

## Reacciones adversas a medicamentos en un hospital pediátrico de alta complejidad: 6 años de experiencia

### Adverse drug reactions in a high-complexity pediatric hospital: a six-year experience

Maximiliano Rolland<sup>a,c</sup>, Rubén Hernández<sup>b,c</sup>, Paulina Canales<sup>a</sup>, Javiera Gutiérrez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

<sup>b</sup>Hospital San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

<sup>c</sup>Químico Farmacéutico.

Recibido el 29 de mayo de 2025; aceptado el 16 de octubre de 2025

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Las reacciones adversas a medicamentos en pediatría son una causa importante de morbimortalidad, lo que hace vulnerable a los pacientes pediátricos hospitalizados, siendo la alta proporción de prescripciones off-label, especialmente en pacientes con factores de riesgo como patologías concomitantes o la polifarmacia que aumenta el riesgo de reacciones adversas a medicamentos.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio describe la epidemiología de las reacciones adversas a medicamentos en un hospital pediátrico de alta complejidad durante seis años, identificando los medicamentos más frecuentes, su gravedad y las unidades afectadas. Los hallazgos obtenidos promueven la implementación de estrategias, tanto de detección como el manejo de las reacciones adversas a medicamentos, con el fin de mejorar la atención en la población pediátrica.

#### Resumen

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son una causa relevante de morbimortalidad en la población pediátrica, especialmente debido al frecuente uso de fármacos en indicaciones “off-label”.

**Objetivo:** Caracterizar la epidemiología de las RAM en un hospital pediátrico de alta complejidad.

**Pacientes y Método:** Estudio observacional, descriptivo y de cohorte retrospectiva en el Hospital Dr. Exequiel González Cortés (HEGC) entre 2018 y 2023. El HEGC es un hospital pediátrico de alta complejidad, docente, autogestionado y forma parte de los siete hospitales del Servicio de Salud Metropolitano Sur (SSMS). Cuenta con 168 camas y brinda cobertura a una población estimada de 254.000 niños. Se incluyeron pacientes hospitalizados y ambulatorios que presentaron reportes de RAM. Se analizaron variables demográficas, fármacos involucrados, causalidad (algoritmo de Naranjo), severidad (criterios OMS) y sistemas fisiológicos afectados. **Resultados:** Se registraron 787 reportes de RAM en 718 pacientes, con una mediana de edad de 8 años. La mayor incidencia de RAM se observó en la Unidad de Paciente Crítico (UPC). Los principales grupos terapéuticos involucrados fueron antibacterianos (18,6%), antineoplásicos (18,4%) y psicolépticos (9,7%). El sistema más afectado fue

#### Palabras clave:

Reacciones Adversas a Medicamentos;  
Farmacovigilancia;  
Pediatría;  
Seguridad de los Medicamentos;  
Hospitalización

el inmune (35,7%), seguido del nervioso (15%) y digestivo (7%). En cuanto a la severidad, un 63,5% de las RAM fueron moderadas, un 26,7% graves y no hubo RAM letales. **Conclusión:** Este estudio muestra que existe una mayor incidencia de RAM en las unidades de cuidados de pacientes críticos. Destaca la importancia de mejorar la notificación y desarrollar estrategias de farmacovigilancia activa con el fin de optimizar la seguridad en la prescripción de medicamentos en niños.

## Abstract

Adverse drug reactions (ADRs) are a significant cause of morbidity and mortality in the pediatric population, particularly due to the frequent use of medications in off-label indications. **Objective:** To characterize the epidemiology of ADRs in a high-complexity pediatric hospital. **Patients and Method:** A descriptive, observational, and retrospective cohort study was conducted at the *Hospital Dr. Exequiel González Cortés* (HEGC) between 2018 and 2023. HEGC is a high-complexity, teaching, and self-managed pediatric hospital, and is one of the seven hospitals of the Southern Metropolitan Health Service. It has 168 beds and provides coverage to an estimated pediatric population of 254,000 children. Hospitalized and outpatient patients with reported ADRs were included. Demographic variables, involved drugs, causality (Naranjo algorithm), severity (WHO criteria), and affected physiological systems were analyzed. **Results:** A total of 787 ADR reports were recorded in 718 patients, with a median age of 8 years. The highest incidence occurred in the Critical Care Unit. The main therapeutic groups involved were antibacterials (18.6%), antineoplastics (18.4%), and psycholeptics (9.7%). The most affected systems were the immune system (35.7%), nervous system (15%), and digestive system (7%). Regarding severity, 63.5% of ADRs were moderate, 26.7% were severe, with no fatal events reported. **Conclusion:** This study shows that ADRs are frequent in pediatric patients, with a higher incidence in the critical care setting. It highlights the need for improving ADR reporting and developing pharmacovigilance strategies to optimize the safety of drug prescribing in pediatrics.

