos falsificados, con estándares por debajo del esperado, terapias alternativas son considerados dentro una clasificación diferente a los problemas asociados a los medicamentos.

Los términos evento y reacción adversa a medicamento no son intercambiables y dependen del punto de vista de la observación. El evento adverso es visto desde el paciente *“...a cualquier suceso médico indeseable no precisamente asociado al medicamento”*, mientras que la reacción adversa es vista desde la mirada del medicamento *“...la respuesta no deseada a un medicamento, con una relación causa, al menos, razonablemente atribuible”*. También puede existir una reacción adversa inesperada la cual no ha sido reportada en su ficha técnica o no ha sido reportada por la

comunidad médica al momento del registro del producto (Organización Panamericana de la Salud, 2011). Es importante señalar que el personal de salud es el encargado directo de tomar como sospecha cualquier manifestación que oriente al medicamento como causa, denominada sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM). La NOM-220-SSA1-2016 hace también referencia a otras definiciones como evento o reacción medicamente importante atribuibles en términos de gravedad y necesidad de atención médica para evitar la muerte.

La necesidad de establecer la causalidad para dar la señal de una SRAM que requiera alguna decisión con la menor cantidad de elementos posibles y la mayor probabilidad diagnóstica hacen necesaria la elaboración de herramientas estandarizadas por lo que la SRAM puede ser abordada desde diferentes puntos de vista, todos ellos complementarios.

Para fines de este estudio, las SRAM se clasificarán de acuerdo a la siguientes herramientas: la causalidad con Evaluación de Causalidad para Evento Adverso de Liverpool (LADRCAT, por sus siglas en inglés), la gravedad con la herramienta del Escala de Gravedad de Evento Adverso Neonatal (NAESS, por sus siglas en inglés) , de acuerdo de la derivación por error de medicación con la herramienta del Consejo Nacional Coordinador para el Reporte y Prevención de Errores de Medicación (NCC-MERP, por sus siglas en inglés), y por último, la preventabilidad con la herramienta de Shumock y Thorton como se ven agrupadas en la figura 1 y con mayor detalle en el anexo I.

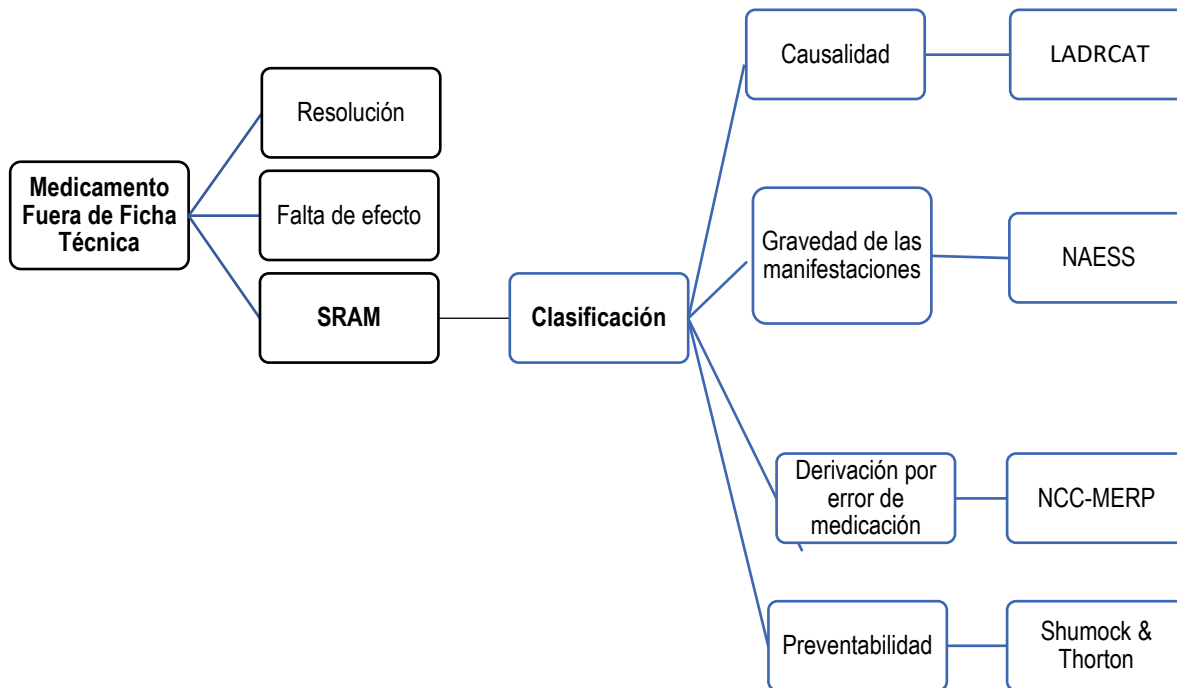


Fig. 1. Respuesta a los medicamentos fuera de ficha técnica y clasificación de las reacciones adversas
Elaboración propia de la autora

Existen diferentes herramientas y algoritmos para abordar causalidad, sin embargo, debido a la dificultad para establecer la relación causal de la SRAM en el recién nacido y la discrepancia con otras herramientas estandarizadas a nivel internacional como la de Naranjo y Karch y Lasagna, se cuentan con la Herramienta de Causalidad para Evento Adverso de Liverpool (LADRCAT, por sus siglas en inglés) validada en esta población (Anexo I) (Gallagher et al., 2011; y Roberts, Hawcutt & Turner, 2020).

Establecer la gravedad de las SRAM es un aspecto importante, si bien existe la clasificación de Harwitg y Siegel no es adaptable a la edad neonatal por lo que se elaboraron los Criterios de Gravedad NAESS, los cuales se detallan en el anexo I y toman

en consideración el estado basal antes de la SRAM y los cambios en la monitorización para su clasificación (Hartwig, Siegel, Philip & Schneider,1992; Gallagher, et. al, 2011 y Salaets, et. al. 2019).

Una vez que se ha registrado una SRAM, es recomendable descartar la presencia de un error de medicación. Una de las herramientas más difundidas es la de NCC-MERP que menciona diferentes categorías de daño al paciente, así como las causas posibles de los errores de medicación, mismas que se detallan en el anexo 1 (Hartwig, 1991).

La prevención de las SRAM es una parte crítica de la calidad de atención del paciente. De acuerdo con el modelo de Heinrich aplicado a los sistemas de registro y notificación de eventos adversos, se estima que por cada evento reportado existen al menos 300 eventos no detectados. Los eventos no detectados pueden ser desde casos anecdóticos y fallas que al ser detectadas, se evitan (Fig. 2) (Bañeres, Orrego, Suñol, & Ureña, 2005). La herramienta Shumock y Thorton es una de las más difundidas y validadas para evaluar la prevención de las SRAM y de la cual se tienen adaptaciones que facilitan su aplicación (anexo I) (Shumock & Thorton,1992 y Rodríguez-Monguió, Otero, & Joan, 2003 y Otero, et. al. 2006).

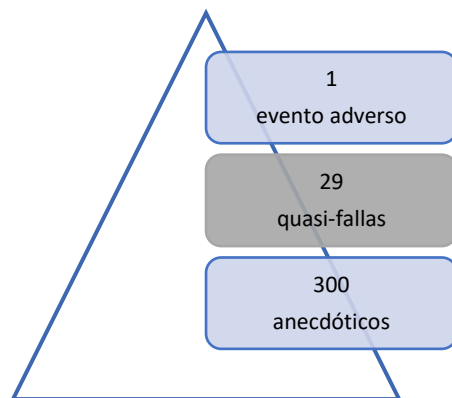


Figura 2. Pirámide de causalidad de Heinrich.
Adaptado de Bañeres, Orrego, Suñol & Ureña, 2005.

En términos generales, los ensayos clínicos y estudios observacionales son los indicados para estudiar las SRAM. Los estudios recomendados para hablar de causalidad de SRAM en una población con una predicción variable basadas en el conocimiento previo del mecanismo de acción y con adecuada monitorización, es decir, donde se anticipa un aumento en la incidencia de la SRAM, son los ensayos clínicos y los estudios de cohorte. Este tipo de diseños son ideales también para aquellos estudios que pretendan utilizar medidas de consumo de medicamentos como medición indirecta de la prescripción e incluso medir errores de medicación. Para las SRAM raras que dependen más del reporte espontáneo se sugieren casos y controles o grandes estudios farmacoepidemiológicos (Loke, Golder & Vandenbroucke; 2011).

Debido a la baja notificación espontánea, se han buscado otros métodos para el estudio de las SRAM, estos incluyen la revisión del expediente clínico y el análisis de las bases de datos con mejores resultados en la identificación y reporte de las SRAM (Miguel, et. al. 2013 y Morales, et. al. 2015).

Reacciones adversas a medicamentos en recién nacidos

Las SRAM en recién nacidos tienen un componente multifactorial que incluyen al mismo recién nacido, el medicamento, el personal sanitario y la seguridad. Fig.3 (Allegaert & Van Den Anker, 2015).

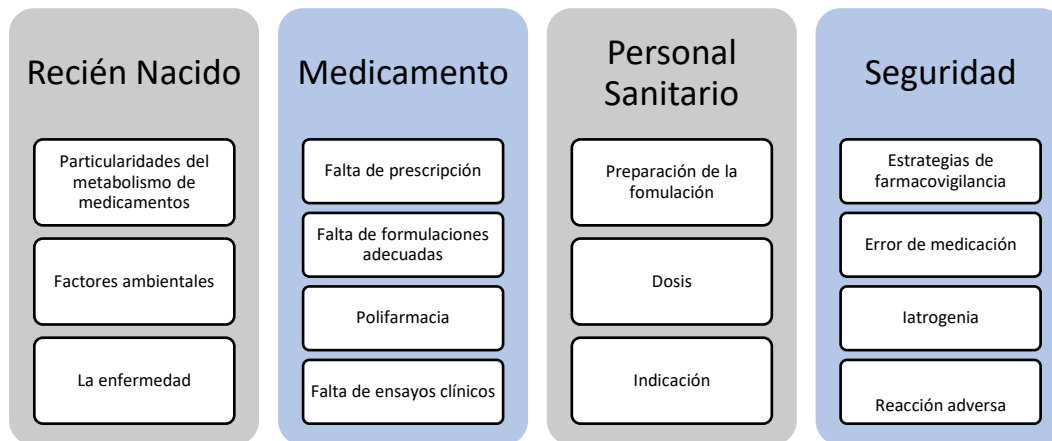


Figura 3. Componentes ambientales de las Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos en Recién Nacidos. Adaptado de (Allegaert & Van Den Anker, 2015)

El papel del recién nacido en la SRAM

Antes de hablar del metabolismo de los medicamentos se debe considerar que los recién nacidos son un grupo muy heterogéneo en el cual influyen las siguientes características como la edad, que puede ir desde los 0 días hasta los 28 días en los recién nacidos de término o hasta las 50 semanas postnatales en los muy inmaduros, el peso que puede ser de poco menos de 500 gramos hasta cerca de los 6 Kg, los cambios en la composición corporal en los primeros días para dar paso al incremento de hasta un 50% del peso al nacimiento en las siguientes semanas con la consiguiente ganancia de talla, la enfermedad y el estado de madurez resultando en una gran variación al momento de la prescripción de los medicamentos que afecta la disposición de los medicamentos y sus efectos por la amplia variación de la farmacocinética y farmacodinamia haciéndolos susceptibles a las SRAM (Allegaert & Van Den Anker, 2015).

En el metabolismo de los medicamentos del recién nacido se deben tener en cuenta los mismos procesos que suceden en el adulto. La farmacocinética que incluyen la

absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento, y la farmacodinamia se encuentran aquellas respuestas fisiológicas y biológicas que suceden al medicamento.

Acerca de la farmacocinética, la absorción del medicamento oral en términos generales, sucede de manera lenta debido a: 1) un vaciamiento gástrico y motilidad intestinal lentos, 2) la composición de la dieta, en presencia de fórmulas hipercalóricas o con alto contenido de ácidos grasos de cadena larga o espesadas, disminuyen la motilidad intestinal, 3) la prescripción de medicamentos que enlentecen la motilidad y 4) la presencia de patologías gastrointestinales y cardíacas que afectan la motilidad. Todo lo anterior se traduce en una disminución en el pico de concentración del medicamento. Y, por el contrario, a diferencia del adulto dónde la piel no necesariamente se considerada una vía importante en la absorción del medicamento, en el recién nacido la falta de desarrollo del estrato córneo e inmadurez vasomotora permiten una absorción aumentada de medicamentos a este nivel. En cambio, a nivel rectal, la motilidad intestinal y profundidad de la inserción del medicamento resultan en una absorción variable (Anderson & Lynn, 2016).

Las condiciones patológicas frecuentes en los recién nacidos, pueden condicionar también cambios en la biodisponibilidad de los medicamentos. Por ejemplo, a nivel respiratorio, el aumento de la ventilación alveolar, la capacidad residual funcional y la distensibilidad pulmonar facilitan la absorción a este punto, pero en presencia de un gasto cardíaco aumentado, si el medicamento presenta una baja solubilidad, este puede ser eliminado precozmente. Otras patologías como las cardiopatías congénitas cianógenas o aquellas patologías que predispongan a cortos circuitos intrapulmonares

se pueden acompañar de una disminución de la perfusión periférica retrasando así la eliminación del medicamento (Anderson & Lynn, 2016).

Además de lo previamente señalado, el agua corporal, la composición corporal, las proteínas séricas y la barrera hematoencefálica son puntos a considerar en el metabolismo de los medicamentos. El agua corporal es mayor a menor edad gestacional, por lo tanto, se suelen ocupar dosis de impregnación más altas con la finalidad de alcanzar las concentraciones adecuadas en los distintos compartimentos. En la composición corporal se debe tener en cuenta el porcentaje de grasa, es menor en los prematuros y mayor en los recién nacidos de término, modificando la vida media de algunos medicamentos. Las proteínas séricas son menores conforme disminuye la edad gestacional y en presencia de bilirrubina libre, puede, ya sea, aumentar el nivel plasmático del medicamento o bien, puede haber un desplazamiento de la bilirrubina incrementando así el riesgo de encefalopatía bilirrubínica. Por último, patologías frecuentes como sepsis, hipoxia y acidosis alteran la barrera hematoencefálica haciendo al recién nacido más vulnerable a la toxicidad de los medicamentos (Anderson & Lynn, 2016).

Finalmente, en la eliminación se consideran órganos: hígado, riñón y pulmón. La actividad enzimática microsomal, dependiendo de la edad gestacional madura al nacimiento. El hígado es el principal órgano para el aclaramiento de los medicamentos y está determinado por la actividad, tamaño del órgano y flujo sanguíneo. El proceso se divide en dos fases, en la fase I intervienen las isoenzimas citocromo P450 las cuales tendrán diferentes estadios de maduración acordes a la edad gestacional que se pueden observar en la tabla 1.

**Tabla 1. Estado de madurez de enzimas citocromo P450 y ejemplos de medicamentos
(Adaptado de Anderson, 2016)**

Enzima	Estado de madurez	Medicamentos metabolizados
CPY1A2	Ausente en el recién nacido	Cafeína, teofilina, ropivacaína
CYP2C9	Inmadurez inicial que mejora en la edad postnatal	Ketamina, ibuprofeno, fenitoína*
CYP2D6	Actividad del 20% al nacimiento que llega a la madurez al mes de edad	Codeína, tramadol, β -bloqueadores
CYP3A4	Actividad baja al nacimiento que aumenta 5 veces a los 3 meses	Midazolam, levobupivacaína

* La vida media es de 75 horas en el recién nacido pretérmino, de 20 horas en el recién nacido de término y de 8 horas a las 2 semanas

En la fase II del metabolismo se convierten los medicamentos liposolubles a hidrosolubles y depende principalmente de la madurez de la enzima difosfoglucoroniltransferasa en hígado y el estado de madurez de la filtración glomerular. Esto implica que para algunos medicamentos su metabolismo sea más rápido, como, por ejemplo, el propofol o por el contrario aparezcan SRAM como el síndrome de niño gris secundario a la dosis inadecuada de cloranfenicol. En otras ocasiones se puede producir un medicamento más potente o uno tóxico, como en el caso de los aminoglucósidos (Allegaert, Van de Velde & Van den Anker; 2013).

Específicamente, a nivel renal, la filtración glomerular se relaciona directamente con la edad postnatal. A las 40 semanas la filtración glomerular es el 30% comparado con el adulto, a los 3 meses es del 50% para alcanzar su madurez a los 2 años. La inmadurez glomerular produce una menor presión de perfusión e inadecuada carga osmótica disminuyendo la eficiencia renal y prolongando la eliminación de los medicamentos que se eliminan por vía renal como las cefalosporinas y aminoglucósidos.

En la farmacodinamia del recién nacido se deben considerar otros aspectos como: 1) los cambios en los flujos sanguíneos cerebrales lo cuales alteran la respuesta a

medicamentos como el midazolam, 2) un volumen de distribución y sensibilidad mayor a algunos medicamentos como los bloqueadores musculares con lo cual la vida media aumenta y 3) los receptores son edad dependiente, a nivel gastrointestinal hay una expresión de los receptores de motilina y de la modulación de la contracción antral, por lo tanto, los procinéticos son útiles en el recién nacido de término. Otro ejemplo son los broncodilatadores su efecto es en una edad más tardía debido a la falta de músculo liso bronquial en los prematuros (Allegaert, Van de Velde & Van den Anker; 2014).

Las reservas corporales hormonales y electrolitos también juegan un papel importante en la respuesta a los medicamentos. Las reservas de calcio en el músculo cardíaco son limitadas y ante calcio exógeno se impacta de forma importante y, por el contrario, bloqueadores de los canales de calcio pueden ocasionar bradicardia e hipotensión que llegan a comprometer la vida. La liberación de catecolaminas y la respuesta a medicamentos vasoactivos varía con la edad gestacional, de la estructura del miocardio, inervación cardíaca, receptores adrenérgicos. En los prematuros existe una inmadurez del aclaramiento de dopamina lo cual incrementa las concentraciones (Allegaert, Van de Velde & Van den Anker; 2014).

El uso de nuevas tecnologías para la atención de las patologías del recién nacido influye en la correcta elección del medicamento y la dosis. La hipotermia selectiva en los recién nacidos con asfixia, disminuye el metabolismo cerebral y, por lo tanto, la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos utilizados en este órgano. El uso de la oxigenación por membrana extracorpórea altera el volumen de distribución y composición de los líquidos corporales afectando la disponibilidad y el aclaramiento preferencial de los medicamentos lipofílicos (Allegaert & Van Den Anker, 2015).

La sepsis es una causa común de enfermedad en la etapa neonatal. Su sola presencia disminuye la capacidad de aclaramiento de los medicamentos como en el caso del midazolam y ante el proceso inflamatorio donde existe una gran liberación de citoquinas puede presentarse un fenómeno de “fenoconversión” donde de forma transitoria existe una transformación genética a un fenotipo de metabolizador pobre aumentando el riesgo de presentar una SRAM.

Por último, el tipo de alimentación ya sea fórmula o leche humana, como se mencionó, no sólo influyen en la motilidad intestinal sino en la selección del microbiota intestinal, en la maduración intestinal y por lo tanto en el metabolismo de los medicamentos. (Allegaert & Van Den Anker, 2015).

El papel del medicamento en la SRAM

Como se ha referido con anterioridad, la poca representatividad de los padecimientos de los recién nacidos en el mercado de la salud genera un menor incentivo para la realización de ensayos clínicos, las dificultades éticas y fisiológicas se suman a este hecho dando como resultado falta de formulaciones.

Por otra parte, en la atención del recién nacido enfermo, es frecuente que convivan varias patologías y con ellas se encuentren diferentes medicamentos en un mismo tiempo, es decir, la polifarmacia. En el anexo II se muestran las Guías de Práctica Clínica correspondientes para la atención del recién nacido prematuro sano y enfermo, donde es posible observar los medicamentos recomendados para su tratamiento y las SRAM que se pueden presentar tras su prescripción. También es posible apreciar que los grupos de medicamentos que con mayor frecuencia se prescriben son los respiratorios,

los relacionados con la sangre y órganos hematopoyéticos y los antiinfecciosos sistémico.

El papel del personal sanitario

El personal sanitario está directamente involucrado en la elección del medicamento, de la adecuación de la dosis, su cálculo, preparación y administración. Por lo que se espera que el personal tenga en consideración las características del recién nacido para realizar las elecciones apropiadas y ajustes pertinentes.

En la vida práctica, las formulaciones para los recién nacidos deben ser de bajo volumen, ajustables, flexibles y mantener la precisión en la dosis. Como se ha comentado previamente, no siempre las formulaciones existentes en el mercado son para todos los grupos de pacientes, por lo que la práctica de la manipulación del medicamento es vigente, sobre todo, en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Desafortunadamente, la preparación de la formulación puede variar al ajustarla a cada caso pudiendo comprometer la dosis, estabilidad, la concentración y la seguridad del medicamento por lo que los errores en la preparación de la formulación pueden ser hasta 10 veces más frecuentes (Allegaert & Van Den Anker, 2015).

El papel de la seguridad

La detección de SRAM depende fuertemente de la notificación espontánea. Esta actividad forma parte del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos e impacta directamente en la calidad y seguridad de la atención del recién nacido, en el conocimiento generado para la industria farmacéutica y la autoridad regulatoria para su autorización y comercialización.

Este es un mecanismo pasivo de vigilancia y depende del reporte por parte del personal sanitario involucrado en la atención y cuidado del recién nacido. La falta de cultura y capacidad de detección de las SRAM, hacen que el subreporte sea frecuente (Miguel, et. al., 2013; Morales et. al., 2015; y Hawcut, et. al., 2016).

En México, los estudios sobre las SRAM en pacientes pediátricos hospitalizados que incluyan a la población neonatal son escasos. El Hospital Infantil de México señala que la notificación ronda entre el 0.44 a 0.2%. En el 2015, Morales et. al., evaluaron en este hospital la capacidad del médico asignado al servicio de urgencias para la detección de la SRAM en un grupo de pacientes de entre 2 a 11 años a través de la consignación de acciones y palabras relacionadas a la SRAM en el expediente clínico. De los 436 pacientes que ingresaron al servicio, el 21.8% de los pacientes presentaron SRAM con una identificación correcta por parte del médico del 86% y sólo 5 de las 82 SRAM identificadas fueron notificadas al Sistema de Farmacovigilancia (Morales, et. al. 2015).

Además del reporte pasivo, existen campañas de farmacovigilancia activa en dónde se recomienda la asignación de personal capacitado para el seguimiento y detección de las reacciones adversas, sin embargo, tienen la desventaja de ser más costosos por lo que esta es una fuerte limitación para la implementación en los países de medianos y bajos ingresos.

Clasificación de las SRAM en recién nacidos

La clasificación de la SRAM en cualquier recién nacido, debe contemplar la causalidad, gravedad, preventabilidad y error de medicación. Como se ha planteado anteriormente, a diferencia de los adultos, la edad neonatal cursa con cambios fisiológicos más rápidos

y en ambientes como la UCIN, dónde la prescripción de medicamentos ocurre en presencia de enfermedad se incrementa notablemente la dificultad evaluación y la clasificación de dichos eventos teniendo así escasas herramientas que puedan ser aplicadas en esta edad para establecer su casualidad y gravedad.

Dentro de las herramientas que se han probado en la edad neonatal para establecer la causalidad se cuenta con la Herramienta LADRCAT. Esta herramienta es un diagrama con una serie de preguntas cuya respuesta dicotómica permite establecer la relación causal clasificándolo como: poco probable, posible, probable y definitivo. (Anexo I) (Gallagher et al., 2011; Roberts, Hawcutt & Turner, 2020).

En relación a la gravedad, en el 2019 se desarrolló la herramienta NAESS, la cual contiene los criterios específicos para tratar de categorizar la gravedad de las SRAM y los divide en 5 grados, el grado 1 para el leve y hasta el 5, definido como la muerte secundaria a SRAM. Este consenso toma en consideración los comportamientos esperados para la edad gestacional como la succión, movimientos voluntarios, actividad, llanto, interacción social y percepción del dolor. Añade las condiciones fisiológicas basales como la oxigenación, ventilación, perfusión tisular, estabilidad metabólica y función de órganos. Por último, incluye los cambios de sus cuidados y los clasifica en dos: 1) Cambios menores considerados como breves, locales, no invasivos o sintomáticos y 2) Cambios mayores como la necesidad de cirugía, tratamiento a largo plazo o aumento en el nivel de cuidado en concordancia con MedDRA, el diccionario médico para actividades reguladoras, por sus siglas en inglés (anexo I) (Salaets et al., 2019).

ANTECEDENTES

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos, cuyos resultados se observan en la tabla 2 y se describe a continuación.

Dentro de las características de los estudios sobre medicamentos FFT en los RNP ingresados a la UCIN se describe lo siguiente: el predominio del sexo masculino (52% a 58.3%) (Krzaniak, et al.; 2016; Mazhar, et. al, 2018 y Alves, et. al., 2021), peso bajo en el 18.9%, prematuridad tardía en el 60.5%, un peso de 1.5 a 2.5 Kg en un 45%, un Apgar ≥ 7 en el 86%, el 54.3% no requirió maniobras de reanimación y el 16% de los recién nacidos (RN) fallecieron (Mazhar et. al., 2018).

Las causas más frecuentes de ingreso en esta área fueron: el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, sepsis ó infección, prematuridad, ictericia neonatal, malformaciones congénitas, asfixia perinatal, crisis convulsivas, taquipnea transitoria del recién nacido, neumonía y bronquiolitis. (Krzyżaniak et. al., 2016; Kumari, Prasad & Satyender, 2019; Kouiti et. al., 2019 y Alves et. al., 2021).

En términos generales, la exposición a medicamentos en los RN fue de 56 a 681 medicamentos por cada 1,000 RN (Hiesh, et. al., 2014). En la UCIN, se reporta que se prescriben 7.3 medicamentos por RN (Alves et. al., 2021), con rango de prescripción desde 0 hasta 217 medicamentos (Vieira, et. al, 2021) y en el caso de los RNP, Jain et. al., reportó 3.6 medicamentos por RNP con una prevalencia de prescripción del 89.8% para este grupo etario (IC 95% 86.3 - 92.4%) (Vieira et. al., 2021).