## Keywords:

Adverse Drug Reactions; Pharmacovigilance; Pediatrics; Drug Safety; Hospitalization

## Introducción

Una Reacción Adversa a Medicamento (RAM) es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “todo efecto nocivo, no intencionado e indeseable que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis habitualmente utilizadas en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica”<sup>1</sup>. En el último tiempo se ha observado que las RAM representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población, lo cual ha impulsado el desarrollo de la farmacovigilancia (FV)<sup>2</sup>.

La FV es el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos, acorde a lo establecido en el Decreto Supremo 3 del año 2010<sup>3,4</sup>. En nuestro país, el adecuado reporte de las RAM se enmarca en la exigencia de la Norma General Técnica N° 140 sobre el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano<sup>5</sup>.

Por otra parte, la población pediátrica tiene un mayor riesgo para el desarrollo de RAM, lo que principalmente asociado al uso de medicamentos *off-label*. Se entiende como uso *off-label* a la prescripción de fárma-

cos para indicaciones, dosis o vías de administración distintas a las aprobadas por la autoridad regulatoria, pero cabe destacar que en la mayoría de los casos existe evidencia científica que respalda esta indicación. Para entender la magnitud del tema, se ha cuantificado que, en Unidades Pediátricas, cerca del 75% de los medicamentos utilizados son de manera *off-label*<sup>6</sup>.

En relación a la incidencia de las RAM en pediatría, los resultados son dispares, un metaanálisis realizado por Impicciatore y cols. determinó una incidencia de RAM en pacientes pediátricos hospitalizados de 9,5%, mientras que Aagaard y cols. encontraron una prevalencia promedio de 24,0% (rango: 1 - 72%)<sup>7,8</sup>. Asimismo, Smyth y cols. encontraron una tasa de incidencia de RAM entre 0,6 y 16,8% en niños expuestos a un fármaco durante la hospitalización<sup>9</sup>. En el ámbito ambulatorio la incidencia de RAM es menor, Clavenna y Bonati desarrollaron una revisión sistemática de estudios prospectivos en pacientes pediátricos ambulatorios entre los años 2001 y 2007, determinando que la incidencia de RAM corresponde a un 1%<sup>10</sup>. Se ha evidenciado que, del total de ingresos hospitalarios en pacientes pediátricos, entre un 1,8% a un 5% son debido a RAM, con una mortalidad cercana al 1;1%<sup>11,12</sup>.

Como se mencionó anteriormente, la población pediátrica tiene mayor riesgo de presentar una RAM,

por lo tanto, ante la variabilidad de información y la escasez de datos a nivel nacional, es relevante conocer la epidemiología de las RAM en un centro pediátrico de alta complejidad. Es importante que, con estos datos se puedan generar estrategias de detección, manejo y prevención de las RAM con el fin de mejorar la seguridad y la atención médica en pacientes pediátricos.

El HEGC es un centro pediátrico de alta complejidad y de referencia en diversas especialidades, que atiende a una población estimada de 254.000 niños, cuenta con un equipo de farmacovigilancia multidisciplinario desde 2018, con 9 profesionales de la salud, 7 Médicos y 2 Químicos Farmacéuticos. El objetivo de este estudio es caracterizar la epidemiología de las RAM en un hospital pediátrico de alta complejidad.

## Pacientes y Método

### Diseño del estudio

Estudio observacional de carácter descriptivo con un diseño de cohorte retrospectiva.

### Población

Se incluyeron pacientes hospitalizados en unidades de hospitalización médico quirúrgico (HMQ) y en la unidad de paciente crítico (UPC). También se consideraron pacientes atendidos en el consultorio adosado de especialidades (CAE) y en la unidad de emergencia. Todos debían haber presentado al menos un reporte de RAM durante el período entre el 1 de enero del 2018 hasta el 31 de diciembre del 2023. Se excluyeron del estudio los casos de reporte de RAM que no cuenten con información completa a la hora de realizar el análisis.