Por otra parte, dentro de los factores de riesgo para la prescripción de medicamentos FFT se encontraron el número de total de medicamentos prescritos, más de 10 días de

estancia intrahospitalaria (OR 1.91, 95% IC, 1.33-2.75, $p < 0.001$), ser prematuro (OR 14.0, 95% IC, 2.08-94.4, $p 0.007$), la presencia de VM (OR 1.91; 95% CI 1.36–2.34), la necesidad de UCIN (OR 1.79; 95% CI 1.25–2.93) y la duración de la estancia intrahospitalaria (OR 1.57; 1.45–1.93) (Mazhar et. al., 2018). El trabajo de Vieira et. al. (2021), reportó una asociación estadísticamente significativa con ser muy prematuro, extremadamente prematuro, un Apgar menor a 7 al minuto 5, necesidad de maniobras avanzadas de reanimación, así como el número de total de medicamentos y número de FFT descritos previamente.

Con respecto a la proporción de RN con medicamentos FFT, la mayor parte de los estudios reportan entre 38.1% a 96.4% de RN que recibieron este tipo de medicamentos en UCIN (Arocas, et. al., 2017; Nir-Neuman et. al., 2018; Jain, et. al., 2014; Kumari, et. al., De Sousa, et. al. 2016; De Lima-Costa, et. al., 2018; Sucasas, et. al., 2019, Kouti, et. al. 2019 y Lv, et. al., 2020) mientras que en la revisión sistemática realizada por Magalhães, et. al., en la cual, de los 34 artículos evaluados sólo 5 estudios se relacionaron con el uso de medicamentos FFT en el RNP, el porcentaje de prescripción para estos medicamentos tuvo una mediana de 45.9% con un rango que oscilaba del 33.3% al 68.9%. Los estudios de Laforgia et. al. (2014) y Practicó et. al. (2018), registraron cifras menores, 14.3% y 24.5% de forma correspondiente en este grupo.

La cifra de medicamentos FTT por RNP se encuentra entre 1.8 a 4.3 (Jain, et. al., 2014; Laforgia, et. al., 2014; Schweigertova, et al., 2016; y Practicó, et. al., 2018). Considerando ahora el número de medicamentos FFT al que se puede exponer un RN, la revisión realizada por Moulis et. al. (2018) describe las cifras que se reportan en otros trabajos como los de Arocas et. al; Nir-Neuman et. al. (2018), De Souza et. al. (2016) y Alves et. al. (2021) que, agregada a las cifras reportadas, el valor osciló entre 36.3 hasta 100% de

RN expuestos a al menos 1 FFT. Con respecto a los RNP, existe que evidencia coincide con respecto a la cifra de exposición de al menos 1 medicamento FFT, siendo del 100% tanto si se restringió a un subgrupo determinado de medicamentos como si se analizó por la totalidad de los medicamentos o una edad menor de 28 semanas (Krzyżaniak, et. al., 2016; Jain, et. al., 2014; Laforgia, et. al. 2014; Arocas, et. al., 2017 y Sucasas, et. al. 2019). También se ha descrito una relación inversa entre la edad gestacional y el número de prescripciones FFT (Gonçalves, et. al, 2018).

Por su parte, Vieira et. al. (2021), encontró que el porcentaje de RNP con al menos 1 FFT fue del 79% (IC 95% 74.7 - 82.7%) y De Lima et. al., por otro lado, reportó que en los RNP con peso muy bajo al nacimiento esta cifra fue del 37%. Schweigertova et. al. (2016) describió que el 51.1% de los RNP se expusieron a 3 o más medicamentos FFT. Todas estas cifras se mantuvieron estables en el tiempo (Hsieh, et. al., 2014 y Nir-Neuman, et. al., 2018).

De acuerdo a la CAT los grupos más frecuentes en los RNP ingresados en UCIN fueron los antiinfecciosos (63.8-96.8%), tracto alimentario y metabolismo (11.6-26.1%) y los medicamentos relacionados con el sistema nervioso (11.7-49%) (Alves et. al., 2021 y Vieira et. al., 2021).

Los trabajos de Vieira et. al. (2021), Alves et. al. (2021) así como el de Laforgia et. al. (2014) concentran el mayor reporte de medicamentos FFT más prescritos en RNP, entre los que se encontraron fueron la amikacina (8.9-39.2%), oxacilina (38.6%), fentanilo (37.9%), vancomicina (27.2%), gentamicina (17.5%), ampicilina (15.5%), furosemida (5.4%), fenobarbital 2.1% y teofilina (1.7%).

Dentro de las causas que originaron la definición de FFT se describieron el no ser aprobados para la edad tanto como grupo pediátrico como para el RNP (9.8, 12.3-75%), no estaban indicados por el intervalo (19.4-26%), dosis (19%), indicación (8%), vía (5.9%) y sin IPPa (13,1%) (Jain, et. al., 2014; Schweigertova et. al., 2016 y De Lima, et. al., 2018). Practico, et. al. (2018), documenta causas mixtas en el primer lugar siendo no aprobado para la edad y/o vía de administración diferente a la establecida en el 60%, seguida por una indicación diferente a la aprobada en el 33%, uso sin las precauciones indicadas en el 6% y el uso en presencia de contraindicación 1%.

Acercas de las SRAM relacionadas a medicamentos FFT, se encontraron escasos estudios observacionales relacionados con SRAM y un número aún menor con respecto a los relacionados a medicamentos FFT en la edad neonatal. Estos estudios tuvieron como fuente bases de datos, expediente clínico y el seguimiento de la cohorte. Una limitante descrita fue la falta de notificación espontánea de la SRAM por parte del personal de salud (Kaguelidou et. al., 2016 y Morales et. al., 2015), por lo que Morales et. al. (2015) documentó en un hospital pediátrico de III nivel en México, que el personal médico identificó y asentó el 86% de la totalidad de SRAM que presentan los pacientes en expediente clínico. Barrionuevo et. al. (2010), reporta que el 30% de los expedientes describían al menos una SRAM y el 40% de estos expedientes describieron más de una SRAM, además, observó que cuando se realiza una revisión en el expediente clínico, la probabilidad de tener un rastreo positivo se asoció con menor edad gestacional, menor peso, más días de estancia intrahospitalaria y el uso de antibióticos.

Dentro de las características que se describieron en los RNP que presentaron SRAM fueron pertenecer al sexo masculino, tener una mediana de medicamentos prescritos de 6 y un promedio de días de presentación de la SRAM de 9. El 65% presento lesiones

transitorias y en el 8.3% el fallecimiento fue asociado a una SRAM (Cammack, et. al., 2019).

La proporción de SRAM detectadas en el RN en UCIN fue del 18.1 al 22% (Cammack, et. al., 2019 y Roberts, et. al., 2020) y el 30% en presencia de medicamentos FFT (Roberts, et. al., 2020). De la totalidad de las SRAM que presentan los RN, se logran confirmar el 53.9% (Roberts, et. al., 2020).

La cifra de errores, según Barrionuevo, fue del 50%, dónde el 12% de las SRAM fueron errores prevenibles y, por el contrario, el 2.7% de los errores no fueron prevenibles. Estos errores fueron asociados a falta de monitorización o cuidados y se presentaron en el 50% (Barrionuevo, et. al., 2010; Jain, et. al., 2014 y Kaguelidou et. al., 2016).

Las SRAM más frecuentes fueron: fiebre, taquicardia, trombocitopenia, alteración del estado de conciencia y lesión renal. Por la CAT (clasificación anatomoterapéutica), los grupos más frecuentes fueron los cardiovasculares, antiinfecciosos de uso sistémico y los relacionados con el sistema nervioso. Los síntomas por medicamentos más frecuentes fueron gentamicina y lesión renal, antibióticos y aumento de las perdidas por estomas, morfina y alteración del estado de conciencia, prostaglandinas y fiebre (Roberts, et. al., 2020).

Con respecto a los factores asociados a SRAM, según lo descrito por Moulis, et. al. (2018), no existió una relación entre el número total de medicamentos y número total de medicamentos FFT para presentar una SRAM, pero sugiere que la polifarmacia es un factor de riesgo.

**Tabla 2. TABLA DE EVIDENCIA
ESTUDIOS SOBRE PRESCRIPCIONES FUERA DE FICHA TÉCNICA EN RECIÉN NACIDOS**

REVISIONES SISTEMÁTICAS				
Autor, año de estudio y país	Población	Objetivo	Resultado	Limitaciones
Magalhães, et. al. Portugal, 2014.	34 artículos publicados entre 1994 y 2012 de población pediátrica hospitalizada con prescripción de medicamentos FFT.	Evaluar el alcance de los medicamentos FFT y/o sin licencia entre niños hospitalizados.	<ul style="list-style-type: none"> - 5 artículos relacionados con RNP en los que se reportan 3,206 prescripciones de medicamentos en este grupo. - La mediana de porcentaje fue FFT de 45.9% (rango de 33.3% a 68.6%). - Sólo tres estudios reportan la causa de la FFT, para uno fue la indicación con el 68.5%, para otro fue la edad con 47.6% y para el último la principal causa fue la dosis en el 20%. - Sólo 2 estudios identificaron el grupo ATC de los medicamentos FFT y ambos coincidieron que los antiinfecciosos de uso sistémico fueron los más frecuentes (75.7 al 22.7%) en los recién nacidos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se carecen de las razones que originaron los FFT en los 5 estudios reportados. - Las definiciones de FFT difieren en cada estudio lo que dificultó el análisis.
REVISIONES DE LA LITERATURA				
Autor, año de estudio y país	Población	Objetivo	Resultado	Limitaciones
Krzyżaniak, et. al. 2016, Australia.	19 estudios 12 países Con 450 368 de recién nacidos de 31 a 35 semanas Con un peso de 1560- 2615 g Estancia en UCIN 15 a 21 días	<ul style="list-style-type: none"> - Identificación del uso inapropiado de los medicamentos más comúnmente utilizados bajo el acrónimo A-PINCH (antibióticos, potasio y electrolitos, quimioterapias, heparina y otros anticoagulantes) en las UCIN a nivel mundial. - Determinar si hay diferencia entre el patrón de prescripción entre países en pacientes recién nacidos ingresados en la UCIN en 10 años. 	<ul style="list-style-type: none"> - El 40%-85% fueron RNP. - Sexo masculino 43%-62.5%. - Las principales causas de ingreso fueron: síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, sepsis/infección, prematurez, ictericia neonatal, malformaciones congénitas, asfisia perinatal y crisis convulsivas. - El 100% de los prematuros y menores de 28 semanas recibieron al menos 1 medicamento FFT. - El 20.5%-63% de los medicamentos prescritos fueron FFT en recién nacidos. - Los medicamentos FFT más comunes fueron: bencilpenicilina, furosemida, ranitidina, fentanilo, teofilina y gentamicina. - Las principales causas para FFT fueron: dosis no aprobada, frecuencia de la dosis, edad, 	<ul style="list-style-type: none"> - La definición de FFT es diferente para cada país y entre estudios. - La propia limitación del acrónimo.

			indicación, duración del tratamiento, vía de administración y preparaciones extemporáneas.	
Moulis, et. al. 2018, Francia.	Revisión de la literatura de enero del 2013 a mayo del 2017	– 27 estudios que evalúan el uso de medicamentos FFT en menores de 18 años.	<ul style="list-style-type: none"> – En la edad pediátrica se expusieron a al menos 1 medicamento FFT, con un rango de 36.3-97% – Los factores de riesgo para la exposición a FFT fueron el número de medicamentos prescritos, más de 10 días de estancia intrahospitalaria (OR 1.91, 95% IC, 1.33-2.75, p <0.001) y ser prematuro (OR 14.0, 95% IC, 2.08-94.4, p 0.007). – En los RN los antiinfecciosos de uso sistémico, medicamentos relacionados al SN, sangre y medicamentos formadores de sangre, tracto alimentario y metabolismo, y sistema cardiovascular fueron los grupos mayormente implicados. – El medicamento mayormente involucrado fue la cafeína. – Existe información contradictoria en cuanto al número de medicamentos y número de FFT para incrementar el riesgo de SRAM – La polifarmacia es un factor de riesgo 	– Con la información disponible no se pudo establecer los factores de riesgo asociados por rangos de edad en el RN.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Autor, año de estudio y país	Tipo de estudio	Población	Objetivo	Resultado	Limitaciones
Hsieh, et. al.; EUA, 2014.	Retrospectivo	Base de datos administrativa de 450,386 en recién nacidos en 5 años	Describir las prácticas de prescripción de medicamentos y exponer sus cambios en 5 años.	<ul style="list-style-type: none"> – Se encontraron 1,655,397 prescripciones de 229 medicamentos. – El 75% de los medicamentos utilizados en los recién nacidos no están aprobados por la FDA. – La exposición a medicamentos fue de 56 a 681 por cada 1,000 recién nacidos. – Los medicamentos más prescritos fueron ampicilina, gentamicina, citrato de cafeína, vancomicina, beractant, furosemide, fentanyl, dopamina, midazolam y calafactante. – En el caso de los niños con peso extremadamente bajo fueron los 	– La pérdida de datos de algunos medicamentos al ser un estudio retrospectivo.

				anteriores mencionados a excepción de midazolam y calafactante, y en su lugar indometacina y salbutamol.	
Jain et. al. 2014, India.	Prospectiva	156 recién nacidos ingresados en UCIN.	Conocer la incidencia de medicamentos sin licencia y FFT en 2 UCIN y analizar la evidencia de seguridad y eficacia en 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> - La mediana de peso 1.34 Kg (IQR 1.1-1.8) y para la edad gestacional 32 semanas (IQR 30-35) y de días de estancia 8 semanas (IQR 5-18). - La mediana de medicamentos fue de 3 (IQR 1-6) - Se prescribieron 568 medicamentos, 3.6 medicamentos por RN y 1.8 medicamentos FFT por RN. - El 50.3% fueron FFT, el 75% no eran aprobados para la edad y el 26% no estaban indicados por el intervalo, dosis, duración, indicación, vía y velocidad. - Los grupos ATC de los FFT fueron los antiinfecciosos, antiepilépticos y los relacionados al aparato circulatorio. - El 12% fueron errores evitables. 	<ul style="list-style-type: none"> - No especifica el nivel de entrenamiento de los evaluadores.
Laforgia, et. al. 2014, Italia.	Transversal	126 recién nacidos ingresados en 8 UCIN de III nivel y 11 UCIN de II nivel	Evaluar el uso de medicamentos FFT y sin licencia de UCIN del sur de Italia	<ul style="list-style-type: none"> - La mediana de edad fue de 31 semanas (rango de 23-37 semanas) - Los 126 recién nacidos recibieron al menos 1 medicamento FFT, con una mediana de 3 medicamentos. - El 61% eran prematuros los cuales recibieron 332 medicamentos, 4.3 medicamentos por RNP - El 14.3% de los RNP recibieron FFT - Los medicamentos FFT más prescritos fueron furosemide 5.4%, fenobarbital 2.1% y teofilina 1.7%. 	<ul style="list-style-type: none"> - No se describen las razones por las cuales se clasificaron como FFT - Se carecen de las características de la población - Para la definición de FFT se uso el marco regulatorio nacional
De Souza, et al. Brasil, 2016.	Restrospectivo	192 recién nacidos ingresados en la UCIN con 3290	Describir los medicamentos prescritos en los RN ingresados en UCIN y analizar el riesgo	<ul style="list-style-type: none"> - El 75% fueron prematuro, con un promedio de edad de 33 (DS ± 4.3) semanas, con una media de estancia de 18.8 (DS ± 18.1) días. 	<ul style="list-style-type: none"> - No se utilizaron herramientas para categorizar los riesgos potenciales.

		prescripciones en 6 meses	potencial de los medicamentos conforme a la literatura.	<ul style="list-style-type: none"> - El promedio de prescripción fue de 17.1 (DS \pm 17.9) y 8.8 medicamentos/RN (DS \pm 5.9) - La totalidad de los menores de 36 semanas recibieron FFT. - El 41.2% de las prescripciones fueron FFT - Dentro de las causas de FFT fueron la edad (50.4%), dosis (20%) y la vía de administración (3.5%). - Los medicamentos FFT más frecuentes fueron heparina, fentanilo y los multivitamínicos. 	
Schweigertova, et al. 2016, República de Eslovenia.	Transversal	202 recién nacidos ingresados en UCIN y en cuidados intermedios neonatales en 2 hospitales universitarios de III y uno II nivel en el período de un mes	Describir el patrón del uso no aprobado o sin licencia de medicamentos en recién nacidos en la República Eslovenia	<ul style="list-style-type: none"> - El 45% fueron prematuros de los cuales la media de edad gestacional fue de 33 semanas, la media de estancia hospitalaria fue de 21 días. - Se prescribieron 5.6 RNP medicamentos y 2.3 medicamentos FFT por RNP. - El 92.5% de los RNP recibieron medicamentos FFT y el 51.1% recibieron ≥ 3 FFT. - Los grupos anatómico terapéuticos de los medicamentos FFT más frecuentes se dieron en los grupos con menos prescripciones como los relacionados con el sistema genitourinario y sistema musculoesquelético con el 100%, seguidos de los dermatológicos con el 88% y el 85% de los medicamentos cardiovasculares, sin embargo, dentro de los medicamentos más prescritos los grupos fueron los antiinfecciosos 68.3%, sistema nervioso 11.7% y tracto alimentario y metabolismo 11.6%. - Los medicamentos FFT más frecuentes fueron ketoconazol no aprobado por el peso (16.1%), microorganismos antidiarreicos no aprobado para la edad 	<ul style="list-style-type: none"> - Uso indistinto y simultáneo de las pruebas estadísticas descriptivas tanto para las variables cualitativas como cuantitativas.

				(14.8%), el ácido fólico sin indicación (9.3%) clotrimazol no aprobado para la edad (6.3 %) y la cafeína por el cambio en la formulación (5.2%).	
Arocas, et. al. 2017, España.	Retrospectivo	41 recién nacidos ingresados a UCIN en 3 meses	Describir la utilización de medicamentos FFT y sin licencia en una UCIN	<ul style="list-style-type: none"> - El 46.3% fueron RNP. - El 41.4% fueron medicamentos FFT. - El 90.2% recibió al menos 1 medicamento FFT. - En el 42.5% la causa del FFT fue la edad, en el 31% la dosis, 16.8% la frecuencia, 8.8% la dosis y la frecuencia y en el 0.9% la indicación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Definición local de FFT
Pratico, et. al. 2018, Italia.	Prospectivo	5, 060 pacientes pediátricos hospitalizados en 4 hospitales y 2 UCIN.	Conocer la frecuencia de prescripciones de FFT y SRAM en un año	<ul style="list-style-type: none"> - Se prescribieron 2497 medicamentos en 790 RN, de los cuales 612 fueron medicamentos FFT. - La proporción de medicamentos por RNP fue del 31% y la proporción de medicamentos FFT del total de prescripciones fue del 24.5%. - Las causas de medicamentos FFT en estos hospitales fueron: no aprobado para la edad y/o vía de administración diferente a la establecida en el 60%, indicación diferente a la aprobada en el 33%, uso sin las precauciones indicadas en el 6% y uso en presencia de contraindicación 1%. - Las SRAM en RN fueron del 5.2%. - Existió una proporción significativamente mayor en la presencia de SRAM cuando prescribió un medicamento FFT 7.3% vs 1.2% de los DFT, con un valor de $p < 0.01$, cuando se analizó al grupo pediátrico en general. 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de información sobre las herramientas utilizadas para la identificación causal de la SRAM
Mazhar, et. al. 2018, Arabia Saudita.	Prospectivo	138 recién nacidos en 3 meses ingresados en el	Determinar el alcance de los FFT y medicamentos sin licencia en RN hospitalizados e	<ul style="list-style-type: none"> - Se prescribieron 538 medicamentos en 138 RN, 3.9 medicamentos por RN. - El 52% fueron del sexo masculino, con una mediana de EG de 37 (IQR 35-39) semanas, la media de días de estancia 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de definición de las medidas de incidencia - Reporta la incidencia de un solo centro

		servicio de neonatología	identificar los factores de riesgo asociados a los FFT	<p>hospitalaria fue de 7.8 ± 6 días, el 18.9% fueron de peso bajo y el 12% fueron prematuros</p> <ul style="list-style-type: none"> - El 29.7% fueron FFT - El 34% de los RN recibieron al menos un FFT con una media de prescripción fue de 2.2 ± 1.7 medicamentos FFT. - El 5% eran FFT y sin licencia - La falta de indicación para la edad fue de 37%, la dosis en el 25%, no autorizado para la indicación 16.5%, frecuencia en el 11%, cambio en la formulación en el 6.5% y uso de vía diferente a la recomendada 4%. - Las clases terapéuticas en los FFT más frecuentes fueron los antiinfecciosos en el 34%, tracto alimentario y metabolismo 23%, sistema nervioso 19% y sistema cardiovascular con el 14%. - Los medicamentos FFT más prescritos fueron la ranitidina, midazolam, tobramicina, salbutamol y fluconazol. - Los factores de riesgo asociados al incremento en la prescripción de FFT fueron la presencia de VM (OR 1.91; 95% CI 1.36–2.34), la necesidad de UCIN (OR 1.79; 95% CI 1.25–2.93) y la duración de la estancia intrahospitalaria (OR 1.57; 1.45–1.93). 	
Nir-Neuman, et al. Israel, 2018.	Prospectivo	134 RN ingresados en la UCIN en un 1 año	Determinar el uso y extensión de los medicamentos FFT en recién nacidos y pacientes pediátricos ingresados en la terapia intensiva y compararlos con 15 años previos	<ul style="list-style-type: none"> - De 1069 prescripciones, el 64.8% fueron FFT. - El total de recién nacidos fueron 134 y aquellos con indicación FFT fueron el 98.3%. - Un 96.3% recibió una prescripción FFT - Los medicamentos con más prescripciones FFT fueron ampicilina, gentamicina, aminofilina, fitomenadiona y glicerina. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sólo se evaluaron los medicamentos que se consideran de uso general. - No se evaluaron efectos adversos ni eficacia

				<ul style="list-style-type: none"> - No hubo disminución de las prescripciones FFT dentro del período de estudio. 	
Kumari, et. al. India, 2019.	Prospectivo	81 recién nacidos en UCIN con 560 prescripciones	Describir el patrón del uso de medicamentos FFT en la UCIN de un hospital de tercer nivel en 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> - La media de medicamentos prescritos por recién nacido fue de 6.9 medicamentos. - El 43% de las prescripciones fueron FFT. - Los medicamentos más prescritos conforme a su grupo terapéutico fueron antibióticos, vitaminas y minerales, sedantes y anticonvulsivantes, inotrópicos y diuréticos. - El 50% de las prescripciones FFT ocurrieron con los antibióticos por su dosis, los anticonvulsivantes en el 25.8% por cambio en la frecuencia y la edad de prescripción y finalmente, los medicamentos circulatorios ocuparon el 6% restante por alteración en la dosis. - Estos medicamentos corresponden a las patologías más frecuentemente atendidas en la India, que son asfixia, sepsis y prematurez. 	<ul style="list-style-type: none"> - No se describe la gravedad de la enfermedad - No se buscó eventos adversos
Gonçalves, et. al. Brasil, 2018.	Prospectivo	157 recién nacidos ingresados en la UCIN con 1187 prescripciones en 6 meses	Investigar el uso de medicamentos FFT y sin licencia conforme a la Agencia Nacional de Regulación Sanitaria y la FDA.	<ul style="list-style-type: none"> - El 56% eran FFT y 7.2% fuera de licencia. - El 72% de los pacientes recibieron un medicamento FFT - Los medicamentos más prescritos fueron fentanil, multivitamínicos y gentamicina - Existió una relación inversa con el número de prescripciones y la edad gestacional. - Variación de alrededor del 7.2% conforme al criterio utilizado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ninguna

De Lima, et. al. Brazil 2018	Prospectivo	220 RN con 1741 prescripciones de medicamentos ingresados a UCIN en 1 año	Evaluar el uso de medicamentos FFT y sin licencia en UCIN de un hospital especializado en embarazo de alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> - Al 96.4% de los RN tuvieron medicamentos FFT - El 49.3% (IC 95% 48.6-50.1) de los medicamentos fueron FFT. - El 80.4% fueron prematuros con una edad promedio de 32.4 ± 4.4 semanas de gestación, con una media de estancia de 18.3 ± 19.4 días. - El 100% de los prematuros de peso bajo fueron expuestos a FFT y el 37% de los prematuros con peso muy bajo al nacer. - El 71% de las causas de FFT fue la edad, el 70.9% fue la indicación, la dosis en el 86.7%, la frecuencia en el 84.1% y la vía en el 25.5% de los RN - Las causas del FFT por medicamentos fueron la frecuencia con un 19.4%, la dosis en el 19%, la edad en el 12,3%, la indicación con un 8% y la vía en el 5.9%. - Por grupo terapéutico los más frecuentes por RN fueron: antiinfecciosos de uso sistémico (27.3%), seguido de los del tracto alimentario y metabolismo (24.4%), los relacionados al sistema cardiovascular 13.3% y los restantes con el 14.1%. - Con respecto a los medicamentos FFT las preparaciones hormonales excluyendo hormonas sexuales e insulinas junto con antineoplásicos e inmunomoduladores y los relacionados con el sistema musculoesquelético en el 100% de los casos fueron FFT, el 95% de los relacionados al sistema respiratorio y el 79% de los antiinfeccioso de uso sistémico fueron los grupos más frecuentes. 	- Definición de FFT de conforme a la FDA.
------------------------------------	-------------	---	---	---	---

				<ul style="list-style-type: none"> Los medicamentos FFT más frecuentes fueron el fentanyl (15.8%), gentamicina (13.9%), aminofilina (12.1%), meropenem (7.6%) y ampicilina (6.7%). 	
Kouti et. al. Iran, 2019.	Transversal	193 recién nacidos ingresados en UCIN con 1049 prescripciones de 72 medicamentos en 3 meses	Evaluar las prescripciones FFT y medicamentos sin licencia en dos hospitales escuela de III nivel.	<ul style="list-style-type: none"> El 38.1% fueron FFT. El 44.8% fueron secundarias a la dosis y 36.5% al intervalo, seguidas por la frecuencia 11.9%, la edad 5.3% y la vía de administración 1.5%. Los medicamentos con más indicación FFT fueron los antibióticos. El salbutamol fue el medicamento con mayor prescripción FFT en términos de dosis e intervalo en el 100% de los pacientes. Seguida por la gentamicina y fenobarbital. La edad promedio de los pacientes fue de 34±4.4 semanas. Los diagnósticos más comunes fueron sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, y taquipnea transitoria del recién nacido, neumonía y bronquiolitis. 	<ul style="list-style-type: none"> Probable pérdida de datos por ser un estudio retrospectivo. Se realizó en un solo hospital de tercer nivel de atención No se asoció con indicaciones o severidad de la enfermedad No se buscaron SRAM.
Sucasas, et. al. España, 2019.	Transversal	84 recién nacidos ingresados en UCIN con 564 prescripciones de 85 fármacos en 6 meses	Determinar la prevalencia de prescripciones fuera de ficha técnica en la UCIN en un hospital de tercer nivel.	<ul style="list-style-type: none"> El 22.5% de las prescripciones fueron fuera de ficha técnica. El 59.5% de los pacientes recibieron al menos un medicamento FFT. Las principales causas de FFT fue la edad e indicación. La totalidad de los prematuros y recién nacidos con patología quirúrgica tuvieron prescripciones FFT Se observó una correlación lineal positiva entre el número de días de estancias, prematuro tardío y paciente quirúrgico con el número de prescripciones FFT 	<ul style="list-style-type: none"> Un solo centro de atención de III nivel Sólo se comparó la prescripción con el marco regulatorio español y no con otras prescripciones internacionales.

<p>Lv, M., et. al. China 2020</p>	<p>Retrospectivo</p>	<p>8 unidades de cuidados intensivos neonatales en 4 meses</p>	<p>Conocer la proporción y causas de los medicamentos FFT en la UCIN</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se evaluaron 1770 recién nacidos - El 92% de los RN se expuso a al menos 1 medicamento FFT - De los 113 medicamentos que se encontraron el 84.6% eran FFT - El 63.4% de los medicamentos FFT debido a la edad en el 74.4%, seguidos de la indicación 55.7%, dosis 10.7%, frecuencia 4.2% y vía de administración 1.1%. - Los medicamentos fueron la fosfocreatina y la vitamina K 	<ul style="list-style-type: none"> - Algunos medicamentos no se encontraban en el prontuario utilizado por lo que no se describe como fueron clasificados.
<p>Alves, et. al. 2021, Brasil.</p>	<p>Trasversal</p>	<p>158 recién nacidos en UCIN de III nivel</p>	<p>Analizar el uso de medicamentos FFT de acuerdo al marco regulatorio nacional y FDA en la UCIN</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El 87.7% de los RN eran prematuros - El 58.3% eran del sexo masculino y el 70.2% de peso bajo o muy bajo al nacimiento, con una mediana de peso de 1.7 Kg, rango de 0.6 a 4.9 Kg. La - Los diagnósticos más frecuentes fueron síndrome de dificultad respiratoria del RN 80.3%, ictericia (72.7%), infección (49.3%), sepsis (23.4%), asfixia se (17.6%) y neumonía (15.1%). - Se prescribieron 1,167 medicamentos de 61 productos farmacéuticos, 7.3 medicamentos por RN. - El 41.5% fueron FFT, la media de medicamentos FFT fue de 3.0 (DS ±2.7) y el 78.5% de los RN se expusieron a al menos a 1 FFT. - Los grupos terapéuticos de los medicamentos FFT más frecuentes fueron los antiinfecciosos, sistema nervioso y tracto alimentario y metabolismo. - Los medicamentos FFT más frecuentes fueron amikacina (39.2%), oxacilina (38.6%), fentanilo (37.9%) y vancomicina (27.2%). - Las causas de FFT fueron no indicado para la edad pediátrica (9.8%), no 	<ul style="list-style-type: none"> - No se realizó análisis por subgrupo de edad.

				<p>indicado para la edad neonatal (29.5%), no indicado para los RNP (29.5%), sin información en el IPP (13.1%).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se encontró asociación estadísticamente significativa al número de FFT con la presencia de insuficiencia respiratoria, neumonía, ser prematuro tardío, la necesidad de oxígeno en los días 5 a 7 y más de 12 días y la presencia de atelectasia. 	
Vieira, et. al. Brasil, 2021.	Transversal	400 RNP ingresados en 2 UCIN de hospital público y 1 privado en 1 año	Evaluar el uso de medicamentos FFT y sin licencia en RNP en UCIN	<ul style="list-style-type: none"> - Los prematuros moderados a tardíos fueron el grupo más frecuente con un 59.3% de la población, seguidos de los muy prematuros con el 29.2% y los muy prematuros con el 11.5%. - El grupo con un peso comprendido entre 1.5 a 2.5 fue el más frecuente con el 45% seguido por aquellos con un peso entre 1 a 1.5 Kg con el 30%. - El 86% tuvo un Apgar ≥ 7 en el 86% y el 54.3% no requirió maniobras de reanimación y el 16% murieron. - La mediana de prescripción de medicamentos fue de 30 (rango 0 -217), para los FFT la mediana fue de 13 (Rango 0 a 16). - Se prescribieron 16,143 medicamentos de 86 productos farmacéuticos. - El 51.9% fueron FFT y los grupos terapéuticos más frecuentes fueron los antiinfecciosos 63.8%, los relacionados con el sistema nerviosos con el 11.7% y los del tracto alimentario y metabolismo 11.6%. - Los medicamentos FFT más prescritos fueron la gentamicina (17.5%), ampicilina (15.5%) y amikacina (8.9%). - La prevalencia de prescripción en los RNP de medicamentos fue de 89.8% (IC 95% 86.3 - 92.4%) y la prevalencia 	<ul style="list-style-type: none"> - El análisis estadístico no corresponde al diseño del estudio

				<p>de RNP con al menos 1 FFT fue de (IC 95% 74.7 - 82.7%).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se encontró asociación estadísticamente significativa con ser muy prematuro y extremadamente prematuro, un Apgar menor a 7 al minuto 5, necesidad de maniobras avanzadas de reanimación y el número de total de medicamentos y número de FFT. 	
SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS					
Autor, país, y año de estudio	Tipo de estudio	Población	Objetivo	Resultado	Limitaciones
Barrionuevo, et. al. Argentina, 2010.	Transversal	Revisión de expedientes clínicos de un año	Describir la epidemiología de los eventos adversos en la población neonatal	<ul style="list-style-type: none"> - Fueron elegibles 484/623 expedientes. Se excluyeron aquellos con información insuficiente. - 164 expedientes con sospecha de evento adverso se confirmaron 146 y el 40% tenía más de un evento adverso. - Se encontraron 2.3 indicadores para evento adverso (1 a 7 indicadores). - La probabilidad de tener un rastreo positivo se asoció con menor edad gestacional, menor peso y más días de estancia intrahospitalaria. - Los factores más frecuentes fueron la fiebre, uso de antibióticos e infiltración de catéter. - Los errores asociados a falta de monitorización o cuidados se presentaron en el 50%. - 2.7% no fueron prevenibles. - 65% presentó secuelas transitorias. 	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de la información vertida en el expediente clínico que incluye la consignación de los eventos adversos en el expediente clínico. - El juicio de prevención depende del evaluador. - No se describe el acuerdo intraobservador.
Morales, et. al. México 2015	Transversal	Revisión de expediente clínico del departamento de urgencias en 6 meses	Evaluar la capacidad de los médicos en identificar las RAM a través de la revisión del expediente clínico en el servicio	<ul style="list-style-type: none"> - Se identificó que los médicos asienten en el expediente reacciones adversas a medicamentos con las siguientes palabras: <i>debido a fármacos, relacionado con fármacos, asociado con la administración de fármacos, asociado</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de información. - Falta de definición actualizada. - Falta de herramienta adecuada para la clasificación e identificación.

			de urgencias pediátricas	<p><i>con la administración de fármacos, diagnóstico del paciente,</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Se realizan acciones como si el médico retiro el medicamento sospechoso y si se administró algún medicamento para tratar la reacción adversa. - La edad de los niños estuvo comprendida entre 2 a 11 años con los diagnósticos más frecuentes fueron: neumonía, agranulocitosis, convulsiones, hemartrosis y gastroenteritis. - El 36% de los pacientes estaban desnutridos - De 436 expedientes, 95 pacientes tuvieron reacciones adversas a medicamentos - 82 reacciones adversas a medicamentos se consignaron en el expediente y sólo 5 se reportaron. - Se detectó un 88.2% de las reacciones adversas a medicamentos - Los días de estancia intrahospitalaria promedio fueron 5 días - El 20.4% tuvieron diagnóstico oncológico 	
Kaguelidou, et. al. Francia 2016	Transversal	Base de datos 1986 a 2012	Describir la naturaleza de las reacciones adversas y reacciones adversas a medicamentos reportadas por pares en recién nacidos expuestos a medicamentos incluidos en la base Farmacovigilancia de Francia	<ul style="list-style-type: none"> - Se encontraron 1688 reacciones adversas fueron codificadas como mala administración o errores de medicación - El 58.9% fueron graves - La notificación de 0.17/1000 recién nacidos - La media de edad fue de 9 días - El 46% fueron prematuros, 11% tenían una infección y el 21% una malformación congénita - De las muertes reportadas, el 72% fueron asociadas a la reacción adversa, el 92% fueron reportados por los médicos especialistas y el 8.3% de 	Depende de la notificación espontánea Errores en la calidad de la captura Los datos perdidos van del 2.1 a 0.01% Falta de personal experto en farmacovigilancia pediátrica y entrenamiento del personal encargado del cuidado del recién nacido para incrementar la cultura de la notificación Falta de formularios específicos

				<p>estos recién nacidos tenían antecedentes médicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Los reportes más frecuentes fueron las lesiones, intoxicaciones y complicaciones en el sitio de administración. – El 73% de los pacientes se recuperaron sin secuelas. El 13% presentó secuelas graves y 3 recién nacidos murieron. 	
Cammack, et. al. Estados Unidos, 2019.	Prospectivo	124 recién nacidos en UCIN con 28 potenciales SRAM	Mejorar la calidad de la evaluación de las SRAM en recién nacidos expuestos a: indometacina, dexmedetomidina, fentanilo, lorazepam, dexametasona o hidrocortisona a través de la herramienta de Naranja y la herramienta de Du para evaluar la eficacia de la caracterización de la SRAM en un año.	<ul style="list-style-type: none"> – La mediana de edad gestacional fue de 28 semanas, con una mediana de peso 820 g, el 70% fueron del sexo masculino y la mediana de medicamentos fue de 6. – La proporción de identificadas SRAM en UCIN en el tercer ciclo de evaluaciones fue del 22%. 	<ul style="list-style-type: none"> – El objetivo difiere de lo planteado en el artículo en general sin mostrar plan de análisis estadístico y de lo esperado en los resultados.
Roberts, et. al. Reino Unido, 2020.	Prospectivo	193 recién nacidos con 63 reportes de sospecha de eventos adversos	Comparar los métodos de evaluación de reacciones adversas en recién nacido con la finalidad de establecer el método más confiable para el reporte de eventos adversos.	<ul style="list-style-type: none"> – El 18.1% de los pacientes tuvieron uno o más sospechas de eventos adversos. – El 80% se administraron al recién nacido y el 20% restante a la madre. – Se confirmaron 34 de 63 sospechas – La media de edad fue de 33.4 semanas – El peso promedio al momento de la sospecha del evento adverso fue de 1,390 g – Las sospechas más reportadas fue fiebre, taquicardia, trombocitopenia, alteración del estado de conciencia y lesión renal. 	<ul style="list-style-type: none"> – Las interpretaciones de la causalidad pueden hacer diferir el reporte y variar según la herramienta

				<ul style="list-style-type: none">- Los medicamentos asociados por su clasificación ATC* fueron cardiovasculares, antiinfecciosos, y del sistema nervioso.- Los síntomas por medicamentos fueron gentamicina y lesión renal, antibióticos y aumento de las pérdidas por estomas, morfina y alteración del estado de conciencia, prostaglandinas y fiebre.- El 30 % de los medicamentos FFT estaban asociados a sospecha de reacción adversa en prematuros	
--	--	--	--	---	--

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que de todos los niños que nacen, entre el 4 a 10% de ellos ameritarán algún tipo de ayuda para la transición a la vida extrauterina. Una vez otorgado este cuidado, su seguimiento debe realizarse en salas de cuidado especializado donde se encuentran expuestos a medicamentos necesarios para su tratamiento.

Debido a que las opciones terapéuticas son mucho menores que en otros grupos etarios y con la finalidad de ofrecer alternativas con conocida eficacia en adultos, se prescriben medicamentos FFT los cuales no son monitorizados de forma adecuada. Los resultados de dichas terapias no quedan registrados ante la falta de concientización del reporte pasivo y falta de vigilancia activa de estas prescripciones.

Sumado a lo anterior, los mecanismos de compensación para amortiguar los efectos de los medicamentos son mucho menores, siendo más marcado ante la gravedad propia de la enfermedad. Esto ocasiona un riesgo mayor de presentar reacciones adversas las cuales se exacerban aún más ante la prematurez.

Desafortunadamente, no hay conocimiento pleno de las SRAM en prescripciones de FFT en RNP por lo que el primer paso les describir sus características y los factores que pueden estar asociados.

JUSTIFICACIÓN

Los medicamentos FFT prescritos en la UCIN son utilizados en un grupo con riesgo no normal, altamente vulnerable a secuelas a corto, mediano y largo plazo pudiendo afectar cualquier sistema o aparato resultando en mala calidad de vida e incluso el estado neurológico en su futuro con costos al sistema de salud y hasta pérdida de años de vida.

El seguimiento de una cohorte incipiente de RNP en UCIN con alto riesgo de prescripciones FFT permitirá el seguimiento estrecho de las prescripciones en tiempo real con alta sugerencia de relación causal aumentando la capacidad de detección y comprobación etiológica permitiendo datos de frecuencia más reales que los estudios transversales.

En nuestro país, se carece de un estudio que describa el tipo de prescripciones y su asociación con las SRAM utilizando herramientas complementarias y adecuadas para la población neonatal.

El conocimiento derivado del estudio permitirá identificar las SRAM y como se asocian al uso de medicamentos, así como los factores de riesgo del propio recién nacido y del tipo de prescripción, así como mostrar las áreas de oportunidad para la mejora en la calidad y seguridad de la atención, además de fortalecer el programa de farmacovigilancia en una unidad hospitalaria representativa del tercer nivel de atención en México.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de sospechas de reacciones adversas asociados (SRAM) al uso de medicamentos FFT en recién nacidos prematuros durante su estancia en el servicio de Neonatología del HIMFG?

HIPÓTESIS

No se describe por el tipo de diseño.

Hipótesis conceptual

Hasta un 30% de los RNP presentan SRAM asociados a prescripciones de medicamentos FFT (Roberts, et. al. 2020).

OBJETIVOS

General:

Conocer la incidencia de las SRAM asociadas a la prescripción de medicamentos FFT en recién nacidos prematuros durante su estancia en el servicio de neonatología del HIMFG de enero 2018 a diciembre 2019.

Específicos:

- Conocer la incidencia de prescripción de medicamentos FFT en los RNP.
- Conocer la incidencia de SRAM asociadas a la prescripción de medicamentos FFT.

Secundarios:

- Clasificar las SRAM de acuerdo con las siguientes herramientas: LADRCAT, INC-NAESS, NCC-MERP y Shumock & Thorton.
- Conocer las causas más frecuentes de prescripción de medicamentos FFT (indicación no establecida, contraindicación en edad pediátrica, ausencia de indicación, cambio en la vía y dosis de administración).
- Conocer la incidencia de medicamentos DFT y NV.
- Comparar la incidencia de SRAM en medicamentos FFT y DFT.
- Describir la asociación de posibles factores asociados al RNP para presentar SRAM: semanas de gestación, peso al nacimiento, días de estancia hospitalaria, número total de medicamentos, número total de medicamentos DFT, número total de medicamentos FFT, número total de medicamentos NV, necesidad de oxígeno a los 28 días y necesidad de ventilación mecánica.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Cohorte retrospectiva cuyo diseño se muestra en la figura 4:

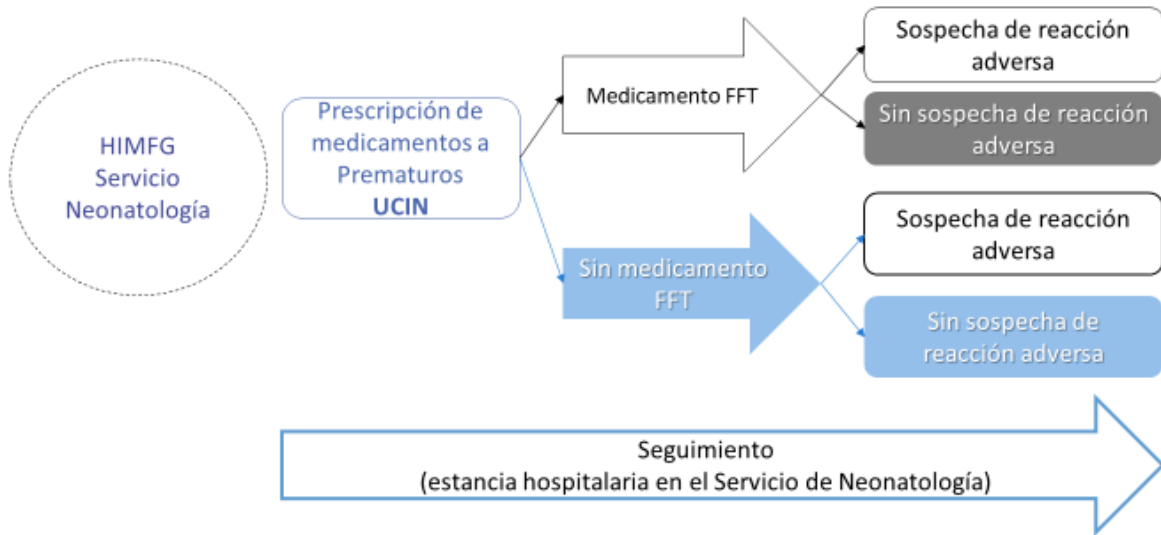


Fig 4. Diseño de estudio

Área

Pronóstico

Período de estudio

Del 1ro. de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2019.

Universo de estudio

RNP con patología médica y prescripciones de medicamentos durante su estancia hospitalaria en el servicio de neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: Se incluyeron todos aquellos expedientes con prescripción de medicamentos de RNP con edad gestacional menor de 37 semanas con patología médica

ingresados al servicio de Neonatología a través de la UCIN del 1ro. de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2019.

Criterios de exclusión:

- Todos aquellos expedientes de recién nacidos prematuros que no contaron con expediente o carecieron de hojas de enfermería, indicaciones, nota médica y/o laboratorios.
- Aquellos RNP con patologías quirúrgicas de cabeza, cuello, tórax o abdomen o cualquier otra cirugía que ameritó continuar su seguimiento en la UCIN o aumentó la estancia por más de 24 horas.
- Haber tenido una edad gestacional corregida al momento de ingreso igual o mayor de 37 semanas.

Tamaño de muestra

Debido a la posibilidad de analizar todos los expedientes de RNP con patología médica y prescripción de medicamentos que ingresaron a través del servicio de UCIN en el período de estudio, no se estimó con cálculo del tamaño de muestra.

Descripción de las variables de estudio:

Tabla 3. Descripción de las variables de estudio

INDEPENDIENTE				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Medicamento fuera de ficha técnica	Situación en la cual el medicamento que es definido como toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio que se presente en forma farmacéutica y que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas es usado intencionalmente para un propósito médico o indicación no establecida en la información para prescribir autorizada para el producto. (NOM-220-SSA1-2016). El uso fuera de indicación autorizada se considera sinónimo de FFT de acuerdo con Blanco-Reina y cols.	Cualquier medicamento, solución, suplemento o compuesto químico prescrito con un propósito médico anotado en el expediente clínico de un RNP con indicación no establecida en el inserto ó GPC o IBM Micromedex NeoFax 2018 o 2019 ó <ul style="list-style-type: none"> a) No indicado para la edad b) Cambio en la dosis recomendada para la condición de la enfermedad c) Cambio al intervalo de aplicación sugerido para la condición de la enfermedad d) Cambio duración de la terapia recomendada e) Cambio en la formulación f) Cambio en la vía de administración recomendado g) Indicación diferente a la recomendada 	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica
DEPENDIENTE				
Sospecha de reacción adversa a medicamento	Suceso médico indeseable tras la aplicación de un medicamento (Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA16. Instalación y operación de la farmacovigilancia. DOF: 19/07/17. (2016).	Suceso médico indeseable tras la aplicación de un medicamento en el recién nacido prematuro registrado en el expediente clínico detectado durante la revisión del expediente o en base a los descrito por Morales et. al. con las siguientes palabras: debido a fármacos, relacionado con fármacos, asociado con la administración de	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica

		fármacos, asociado con la administración de fármacos, diagnóstico del paciente, o acciones como: si el médico retiró el medicamento sospechoso y si se administró algún medicamento para tratar la SRAM.		
--	--	--	--	--

COVARIABLES

RECIÉN NACIDO				
Recién nacido pretérmino	Producto de la concepción de 28 semanas a menos de 37 semanas	Recién nacido con edad menor de 37 semanas ingresado a la UCIN del HIM FG durante el período de estudio	Semanas y días	Cuantitativa Continua
Edad gestacional	Semanas de vida cumplidas al momento del parto	Semanas y días de vida cumplidas al momento del parto registradas en el expediente clínico	Semanas y días	Cuantitativa Continua
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Femenino: género gramatical propio de la mujer Masculino: género gramatical propio del hombre	a. Femenino b. Masculino	Cualitativa Dicotómica
Peso	Peso en kilogramos del recién nacido al momento del nacimiento	Peso en gramos del recién nacido registrado en el expediente clínico	Peso en gramos	Cuantitativa Continua
Peso bajo al nacimiento	Peso al nacer por debajo de un puntaje z menor de 2 conforme a las curvas INTERGROWTH-21 para los RNP muy prematuros o para el RN	Clasificación del peso al nacer por debajo de un puntaje z menor de 2 conforme a las curvas INTERGROWTH-21 registrado en el expediente clínico (http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/es)	a. Normal b. Bajo	Cualitativa Categórica
Peso bajo al egreso	Peso al momento del alta hospitalaria por debajo de un puntaje z menor de 2 conforme a las curvas de crecimiento postnatal INTERGROWTH-21 para los RNP	Clasificación del peso al momento del alta hospitalaria por debajo de un puntaje z menor de 2 conforme a las curvas de crecimiento INTERGROWTH-21 para RNP registrado en el expediente clínico (http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/es)	a. Normal b. Bajo c. Alto	Cualitativa Categórica
Gemelo	Producto de una gestación múltiple	Producto de una gestación múltiple registrado en el expediente clínico	a. Presente b. Ausente	Cualitativa Dicotómica

Puntuación Apgar	Evaluación realizada al recién nacido a los 5 minutos de vida para determinar el nivel de adaptabilidad del recién nacido al medio ambiente y su recuperación	Puntuación Apgar registrada al minuto 5 en el expediente clínico	0 a 10	Cuantitativa Discreta
Escala Silverman-Andersen al minuto 10	Escala que puntúa la percepción del médico de la afección que involucra la sensación de dificultad o incomodidad para respirar al minuto 10 de vida extrauterina	Percepción del médico de la dificultad respiratoria del recién nacido al minuto 10 evaluada a través de la escala de Silverman Andersen y registrada en el expediente clínico	0 ninguna 1 Leve (Silverman Andersen 1 a 3) 2 Moderado (Silverman Andersen 4 a 6) 3 Grave (7 a 10) 4 No valorable por intubación	Cualitativa Categórica
Diagnóstico	Proceso en el que se identifica una enfermedad, afección o lesión por sus signos y síntomas	Proceso en el que se identifica una enfermedad, afección o lesión por sus signos y síntomas en el RNP durante su estancia en Neonatología registrada en el expediente clínico y clasificado por el CIE 10	I Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias II Neoplasias III Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos y otros trastornos de la inmunidad IV Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas V Trastornos mentales y del comportamiento VI Enfermedad de sistema nervioso VII Enfermedad del ojo y sus anexos VIII Enfermedades del oído y apófisis mastoides IX Enfermedades del aparato circulatorio X Enfermedades del aparato respiratorio XI Enfermedades del aparato digestivo XII Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo XIII Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo XIV Enfermedades del aparato genitourinario XV Embarazo, parto y puerperio XVI Ciertas afecciones originadas en el período perinatal	Cualitativa Categórica