### Variables y fuentes de datos

Se categorizaron según su grupo etario: neonatos (0 a 28 días), lactante (1 a 24 meses), preescolar (2 años a 5 años 11 meses 29 días), escolar (6 años a 11 años, 11 meses 29 días) y adolescente (12 años a 19 años 11 meses 29 días). Se evaluaron las variables demográficas sexo y edad. Se registró el número de reportes de RAM y fármacos sospechosos, identificados mediante su Denominación Común Internacional (DCI) y categorizados hasta el segundo nivel de *Anatomical, Therapeutic, Chemical* (ATC). Los reportes de RAM se categorizaron según el medicamento sospechoso, la causalidad (algoritmo de Naranjo), la seriedad (criterios OMS), la severidad (criterios OMS) y el sistema fisiológico afectado (System Organ Class, SOC).

De acuerdo con la metodología propuesta por Naranjo et al, la probabilidad de que una RAM esté relacionada causalmente con un fármaco puede clasificarse en las siguientes categorías, en función del puntaje obtenido en la escala de 10 ítems:

- Definida (puntaje  $\geq 9$ ): Existe una relación temporal razonable entre la administración del fármaco y la RAM, el patrón de respuesta es reconocido, se observa mejoría al suspender el fármaco y la reaparición de la RAM al readministrar.
- Probable (puntaje entre 5 y 8): Misma definición que la anterior, sin embargo, no hay evidencia de reaparición tras una reexposición.
- Posible (puntaje entre 2 y 4): La relación temporal es consistente, el patrón clínico puede estar relacionado con el fármaco, pero también puede ser explicado por la condición clínica subyacente del paciente.
- Dudosa (puntaje  $< 2$ ): La RAM es más probablemente atribuible a factores distintos al medicamento administrado<sup>13</sup>.

Para asegurar la consistencia en la aplicación del algoritmo, se realizó una validación inter evaluador entre los miembros del equipo de farmacovigilancia.

### Fuentes de información

La información provino de los registros codificados del equipo de Farmacovigilancia del HEGC, actualizados sistemáticamente. Se complementó con datos de la ficha clínica física o electrónica del paciente.

Para este estudio se mantuvo la confidencialidad de cada paciente a través de un código asignado a cada caso.

Las RAM provenientes de los pacientes hospitalizados corresponden a las unidades de HMQ, UPC y unidad de paciente oncológico pediátrico hospitalizado los cuales están incluidos dentro de los pacientes de HMQ.

Se calculó la incidencia de RAM para hacer comparativa la densidad de reporte de RAM entre la Unidad de HMQ y UPC. La métrica utilizada fue la incidencia por 1000 días cama, definida como:

$$\text{Incidencia de RAM por 1000 días cama} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de RAM de la Unidad Clínica} \times 1.000}{\text{Ocupación Camas}}$$

### Análisis estadístico

Para nuestro estudio, se utilizó una base de datos Excel codificada, para posteriormente, realizar un análisis en base a estadística de carácter descriptivo de acuerdo con el tipo y escala de las variables. Para las variables cuantitativas se utilizaron promedios, desviación estándar o mediana y rango intercuartílico; para las variables cualitativas se emplearon frecuencias absolutas y relativas.

### Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del HEGC y del Servicio de Salud Metropolitano Sur.

## Resultados

Durante el periodo de estudio, comprendido entre el 01 de enero del 2018 hasta el 31 de diciembre del 2023, se reportaron un total de 787 reportes de RAM en 718 pacientes. La mediana de edad fue de 8 años (0,08-23). El número de reportes anuales fue: 173 en 2018, 146 en 2019, 179 en 2020, 119 en 2021 y 55 en 2023. La tabla 1 muestra las características demográficas.

De los 787 reportes de RAM; 71 ocurrieron en la Unidad de emergencia, 324 en el CAE y 392 en pacientes hospitalizados. Entre éstos últimos, un 25,3% se registró en Oncología, un 28,8% en la UPC y un 44,3% en la Unidad de HMQ. En la figura 1 se observa que la incidencia de RAM fue sistemáticamente mayor en la UPC, llegando en 2019 a ser casi el doble que en HMQ.