			<p>XVII Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas</p> <p>XVIII Síntomas, signos y hallazgos anormales y de laboratorio anormales no clasificados en otra parte</p> <p>XIX Traumatismo, envenenamiento y algunas otras consecuencias de causa externa</p> <p>XX Causas externas de morbilidad y de mortalidad</p> <p>XXI Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud</p> <p>XXII Código para situaciones especiales</p>	
Días de estancia hospitalaria	Número de días transcurridos desde el ingreso del paciente al servicio de hospitalización hasta su egreso restando la fecha de egreso a la fecha de ingreso	Número de días transcurridos de estancia del recién nacido pretérmino en el servicio de neonatología desde su ingreso a UCIN hasta su egreso	Días	Cuantitativa Discreta
Apoyo ventilatorio	Apoyo ventilatorio que sustituya o facilite mecánicamente la función respiratoria	Apoyo ventilatorio que sustituya o facilite la función respiratoria en el recién nacido prematuro y este registrado en el expediente clínico en días de permanencia	<p>a) Ventilación mecánica asistida</p> <p>b) Ventilación de alta frecuencia</p> <p>c) Presión positiva continua de vía aérea</p> <p>d) Cánula nasal de alto flujo</p> <p>e) Casco cefálico</p> <p>f) Oxígeno indirecto</p>	Cualitativa Categorica
Nutrición Parenteral	Es la técnica que permite administrar macro y micronutrientes por vía intravenosa	Soporte nutricional administrado por vía intravenosa en el recién nacido prematuro, indicado registrado en el expediente clínico expresado en días	Días	Cuantitativa Discreta
Lesión Renal Aguda	Desorden complejo con manifestaciones clínicas que pueden estar acompañadas de disfunción renal leve hasta falla renal anúrica	<p>Creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dL por 24 a 48 horas con una creatinina basal de 0.4 a 06 mg/dl ó</p> <p>Incremento de creatinina sérica de 0.3 mg/dl día o incremento del 50% del valor basal</p> <p>O Falla en la disminución de la creatinina por debajo del valor materno en los siguientes 2 semanas asociado a la</p>	<p>1) Presente</p> <p>2) Ausente</p>	Cualitativa Dicotómica

		administración de un medicamento y registrado en el expediente clínico		
Colestasis	Aumento de la bilirrubina total y directa por arriba de 2 ml/dl o mayor al 20% de la total con incremento de GGT por encima de 300 UI/l	Aumento de la bilirrubina total con aumento de la bilirrubina total y directa por arriba de 2 ml/dl o mayor al 20% de la total con incremento de GGT por encima de 300 UI/l registrada en el expediente clínico	1) Presente 2) Ausente	Cualitativa Dicotómica
Ictericia neonatal prolongada	Ictericia neonatal que dura más de 3 semanas en el recién nacido pretérmino	Ictericia neonatal registrada más allá de las 3 semanas en el expediente clínico	1) Presente 2) Ausente	Cualitativa Dicotómica
Tratamiento de la ictericia neonatal	Conjunto de medios que se utilizan para curar la ictericia neonatal: a. Fototerapia: Tratamiento utilizado para la ictericia neonatal basada en la fotodegradación de la bilirrubina por un dispositivo con emisión de luz. b. Exanguinotransfusión: procedimiento que supone el recambio de un volumen predeterminado de la sangre en el recién nacido para el tratamiento de la ictericia neonatal	Tratamiento utilizado para la ictericia neonatal registrado en el expediente clínico ya sea como fototerapia, exanguinotransfusión o ambos	1) Ninguno 2) Fototerapia 3) Exanguinotransfusión 4) Fototerapia y exanguinotransfusión	Cualitativa Categorica
Necesidad de O2 suplementario a los 28 días	Cualquier apoyo ventilatorio que ofrezca oxígeno al recién nacido a los 28 días de edad postnatal	Necesidad de apoyo ventilatorio ofrecido al recién nacido prematuro a los 28 días de edad postnatal	b) Presente c) Ausente	Cualitativa Dicotómica

MATERNAS

Edad materna	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Edad de la madre del recién registrado en el expediente clínico en años cumplidos	Años	Cuantitativa Discreta
---------------------	---	---	------	--------------------------

Tabaquismo	Enfermedad adictiva crónica de tabaco que evoluciona con recaídas	Consumo de tabaco por la madre del recién nacido registrado en el expediente	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica
Diabetes Gestacional	Hiperglicemia detectada por primera vez durante el embarazo	Hiperglicemia detectada por primera vez durante el embarazo y consignada en el expediente clínico del recién nacido	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica
Diabetes pregestacional	Mujer previamente diagnosticada con diabetes mellitus al momento del embarazo	Mujer previamente diagnosticada con diabetes mellitus al momento del embarazo y cuyo diagnóstico se encuentra consignado en el expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica
Enfermedad hipertensiva del embarazo	Presencia de hipertensión inducida por el embarazo con tensión arterial diástolica mayor o igual a 90 mmHg y/o tensión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg	Presencia de diagnóstico de hipertensión inducida por el embarazo consignado en el expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica
Preeclampsia	Síndrome caracterizado por hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de gestación asociada a alteración visual, cefalea, dolor abdominal, náusea, vómito y edema	Diagnóstico a la madre de preeclampsia registrado en el expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica
Eclampsia	Ocurrencia de crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas en mujeres con preeclampsia que no son atribuidas a otras causas	Diagnóstico de eclampsia a la madre registrado en el expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica
Enfermedad autoinmune	Alteración causada por el sistema inmune que produce autoanticuerpos con lesión sistémica o local	Diagnóstico de enfermedad autoinmune en la madre y registrada en el expediente	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica
Ingesta de medicamentos	Conjunto de medicamentos ingeridos por la madre	Conjunto de medicamentos ingeridos por la madre durante el período de lactancia y registrados en el expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica

durante la lactancia	durante el período de lactancia			
Lactancia materna	Alimentación al recién nacido con leche humana	Registro en el expediente de alimentación con leche humana	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica
SRAM				
Identificación de la SRAM	Reconocimiento de los signos o síntomas de la SRAM por parte del personal sanitario	Reconocimiento de la SRAM por parte de investigador o por el registro en el expediente clínico conforme a acciones registradas en la hoja de enfermería o nota médica, palabras que sugieran la presencia de SRAM o presencia de signos, síntomas o alteraciones en los laboratorios clínicos asociadas a una SRAM	a. Expediente b. Investigador	Cualitativa Dicotómica
Clasificación de SRAM	Lista o relación ordenada de SRAM de acuerdo con las siguientes herramientas	Causalidad: LADRCART a) Poco probable: No hay SRAM ni síntomas preexistentes o que aparecieron tras la administración de un medicamento o se incrementó la dosis. b) Posible: Si aparecieron síntomas tras la aplicación de un medicamento o se incrementó la dosis, no hubo mejoría tras la suspensión del medicamento, disminución de la dosis, no se asoció con discapacidad a largo plazo o daño, o si existe una enfermedad subyacente no hay un mecanismo causal de la reacción adversa. c) Probable: cuando la reacción aparezca después de la administración del medicamento se incrementó la dosis ó Si el evento mejoró tras la suspensión o reducción de la dosis ó Si la reacción se asoció con una discapacidad a largo plazo o daño ó Se descarta la posibilidad si la reacción puede ser debida a	a) Poco probable b) Posible c) Probable d) Definitivo	Cualitativa Ordinal Escala tipo Likert

		<p>la enfermedad subyacente y si hay alguna evidencia que sostenga el mecanismo de la reacción adversa o Si el evento fue reportado previamente en la literatura y si hay antecedente de esta misma reacción con este medicamento en el paciente</p> <p>d) Definitivo cuando la reacción aparezca después de la administración del medicamento se incrementó la dosis ó Si el evento mejoró tras la suspensión o reducción de la dosis ó Si la reacción se asoció con una discapacidad a largo plazo o daño ó Se descarta la posibilidad si la reacción puede ser debida a la enfermedad subyacente y si hay alguna evidencia que sostenga el mecanismo de la reacción adversa ó Si el evento fue reportado previamente en la literatura y si hay antecedente de esta misma reacción con este medicamento en el paciente y si la prueba de reto es positiva</p> <p>GRAVEDAD NAESS</p> <p>a) Leve Asintomático o con síntomas leves y sólo amerita observación y no hay cambios en el comportamiento esperado para la edad gestacional y no hay cambios en el cuidado basal o monitoreo establecido con anterioridad</p> <p>b) Moderado Cambios mínimos en el comportamiento habitual para la edad y amerita cambios mínimos en su cuidado habitual o amerita cambio leve en su monitorización</p>	<p>NAESS</p> <p>a. Leve b. Moderado c. Grave d. Amenaza la vida e. Muerte</p>	<p>Cualitativa Categorica</p>
--	--	---	---	-----------------------------------

		<p>c) Grave: Presenta cambios importantes en la conducta habitual basal acorde al a edad gestacional, sin cambios que amenacen la vida en el estado fisiológico de base, requiere cambios importantes en su cuidado basal o monitorización.</p> <p>d) Amenaza la vida Se consideran aquellas que resultan en el cambio del proceso fisiológico habitual. Requieren cambios urgentes en el nivel de cuidado habitual</p> <p>e) Muerte: Relacionada a la reacción adversa</p> <p>PREVENCIÓN</p> <p>a) Prevenible sí;</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿El medicamento implicado en la SRAM es inapropiado? - Considerando la edad, peso o enfermedad del RNP ¿La dosis, la vía o la frecuencia de la ministración sin inapropiadas? - ¿La duración del tratamiento es inferior o superior a la establecida para la situación de la cual se trata? - ¿Se ha omitido la realización de controles clínicos necesarios para el seguimiento del tratamiento? - ¿El paciente ha presentado previamente una reacción alérgica o un efecto adverso similar con el medicamento con el medicamento o con otros con los que se presente reactividad cruzada o que tengan el mismo mecanismo de acción? 	<p>Prevención Shumock & Thorton modificada por Otero:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Prevenible b. No prevenible 	<p>Cualitativa Categorica Politomica</p>
--	--	---	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> - ¿La SRAM se produjo como consecuencia de algún tipo de interacción? - ¿Se determinaron las concentraciones séricas del medicamento potencialmente tóxico o valores anormales en otras pruebas de laboratorio utilizadas para controlar el tratamiento? - ¿Se ha prescindido del tratamiento preventivo necesario para evitar la aparición del efecto adverso, cumpliendo el paciente los criterios para prescribirlo? - ¿La SRAM se produjo por un incumplimiento errático de la prescripción? - ¿La SRAM se ha producido por un error en la ministración del medicamento? - ¿La SRAM se ha producido por otra que pueda ser considerada un error (definición por la herramienta NCC-MERP)? <p>DERIVACIÓN POR ERROR; NCC-MERP: si en el paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Se produjo realmente el error b) Alcanzó el error al paciente c) Ameritó algún tipo de intervención d) Ameritó monitorización e) Causo la hospitalización f) Prolongó la hospitalización del paciente g) Contribuyó el error a la muerte del paciente h) Sufrió daño el paciente i) Fue permanente <p>Y considerando lo siguiente para la prescripción del medicamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> b) Falta de justificación diagnóstica c) Falta de prescripción de medicamento d) FFT 	<p>NCC-MERP</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Error b. Error no daño c. Error daño d. Error muerte 	<p>Cualitativa Categoría Politémica</p>
--	--	--	---	---

MEDICAMENTO

Tipo de prescripción	<p>De acuerdo al marco regulatorio:</p> <p>Dentro de ficha técnica Situación en la cual el medicamento es usado intencionalmente para un propósito médico o indicación establecida en la información para prescribir autorizada para el producto y conforme a las GPC, Academia Americana de Pediatría, Guías del Centro Nacional de Excelencia o Micromedex Neofax vigentes y para el diagnóstico establecido</p> <p>Fuera de ficha técnica Situación en la cual el medicamento es usado intencionalmente para un propósito médico o indicación no establecida en la información para prescribir autorizada para el producto</p> <p>No valorable cuando el medicamento falta de justificación diagnóstica y/o la falta de prescripción de medicamento necesario y/o dosis.</p>	<p>Tipo de prescripción del medicamento registrado en el expediente conforme a el diagnóstico, dosis, edad, vía de administración, intervalo, monitorización, formulación, duración del tratamiento.</p>	<p>a. Dentro de ficha técnica b. Fuera de ficha técnica c. No valorable</p>	<p>Cualitativa Categorica</p>
Número total de prescripciones	<p>Suma de la cantidad de medicamentos prescritos durante la estancia hospitalaria</p>	<p>Suma de la cantidad de medicamentos prescritos durante la estancia hospitalaria del RNP en el servicio de neonatología</p>	<p>Número de medicamento/s por RNP</p>	<p>Cuantitativa Discreta</p>
Número total de prescripciones FFT	<p>Suma de la cantidad de medicamentos FFT prescritos durante la estancia hospitalaria</p>	<p>Suma de la cantidad de medicamentos prescritos durante la estancia hospitalaria del RNP en el servicio de neonatología</p>	<p>Número de medicamento/s FFT por RNP</p>	<p>Cuantitativa Discreta</p>
Número total de prescripciones DFT	<p>Suma de la cantidad de medicamentos DFT prescritos durante la estancia hospitalaria</p>	<p>Suma de la cantidad de medicamentos DFT prescritos durante la estancia</p>	<p>Número de medicamento/s DFT por RNP</p>	<p>Cuantitativa Discreta</p>

		hospitalaria del RNP en el servicio de neonatología		
Número total de prescripciones NV	Suma de la cantidad de NV medicamentos prescritos durante la estancia hospitalaria	Suma de la cantidad de medicamentos NV prescritos durante la estancia hospitalaria del RNP en el servicio de neonatología	Número de medicamento/s NV por RNP	Cuantitativa Discreta

Procedimiento

El estudio se realizó en el servicio de Neonatología del centro de referencia de tercer nivel de atención HIMFG.

El período de inclusión comprendió desde 1º de enero del 2018 hasta el 31 de diciembre del 2019, del cual se recolectaron todos los expedientes de los recién nacidos prematuros menores de 28 días con patología médica con una edad gestacional menor de 37 semanas ingresados al servicio de neonatología a través de la UCIN para dar seguimiento a los diagnósticos y prescripciones de los medicamentos registradas en el expediente clínico en cada una de las notas, indicaciones y hojas de enfermería hasta el egreso del paciente. Se eliminaron aquellos expedientes en los que no fue posible su localización, o aquellos que no contaron con las indicaciones, hojas de enfermería y laboratorios para realizar los cotejos correspondientes. También se eliminaron aquellos recién nacidos prematuros cuyo motivo de ingreso fuera patología quirúrgica o desarrollaron alguna patología quirúrgica mayor (cabeza, cuello, tórax o abdomen) que requirió intervención durante su estancia o más de 24 horas de estancia en UCIN.

Se realizó la reconstrucción histórica de los pacientes anotando los datos en una hoja de recolección realizada para dicho propósito (anexo III), la cual contiene los siguientes apartados:

1) Datos del recién nacido:

- i. Peso de nacimiento y egreso en Kg el cual fue clasificado conforme a las curvas INTERGROWTH-21, considerando peso bajo por aquel que se encuentre por debajo de puntaje z de -2 para la edad gestacional y postnatal
- ii. Edad gestacional al momento del nacimiento y al egreso

- iii. Talla en centímetros
- iv. Días de estancia intrahospitalaria
- v. Apgar al minuto 5
- vi. Silverman-Andersen al minuto 10
- vii. Si es producto gemelar
- viii. Diagnósticos registrados conforme a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y agrupados de acuerdo a esta clasificación
- ix. Tratamiento de la ictericia neonatal conforme a la necesidad de fototerapia o exanguinotransfusión
- x. Presencia de colestasis
- xi. Apoyo ventilatorio de los siguientes dispositivos:
 - ventilación mecánica (convencional y alta frecuencia)
 - presión continua de la vía aérea definido ya sea por puntas o mascarilla nasales y/o
 - cánula nasal de alto flujo definido como un sistema de ventilación no invasivo con flujos superiores a la demanda inspiratorio del paciente y/o
 - casco cefálico definida como esfera semitransparente con abertura mayor para la entrada de la cabeza, y 2 orificios para la entrada de la mezcla de gases y oxígeno
 - puntas nasales
 - Oxígeno indirecto además de la necesidad de O₂ suplementario a los 28 días.
- xii. Días de nutrición parenteral
- xiii. Estado al egreso, alta por mejoría o defunción consignada en el expediente

2) Datos maternos:

- a) Edad de la madre en años
- b) Presencia de lactancia materna
- c) Presencia de tabaquismo
- d) Alcoholismo y adicciones a sustancia psicoactivas
- e) Presencia de patología materna
- f) Ingesta de medicamentos
- g) Cada medicamento registrado se clasificó conforme a CAT, la secreción por leche humana y SRAM en el recién nacido, para realizar la búsqueda intencionada de algún signo o síntoma asociado.

3) Datos de medicamento:

- a) Se estimó el número total de prescripciones de medicamentos NV de acuerdo a la suma de medicamentos NV por tratamiento concluido del cual se careció de justificación diagnóstica o dosis consignada en el expediente.
- b) Se definió como medicamento FFT, como todo aquel medicamento, solución, suplemento o compuesto químico con uso médico registrado en el expediente clínico cuya indicación difiera de lo indicado en la Guía de Práctica Clínica (GPC) y el medicamento sea utilizado para un uso médico no establecido en el inserto y/o alguno de los siguientes criterios:
 - No indicado para la edad
 - Cambio en la dosis
 - Cambio en la formulación
 - Duración del tratamiento

- Indicación diferente a la recomendada
- Cambio en el intervalo
- Cambio en la vía de administración

En caso de que no se encontrará en la GPC, se buscó en el prontuario neonatal vigente en ese momento (Micromedex NeoFax 2018 o 2019), si este se encontrará en las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/guidance/population-groups/infants-and-neonates>) y/o de la Academia Americana de Pediatría, en los dos últimos casos se clasificó como un medicamento sin licencia.

- ii. El medicamento DFT se consideró como todo aquel medicamento, suplemento, solución o compuesto químico con un propósito médico registrado en el expediente clínico cuya indicación se encontró en la información para prescribir o la GPC o Micromedex NeoFax del año correspondiente.
- iii. Para cada uno de los medicamentos se anotaron la fecha de inicio de tratamiento y su finalización, con el objetivo de obtener el total de días y duración de la terapia, los cuales se compararán con los establecidos por la GPC, estimando:
 - el número total de prescripciones de medicamentos de acuerdo a la suma de medicamentos por tratamiento concluido para un diagnóstico determinado consignado en el expediente clínico.
 - el número total de prescripciones de medicamentos FFT de acuerdo a la suma de medicamentos FFT por tratamiento concluido para un diagnóstico determinado consignado en el expediente clínico.

- el número total de prescripciones de medicamentos DFT de acuerdo a la suma de medicamentos por tratamiento DFT concluido para un diagnóstico determinado consignado en el expediente clínico.
- c) Todos los medicamentos se clasificarán en acuerdo al grupo terapéutico conforme a la CAT.
- 4) SRAM: Para cada uno de los medicamentos se buscó **de forma intencionada** en el expediente clínico a través de:
- i. Suceso médico indeseable tras la aplicación de un medicamento indicado en el recién nacido prematuro detectado durante la revisión del expediente y/o
 - ii. Palabras clave en el expediente: acorde a la metodología usada por Morales et. al.: ***“debido a fármacos, relacionado con fármacos, como diagnóstico del paciente, asociado con la administración de fármacos, diagnósticos del paciente,”*** (Morales, et. al. 2010). También se buscaron **acciones como: *si el médico retiró el medicamento sospechoso y si se administró algún medicamento para tratar la reacción adversa*** y/o
 - iii. Se buscaron signos y síntomas clínicos agrupados conforme a la clasificación MedDRA de órganos y sistemas:
 - Trastornos de la sangre y del sistema linfático
 - Trastornos cardíacos
 - Trastornos congénitos, familiares y genéticos
 - Trastornos del oído y laberinto
 - Trastornos endocrinos
 - Trastornos oculares

- Trastornos gastrointestinales
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración
- Trastornos hepatobiliares
- Trastornos del sistema inmunológico
- Infecciones e infestaciones
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
- Exploraciones complementarias
- Trastornos del metabolismo y la nutrición
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas
- Trastornos del sistema nervioso
- Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales
- Trastornos psiquiátricos
- Trastornos renales y urinarios
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Circunstancias sociales
- Procedimientos médicos y quirúrgicos
- Trastornos vasculares

iv. La presencia de la SRAM se clasificó de acuerdo con (anexo I):

- a) **Por su causalidad:** a través de la herramienta LADRCAT
- b) **Por gravedad** a través de la herramienta INC-NAESS

- c) **Por prevención** por medio de la herramienta de Shumock y Thorton adaptada por Otero, et. al.
- d) **Por derivación del error** a través de la herramienta de NCC-MERP, se evaluará la prescripción del medicamento.

La investigadora participó en cada una de las partes del proceso y en la evaluación médica desde el punto de vista neonatológico de la SRAM. Se contó con la asesoría técnica por una experta en farmacovigilancia, una experta metodológica y una neonatóloga adscrita al servicio de Neonatología para la estandarización del proceso de evaluación de las SRAM en cada uno de sus componentes y clasificaciones.

Se realizó un estudio piloto para ver la conservación de la información en 7 expedientes clínicos del año 2019, dónde se observó que, a excepción del antecedente de ingesta de medicamentos durante el periodo de lactancia, estuvieron consignados el resto de las variables de estudio. De los 7 expedientes se encontraron un total de 84 medicamentos, 4 eran FFT y 19 medicamentos no pudieron ser valorados ya que se encontraban en la hoja de registro de enfermería y/o no se contó con la justificación en la nota médica y/o no se tuvo la dosis en las indicaciones. Por lo que la definición de no valorables, se agregó en la hoja de recolección de datos conservando el resto de las valoraciones previamente establecidas.

El proceso de estandarización constó en la evaluación, identificación de la SRAM y la clasificación del tipo de prescripción del medicamento por parte del médico especialista en neonatología, a continuación, se realizó la evaluación conjunta de la detección de la SRAM por la parte de los miembros para verificar el acuerdo de la detección adecuada. En caso de discrepancia, se recurrió a un tercer observador para llegar a un consenso entre los miembros. Posteriormente se evaluó la concordancia intraobservador e interobservadores considerándola

adecuada si la fuerza de la concordancia era aceptable si el valor se encontraba por encima de 0.61.

Se procedió a realizar la concordancia intraobservador de la neonatóloga encargada de la recolección y evaluación de los datos tomando en consideración un solo observador para las medidas cualitativas, tomadas en 2 ocasiones de 7 expedientes con una diferencia de 2 semanas en la primera y segunda recolección de datos, con un evaluador único se obtuvo un acuerdo muy bueno con Kappa 0.975, un error estándar de 0.008 y un valor de p menor 0.008. Para las variables cuantitativas, bajo las mismas condiciones, se realizó un coeficiente de correlación interclase con valor de 1, un intervalo de confianza al 95% de 1 y un valor de p menor de 0.001, considerado como excelente.

Finalmente se procedió la concordancia de las evaluaciones entre interobservadores, realizando la evaluación de 24 medicamentos de los cuáles se obtuvo un total de 54 observaciones, sin pérdida de datos para las variables cualitativas, se obtuvo una Kappa de 0.9, un error estándar de 0.3 y un valor de p <0.001. En el caso de las variables cuantitativas de las 9 variables evaluadas, un dato, tanto para el observador 1 y el 2, no estuvo disponible. Se obtuvo un coeficiente de correlación interclase de 1, un intervalo de confianza al 95% de 1 y un valor de p menor de 0.001, considerado como excelente.

Se consideró que el proceso de recolección y clasificación de los datos estaba adecuadamente estandarizado continuando con la recolección de los datos. De forma permanente se mantuvo comunicación con los asesores para la consulta de dudas y consenso sobre la SRAM.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tras la recolección de los datos se condensaron en una hoja de cálculo en Excel 365 personal.

En el análisis de datos se utilizará el programa estadístico STATA 17.

La incidencia de la SRAM se estimó como el número total de RNP con patología médica que desarrollaran al menos 1 SRAM sobre el número total de RNP con patología médica y prescripción de medicamentos egresados del servicio de neonatología multiplicado por 100 tanto para el año 2018 como para el año 2019 y en su conjunto. De forma específica, se estimó la incidencia de SRAM asociadas a medicamentos FFT como el número total de RNP con patología médica que desarrollaran al menos 1 SRAM asociada a FFT sobre el número total de RNP con patología médica y medicamentos FFT egresados del servicio de neonatología multiplicado por 100 durante el período de estudio. La incidencia de SRAM asociada a DFT se estimó como el número total de RNP con patología médica que desarrollaran al menos 1 SRAM asociada a medicamento DFT sobre el número de RNP con patología médica y medicamentos DFT egresados del servicio de neonatología multiplicado por 100 durante el período de estudio y, por último, se estimó la incidencia de SRAM asociadas a medicamentos NV como el número total de RNP con patología médica que desarrollaran al menos 1 SRAM asociada a medicamentos NV sobre el número total de RNP con patología médica y medicamentos NV egresados del servicio de neonatología multiplicado por 100 durante el período de estudio. Para cada una de las incidencias se calcularon los intervalos de confianza al 95%.

Para el resto de las variables, se realizó un análisis descriptivo de los datos a través de la realización de gráficas y tablas con las medidas de tendencia central y dispersión, acorde a la distribución de los datos. Para las variables cuantitativas continuas con distribución normal se

presentarán los datos como medias y desviación estándar y para las variables con distribución no normal, mediana y rango intercuartil. En el caso de las variables cualitativas se reportó a través de frecuencias y porcentajes.

Para las medidas de asociación, se estimó el riesgo relativo para presentar una SRAM tanto para las prescripciones FFT y DFT. Para estimarla diferencia de proporciones entre la presencia de SRAM y las variables cualitativas se realizó Chi^2 , en el caso de que los valores esperados fueran menores de 10 se realizó una prueba exacta de Fisher. Se estimó el riesgo de la presencia de SRAM y las variables cuantitativas a través de regresión logística binomial. Se consideró como significativo si el valor de p fue menor de 0.05.

RECURSOS DISPONIBLES

Recursos humanos

Se contó con el apoyo de una médica adscrita al servicio de Neonatología y de la Unidad de Epidemiología Clínica del HIMFG conformada por un equipo multidisciplinario capacitado para la realización de las evaluaciones de farmacovigilancia y metodología.

Recursos materiales

La unidad hospitalaria tiene a resguardo y disposición los expedientes clínicos de la población de interés. La Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica cuenta con una sala para la captura y procesamiento de los datos. Se tuvo a disposición material de papelería básico (impresora, tinta, hojas, bolígrafos, y lapiceros), la hoja de recolección de datos que incluye todas las variables de interés, una computadora portátil con programa Office 360 y STATA 17 para el análisis de los datos y acceso a internet.