A nivel global, los grupos terapéuticos más implicados fueron los antibacterianos de uso sistémico (18,6%), seguido de los agentes antineoplásicos (18,4%) y los psiclépticos (9,7%), los cuales se muestran en la figura 2. En pacientes hospitalizados, destacaron los antibacterianos de uso sistémico (30,1%), seguido de los antineoplásicos (18,9%) y los psiclépticos (8,2%). En el CAE predominaron los agentes antineoplásicos (21,9%), los inmunosupresores (15,7%) y los psiclépticos (10,5%). En la Unidad de Emergencia, los reportes se concentraron en los antibacterianos de uso sistémico (19,7%), seguido de los antiinflamatorios y antirreumáticos (8,5%) y psiclépticos (7,0%). Los medicamentos específicos por unidades se detallan en la figura 3.

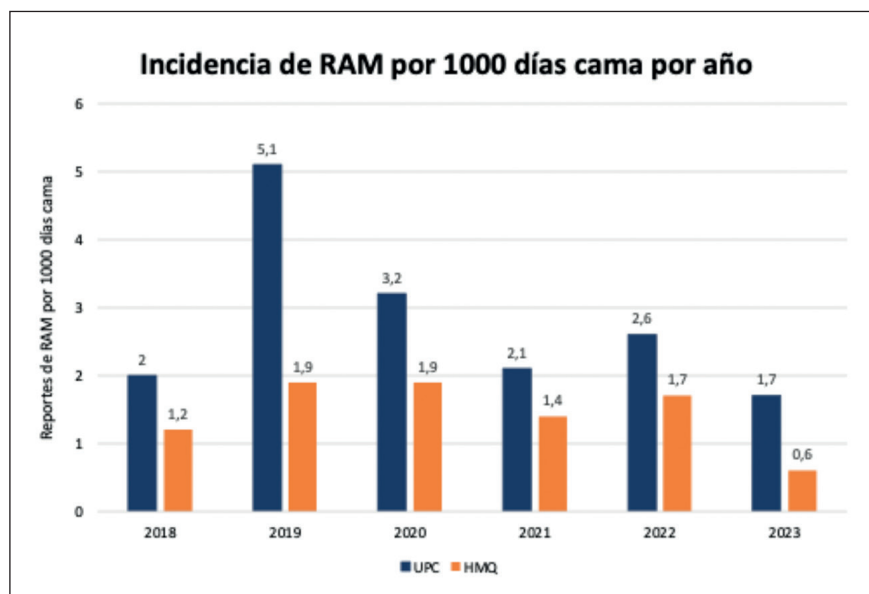
En los pacientes hospitalizados, la distribución varió según la unidad: en HMQ predominaron los anti-

bacterianos de uso sistémico (52,9%), seguido de los psiclépticos (9,0%) y antiepilépticos (5,8%). En Oncología, predominaron los antineoplásicos (65,6%), seguido de los antibacterianos que alcanzaron un 13,5% y por último los antimicóticos sistémicos 4,1%. En la UPC, los reportes se concentraron en psiclépticos (15,1%), antibacterianos de uso sistémico (14,4%) y anestésicos (11,1%). El detalle se puede observar en la figura 4.

En la figura 5 se muestran los Sistemas fisiológicos afectados durante el periodo de estudio: el sistema inmune fue el más comprometido (35,7%), seguido del sistema nervioso (15%) y el digestivo (7%). Dentro del sistema inmune, predominaron las reacciones de hipersensibilidad (93,6%), principalmente exantema maculopapular/urticarial (término utilizado en los registros para agrupar ambas presentaciones cutáneas) con un 65,5%, anafilaxia (24,6%) y síndrome de DRESS (2,5%). En el sistema nervioso, las más frecuentes fueron síndrome de abstinencia (21,5%) y somnolencia (11,6%). En el digestivo, destacaron náuseas/vómitos (30,2%) y diarrea (20,8%).