Recursos financieros

No se contó con financiamiento o patrocinio para la realización del presente estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización del estudio fue aprobada por el Comité de Ética del HIMFG con el número de folio HIM-2021-014 (Anexo IV). Debido a que los datos fueron extraídos del expediente clínico de paciente generado por la unidad hospitalaria y que el estudio fue observacional sin intervención, se protegieron los datos personales de los pacientes y de los terceros involucrados. Por lo tanto, en la recolección de datos respetó esta confidencialidad conforme a la Ley de Protección de Datos Personales asignando un número consecutivo al momento del

análisis de los datos y se realizó una estricta observación conforme a la Declaración de Helsinki, Fortaleza Brasil, 2014. Debido a que las SRAM se consideran de interés para el proceso de calidad de las instituciones de salud, los hallazgos fueron comunicados al Centro Institucional de Farmacovigilancia del HIM y este será el responsable de notificar a la autoridad regulatoria como ha sido establecido por la institución.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Se considera un estudio observacional y sin intervención en paciente, se atendieron las metas internacionales de salud cuando fue necesario ingresar a la unidad hospitalaria en las que se incluyeron el lavado de manos y la normativa de aislamiento respiratorio aéreo y por gotas que se indique en la unidad dónde se resguardó el expediente clínico para la protección del personal como del personal investigador. Por lo tanto, se consideró una investigación sin riesgo.

RESULTADOS

De 662 RN ingresados al servicio de neonatología del 1º de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2019, 112 expedientes pertenecieron a RNP. Se eliminaron 55, de éstos, 23 tuvieron una cirugía mayor dentro de los diagnósticos, 25 eran RNT con peso bajo, 4 tuvieron una edad gestacional igual o mayor de 37 semanas al momento del ingreso y 3 ingresaron a la terapia intermedia. De los 57 expedientes con patología médica se excluyeron 9 por falta de información y 48 expedientes restantes reunieron los criterios de selección. (Fig. 5). Se encontraron 15 SRAM en 11 RNP y se prescribieron en total 590 medicamentos.

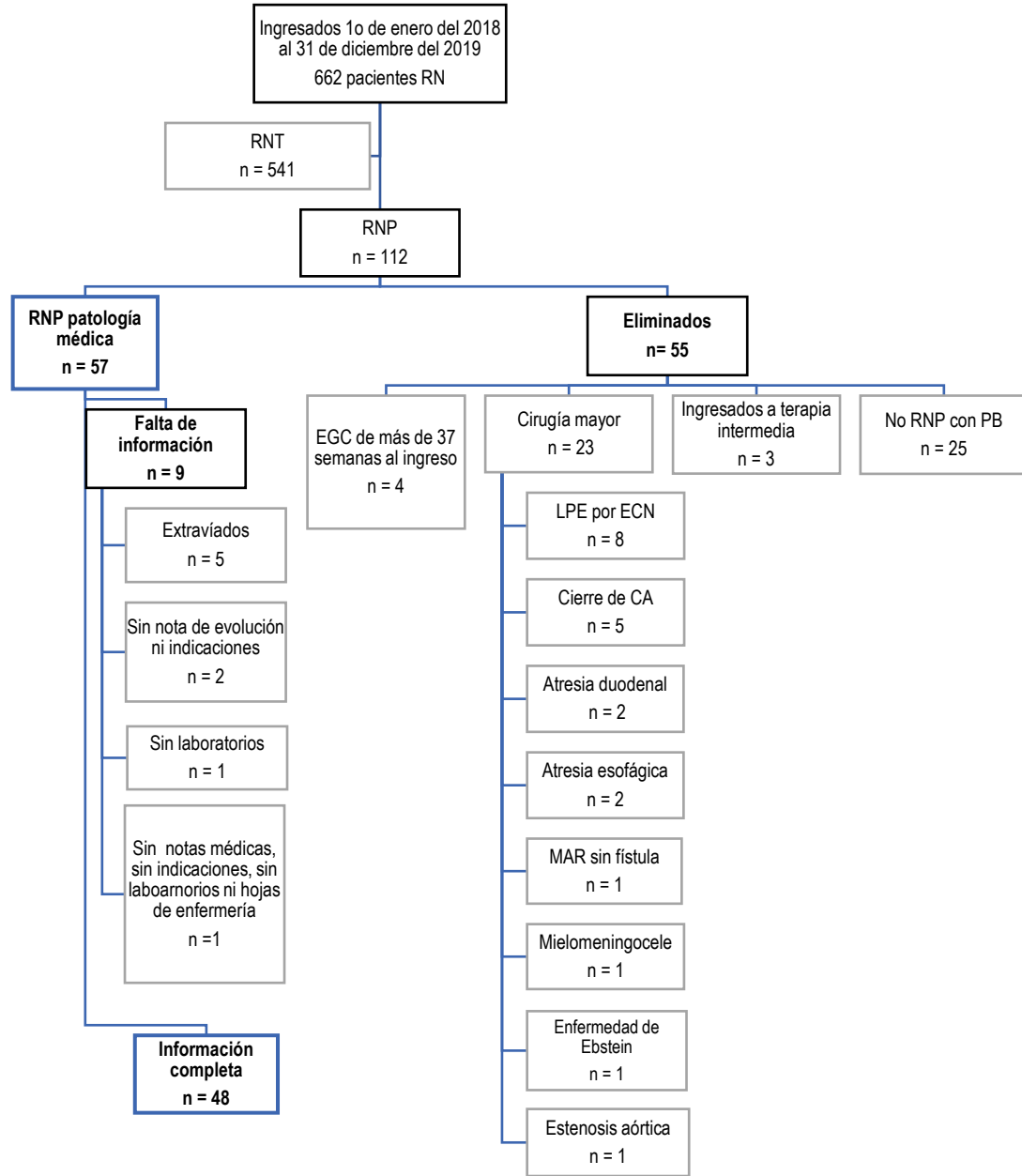


Fig. 5 Diagrama de flujo de la selección de expedientes de RNP con prescripción de medicamentos

RNT, recién nacido de término
 RNP, recién nacido pretérmino
 EGC, edad gestacional corregida
 PB, peso bajo
 LPE, laparotomía exploradora
 ECN, enterocolitis necrotizante
 CA, conducto arterioso
 MAR, malformación anorrectal

Características generales de los pacientes.

En la tabla 4 se presentan las características generales de los RNP a su ingreso a la UCIN. De los 48 RNP, 32 fueron del sexo masculino (66.7%), 7 fueron gemelos (14.6%), su edad gestacional promedio fue de 29.6 (DS \pm 2.7) semanas de gestación. Se encontró el registro del peso al nacimiento en 45 expedientes, de los cuales tuvieron un promedio de 1.2 (\pm 0.4) Kg, por lo que no se pudo clasificar el peso en 3 casos y de los 45 restantes 6 (12.5%) tuvieron peso bajo. Tampoco se registró la talla al nacimiento en 3 expedientes, el promedio de este dato para los 45 restantes fue de 38 (RIQ 33-41) cm. La mediana del Apgar al minuto 5 fue de 8 (IQR 7-9), 12 RNP tuvieron una dificultad respiratoria moderada al ingreso (25%), 28 (58.3%) de ellos estuvieron intubados al minuto 10 por lo que no contaron con este puntaje y en 3 (6.3%) expedientes no se registró el dato.

Tabla 4 Características generales de los recién nacidos prematuros ingresados en la UCIN (N=48)

		Total
Sexo n (%)		
	Masculino	32 (66.7)
Producto gemelar n (%)		7 (14.6)
Semanas de gestación		29.6 \pm 2.7
Peso (kg)		1.21 (0.88-1.52)
2 n. d. [£]		
Peso bajo al nacimiento		6 (12.5)
	n. d.	3 (4.2)
Talla (cm)		38 (33-41)
3 n. d. [£]		
Apgar al minuto 5		8 (7-9)
Dificultad respiratoria SA min 10, n (%)		
	Leve	4 (8.3)
	Moderado	12 (25.0)
	Grave	1 (2.1)
	No valorable por intubación	28 (58.3)
	n. d. [£]	3 (6.3)

n (%)

promedio \pm DS

mediana (RIQ)

* SA min 10, Silverman -Andersen evaluada al minuto 10

[£] n. d., dato no disponible

De acuerdo a las características de ingreso y la presencia de SRAM, en la tabla 5 se puede observar que el sexo masculino continúa siendo el más frecuente en 7 casos (63.6%), el ser producto gemelar en 2 (18.2%), la edad gestacional promedio al ingreso fue de 29.3 (DS±3) semanas de gestación, la mediana de peso fue de 1 (RIQ 0.9-1.5) Kg con 2 datos no disponibles, el peso bajo se presentó en 2 (18.2%). La mediana de la talla fue 35 (RIQ 32.5-41.5) cm, el Apgar al minuto 5 tuvo una mediana de 8 (RIQ 8-10) y la dificultad respiratoria registrada al minuto 10 evaluada por Silverman-Andersen no se evaluó en 9 (81.8%) de los RNP con SRAM debido a que se encontraban intubados al momento de la evaluación, en los 2 casos restantes (18.2%) tuvo dificultad respiratoria moderada y se tuvieron 3 datos no disponibles.

Tabla 5 **Características generales de los recién nacidos prematuros ingresados en la UCIN conforme a la presencia de SRAM (N=48)**

	Presente (n= 11)	Ausente (n= 37)
Sexo		
Masculino	7 (63.6)	25 (66.7)
Producto gemelar	2 (18.2)	5 (13.5)
Edad gestacional (semanas)	29.3 ±3	30.1 ±2.7
Peso (Kg)	1.0 (0.9-1.5)	1.3 (0.9-1.6)
2 n. d. [£]		
Peso bajo al nacimiento		
Si	2 (18.2)	4 (10.4)
No	9 (81.8)	31 (83.4)
2 n. d. [£]	0 (0)	2 (5.4)
Talla (cm)	35.0 (32.5-41.5)	38.0 (34-40.8)
3 n. d. [£]		
Apgar al minuto 5	8 (8-10)	8 (7-9)
Dificultad respiratoria SA al min 10*		
Leve	0 (0)	4 (11.4)
Moderado	2 (18.2)	10 (29.4)
Grave	0 (0)	1 (2.9)
No valorable por intubación	9 (81.8)	19 (55.9)
3 n. d. [£]		

n (%)

promedio ±DS

mediana (RIQ)

* SA al min 10, Silverman -Andersen evaluada al minuto 10

[£] n. d., dato no disponible

Al egreso, los RNP tuvieron una edad gestacional de 37 (DS± 4.2) semanas, la mediana de peso fue de 2.2 (RIQ 2.2-2.3) Kg, 16 RNP (33.3%) tuvieron peso bajo y la mediana talla fue de 44 (RIQ 41-46) cm. La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 45 (RIQ 22.3-64.5). En 31 RNP (64.6 %) usaron todas las modalidades de ventilación mecánica convencionales y en 30 (62.5%) RNP necesitó oxígeno suplementario a los 28 días. En 32 (66.7%) RNP necesitaron de fototerapia, la colestasis estuvo presente en 3 (6.3%) y ningún paciente cursó con hiperbilirrubinemia prolongada. La mediana de días de nutrición parenteral fue de 5 (RIQ 2-8). Los RNP que presentaron SRAM fueron 11 (22.9%), de los cuales, 4 experimentaron 2 SRAM. A 38 (79.2%) RNP tuvieron medicamento FFT, en 40 (83.3%) casos tuvieron medicamentos no valorables (NV) y a todos se les prescribió medicamentos DFT. La mediana del número de medicamentos prescritos fue de 11 (RIQ 8-14.5), para los medicamentos FFT la mediana fue de 2 (RIQ 1-4) y la mediana de los medicamentos NV fue de 2 (RIQ 2-4) y para los medicamentos DFT la mediana fue de 5 (RIQ de 3 a 10). Finalmente, 16 RNP (33.3 %) fallecieron (Tabla 6).

Tabla 6

**Características generales de los recién nacidos prematuros al egreso
(N=48)**

Semanas de gestación		37.0 ± 4.2
Peso (kg)		2.2 (2.2-2.3)
Peso al egreso clasificado		
	Normal	31 (64.6)
	Bajo	16 (33.3)
	Alto	1 (2.1)
Talla		44 (41-46)
DEH[£]		45 (22.3-64.5)
Apoyo ventilatorio		
	Todas las modalidades convencionales*	31 (64.6)
	VM** (incluyendo VAF***)	14 (29.2)
	CPAP [□] o PNAF [∞]	1 (2.1)
	CPAP [□] o PNAF [∞] y CC [≈]	2 (4.2)
Necesidad de oxígeno a los 28 días		30 (62.5)
Tratamiento de la ictericia neonatal		
	Ninguno	13 (27.1)
	Fototerapia	32 (66.7)
	Exanguinotransfusión	3 (6.3)
Ictericia neonatal prolongada		0 (0)
Presencia de colestasis		3 (6.3)
INP^β		0 (0)
Días de NP^{££}		5 (2-8)
Presencia de SRAM^{£££}		11 (22.9)
Tipo de prescripción		
	FFT	38 (79.2)
	NV	40 (83.3)
	DFT	48 (100)
Número de prescripciones		
	Total	11 (8-14.5)
	FFT	2 (1-4)
	NV	2 (2-4)
	DFT	5 (3-10)
Estado al egreso		
	Defunción	16 (33.3)

n (%)

promedio ±DS

mediana (RIQ)

£ DE días de estancia hospitalaria

* Todas las modalidades convencionales de apoyo ventilatorio incluyen: **ventilación mecánica asistida *** (VM), [□] presión continua de vía aérea (CPAP), [∞] puntas nasales de alto flujo (PNAF), puntas nasales, [≈] oxígeno en casco cefálico (CC) y oxígeno indirecto

VAF, ventilación de alta frecuencia

β INP, ictericia neonatal prolongada

££ NP nutrición parenteral

£££ SRAM sospecha de reacción adversa

Considerando la presencia de SRAM al egreso de los RNP se observó que la edad gestacional promedio fue de 37.1 (DS \pm 4.4 semanas corregidas), la mediana de peso fue de 2.2 (RIQ 1.9-2.4) Kg, el peso bajo se registró en 3 RNP (27.3%) y la mediana de la talla fue 43 cm (RIQ 41-45). La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 50 (RIQ 43-66.5), en 7 casos (63.6%) ameritaron todas las modalidades de ventilación convencional, en 10 RNP (90.9%) ameritó oxígeno suplementario a los 28 días de vida, 7 RNP (63.6%) requirieron fototerapia, un RNP presentó colestasis (9.3%), ninguno cursó con hiperbilirrubinemia prolongada, en 2 casos (18.2%) se presentó lesión renal aguda, la mediana de días de nutrición parenteral fue de 5 (RIQ 3.5-9.5 días) y 2 (20%) fallecieron. Sobre el tipo de medicamentos, se observa que, en presencia de SRAM, el 100% de los RNP se les prescribieron medicamentos FFT y DFT, mientras que el 90.9% se les prescribieron medicamentos no valorables. La mediana del número de prescripciones fue de 12 (RIQ 11-18) medicamentos. Las prescripciones DFT fueron las más frecuentes con una mediana de 6 con un RIQ (4.5-9.5) medicamentos, mientras que las FFT fueron las segundas más frecuentes con una mediana de 4 medicamentos con un (RIQ 3-5.5) (ver tabla 7).

Tabla 7 Características generales de los recién nacidos prematuros al egreso conforme a la presencia de SRAM

		(N=48)	
		Presente (n= 11)	Ausente (n= 37)
Edad gestacional corregida (semanas)		37.1 ± 4.4	37.0 ± 4.4
Peso (Kg)		2.2 (1.9-2.4)	2.2(1.9-2.3)
Peso al egreso clasificado			
	Normal	8 (72.7)	23 (62.2)
	Bajo	3 (27.3)	13 (35.1)
	Alto	0 (0)	1 (2.7)
Talla (cm)		43.0 (41.0-45.0)	44.0 (42.0-46.0)
DEH		50 (43.0-66.5)	40 (15.0-61.0)
Apoyo ventilatorio			
	Ventilación mecánica	3 (29.7)	11 (27.3)
	Puntas nasales de alto flujo o CPAP	1 (9.1)	0 (0)
	Todas las modalidades*	7 (63.6)	24 (64.9)
	CPAP o puntas nasales de alto flujo y casco cefálico	0 0	2 (5.4)
Necesidad de oxígeno a los 28 días		10 (90.9)	35 (64.6)
Tratamiento de la ictericia neonatal			
	Ninguno	2 (18.2)	11 (29.7)
	Fototerapia	7 (63.6)	25 (67.6)
	Exanguinotransfusión	2 (18.2)	1 (2.7)
Presencia de colestasis		1 (9.1)	2 (5.4)
INP^β		0 (0)	0 (0)
Lesión renal aguda		2 (18.2)	7 (18.9)
Días de nutrición parenteral		5 (3.5, 9.5)	4 (2, 7)
Estado al egreso			
	Defunción	2 (20)	14 (36.8)
Tipo de prescripción^{£££}			
	FFT	11 (100)	27 (100)
	NV	10 (90.9)	30 (81.1)
	DFT	11 (100)	37 (100)
Número de prescripciones^{£££}			
	Total	12 (11-18)	10 (8-14)
	FFT	4 (3-5.5)	1 (0-3)
	NV	2 (2-5)	2 (1-4)
	DFT	6 (4.5-9.5)	5 (3-10)

n (%)

promedio ±DS

mediana (RIQ)

£ DE días de estancia hospitalaria

* Todas las modalidades de apoyo ventilatorio incluyen: **ventilación mecánica asistida *** (VM), ventilación de alta frecuencia (AF),

^α presión continua de vía aérea (CPAP), [∞] puntas nasales de alto flujo (PNAF), puntas nasales, [≈] oxígeno en casco cefálico (CC) y oxígeno indirecto

^β INP, ictericia neonatal prolongada

^{££} NP nutrición parenteral

^{£££} SRAM sospecha de reacción adversa

^{£££} La suma de los parciales no da 100% debido a que los tipos de prescripción pudieron coexistir conjuntamente en cada RNP

En los 48 RNP, se encontraron 386 enfermedades que, agrupados por la CIE 10, las enfermedades respiratorias fueron las más frecuentes con un 25.4%, seguidas de las enfermedades infecciosas con un 18.1% y las enfermedades hematológicas con un 17.4%, que se pueden ver con detalle en la tabla 8.

Tabla 8

Diagnósticos del RNP por CIE 10
(N=386)

Clasificación	n (%)	Enfermedad	Clasificación	n (%)	Enfermedad
Enfermedades respiratorias	98 (25.4)	Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido	Enfermedades cardíacas	50 (13)	Persistencia del conducto arterioso
		Displasia broncopulmonar			Asfisia perinatal
		Apnea del prematuro			Paro cardíaco con reanimación exitosa
		Hemorragia pulmonar			Persistencia de circulación fetal
		Atelectasia			Choque hipovolémico
		Insuficiencia respiratoria de origen central			Foramen oval permeable
		Apnea central			Derrame pericárdico
		Apnea secundaria			
		Neumomediastino			
		Neumotórax			
		Derrame pleural			
		Atelectasia			
		Enfermedades infecciosas			70 (18.1)
Sepsis por K. pneumoniae	Hiponatremia				
Sepsis por S. epididymidis	Hipocalcemia				
Sepsis asociada a cuidados de la salud	Hiperkalemia				
Neumonía congénita	Hiperglicemia				
Neumonía por Chlamydia	Hipernatremia				
Neumonía asociada a cuidados de la salud	Hiperlipidemia				
Conjuntivitis bacteriana	Acidosis metabólica				
Infección por rinovirus-bocavirus	Enfermedad metabólica ósea				
	Desnutrición calórico proteica				
	Desnutrición crónica grave				
Enfermedades hematológicas y hemorrágicas	67 (17.4)	Anemia del prematuro			
		Ictericia neonatal			
		Policitemia			
		Plaquetopenia			
		Kernicterus			
		Hemorragia intraventricular			
n (%)					

Al observar los diagnósticos conforme a la presencia de SRAM, las enfermedades respiratorias estuvieron presentes en el 63.6% de los RNP y el porcentaje restante lo ocupan las enfermedades cardíacas, infecciosas, hematológicas y hemorrágicas y, los signos y síntomas generales.

Tabla 9

Diagnósticos por clasificación CIE 10* de los recién nacidos prematuros al egreso conforme a la presencia de SRAM** (N=386)

Clasificación CIE 10*	Presente n (%)	Ausente n (%)
Enfermedades respiratorias	7 (63.6)	91 (24.3)
Enfermedades cardíacas	1 (9.1)	49 (13.1)
Enfermedades infecciosas	1 (9.1)	69 (18.4)
Enfermedades hematológicas y hemorrágicas	1 (9.1)	66 (17.6)
Signos y síntomas generales	1 (9.1)	4 (1.1)
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	0 (0)	42 (11.2)
Traumatismo del parto	0 (0)	10 (2.6)
Enfermedades del sistema digestivo	0 (0)	9 (2.4)
Enfermedades renales	0 (0)	9 (2.3)
Otras alteraciones originadas en el período perinatal	0 (0)	8 (2.1)
Enfermedades de los ojos y anexos	0 (0)	5 (1.3)
Malformaciones congénitas	0 (0)	4 (1.1)
Trastornos de la talla y crecimiento	0 (0)	4 (1.1)
Sistema tegumentario	0 (0)	3 (0.8)
Neoplasias	0 (0)	1 (0.3)

*CIE 10, Clasificación Internacional de Enfermedades 10
 ** SRAM, sospecha de reacción adversa a medicamento

Sobre las características maternas que se observan en la tabla 10, la edad promedio fue de 27.5 (DS±7.8) años, 10 (20.8%) madres tuvieron preeclampsia, en un caso (2.1%) se documentó tabaquismo en tanto que el alcoholismo y la adicción a sustancias psicoactivas estuvo presente en 4 (8.3%) madres. Por último, 40 madres ofrecieron alimentación mixta (83.3%). En ningún caso se pudo documentar la ingesta de medicamentos por parte de la madre.

Tabla 10 Características maternas conforme a la presencia de SRAM (N=48)

	Total
Edad (años)	27.5 ± 7.8
Patología materna*	
Sana	30 (62.5)
Preeclampsia	10 (20.8)
Diabetes gestacional	4 (8.3)
Otros	4 (8.4)
Tabaquismo	
Ausente	46 (95.8)
Presente	1 (2.1)
No disponible	1 (2.1)
Alcoholismo y adicción a sustancias psicoactivas	4 (8.3)
Lactancia materna	
Exclusiva	2 (4.2)
Mixta	40 (83.3)
No recibieron alimentación	6 (12.5)
Ingesta de medicamentos	48 n. d.*

n (%)

promedio ±DS

* n. d., dato no disponible

En presencia de SRAM, el promedio de edad materna fue de 24.5 (DS ±7.3) años, los trastornos hipertensivos estuvieron presentes en 2 (18.2%) mientras que la diabetes gestacional y otras patologías se presentaron en un solo caso (9.2%) para cada una de estas categorías. Ninguna de ellas fumaba ni consumía alcohol o sustancias psicoactivas. La lactancia mixta estuvo presente en los 11 los casos con SRAM (100%). En ningún caso se logró documentar la ingesta de medicamentos en el período perinatal (Tabla 11).

Tabla 11 **Características sociodemográficas maternas conforme a la presencia de SRAM (N=48)**

		Presente (n= 11)	Ausente (n= 37)
Edad (años)		24.5 (± 7.3)	28.4 (± 7.7)
Enfermedad materna			
	Sana	7 (63.6)	23 (62.2)
	Trastornos hipertensivos	2 (18.2)	8 (21.6)
	Diabetes gestacional	1 (9.1))	3 (8.1)
	Otros	1 (9.1)	3 (8.1)
Tabaquismo			
	Ausente	11 (100)	35 (94.6)
	Presente	0 (0)	1 (2.7)
	Dato no disponible	0 (0)	1 (2.7)
Adicción de sustancias psicoactivas		0 (0)	4 (10.8)
Lactancia materna			
	Exclusiva	0 (0)	2 (5.4)
	Mixta	11 (100)	29 (78.4)
	Ninguna	0 (0)	6 (16.2)
n (%) promedio ±DS * n. d. dato no disponible			

Características de los medicamentos

De los 590 medicamentos que se prescribieron a los RNP, que se pueden ver en la tabla 12, la tropicamida/fenilefrina, el sulfato ferroso y la cafeína fueron prescritos en un 10.2%, 8.8 % y 8.6% respectivamente. Conforme al tipo de prescripción el 23.4% fueron FFT y 21.5% no valorables.

Tabla 12

**Medicamentos prescritos a los RNP durante la estancia hospitalaria
(N=590)**

Medicamentos			
	n (%)		n (%)
Tropicamida/fenilefrina	60 (10.2)	Vancomicina	3 (0.5)
Sulfato ferroso	52 (8.8)	Eritropoyetina	2 (0.3)
Cafeína	51 (8.6)	Fentanilo	2 (0.3)
Amikacina	48 (8.1)	Hidrocloruro de cloruro de hidrocortisona	2 (0.3)
Furosemida	32 (5.4)	Piperacilina/tazobactam	2 (0.3)
Cafeína	28 (9.6)	Amlododipino	1 (0.2)
Paracetamol	28 (9.6)	Anfotericina B	1 (0.2)
Amikacina	22 (7.7)	Anfotericina B liposomal	1 (0.2)
Adrenalina	20 (3.4)	Atropina	1 (0.2)
Cefepime	19 (3.2)	Budesonide	1 (0.2)
Insulina humana de acción rápida	12 (2)	Cefalexina	1 (0.2)
Beractant	12 (2)	Cefalotina	1 (0.2)
Claritomicina	9.5 (1.5)	Cloranfenicol oftálmico	1 (0.2)
Midazolam	9.5 (1.5)	Dexpantenol al 5%	1 (0.2)
Dobutamina	6 (1.0)	Dexametasona/ tobramicina	1 (0.2)
Tobramicina	6 (1.0)	Dextrosa al 5%	1 (0.2)
Espironolactona	5 (0.8)	Domperidona	1 (0.2)
Norepinefrina	5 (0.8)	Eritromicina	1 (0.2)
Omeprazol	5 (0.8)	Fenitoína	1 (0.2)
Cisaprida	4 (0.7)	Fluconazol	1 (0.2)
Meropenem	4 (0.7)	Hidralazina	1 (0.2)
Milrrinona	4 (0.7)	Ibuprofeno	1 (0.2)
Morfina	4 (0.7)	Levotiroxina	1 (0.2)
Hidroclorotiazida	3 (0.5)	Prednisona	1 (0.2)
Salbutamol	3 (0.5)	Prednisolona	1 (0.2)
Tramadol	3 (0.5)	Sucralfato	1 (0.2)
Soluciones y electrolitos			
Gluconato de calcio	27 (4.6)		
Bicarbonato de sodio	11 (1.9)		
Cloruro de sodio 17.7%	2 (0.3)		
Dextrosa al 5%	1 (0.2)		
Cloruro de potasio	1 (0.2)		
Suplementos			
Sulfato ferroso	52 (8.8)		
Vitaminas ACD	44 (7.5)		
Vitamina K	8 (1.4)		
Multivitamínicos	1 (0.2)		
Vitamina D	1 (0.2)		
Vitamina E	1 (0.2)		
Otros			
Cloruro de sodio (sal de mesa)	4 (0.7)		

En total, 15 medicamentos se asociaron a SRAM, sólo 2 (13.3%) medicamentos FFT estuvieron presentes en la SRAM y los 13 restantes fueron en medicamentos DFT. Ninguno en los medicamentos NV se asoció a SRAM. En la evaluación del error de medicación con la herramienta NCCMERP, en los 15 medicamentos hubo error y daño, representando el 100% en los cuales estuvo presente la SRAM. Al agruparlos por la CAT el 23.4% pertenecieron a los medicamentos antiinfecciosos, seguidos por los relacionados al sistema nervioso con 15.9% y en tercer lugar los relacionados al sistema cardiovascular con el 14.4%. En presencia de SRAM son los medicamentos relacionados al sistema nervioso ocuparon el primer lugar con 53.3%, seguidos por los relacionados al sistema cardiovascular con 26.7% y con un 6.7% los grupos relacionados con los antiinfecciosos, órganos de los sentidos y sangre y órganos hematopoyéticos. El medicamento más frecuentemente prescrito fue el sulfato ferroso en el 8.8% seguido por la cafeína 8.6% y en tercer lugar la amikacina con un 8.1%. Desde el punto de vista de la SRAM, la cafeína estuvo presente en la SRAM en el 60% de los casos, seguida de la dobutamina con un 13.3% y la adrenalina, amikacina, furosemida y el sulfato ferroso aportaron 6.7% cada uno, como se puede ver en la tabla 13.

Tabla 13

**Características generales de los medicamentos de acuerdo a la presencia de SRAM
(N=590)**

		Presente (n= 15) n (%)	Ausente (n= 575) n (%)	Total (N = 590) n (%)
Medicamentos				
	FFT*	2 (13.3)	136 (23.7)	138 (23.4)
	DFT**	13 (85.7)	312 (54.3)	325 (55.1)
	NV***	0 (0)	127 (22.1)	127 (21.5)
Error de medicación NCCMERP				
	No error	0 (0)	302 (52.5)	302 (51.2)
	Error, no daño	0 (0)	273 (47.5)	273 (46.3)
	Error y daño	15 (100)	0 (0)	15 (2.5)
Medicamentos por CAT[∞]				
	Antiinfecciosos	1 (6.7)	137 (23.8)	138 (23.4)
	Sistema nervioso	8 (53.3)	86 (15)	94 (15.9)
	Sistema cardiovascular	4 (26.7)	81 (14.1)	85 (14.4)
	Metabolismo y tracto alimentario	0 (0)	105 (18.3)	105 (17.8)
	Órganos de los sentidos	1 (6.7)	67 (11.7)	68 (11.5)
	Sangre y órganos hematopoyéticos	1 (6.1)	64 (11.3)	65 (11)
	Preparaciones hormonales sistémicas excluyendo Hormonas sexuales e insulinas	0 (0)	19 (3.3)	19 (3.2)
	Sistema respiratorio	0 (0)	14 (2.4)	14 (2.4)
	Sistema musculo esquelético	0 (0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	Varios	0 (0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Medicamentos				
	Cafeína	9 (60)	42 (7.3)	51 (8.6)
	Dobutamina	2 (13.3)	5 (0.9)	6 (1)
	Adrenalina	1 (6.7)	19 (3.3)	20 (3.4)
	Amikacina	1 (6.7)	47 (8.1)	48 (8.1)
	Furosemida	1 (6.7)	30 (5.2)	32 (5.4)
	Sulfato ferroso	1 (6.7)	51 (8.9)	52 (8.8)
	Otros	0 (0)	433 (66.3)	381 (64.7)

n (%)

* FFT, fuera de ficha técnica

**DFT, dentro de ficha técnica

***NV, no valorables

∞ CAT, Clasificación anatomoterapéutica

La tabla 14 muestra las causas de las prescripciones de los medicamentos FFT. Se puede notar que de los 138 medicamentos FFT, 106 tuvieron una causa, 20 presentaron dos y 3 12 medicamentos. En términos generales, la razón más frecuente fue no indicado para la edad en el 52.8% de los casos, seguido por el cambio en la dosis con un 22.6% y el cambio en la formulación y duración del tratamiento en el tercer lugar ambos con un 6.6% cada uno. De las dos SRAM que se presentaron en los medicamentos FFT, el cambio en la dosis y en la

formulación fueron las causas del FFT, con un evento cada uno. Ninguno de los medicamentos asociados a SRAM tuvo más de una razón para ser FFT.

Tabla 14 Causas de las prescripciones FFT conforme a la presencia de SRAM (N=138)

	Presente	Ausente	Total
Una causa de FFT	(n = 2)	(n =104)	(n =106)
No indicado para la edad	0 (0)	56 (53.8)	56 (52.8)
Cambio en la dosis	1 (50.0)	23 (22.1)	24 (22.6)
Cambio en la formulación	1 (50.0)	6 (5.8)	7 (6.6)
Duración del tratamiento	0 (0)	7 (6.7)	7 (6.6)
Indicación diferente a la recomendada	0 (0)	6 (5.8)	6 (5.7)
Cambio en el intervalo	0 (0)	5 (4.8)	5 (4.7)
Cambio en la vía de administración	0 (0)	1 (1)	1 (0.9)
Dos causas de FFT	(n=0)	(n =20)	(n=20)
No indicado para la edad y cambio en la formulación	0 (0)	15 (75.0)	12 (75.0)
No indicado para la edad y cambio en la dosis	0 (0)	4 (20.0)	4 (20.0)
No indicado para la edad y el peso	0 (0)	1 (5.0)	1 (5.0)
Tres causas de FFT	(n=0)	(n=12)	(n =12)
No indicado para la edad, cambio en la formulación y dosis	0 (0)	10 (83.3)	10 (83.3)
No indicado para la edad, indicación diferente a la recomendada y cambio en la formulación	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)
Duración del tratamiento, indicación diferente a la recomendada, cambio en la vía de ministración y dosis	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)

n (%)

En la figura 6 se pueden observar las causas por las cuales los medicamentos FFT y NV se clasificaron como tal. Los 127 medicamentos NV, 120 tuvieron una causa, de estas, la falta de justificación diagnóstica originó 75 casos y la falta de prescripción de medicamento necesario en 45. En los 7 medicamentos restantes, además de la falta de prescripción de medicamento necesario, se observó dosis incorrecta o duración del tratamiento diferente al recomendado o prescripción de medicamento innecesario o alguna de las causas de los medicamentos FFT definidos previamente.

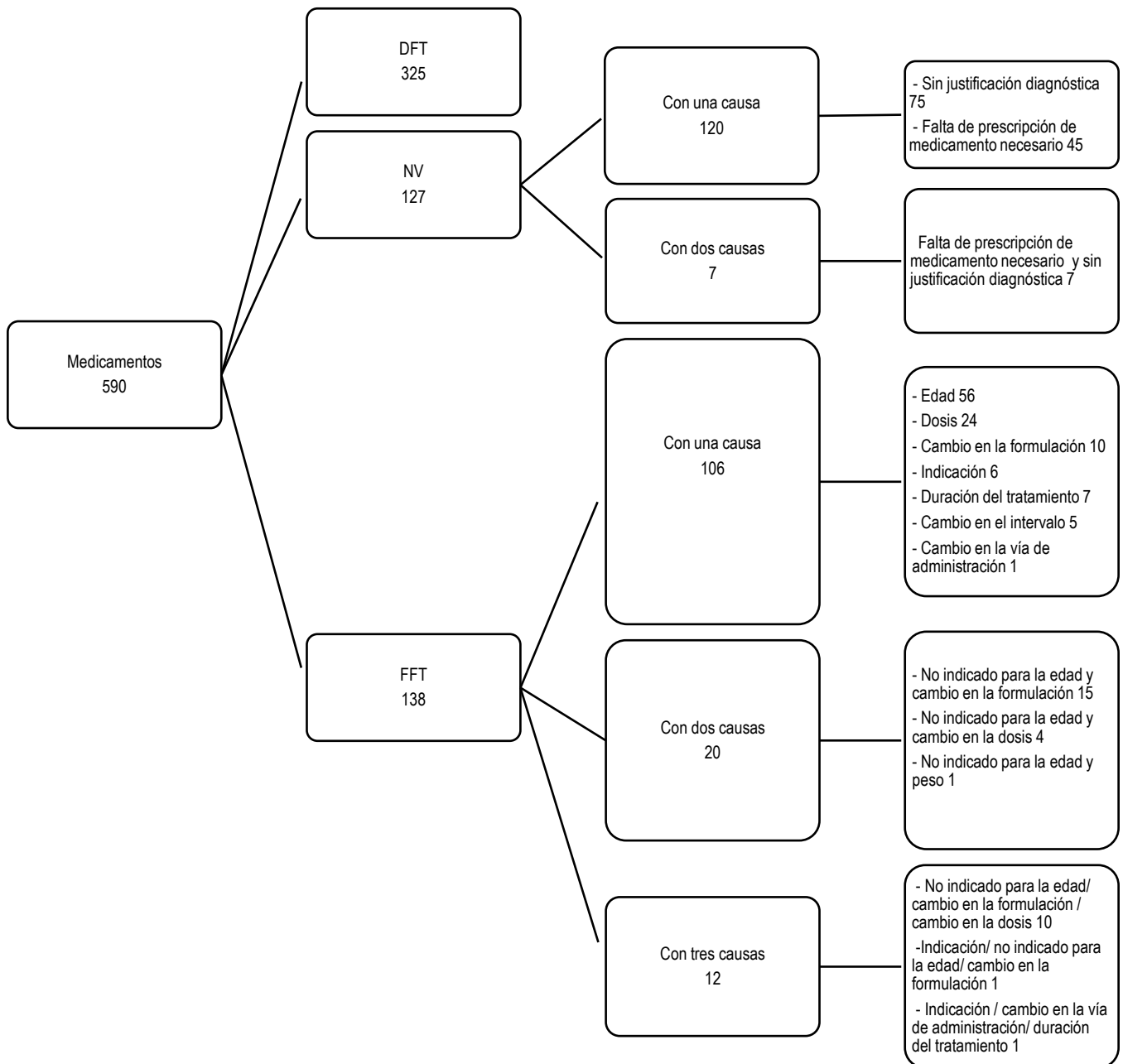


Figura 6. Tipos de prescripción y sus causas.

DFT, dentro de ficha técnica
 FFT, fuera de ficha técnica
 NV, no valorables

Tabla 15

Características generales de las SRAM por FFT
(N=15)

		Presente (n=2)	Ausente (n=13)	Totales (n=15)
Diagnóstico	Expediente	0 (0)	8 (61.5)	8 (53.3)
	Investigador	2 (100)	5 (38.5)	7 (46.7)
Signos o síntomas	Taquicardia	0 (0)	9 (69.2)	9 (59.8)
	Deshidratación	1 (50.0)	0 (0)	1 (6.7)
	Hipotensión	0 (0)	1 (7.7)	1 (6.7)
	Constipación	1 (50.0)	0 (0)	1 (6.7)
	Lesión renal aguda	0 (0)	1 (7.7)	1 (6.7)
	Poliuria	0 (0)	1 (7.7)	1 (6.7)
	Vómito	0 (0)	1 (7.7)	1 (6.7)
Clasificación por MedDRA	Trastornos cardiacos	1 (50.0)	11 (84.6)	12 (79.9)
	Trastornos gastrointestinales	1 (50.0)	0 (0)	1 (6.7)
	Signos y síntomas generales	0 (0)	1 (7.7)	1 (6.7)
	Trastornos renales y urinarios	0 (0)	1 (7.7)	1 (6.7)
Gravedad NAESS	Leve	0 (0)	1 (7.7)	1 (6.7)
	Moderada	2 (100)	11 (84.6)	13 (86.6)
	Grave	0 (0)	1 (7.7)	1 (6.7)
Causalidad LADRCAT	Probable	2 (100)	12 (92.3)	14 (93.3)
	Posible	0 (0)	1 (7.7)	1 (6.7)
Preventabilidad Shumck y Torthon	Prevenible	2 (100)	13 (100)	15 (100)
Error Índice NCC-MERP	Error y daño	2 (100)	13 (100)	15 (100)
n (%)				

Características de las SRAM

Con respecto a las SRAM y la presencia de medicamento FFT registradas por el expediente o el investigador, se puede observar que el expediente registró 8 casos (53.3%) SRAM y los 2 casos de SRAM en presencia de medicamento FFT, el diagnóstico lo estableció el investigador (100%). De los signos y síntomas más frecuentes la taquicardia se presentó en 9 ocasiones (59.8%) y en presencia de FFT fueron la constipación y la deshidratación, con un caso cada uno, 50% para ambos. Esto se ve reflejado en la clasificación por MedDRA, donde los trastornos cardíacos fueron los más frecuentes con 12 casos (79.9%), que se modifica al representar la mitad ante la presencia de FFT con un caso (50%). La gravedad de la SRAM en 13 ocasiones

(86.6%) fue moderada, proporción pasó al 100% al ser los dos casos cuando existía la presencia de FFT. Desde el punto de vista de la causalidad con la herramienta de LADRCAT, 14 (93.3%) de los casos fueron probables y los 2 (100%) casos de SRAM con medicamento FFT. Todos los casos se consideraron prevenibles, tanto para el grupo de las SRAM como para el caso de los medicamentos FFT coincidiendo con la herramienta NCCMERP dónde todos se consideraron errores de medicación con daño hablando como grupo de medicamentos en general y medicamentos FFT.

Tabla 16 Causas de errores de medicación conforme a NCCMERP y tipo de prescripción (N=590)

	FFT* n = 138	DFT** n = 325	NV*** n = 127	Total N= 590
Falta de monitorización	0 (0)	13 (4.0)	0 (0)	13 (2.2)
FFT	138 (100)	0 (0)	0 (0)	138 (23.4)
Sin justificación diagnóstica	0 (0.0)	0 (0)	80 (63.0)	80 (13.6)
Falta de prescripción de medicamento necesario	0 (0.0)	0 (0)	47 (37.0)	47 (7.9)
Omisión de la dosis	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.2)
Sin error	0 (0.0)	311 (95.7)	0 (0)	311 (52.7)

n (%)

* FFT, fuera de ficha técnica: no indicado para la edad, dosis, vía de administración, indicación y/o peso

** DFT, dentro de ficha técnica

***NV, no valorables

En la tabla 16 se observa de forma específica las definiciones en las cuales se encontraron los errores de medicación conforme a la NCCMERP y el tipo de prescripción. En el caso de los medicamentos FFT, la propia naturaleza de la FFT ocasionó el 100% de estos medicamentos se consideraran como errores, mientras que en el caso de los medicamentos DFT en presencia de SRAM fue la falta de monitorización la que ocasionó el error y en el caso de los medicamentos considerados NV, la totalidad de ellos se consideraron errores y fueron debidos

a la falta de justificación diagnóstica en el 63% y la falta de prescripción de medicamento necesario en el 37% de los casos. Sólo se encontró un caso dónde hubo omisión de la administración de la dosis y fue en el grupo de los medicamentos DFT.

Tabla 17 Causas de errores de medicación conforme a NCCMERP y la presencia de SRAM (N=590)

	Presente n = 15	Ausente n = 575	Total N= 590
Falta de monitorización	13 (86.7)	0 (0.0)	13 (2.2)
FFT	2 (13.3)	136 (23.6)	138 (23.4)
Sin justificación diagnóstica	0 (0.0)	72 (12.5)	72 (12.2)
Falta de prescripción de medicamento necesario	0 (0.0)	51 (8.9)	51 (8.6)
Sin descripción del intervalo	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)
Omisión de la dosis	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Sin descripción de la dosis	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
No error	0 (0.0)	312 (54.3)	312 (52.9)

n (%)

Incidencia, SRAM y factores asociados

En total se prescribieron 12.3 medicamentos por cada RNP, 2.9 medicamentos FFT por cada RNP, 6.8 medicamentos DFT por cada RNP y 2.6 medicamentos NV por RNP.

En relación a la incidencia acumulada de SRAM por RNP en estos 2 años fue de 23% (IC 95% 6-37%). La incidencia acumulada para el año 2018 fue de 24% (IC 95% 9-45%) y en el año 2019 la incidencia de fue de 24% (IC 95% 9-45%) SRAM por RNP. La incidencia acumulada de RNP con SRAM con medicamentos FFT fue de 18% (IC 95% 2-51.7%) y mientras que para los

medicamentos DFT la incidencia de SRAM fue de 24.3% (IC 95% 11.7-41.1%). No se presentó ninguna SRAM en los medicamentos NV. El RR de presentar al menos una SRAM los medicamentos FFT comparado con no tener un medicamento FFT fue de 25% menos no siendo significativa (RR 0.75, IC 95% 0.18-2.96) (Tabla 18).

Tabla 18

Incidencia acumulada y riesgo relativo

	Fuera de ficha técnica		
	Si	No	Total
Sospechas de reacciones adversa a medicamentos			
Sí	2	9	11
No	9	28	37
Total	11	37	48
Incidencia acumulada	18% (IC 95% 2-51.7%)	24% (IC 95% 11.7-41.1%)	
Riesgo relativo	0.75 (IC 95% 0.18-2.96)		

Con respecto a los factores cualitativos asociados a la presencia de SRAM, se realizó prueba exacta de Fisher para la presencia de peso bajo al nacimiento, necesidad de oxígeno a los 28 días postnatales y la necesidad de ventilación mecánica sin encontrar valores de p significativos para ninguno de estas características (Tabla 19).

Tabla 19 Factores asociados a la presencia de SRAM en RNP

	Presencia	Ausencia	Valor de p*
Peso al nacimiento clasificado			
Bajo	3	13	0.79
Normal	8	23	
Alto	0	1	
Necesidad de oxígeno a los 28 días			
Presente	8	22	0.50
Ausente	3	15	
Necesidad de ventilación mecánica			
Presente	10	35	0.55
Ausente	1	2	

* Prueba exacta de Fisher

Para las características cuantitativas, el número de medicamentos FFT prescritos fue el único factor asociado con un OR 1.46 con un valor significativo de p 0.01 (IC 95% 1.08-1.96). Otros factores explorados, y que no mostraron significancia estadística, fueron las semanas de gestación, peso al nacimiento, los días de estancia intrahospitalaria, el número total de medicamentos prescritos, número de medicamentos DFT y número de medicamentos NV cuyos OR, valores de p e intervalos de confianza se muestran en la tabla 20.

Tabla 20 Factores asociados a la presencia de SRAM en RNP

	OR	IC 95%	Valor de p*
Semanas de gestación	0.93	0.75-1.19	0.59
Peso al nacimiento en Kg	0.78	0.16-3.89	0.77
Días de estancia intrahospitalaria	4.27	0.73-24.80	0.11
Número total de prescripciones	1.10	0.98-1.23	0.10
Número total de prescripciones FFT	1.46	0.73-24.80	0.01
Número total de prescripciones DFT	0.99	0.84-1.17	0.95
Número total de prescripciones NV	1.16	0.84-1.16	0.95

* Regresión binomial
 FFT, fuera de ficha técnica
 DFT, dentro de ficha técnica
 NV, no valorable

DISCUSIÓN.

La incidencia de SRAM en RNP asociada a medicamentos FFT fue del 18%, cifra que es menor comparada con el estudio de Roberts et. al. (2020) y quienes reportaron el 30 %. Esta diferencia puede ser debida a que el estudio previamente mencionado, refleja el comportamiento global de los RN en el servicio de neonatología ante enfermedades más diversas que aumentaría la exposición a medicamentos, mientras que el presente estudio corresponde a subgrupo de la edad neonatal con patologías más limitadas, con una lista acotada de medicamentos y una temporalidad retrospectiva que inciden en la exposición a los medicamentos.

Como se reporta en la literatura internacional, la totalidad de los RNP se expusieron a al menos 1 medicamento FFT (Jain, et. al, 2014; Laforgia, et. al., 2014 y Arocas, et. al., 2017). Desde el punto de vista del número total de medicamentos prescritos por RNP, 12.3, es mayor a lo reportado por Jain et. al. quienes consideraron a los RNP y al reportado por Alves et. al. (2021) que tomaron en consideración a todos los RN ingresados a UCIN en general, por lo que la exposición a medicamentos fue mayor en el presente estudio, mientras que el número total de prescripciones para los FFT se encontró dentro del rango reportado por la literatura (Jain, et. al, 2014; Laforgia, et. al., 2014; Schweigertova, et al., 2016 y Practicó, et. al, 2018). Dentro de los factores explorados, el único factor asociado fue el número de prescripciones FFT como lo sugiere de Sucasas, et. al. (2019), esto puede ser debido a un conjunto de factores ya descritos como la falta de seguimiento clínico, la presencia de polifarmacia en estas áreas, la falta de información acerca de las dosis ideales de tratamiento o de toxicidad y un riesgo elevado de errores de medicación como se encontró en este estudio (Cuzzolin, 2014).

Si bien los resultados muestran un efecto protector un efecto “protector” de la prescripción FFT comparado con no tener un medicamento FFT para presentar SRAM, la baja incidencia de las prescripciones FFT hacen que sea evidente la alta prescripción de medicamentos DFT conllevan a la polifarmacia y el riesgo aumentado de presentar SRAM en las prescripciones DFT como lo sugiere Moulis, et. al (2018).

Un hallazgo a considerar fue la estabilidad de la incidencia de la SRAM asociada a FTT en el período de estudio, si bien los estudios de Hsieh, et. al. (2014) y Nir-Neuman, et. al. (2018) se refieren a la prescripción de medicamentos FFT, de forma indirecta se hipotetizó que los factores humanos conformados por el espacio de trabajo, las interacciones humano-máquina y humano-humano, ya sea para la comunicación, trabajo en equipo y cultura organizacional no afectaron la prescripción, preparación y administración de medicamentos durante el período de estudio y como resultado la incidencia de SRAM.

Dentro de las características de los RNP, el sexo masculino y el peso adecuado fueron los rasgos más frecuentes tanto para los medicamentos FFT como en presencia de SRAM. Los diagnósticos relacionados con enfermedades respiratorias, infecciosas y hematológicas y hemorrágicas fueron las más frecuentes coincidiendo con lo reportado en los trabajos de (Krzaniak, et al.; 2016, Kumari, et. al, 2016; Kouiti, et. al, 2019 y Alves, et. al. 2021). De forma exploratoria no se encontró que las características propias del RNP se asociaran con la presencia de SRAM y esto es probablemente debido a que el análisis del este estudio se basó en el subgrupo y cuyas características del grupo se controlan en la metodología y por ende no se encuentren asociaciones a este respecto.

Como se pudo observar, la exposición a medicamentos FFT no necesariamente implica la presencia de SRAM, fue necesario el uso de herramientas que permitieran establecer la causalidad, la gravedad, preventabilidad y el error de medicación para abordar de forma apropiada la SRAM y el medicamento en cada sujeto. Específicamente, la identificación del error de medicación permitió delimitar las áreas de oportunidad en las que se tiene una implicación clínica directa en la calidad de atención del RNP. Primero, se identificó el medicamento más frecuente asociado a SRAM, en este caso la cafeína que aunado a la ficha de seguimiento farmacoterapéutico, permitió observar que la presencia de anemia y apnea desencadena el escalamiento de la dosis de cafeína y que una vez corregida la anemia, la taquicardia persistente fue seguida de la disminución de la dosis y la subsecuente normalización de la frecuencia cardíaca haciéndose evidente la falta de monitorización de los medicamentos DFT fue la causa de la SRAM. Segundo, existieron medicamentos que no pudieron ser definidos por la falta de prescripción y/o justificación diagnóstica en el expediente clínico y tercero se observó que los medicamentos FFT y NV pudieron tener más de un motivo para ser catalogados como tal. Estos tres puntos, pueden ser fácilmente corregidos desde cambios de actitud del personal o políticas institucionales dirigidas. Por lo tanto, a diferencia de lo publicado, la totalidad de las SRAM fueron catalogadas como errores y 100 % prevenibles (Jain, et. al, 2014 y Barrionuevo & Esandi, 2010).

Por otra parte, a diferencia de lo publicado por Kaguelidou, et. al. (2016), donde el 58.9% de los eventos fueron graves, el 86.6% de las SRAM detectadas fueron catalogadas como moderadas y ninguno de los fallecimientos fue una manifestación de una SRAM.

El carácter retrospectivo del estudio es una limitante del estudio al depender de forma completa del seguimiento clínico, calidad del registro y la conservación de expediente clínico que llevaron

a la pérdida de expedientes, sin embargo, se tuvo una exposición a medicamentos mayor a la esperada. Otro aspecto a tener en cuenta es el aumento de la probabilidad de detectar la SRAM por un especialista en neonatología entrenado para tal efecto lo cual condujo a un mayor número de SRAM con la probabilidad de asociación más alta, pudiendo dejar de lado aquellas con menor probabilidad, sin embargo, cabe recordar que en el expediente se tiende a anotar aquello que es más evidente o persistente dejando de monitorizar los efectos de los medicamentos en caso de que no haya una sospecha diagnóstica y esto concuerda con el estudio de Morales, donde el médico asienta el 86% de las SRAM identificadas.