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes**

Sexo	Masculino: 54,9% Femenino: 45,1%
Mediana de Edad (rango)	8 años (0,08 - 20)
Grupo etario (n)	Escolar: 33,9% (267) Adolescente: 33,4% (263) Preescolar: 19,3% (152) Lactante: 13,2% (104) Neonato: 0,1% (1)



**Figura 1.** Incidencia de RAM por 1.000 días cama en Unidad de HMQ y UPC. RAM: reacciones adversas a medicamentos; HMQ: hospitalización médico quirúrgico; UPC: unidad de paciente crítico.

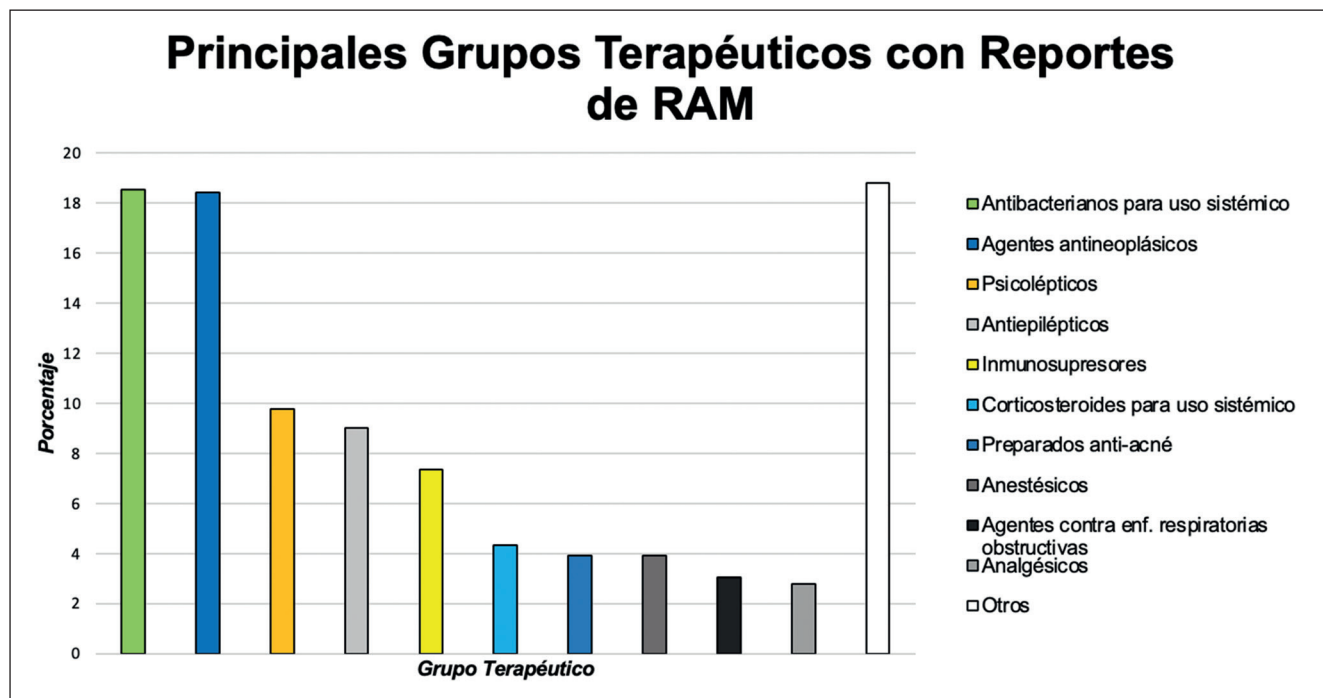


Figura 2. Principales grupos terapéuticos con reportes de RAM a nivel del Hospital Exequiel González Cortés. RAM: reacciones adversas a medicamentos.

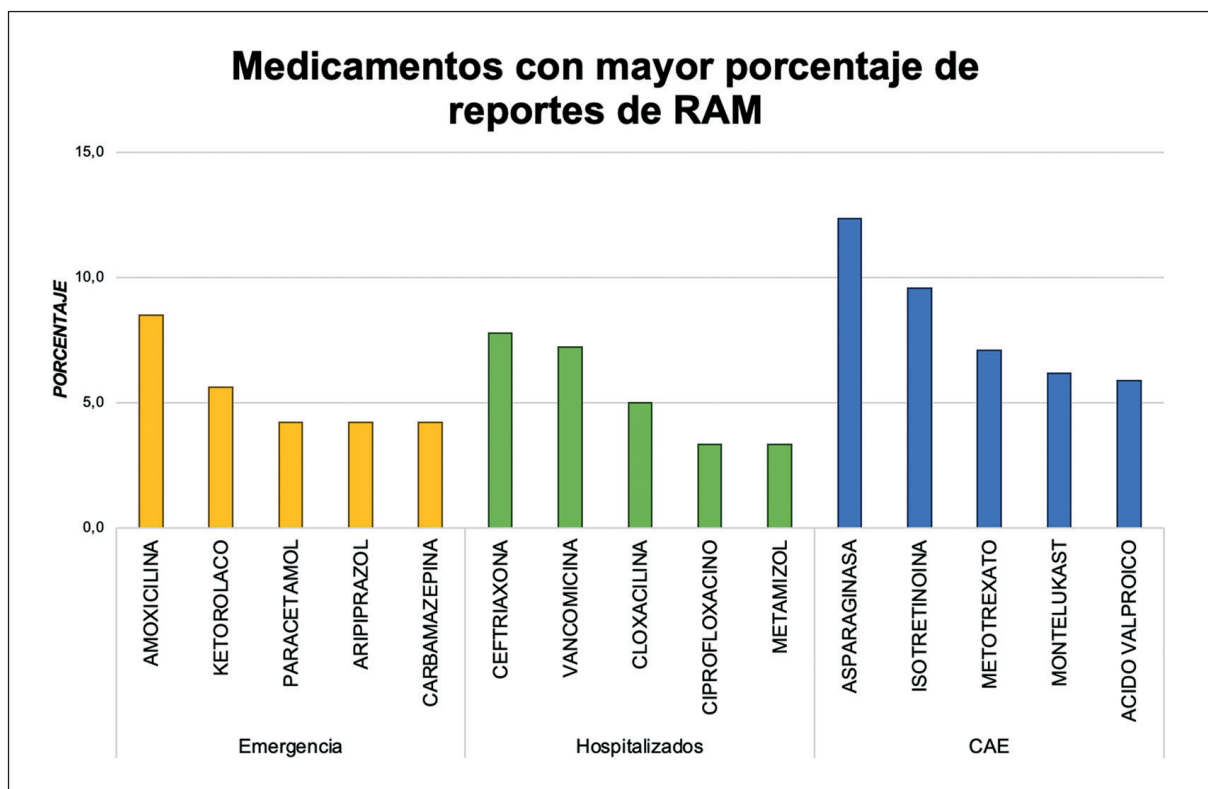
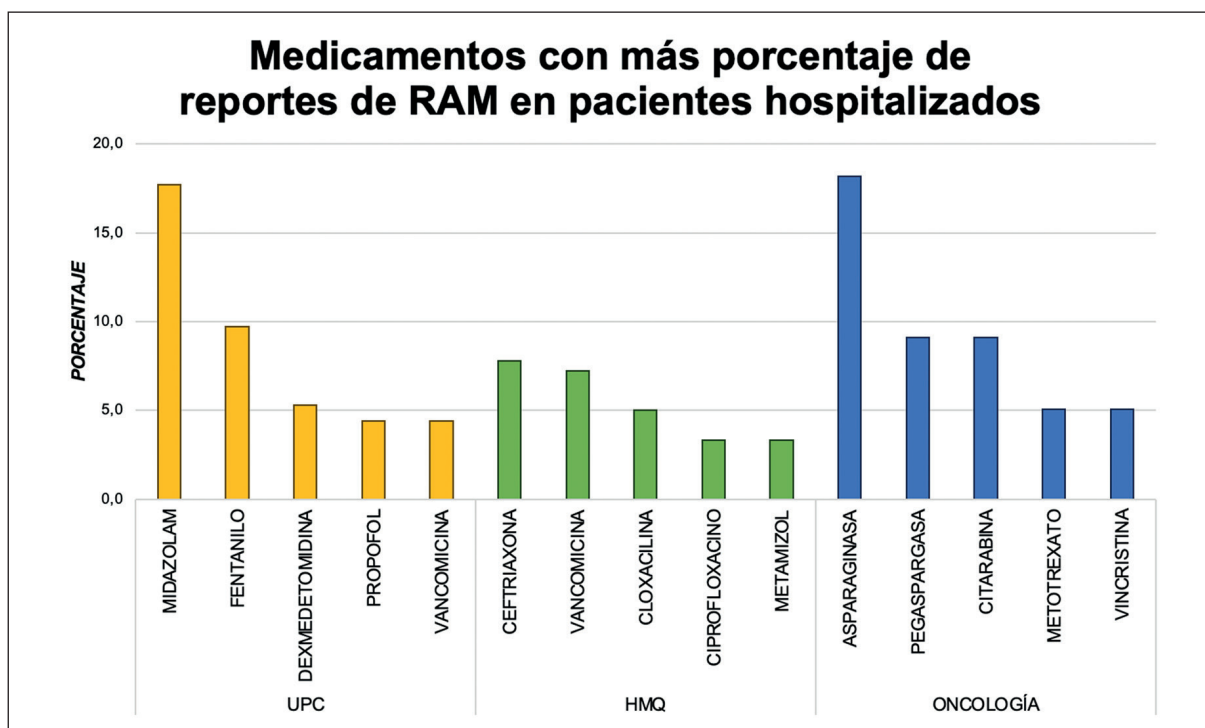