Si bien es deseable la realización de un estudio prospectivo, al encontrar que la mayor proporción de SRAM estuvieron asociados a medicamentos DFT, la presencia del investigador en un estudio prospectivo podría haber inducido el sesgo de atención ó *Hawthorne* que llevaría a mejorar la monitorización de los medicamentos por parte del personal al sentirse vigilados, haciendo que estos resultados muestren lo que sucede de forma natural en la UCIN y los espacios de oportunidad antes descritos. Otra limitante, fue el pequeño número de RNP con patología médica debido a que el lugar de investigación es un hospital de III nivel de atención con fuerte enfoque quirúrgico y a la probabilidad del RNP de presentar un evento quirúrgico a lo largo de su estancia es alto, disminuyendo la disponibilidad de expedientes del presente estudio. Si bien esto es una limitante, si los criterios de elección se hubiesen ampliado, la detección de la SRAM habría disminuido secundario a la gravedad de la patología subyacente por lo que un estudio de carácter prospectivo sería la mejor elección en el caso de haber ampliado los criterios.

Debido al carácter retrospectivo del estudio se consideró el sesgo dependiente de la calidad de la información anotada en el expediente clínico la cual no representó problema alguno según

los datos de estudio piloto, en cambio con respecto a la conservación de la información, se tuvo una pérdida del 15.7% de los expedientes, la cual pudo ser compensada por el aumento en la exposición de los medicamentos. A fin de controlar el sesgo de mala clasificación por parte del investigador se le capacitó para la identificación de las SRAM obteniendo una concordancia intra e interobservadores casi perfecta, disminuyendo el peso de este sesgo.

Dada la coexistencia de los 3 tipos de medicamentos, se contó con una ficha seguimiento farmacoterapéutico para la vigilancia de las interacciones, sin embargo, no se encontraron problemas a este respecto y como se comentó, la presencia de patologías subyacentes presentes al momento de presentarse la SRAM abren la puerta para la investigación sobre la interacción entre las distintas enfermedades coexistentes al momento de exposición a los medicamentos en el RNP y el factor humano involucrado que puedan ser tratados como factores aún no abordados que expliquen la falta de asociación de las variables exploradas.

BIBLIOGRAFÍA

- Allegaert, K., & Van Den Anker, J. N. (2015). Adverse drug reactions in neonates and infants: A population-tailored approach is needed. *Br J Clin Pharmacol*, 80(4), 788–795. <https://doi.org/10.1111/bcp.12430>
- Allegaert, K., van de Velde, M., & van den Anker, J. (2014). Neonatal clinical pharmacology. *Paediatric anaesthesia*, 24(1), 30–38. <https://doi.org/10.1111/pan.12176>
- Alves-Koszma, E. I., Barreto-Bispo, A. J., Araujo de Oliveira Santana, I. & Oliveira Dias-dos Santos, C. N. (2021). Use of off-label medications in a neonatal intensive care unit. *Rev Paul Pediatr*, 39:e2020063. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020063>
- Anderson, G.D. and Lynn, A.M. (2009). Optimizing Pediatric Dosing: A Developmental Pharmacologic Approach. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 29: 680-690. <https://doi.org/10.1592/phco.29.6.680>
- Arocas Casañ, V., Cabezuelo Escribano, B., Garrido-Corro, B., de la Cruz Murie, P., Blázquez Álvarez, J. & de la Rubia Nieto, M.A. (2017). Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española. *Farm Hosp*, 41(3):371-381. <https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.3.10691>
- Aronson, J. K. & Ferner, R. E. (2017). Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*, 83:2615–2625. <https://doi.org/10.1111/bcp.13394>
- Balan, S., Hassali, M. A., & Mak, V. S. L. (2015). Awareness, knowledge and views of off-label prescribing in children: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(6), 1269–1280. <https://doi.org/10.1111/bcp.12750>
- Barrionuevo, L. S. & Esandi, M. E. (2010). Epidemiología de eventos adversos en el servicio de neonatología de un hospital público regional en la Argentina. *Arch Argent Pediatr*, 108 (4):303-310.
- Bañeres, J., Orrego, C., Suñol, R., & Ureña, V. (2005). Los sistemas de registro y notificación de efectos

adversos y de incidentes: una estrategia para aprender de los errores. *Revista de Calidad Asistencial*, 20(4), 216–222. [https://doi.org/10.1016/s1134-282x\(08\)74754-7](https://doi.org/10.1016/s1134-282x(08)74754-7)

Berdkan, S., Rabbaa, L., Hajj, A., Eid, B., Jabbour, H., Osta, N. El, ... Khabbaz, L. R. (2016). Comparative Assessment of Off-label and Unlicensed Drug Prescriptions in Children: FDA Versus ANSM Guidelines. *Clinical Therapeutics*, 38(8), 1833–1844. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.06.009>

Blanco-Reina, E., Muñoz-García, Azucena, Cárdenas-Aranzana, Manuel Jesús, Ocaña-Riola, Ricardo, & del Prado-Llergo, José Ramón. (2017). Evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica: perfil, evidencia y evolución. *Farmacia Hospitalaria*, 41(4), 458-469

Cammack, B.; Oschman, A. & Lewis, T. (2019). Improving Recognition and Reporting of Adverse Drug Reactions in the NICU: A Quality Improvement Project. *Pediatr Qual Saf*, 5 (4):e203. <https://doi.org/10.1097/pq9.0000000000000203>

Cuzzolin, L. (2014). Off-label drug in the newborn. *J Pediatr Neonat Individual Med*, 3(2):e030224. <http://doi.org/10.7363/030224>.

De Lima-Costa, H. T. M. L., Costa, T. X., Martins, R. R. & Oliveira, A. G. (2018). Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. *PLoS One*, 25;13(9):e0204427. <https://doi:10.1371/journal.pone.0204427>. PMID: 30252920

De Souza, A.S., dos Santos, D.B., Rey, L.C. et al. (2016). Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatr*, 16(13). <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0551-8>

Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)

Evans, D., Edejer, T. T. T., Chisholm, D., & Stanciole, A. (2009). A World Converging within a Generation Policy Brief # 2 : The Returns to Investing in Health. Geneva: *World Health Organization*, 1(1), 2–3. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400475111>

Gallagher R. M., Kirkham J.J., Mason J.R., Bird K. A., Williamson P. R., Nunn A.J., Turner M.A., Smyth R.L.,

Pirmohamed M. (2011). Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One*, 6(12): e28096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028096>

Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma management and Prevention, 2022. Recuperado en 01 de julio de 2022 de <https://ginasthma.org/reports/>

Gonçalves, A. C. de S., Reis, A. M. M., Marçal, A. C. G., & Bouzada, M. C. F. (2018). Use of unlicensed and off-label drugs in neonates in a Brazilian university hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(3), 1–10. DOI.org/10.1590/s2175-97902017000300252

González Vázquez, Carmen, & López Guzmán, José. (2017). Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales. *Index de Enfermería*, 26(4), 292-294. Recuperado el 01 de julio de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962017000300013&lng=es&tlng=es.

Hartwig, S C., Siegel J., Schneider P. J. (1992). Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 49 (9), 2229 2232. <https://doi.org/10.1093/ajhp/49.9.2229>

Hartwig, S.C., Denger, S.D., & Schneider, P.J. (1991) Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm*, 48. 2611-2616

Hawcut, D.B.; Rusell, N. J.; Maqsood, H.; Kouranloo, K.; Gomberg, S.; Waitt, C.; Sharp, A.; Riordan, A. & Turner, M. A. (2016). Spontaneous adverse drug reaction reports for neonates and infants in the UK 2001–2010: content and utility analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 82 1601–1612. DOI:10.1111/bcp.13067

Hsieh, E. M., Hornik, C. P., Clark, R. H., Laughon, M. M., Benjamin, D. K., & Smith, P. B. (2014). Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*, 31(9), 811–821. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361933>

Instituto Mexicano del Seguro Social. *Diagnóstico y Tratamiento de la Ictericia Neonatal. Evidencias y Recomendaciones. Guía de Práctica Clínica*. México. CENETEC. 2019. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1551>

Jain S., Saini S. S., Chawla D., Kumar P., & Dhir S. (2014). Off-label use of drugs in neonatal intensive care units. *Indian Pediatr*, 51(8):644-6. <https://doi: 10.1007/s13312-014-0468-y>.

- Karch, F.E. & Lasagna, L. (1975). Adverse Drug Reactions. *Journal of American Medical Association*. 234, 1236-1241.
- Kaguelidou, F., Beau-Salinas, F., Jonville-Bera, A. P., & Jacqz-Aigrain, E. (2016). Neonatal adverse drug reactions: an analysis of reports to the French pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*, 82(4):1058-68. <https://doi.org/10.1111/bcp.13034>
- Kimland, E., & Odlind, V. (2012). Off-label drug use in pediatric patients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(5), 796–801. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.26>
- Kimland, E., Bergman, U., Lindemalm, S., & Böttiger, Y. (2007). Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre. *European Journal of Pediatrics*, 166(6), 527–532. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0385-8>
- Kouti, L., Aletayeb, M., Aletayeb, S. M. H., Hardani, A. K., & Eslami, K. (2019). Pattern and extent of off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Iran. *BMC Pediatrics*, 19(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1370-x>
- Krzyżaniak, N., Pawłowska, I., & Bajorek, B. (2016). Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(6), 612–620. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12440>
- Kumari, A., Prasad, P., & Satyender. (2019). Drug utilization pattern in neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital with particular emphasis on off-label drug use. *Journal of Clinical Neonatology*, 8(1), 15. https://doi.org/10.4103/jcn.jcn_52_18
- Laforgia, N., Nuccio, M. N., Schettini, F., Dell'Aera, M., Gasbarro, A. R.; Dell'Erba, A. & Solarino, B. (2014). Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatrics International*, 56, 57-59. <https://doi.org/10.1111/ped.12190>
- Lindell-Osuagwu, L., Hakkarainen, M., Sepponen, K., Vainio, K., Naaranlahti, T., & Kokki, H. (2014). Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39(2), 144–153. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12119>

- Loke, Y. K., Golder, S. P. & Vandembroucke, J. P. (2011). Comprehensive evaluations of the adverse effects of drugs: importance of appropriate study selection and data sources. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2(2), 59-68. <https://doi.org/10.1177/2042098611401129>
- Lv, M., Li, Y., Sun, C., Zhou, Y., Peng, S. Liu, Q., et al. (2020). Off-label drug use in Neonatal Intensive Care Units in China: a descriptive, multicenter study. *Authorea*. May 06. <https://doi.org/10.22541/au.158878884.49572363>
- Magalhães, J., Rodrigues, A.T., Roque, F. et al. (2015). Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*, 71, 1–13. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1768-9>
- Mazhar, F., Akram, S., Haider, N. et al. (2018). Off-label and unlicensed drug use in hospitalized newborns in a Saudi tertiary care hospital: a cohort study. *Int J Clin Pharm*, 40, 700–703 <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0630-z>
- Mesgarpour, B., Heidinger, B. H., Roth, D., Schmitz, S., Walsh, C. D., & Herkner, H. (2017). Harms of off-label erythropoiesis-stimulating agents for critically ill people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010969.pub2>
- Miguel, A., Azevedo, L. F., Lopes, F., Freitas, A. & Costa-Pereira, A. (2013). Methodologies for the detection of adverse drug reactions: comparison of hospital databases, chart review and spontaneous reporting. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 22: 98–102. <https://doi.org/10.1002/pds>
- Morales-Ríos, O., Jasso-Gutiérrez, L., Garduño-Espinoza, J., Olivar_López, V. & Muñoz-Hernández, O. (2015). ¿Los pediatras detectan las reacciones adversas a medicamentos aunque no las reporten? *Bol Med Hosp Inf Mex*, 72(2);106-111. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.04.003>
- Moulis, F., Durrieu, G. & Lapeyre-Mestre, M.(2018). Off-label and unlicensed drug use in children population. *Therapies*, 73 (2),135-149. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.02.002>
- Naranjo, C.A., Busto U, Sellers E. M., Sandor P., Ruiz I., Roberts, E.A., Janecek, E., Domecq, C., & Greenblatt, D.J.(1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology &*

Therapeutics, 30(2), 239-245.

Neville, K. A., Frattarelli, D. A. C., Galinkin, J. L., Green, T. P., Johnson, T. D., Paul, I. M., & Van Den Anker, J. N. (2014). Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*, 133(3), 563–567. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4060>

Nir-Neuman, H., Abu-Kishk, I., Toledano, M., Heyman, E., Ziv-Baran, T., & Berkovitch, M. (2018). Unlicensed and Off-Label Medication Use in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: No Change Over a Decade. *Advances in Therapy*, 35(7), 1122–1132. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0732-y>

Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA16. Instalación y operación de la farmacovigilancia. DOF: 19/07/17. (2016). Recuperada 01 julio 2022 de: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0

Organización Panamericana de la Salud. (2011). “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”. Washington, D. C.: OPS, © . (Red PARF Documento Técnico No. 5).

Osokogu, O. U., Verhamme, K., Sturkenboom, M., & Kaguelidou, F. (2018). Pharmacoepidemiology in pediatrics: Needs, challenges and future directions for research. *Therapie*, 73(2), 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2017.11.009>

Otero-López, J. M., Alonso-Hernández, P., Maderuelo-Fernández, J. A., Gariido-Corro, B., Dompínguez-Gil, A., y Sánchez-Rodríguez, A. (2006). Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Bar)*, 126(3):81-7.

Pathma, J. D., Craig, J. C., & Caldwell, P. H. Y. (2015). Clinical trials in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 357–369. <https://doi.org/10.1111/bcp.12305>

Pratico, A. D., Longo, L., Mansueto, S., Gozzo, L., Barberi, I., Tiralongo, V, et. al. (2018). Off-Label Use of Drugs and Adverse Drug Reactions in Pediatric Units: A Prospective, Multicenter Study. *Curr Drug Saf*, 13(3):200-207. <http://doi.org/10.2174/1574886313666180619120406>

Roberts, E. K., Hawcutt, D. B., & Turner M. A. (2020). Prospective identification and causality evaluation of

suspected adverse drug reactions in neonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(3), 1541-1546.
<https://doi.org/10.1111/bcp.14485>

Rodríguez-Monguió, R., Otero, M. J., & Joan, R. (2003). Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoconomics*, 21(9), 623–650. <https://doi.org/10.2165/00019053-200321090-00002>

Samsa, G., Hanlon, J.T., Schmader, K.E., Weinberger M., Clipp E.C., Uttech, K., et al. (1994) A summated score for the Medication Appropriateness Index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *Journal of Clinical Epidemiology*. 47, 891–896.

Salaets, T., Turner, M. A., Short, M., Ward, R. M., Hokuto, I., Ariagno, R. L.; et. al. (2019). Development of a neonatal adverse event severity scale through a Delphi consensus approach. *Arch Dis Child* 2019, 104:1167–1173. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317399>

Scherier, I.; Hadjipanayis, A.; Stiris, T.; Ross-Rusell, R. I., Valiulis, A.; Turner, M. A.; et. al. (2020). Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European Society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr*, 179, 839–847. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03556-9>

Schumock, G. T., & Thornton, J. P. (1992). Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hospital pharmacy*, 27(6), 538).

Schweigertova, J., Durisova, A., Dolnikova, D., Ondriasova, E., Balazova, M., Slezakova, V., & Kuzelova, M. (2016). *Pediatrics International* 58, 126–131. <https://doi.org/10.1111/ped.12771>

Schwenzer, K. J. (2008). Protecting vulnerable subjects in clinical research: Children, pregnant women, prisoners, and employees. *Respiratory Care*, 53(10), 1342–1349.

Secretaria de Salud. Alimentación enteral del recién nacido prematuro menor o igual a 32 semanas de edad gestacional. Guía de evidencias y recomendaciones: *Guía de Práctica Clínica*. México. CENETEC. 2010. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1561>

Secretaria de Salud. Cuidados del Recién Nacido Prematuro Sano Hospitalizado. Guía de evidencias y

recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México. CENETEC. 2018. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-362-18/ER.pdf>

Secretaría de Salud. Detección, Diagnóstico y Tratamiento De Retinopatía Del Prematuro en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. *Guía de Referencia Rápida: Guía de Práctica Clínica*. México. CENETEC. 2014. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?s=retinopatia+del+prematuro>

Secretaría de Salud. *Diagnóstico y Tratamiento de Apnea del Prematuro. Guía de evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*. México. CENETEC. 2014. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1587>

Secretaría de Salud. *Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hemolítica por Isoinmunización a Rh en el Recién Nacido. Evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*. México. CENETEC. 2018. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1559>

Secretaría de Salud. *Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Sepsis Neonatal. Evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*. México. CENETEC. 2019. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1553>

Secretaría de Salud. *Manejo de Líquidos y Electrolitos en el Recién Nacido Prematuro en la Unidad de Cuidados Neonatales. Guía de evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*. México. 2012. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=730>

Secretaría de Salud. *Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Displasia Broncopulmonar en Niñas/Niños Menores de 2 Años en el Segundo y Tercer Nivel De Atención. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*. México. 2015. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=2192>

Secretaría de Salud. *Prevención, Diagnóstico y Tratamiento Enfermedad Hemorrágica del Recién Nacido en Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención. Evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*. México. CENETEC. 2016. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=2867>

Secretaría de Salud. *Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enterocolitis Necrosante del Recipen Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. Evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*.

México. CENETEC. 2013. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1568>

Secretaría de Salud. *Tratamiento con Surfactante en el Síndrome De Dificultad Respiratoria Aguda del Neonato Pretérmino en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. Guía de evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*. México. CENETEC. 2013. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1555>

Secretaría de Salud. *Tratamiento de la Anemia del Prematuro. Evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*. México. 2012. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1574>

Secretaria de Salud Pública. (2014). *Reglamento De La Ley General De Salud En Materia De Publicidad*. Diario Oficial de La Federación, 1–31. Disponible en:
http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MP.pdf

Shakhnovich, V., Hornik, C. P., Kearns, G. L., Weigel, J., & Abdel-Rahman, S. M. (2019). How to Conduct Clinical Trials in Children: A Tutorial. *Clinical and Translational Science*, 12(3), 218–230.
<https://doi.org/10.1111/cts.12615>

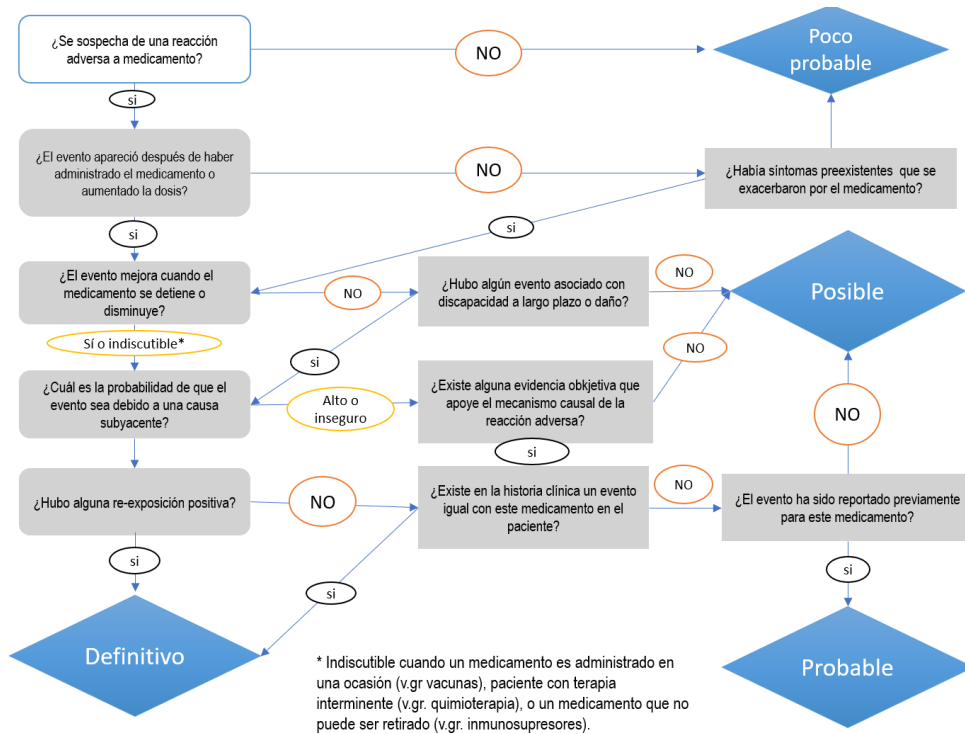
Sucasas-Alonso, A., Avila-Alvarez, A., Combarro Eiriz, M., Martínez Roca, C., Yáñez Gómez, P., Codias López, A. & Pértega Díaz, S. (2019). Use of off-label drugs in neonatal intensive care. *Anales de Pediatría*, 91(4), 237–243. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.12.015>

The National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Evidence summaries: unlicensed and off-label medicines. *NICE*. Recuperado en marzo 15, 2020, de:
<https://www.nice.org.uk/process/pmg14/chapter/introduction>

Vieira, V. C., Santos Costa, R., Gomes Lima, R. C., Borges Queiroz, D. & Souto de Medeiros, D. (2021). *Rev Bras Ter Intensiva*, 33(2):266-275. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20210034>

Anexo I. Herramientas para la clasificación de SRAM

Causalidad: LADRCART, Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool (Gallagher, et. al. 2011)



Gravedad: NAESS, Neonatal Adverse Event Severity Score (Saelets, et. al., 2019)

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Leve	Moderado	Grave	Amenaza la vida	Muerte
- Asintomático o con síntomas leves Sólo amerita observación - No hay cambios en el comportamiento esperado para la edad gestacional - No hay cambios en el cuidado basal o monitoreo establecido con anterioridad	- Cambios mínimos en el comportamiento habitual para la edad - Amerita cambios mínimos en su cuidado habitual o amerita cambio leve en su monitorización.	- Presenta cambios importantes en la conducta habitual basal acorde al a edad gestacional - Sin cambios que amenacen la vida en el estado fisiológico de base - Requiere cambios importantes en su cuidado basal o monitorización	Se consideran aquellas que resultan en el cambio del proceso fisiológico habitual - Requieren cambios urgentes en el nivel de cuidado habitual	Relacionada a la reacción adversa

Derivación de error: NCC-MERP (National Coordinating Council for Medical Error Program Reporting and Prevention) (Samsa, et. al., 1994).

A no error (1) B error, no daño (2) C Error, daño (3) Error, muerte (4)	
1. A. Se produjo realmente el error	A (si) (no)
2. B. Alcanzó el error al paciente	B(si) (no)
3. C. Ameritó algún tipo de intervención	C (si) (no)
4. D. Ameritó monitorización	D (si) (no)
5. E. Ocasionó la hospitalización	E (si) (no)
6. F. Prolongó la hospitalización del paciente	F (si) (no)
7. I. Contribuyó el error a la muerte del paciente	I (si) (no)
8. Sufrió daño el paciente	Si (0) No (0)
9. Fue permanente	G (si) H (No)

Preventabilidad: Adaptado del cuestionario de Otero para Schumock y Thorton, (Otero, et. al. 2006).

Medicamento:
<p>Prevenible sí;</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿El medicamento implicado en la SRAM es inapropiado? - Considerando la edad, peso o enfermedad del RNP ¿La dosis, la vía o la frecuencia de la ministración sin inapropiadas? - ¿La duración del tratamiento es inferior o superior a la establecida para la situación de la cual se trata? - ¿Se ha omitido la realización de controles clínicos necesarios para el seguimiento del tratamiento? - ¿El paciente ha presentado previamente una reacción alérgica o un efecto adverso similar con el medicamento con el medicamento o con otros con los que se presente reactividad cruzada o que tengan el mismo mecanismo de acción? - ¿La SRAM se produjo como consecuencia de algún tipo de interacción? - ¿Se determinaron las concentraciones séricas del medicamento potencialmente tóxico o valores anormales en otras pruebas de laboratorio utilizadas para controlar el tratamiento? - ¿Se ha prescindido del tratamiento preventivo necesario para evitar la aparición del efecto adverso, cumpliendo el paciente los criterios para prescribirlo? - ¿La SRAM se produjo por un incumplimiento errático de la prescripción? - ¿La SRAM se ha producido por un error en la ministración del medicamento? - ¿La SRAM se ha producido por otra que pueda ser considerada un error (definición por la herramienta NCC-MERP)?