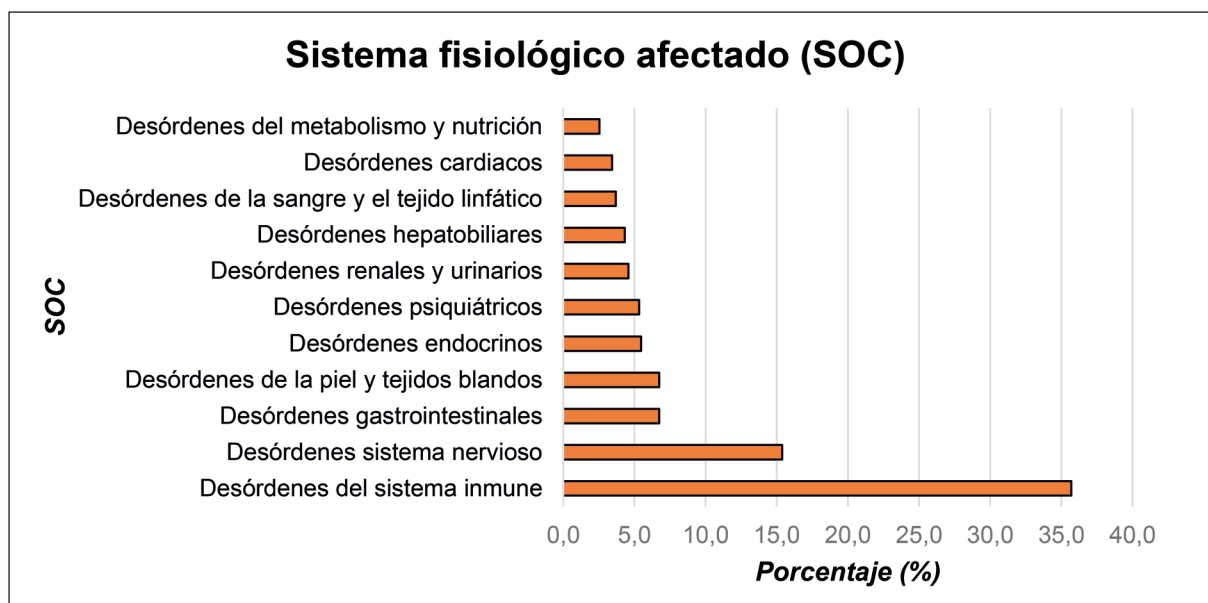