Anexo II. Guías de Práctica Clínica Relacionadas a la Atención del Recién Nacido Pretérmino, Medicamentos Recomendados y Reacciones Adversas

Nombre	Fecha de actualización	Medicamentos	Clasificación ATC*	Reacciones adversas reportadas
Alimentación enteral del recién nacido prematuro menor o igual a 32 semanas de edad gestacional GPC-IMSS-418-11	2010	Vitamina A, C, D	A11CBP2	Vómito, náusea, diarrea, letargia, convulsiones, adenopatías, hiperlipidemia, datos de cráneo hipertensivo y edema papilar.
		Vitamina K	B02BA01	Irritación venosa, flebitis, anafilaxia y choque cardiorespiratorio.
		Sulfato ferroso	B03AA07	Diarrea, distensión abdominal, estreñimiento, dolor abdominal, cambios en el color de las heces y náuseas
Manejo de líquidos y electrolitos en el recién nacido prematuro en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales GPC-IMSS-548-12	2010	Cloruro de sodio	B05CB	
		Cloruro de potasio	B05XA01	En infusiones rápidas puede ocasionar arritmias, bradiarritmias y paro cardíaco. Tromboflebitis, dolor. Diarrea, sangrado y vómito.
		Insulina rápida	A10AE01	Hipoglicemia, resistencia a la insulina, acidosis metabólica.
		Gluconato de calcio	A12AA04	Depósitos cristalinos en pulmón si se administra junto con ceftriaxona u otros líquidos que contienen calcio.
		Bicarbonato de sodio	B05XA02	Incremento de pCO ₂ . La infusión rápida se asocia a hemorragia interventricular, necrosis tisular en caso de

				extravasación., sobrecarga hídrica, hipocalcemia, hipokalemia, hipernatremia, alcalosis metabólica, irritabilidad y tetania
		Salbutamol	R03AC02	Taquicardia, arritmias, tembor, hipokalemia e irritabilidad.
		Dextrosa al 10%	B05BA03	Depósitos de grasa, daño hepático, esteatosis, daño a metabolismo proteico.
		Furosemide	C03EB01	Hiponatremia, inducción de lesión renal en presencia de indometacina y otros medicamentos ototóxicos. Desequilibrio hidroelectrolítico, hipokalemia, hipercloremia, ingesta oral adecuada, retención urinaria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, hipercalciuria, desmineralización ósea, síndrome colestásico, coelitis, hipotensión, fatiga, y calambres.
Tratamiento de la anemia del prematuro GPC-IMSS-540-12	2012	Eritropoyetina	B03XA01	Neutropenia
		Sulfato ferroso	B03AA07	Diarrea, distensión abdominal, estreñimiento, dolor abdominal, cambios en el color de las heces y náuseas
		Ácido fólico	B03BB01	Distensión abdominal, nausea, hiporexia.
Tratamiento con surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria aguda del neonato pretérmino en el segundo y tercer nivel de atención	2013	Surfactante porcino	R07AA01	Obstrucción de la cánula orotraqueal, hemorragia pulmonar.
		Cafeína	N06BC01	Letargia, vómito y manifestaciones cardíacas, disminución de

GPC-ISSSTE-306-13				la velocidad del flujo cerebral e intestinal.
		Ibuprofeno	M01AE01	Disminución del gasto urinario. Desplazamiento de la bilirrubina ligada a proteínas, hipertensión pulmonar, inhibición de la agregación plaquetaria, aumento del riesgo de enterocolitis.
		Indometacina	M01AB01	Hiperglicemia, disfunción plaquetaria, disminución de la perfusión de los órganos particularmente aparato gastrointestinal.
Diagnóstico y Tratamiento de Apnea del prematuro GPC-IMSS-724-14	2014	Cafeína	N06BC01	Letargia, vómito y manifestaciones cardíacas, disminución de la velocidad del flujo cerebral e intestinal.
		Aminofilina	R03DA05	Hiperglicemia, irritabilidad del sistema nervioso central, irritabilidad, letargia, calcificaciones renales, taquicardia sinusal, falla para crecer, vómito, temblores, hiperreflexia, y crisis convulsivas.
		Teofilina	RD3DA04	Taquicardia sinusal, vómito, náusea, falla para crecer.
Prevención, diagnóstico y tratamiento de la displasia broncopulmonar en niñas/niños menos de 2 años en el segundo y tercer nivel de atención GPC-IMSS-776-15	2015	Aminofilina	R03DA05	Calcificaciones renales, taquicardia sinusal, falla para crecer, vómito, temblores, hiperreflexia, y crisis convulsivas.
		Cafeína	N06BC01	Letargia, vómito y manifestaciones cardíacas, disminución de

				la velocidad del flujo cerebral e intestinal.
		Teofilina	RD3DA04	Taquicardia sinusal, vómito, náusea, falla para crecer.
		Furosemide	C03EB01	Hiponatremia, inducción de lesión renal en presencia de indometacina y otros medicamentos ototóxicos. Desequilibrio hidroelectrolítico, hipokalemia, hipercloremia, ingesta oral adecuada, retención urinaria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, hipercalciuria, desmineralización ósea, síndrome colestásico, colelitiasis, hipotensión, fatiga, y calambres.
		Hidroclorotiazida	C03AA03	Alteraciones hidroelectrolíticas, Hiperглиcemia, hiperuricemia.
		Espironolactona	C03DA01	Rash, parestesias, vómito, diarrea, efectos androgénicos en niñas, ginecomastia en niños, cefalea, náusea, lesión renal, falsos positivos en la prueba de ELISA, y alteración en el tamiz para hiperplasia adrenal congénita.
		Surfactante alveolar exógeno sintético	R07AA01	Obstrucción de la cánula orotraqueal, hemorragia pulmonar, hipoxia, hiperoxia.
Detección, diagnóstico y tratamiento de retinopatía del prematuro en el	2015	Tropicamida	S01FA06	Fiebre, taquicardia, vasodilatación, boca seca, disminución de la motilidad intestinal y retención urinaria

segundo y tercer nivel de atención GPC-IMSS-281-10		Paracetamol	N02BE01	Dolor en el sitio de aplicación, vómito, rash, fiebre, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia.
		Bevacizumab	L01XC07	Intolerancia a la vía oral, hipotensión, desaturaciones, bradipnea, apneas y letargia. Necesidad de apoyo ventilatorio y apoyo aminérgico, osteonecrosis no mandibular, aumento del riesgo para alteraciones severas en el neurodesarrollo y miopía.
Prevención, diagnóstico y tratamiento Enfermedad hemorrágica del recién nacido en primero segundo y tercer nivel de atención GPC-IMSS-345-16	2016	Fitomenadiona	B02BA01	Irritación venosa, flebitis, anafilaxia y choque cardiorespiratorio.
Cuidados de recién nacido prematuro sano hospitalizado GPC-IMSS-362-18	2018	Sulfato ferroso	B03AA07	Diarrea, distensión abdominal, estreñimiento, dolor abdominal, cambios en el color de las heces y náuseas
		Zinc	A12CB03	Reducción de cobre sérico, disminución de las proteínas de alta densidad
		Vitaminas A, D, E, K, C, B2; B3; ácido fólico. B6, B12, ácido pantoténico, biotina	A11BA	Vómito, náusea, diarrea, letargia, convulsiones, adenopatías, hiperlipidemia, datos de cráneo hipertensivo y edema papilar.
		Fortificador de leche humana	V06DF	Nutricionalmente incompleta, intolerancia a la alimentación, distensión abdominal, infecciones gastrointestinales en la presentación líquida.

		Cloranfenicol	S01AA01	Supresión reversible de la médula ósea, anemia aplásica irreversible. Síndrome de niño gris y sobrecrecimiento de hongos
		Eritromicina	S01AA17	Aumenta el riesgo de estenosis hipertrófica de píloro, bradicardia, hipotensión, colestásico intrahepática, diarrea, lesión renal y hepática, pérdida auditiva transitoria y flebitis
		Clorhexidina al 4%	D08AC02	Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia
		Eritropoyetina	B03XA01	Neutropenia, incrementa el riesgo de retinopatía del prematuro y hemangiomas
		Aminofilina	R03DA05	Irritación gastrointestinal, hiperglicemia, irritabilidad, letargia, somnolencia, calcificaciones en presencia de furosemide y/o dexametasona, taquicardia sinusal, falla para crecer, vómito, temblores, hiperreflexia, y crisis convulsivas
Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante del recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención GPC-SS-481-18	2018	Morfina	N02AA01	Depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, hipertonia transitoria, retraso del vaciamiento gástrico y del íleon, retención urinaria, tolerancia en el tratamiento prolongado y crisis convulsivas
		Fentanil	N02AB03	Depresión respiratoria, rigidez de la caja torácica, retención urinaria, tolerancia en el uso

				prolongado y síndrome de supresión.
		Midazolam	N03CD08	Depresión respiratoria, hipotensión, simulación de crisis convulsivas en infusiones rápidas en pacientes con enfermedad neurológica subyacente y sensación de quemadura en la aplicación nasal
		Ampicilina	J01CA01	En períodos prolongados puede ocasionar crisis convulsivas. Alargamiento de los tiempos de sangrado, rash maculopapular y fiebre en raras ocasiones.
		Amikacina	J01GB06	Lesión tubular transitoria y reversible acompañada de pérdida de calcio, sodio y magnesio. Lesión vestibular y ototoxicidad. Puede sumar efecto ototóxico en presencia de otros medicamentos ototóxicos. Potencia el efecto de bloqueadores neuromusculares sobre todo en presencia de pancuronio e hipomagnesemia.
		Gentamicina	JB1GB03	Alteración transitoria y reversible a nivel tubular renal acompañada de pérdida urinaria de calcio, magnesio y sodio. Ototoxicidad y/o nefrotoxicidad acentuados en presencia de otros medicamentos ototóxicos. Aumenta el efecto de bloqueadores neuromusculares sobre todo con pancuronio y en presencia de hipomagnesemia. La gentamicina ocular puede

				ocasionar dermatitis ulcerativa periocular.
		Vancomicina	J01XA01	Nefrotóxico, ototóxico, neutropenia a las 3 semanas y flebitis,
		Cefotaxima	J01DD01	Rash, flebitis, diarrea, leucopenia, granulocitosis y eosinofilia.
		Piperacilina/tazobactam	J01CR01	Eosinofilia, hiperbilirrubinemia, Elevación de transaminasas, nitrógeno ureico y creatinina sérica.
		Meropenem	J01DH02	Diarrea, náusea, vómito y rash. Inflamación en el sitio de aplicación. Favorece la resistencia de bacterias a cefalosporinas. Incrementa el riesgo de colitis pseudomembranosa e infecciones fúngicas.
		Metronidazol	J01XD01	Crisis convulsivas, polineuropatía sensorial, coloración de la orina.
Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por isoimmunización a RH en el recién nacido GPC-IMSS-373-18	2018	Inmunoglobulina humana normal	J06BA02	Hipoglicemia, taquicardia transitoria, hipotensión. Aumenta el riesgo de enterocolitis necrosante, ictericia hemolítica isoimmune. Permanencia de IgG por 10 días.
Diagnóstico, Tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal GPC-SS-283-19	2019	Ampicilina	J01CA01	En períodos prolongados puede ocasionar crisis convulsivas. Alargamiento de los tiempos de sangrado, rash maculopapular y fiebre en raras ocasiones.
		Penicilina G	J01CE01	Paro cardíaco en presencia de infusiones rápidas, toxicidad a nivel Sistema Nervioso Central,

			lesión renal, depresión de médula ósea, granulocitopenia y hepatitis.	
		Dicloxacilina	J01CF01	Nefritis intersticial asociada a hematuria, albuminuria y sedimento urinario
		Cefotaxima	J01DD01	Rash, flebitis, diarrea, leucopenia, granulocitosis y eosinofilia.
		Cefepima	J01DE01	Rash, diarrea, elevación de transaminasas, eosinofilia y Coombs positivo.
		Meropenem	J01DH02	Diarrea, náusea, vómito y rash. Inflamación en el sitio de aplicación. Favorece la resistencia de bacterias a cefalosporinas. Incrementa el riesgo de colitis pseudomembranosa e infecciones fúngicas.
		Imipenem	J01DH05	Crisis convulsivas en presencia de meningitis, patología de sistema Nervioso Central preexistente y lesión renal grave. Reacción local en el sitio de infusión. Elevación de las transaminasas, eosinofilia y diarrea.
		Vancomicina	J01XA01	Nefrotóxico, ototóxico, neutropenia a las 3 semanas y flebitis,
		Anfotericina B	J02AA01	Hipokalemia, incremento transitorio de la creatinina. Lesión tubular renal acompañada de pérdida urinaria de potasio y magnesio, disminución de la absorción de sodio y

			acidosis tubular renal. Anemia, trombocitopenia, náusea, vómito, fiebre, escalofríos. Paro cardíaco en caso de dosis elevadas.	
		Dopamina	C01CA04	Taquicardia y arritmias. Puede aumentar la presión arterial pulmonar. Supresión reversible de prolactina y tiotropina
		Dobutamina	C01CA07	Hipotensión en presencia de hipovolemia. Taquicardia, arritmias, hipertensión y vasodilatación cutánea. Incremento del consumo de oxígeno a nivel cardíaco. Isquemia tisular en caso de infiltración.
		Milrinona	C01CE02	Asegurar un adecuado volumen vascular. Caída de la presión arterial dentro de las primeras 24 horas. Taquicardia y trombocitopenia
		Epinefrina	C01CA24	Hiperglicemia, arritmias cardíacas, isquemia vascular renal, hipertensión vascular severa y hemorragia intracraneal. En caso de infiltración isquemia y necrosis.
		Norepinefrina	C01CA03	Reacciones de anafilaxia de menor a mayor grado que puedan comprometer la vida. Necrosis tisular en caso de infiltración
		Vasopresina	H01BA01	Retención de líquidos, hiponatremia**
		Cloruro de sodio	B05CB	En grandes cantidades disminuye el gasto

				cardíaco. En la administración rápida aumenta el riesgo de hemorragia intraventricular,
		Seroalbúmina	B05AA01	Urticaria, enrojecimiento, fiebre, escalofríos, náusea, vómito, taquicardia, edema palpebral, hipotensión
Diagnóstico y tratamiento de la ictericia neonatal GPC-IMSS-262-19	2019	Inmunoglobulina intravenosa	J06BA02	Hipoglucemia, taquicardia transitoria e hipotensión. Aumento del riesgo de enterocolitis necrosante en recién nacido con anemia hemolítica isoimmune, falla renal y trombosis.
		Seroalbúmina humana	B05AA01	Urticaria, enrojecimiento, fiebre, escalofríos, náusea, vómito, taquicardia, edema palpebral, hipotensión
		Gluconato de calcio	A12AA04	Depósitos cristalinos en pulmón si se administra junto con ceftriaxona u otros líquidos que contienen calcio.

*Clasificación ATC: índice de sustancias y medicamentos organizados por grupos terapéuticos instituido por la Organización Mundial de la Salud. La primera letra corresponde al órgano o sistema en el que actúa y el resto de las cifras a los subgrupos terapéuticos.

- A. Sistema digestivo
- B. Sangres y órganos hematopoyéticos
- C. Sistema cardiovascular
- D. Medicamentos dermatológicos
- H. Preparados hormonales sistémicos
- J. Antiinfecciosos en general para uso sistémico
- L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
- M. Sistema musculoesquelético
- N. Sistema nervioso
- P. Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes
- R. Sistema respiratorio
- S. Órganos de los sentidos
- V. Varios

** (Mohamed, et. al. 2020)

Anexo III. Hoja de recolección de datos

Sospecha de reacciones adversas asociadas a medicamentos FFT en RNP					
Hoja de recolección de datos					
Apellidos (0 no) (1 si)	Sexo (0 F) (1 M)	Vivo (no) (si)	Gemelo	No. expediente	No. caso
Edad gestacional, semanas/días					
Peso al nacimiento; Kg, gramos Talla cm Peso al egreso Kg, gr Talla al egreso cm					
Fecha de nacimiento DD/MM/AÑO		Fecha de ingreso DD/MM/AÑO		Fecha de egreso DD/MM/AÑO	
Días de estancia hospitalaria					
Apgar al minuto 5 Silverman minuto 10					
Apoyo ventilatorio (0 ninguno) (1 ventilación de alta frecuencia o ventilación mecánica controlada o sincronizada o volumen garantizado) (2 cánula de alto flujo o CPAP) (3 puntas nasales, casco cefálico u oxígeno indirecto)					
Necesidad de O2 a los 28 días (0 no) (1 si)					
Grupo: (ND) Rh: (ND) HB con necesidad de tratamiento (0 no) (1 FTT) (2 EXT) Presencia de HB prolongada (0 no) (1 si)					
Presencia de colestasis (0 no) (1 si) Cifra de diagnóstico de bilirrubina indirecta mg/dl Fecha de diagnóstico:					
Diagnóstico de falla renal aguda (0 no) (1 si)					
Fecha de inicio de NPT: DD/MM/AÑO Fecha de terminación de NPT: DD/MM/AÑO Días totales de NPT: días					
Antecedentes maternos					
Edad: años Tabaquismo (0 no) (1 si) (no disponible) Adicción a sustancias psicoactivas (0 no) (1 si) (alcoholismo) (no disponible)					
Diabetes gestacional (0 no) (1 si) Enfermedad Hipertensiva (0 no) (1 preeclampsia) (2 Eclampsia) (3 ND)					
Enfermedad autoinmune (0 no) (1 si) (3 ND)					
Otros diagnósticos:					
Lactancia materna (0 si) (1 mixta) (2 no) (3 no disponible) Ingesta de medicamentos (0 no) (1 si) (2 no disponible)					
Medicamentos:		ATC del medicamento		Riesgo de excreción (0 no) (1 si) (3 no disponible)	
Diagnósticos del recién nacido					
	CIE 10		Fecha DD/MM/AÑO	Fecha de baja DD/MM/AÑO	
1. Respiratorio					
2. Cardiovascular					
3. Gastrointestinal					
4. Quirúrgico					
5. Metabólico					
6. Hematológico					
7. Infeccioso					
8. Inmunológico					
9. Renal					
10. SNC y otros					
11. Otros					

Fecha de ingreso														
Fecha de egreso														
Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Cr (mg/dl)														
BT (mg/dl)														
AST (mg/dl)														
Diagnósticos														
Total de medicamentos														

Clasificación anatómico terapéutica (ATC) (0 ninguno) (1 Tracto alimentario) (2 Sangre y órganos hematopoyéticos) (3 Sistema cardiovascular) (4 Producto dermatológicos) (5 Sistema genitourinario y hormonas sexuales) (6 Preparaciones hormonales sistémicas, no hormonas sexuales) (7 Antiinfecciosos generales para uso sistémico) (8 Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores) (9 Sistema musculoesquelético) (10 Sistema nervioso central) (11 Producto antiparasitarios) (12 Sistema respiratorio) (13 Órganos sensoriales) (14 Varios) (15 No registrado)

Dentro de ficha técnica (0 sí) (1 no) (3 ND)

Fuera de ficha técnica (FFT) (0 sí) (1 no) (2 ND) Causa (0 NA) (1 edad) (2 dosis) (3 vía) (4 cambio formulación) (5 NV)

Sospecha de reacción adversa SRAM (0 no) (1 sí) **Quién realizó el diagnóstico de SRAM (DX)** (0 expediente) (1 investigador) (2 NA)

Escala de evaluación de eventos adversos neonatales (NAESS) (0 NA) (1 leve) (2 moderado) (3 grave) (4 atenta contra la vida) (5 muerte asociada)

Causalidad LADCART (0 NA) (1 poco probable) (2 posible) (3 probable) (4 Definitivo)



Shumock & Thorton modificado por Otero (0 NA) (1 prevenible) (2 No prevenible)

NCCMERP (0 NA) (1 no error) (2 error, no daño) (3 error, daño) (4 error, muerte) **Interacciones** (0 no) (1 sí) (3 no aplica)

Medicamento	ATC	Dosis Mg/Kg/día	Vía (0 oral) (1 IV) (2 IM)	FI dd/mm/año	FT dd/mm/año	Fecha cambio y causa dd/mm/año	DFT	FFT	Causa	SRAM	DX	NAESS	Sg o Sx	G	ST	N	I
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	

Anexo IV. Oficio de aprobación por el comité de ética

Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud
Dirección de General

 **SALUD** | 
SECRETARÍA DE SALUD

Ciudad de México, 18 de junio de 2021

DG/1000/ 510 /2021

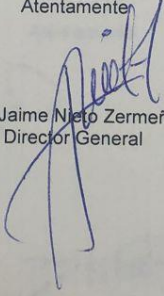
M. en C. Jessica Liliana Vargas Neri
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad, después de haber revisado su protocolo HIM-2021-014 titulado “**Sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos fuera de ficha técnica en recién nacidos prematuros**”, han emitido el dictamen de:


APROBADO

En los términos y condiciones señalados por dichos Comités. Por lo anterior, se autoriza su desarrollo.


Atentamente


Dr. Jaime Nieto Zermeño
Director General

Con copia:
Dr. Juan Garduño Espinosa. Director de Investigación.


JNZ/JGE/MSG/vzn

Dr. Márquez 162, Col. Doctores, CP. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.
Tel: (55) 5328 9317 ext. 2415 y 4322 <http://www.gob.mx/salud/himfg>



Anexo IV. Cronograma de actividades

AÑO	2020				2021												2022						
Mes	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	
	Semestre 1				Semestre 2							Semestre 3						Semestre 4					
Actividad																							
Elaboración del protocolo de investigación	x	x	x	x	x	X																	
Revisión de la literatura	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x										
Aprobación por el comité de ética					x	x	x	x															
Recolección de datos								x	x	x	x	x	x										
Análisis de los datos														x	x	x	x						
Elaboración de la tesis																	x	x	x				
Entrega de tesis																			x	x	x		

Anexo IV. Producto



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud
SALUD

Sospecha de reacciones adversas a medicamentos fuera de ficha técnica en recién nacidos prematuros



Beatriz Vallarta Rodríguez (1,2) Jessica Liliana Vargas Neri (2), Patricia Clark (2), María Esther Santillán (3), Desirée López González (2)

(1) Programa de Maestría en Ciencias de la Salud, Epidemiología Clínica, UNAM.
(2) Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).
(3) Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Infantil de México Federico Gómez

Antecedentes. La prescripción de medicamentos fuera de lo indicado en la información para prescribir, también conocidos como fuera de ficha técnica (FFT), son un problema de salud pública. Con la finalidad de ofrecer mayores opciones terapéuticas a los recién nacidos prematuros (RNP) ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) se prescriben medicamentos fuera de ficha técnica, de los cuales se desconocen la incidencia de la sospecha de reacciones adversas (SRAM) y por lo tanto, no se han clasificado con herramientas más actualizadas.

Objetivo. Conocer la incidencia SRAM asociadas a medicamentos FFT en RNP durante su estancia en UCIN del HIMFG y describir los factores asociados.

Consideraciones éticas: Cuenta con número de registro HIM/2021/014. SSA.1707.

Material y métodos. Seguimiento de una cohorte de RNP con patología médica y prescripción de medicamentos en el expediente ingresados por UCIN del HIMFG entre 2018 y 2019. Una vez identificados los expedientes se identificaron los medicamentos, se clasificaron y se buscaron de forma intencionada la presencia de SRAM. Una vez identificadas fueron clasificadas de acuerdo con las herramientas de Karch & Lasagna, Escala de Gravedad de Eventos Adversos Neonatales, Shumock & Torthon y el Consejo Nacional de Coordinación para el Informe y la Prevención de Errores de Medicación.

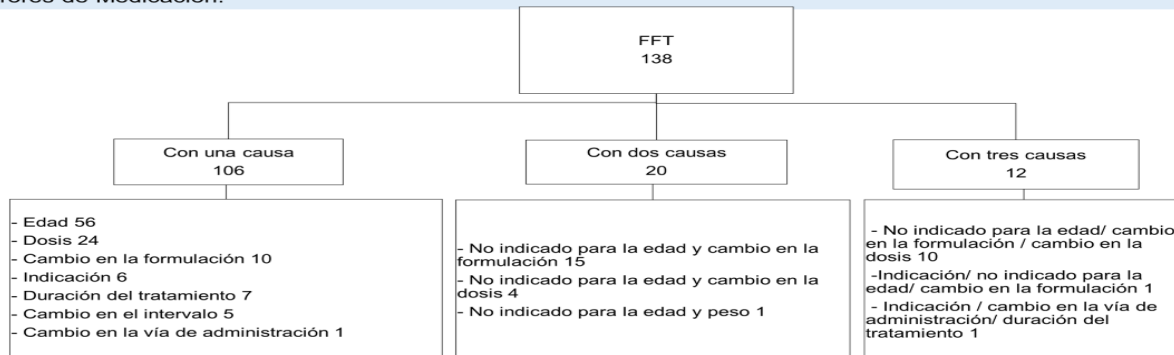


Tabla 1. Características generales de los recién nacidos prematuros ingresados en la UCIN conforme a la presencia de SRAM (N=48)

	Presente	Ausente
Sexo		
Masculino	7 (63.6)	25 (66.7)
Producto gemelar	7 (20)	5 (13.2)
Edad gestacional (semanas)	29.3 ±3	30.1 ±2.7
Peso (Kg)	1.0 (0.9-1.5)	1.3 (0.9-1.6)
2 n. d. £		
Peso bajo al nacimiento		
Si	2 (18.2)	4 (10.4)
No	9 (81.8)	31 (83.4)
2 n. d. £	0 (0)	2 (5.4)
Talla (cm)	35.0 (32.5-41.5)	38.0 (34-40.8)
3 n. d. £		
Apgar al minuto 5	8 (8-10)	8 (7-9)
Dificultad respiratoria SA al min 10*		
Leve	0 (0)	4 (11.4)
Moderado	2 (18.2)	10 (29.4)
Grave	0 (0)	1 (2.9)
No valorable por intubación	9 (81.8)	19 (55.9)
3 n. d. £		

n (%) promedio ±DS mediana (RIQ)

• SA al min 10, Silverman -Andersen evaluada al minuto 10 £ n. d., dato no disponible

Resultados. Se encontraron 48 RNP con patología médica, 15 SRAM en 11 RNP y 38 de ellos recibieron FFT. Por otro lado, se prescribieron 590 medicamentos de los cuales el 23.4% fueron FFT, 100% fueron dentro de ficha técnica (DFT) y no valorables 21.5%.

- La incidencia de SRAM asociada a medicamentos FFT por prematuro fue del 5% (IC 95% 1-17%) mientras que la de medicamentos DFT fue del 23% (IC 95% 12-31%).
- El RR de presentar al menos una SRAM de los medicamentos FFT comparado con medicamentos DFT fue de 23% (IC 95% 5-97%, p=0.032).
- El único factor asociado a SRAM fue el número de medicamentos FFT prescritos (OR 1.46 IC 95% 1.08-1.96, p= 0.01).

Conclusiones. La incidencia de SRAM debida a FFT es menor que la reportada en la literatura mundial, sin embargo, la incidencia de SRAM debida a DFT es un foco de atención en esta población. El único factor de riesgo asociado fue el número de medicamentos FFT.

1. Roberts, E. K., Hawcutt, D. B., & Turner M. A. (2020). Prospective identification and causality evaluation of suspected adverse drug reactions in neonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(3), 1541-1546. <https://doi.org/10.1111/bcp.14485>
2. Moulis, F., Durrieu, G. & Lapeyre-Mestre, M.(2018). Off-label and uncensored drug use in children population. *Therapies*, 73 (2),135-149. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.02.002>