Figura 3. Medicamentos involucrados en más reportes de RAM según Unidades del Hospital Exequiel González Cortés. RAM: reacciones adversas a medicamentos



**Figura 4.** Medicamentos involucrados en más reportes de RAM según las Unidades de pacientes hospitalizados. RAM: reacciones adversas a medicamentos.



**Figura 5.** Sistemas fisiológicos afectados en los reportes de RAM. RAM: reacciones adversas a medicamentos.

Según el algoritmo de Naranjo, un 54,9% de las RAM fueron clasificadas como Probables, un 38,1% como posibles y un 7,0% como Definidas. Al analizar las RAM definidas, la mayoría correspondió a reacciones de hipersensibilidad como exantema maculopapular/urticarial (31,5%) y anafilaxia (14,8%).

En menor proporción se observaron distonía, nefrotoxicidad, diarrea, encefalopatía e irritabilidad (3,7% cada una).

En cuanto a la severidad, un 63,5% de los reportes de RAM fueron moderadas, un 9,8% leves, un 26,7% graves y no se registraron RAM letales. Del total de

**Tabla 2. Medicamentos involucrados en 4 o más reportes de RAM graves y su principal asociación fármaco – RAM**

Medicamento	Nº de reportes de RAM graves	% en relación a la frecuencia de RAM grave	Asociación fármaco – RAM más frecuente
Asparaginasa	36	17,1%	Anafilaxia (27/36)
Pegaspargasa	13	6,2%	Anafilaxia (10/13)
Midazolam	10	4,8%	Hipotensión (4/6)
Vincristina	6	2,9%	Neuropatía periférica (3/6)
Amoxicilina	5	2,4%	Hipersensibilidad cutánea (5/5)
Ibuprofeno	5	2,4 %	Nefrotoxicidad (2/5)
Carbamazepina	5	2,4%	Hipersensibilidad cutánea (2/5)
Dexmedetomidina	5	2,4%	Bradicardia (4/5)
Metotrexato	4	1,9%	Convulsiones (3/4)
Inmunoglobulina	4	1,9%	Hipotensión (2/4)

RAM: reacciones adversas a medicamentos.

los reportes de RAM graves, la mayoría corresponde a pacientes hospitalizados (16,3%), seguidos del CAE (6,9%) y Emergencia (3,6%). Entre las unidades hospitalarias, las proporciones fueron similares, aunque Oncología presentó una frecuencia algo mayor de reportes de RAM graves (41,4%) en comparación con UPC (31,9%) y HMQ (28,3%). En cuanto a la seriedad el 26,7% de los reportes fueron clasificados como serios según criterios de la OMS, en su mayoría en pacientes hospitalizados (61,0%). La Tabla 2 resume los medicamentos involucrados en 4 o más reportes de RAM graves, presentados en orden descendente según el número de reportes. Los más frecuentes fueron la Asparaginasa y Pegaspargasa (reacciones de anafilaxia), seguidos del Midazolam (hipotensión).

## Discusión

Este estudio descriptivo de cohorte demuestra que los tres grupos terapéuticos con mayor frecuencia en todo el hospital fueron los antimicrobianos de uso sistémicos, seguido de los antineoplásicos y psicodépticos. Esta distribución podría estar influenciada por los patrones de prescripción observados en la población pediátrica. Diversos estudios han reportado que los antibióticos, psicofármacos y corticoides se encuentran entre los medicamentos más comúnmente utilizados en pediatría, tanto en ámbito ambulatorio como hospitalario<sup>14 15</sup>. Según una revisión sistemática internacional, que analizó datos de más de 35 millones de pacientes pediátricos en 11 países miembros de la OCDE, identificó a los antibacterianos de uso sistémico como los fármacos más comúnmente prescritos, seguidos por los fármacos para enfermedades respiratorias obs-

tructivas y corticoides sistémicos<sup>16</sup>. Aunque estos dos últimos ocuparon el séptimo y noveno lugar en este estudio, su alta tasa de prescripción a nivel global resalta la necesidad de mantener un monitoreo clínico estricto durante su uso.

Por otra parte, datos recopilados de hospitales pediátricos de Estados Unidos, muestran que antibacterianos, antineoplásicos y psicodépticos, también se encuentran entre los principales grupos asociados a acontecimientos adversos a medicamentos.<sup>17</sup> Aun que los acontecimientos adversos asociados a medicamentos incluyen tanto las RAM como los errores de medicación y otros incidentes relacionados al uso de fármacos, estos hallazgos refuerzan que existe una estrecha relación entre la frecuencia de uso de ciertos grupos terapéuticos y la probabilidad de aparición de eventos clínicamente relevantes en pacientes hospitalizados.

El estudio de De las Salas y cols, que describió la epidemiología de las RAM en niños menores de 6 años internados en el hospital nacional de Barranquilla, encontró que el 70% de la RAM fueron generadas por Antimicrobianos, siendo los principales responsables la Ampicilina, Amikacina y Claritromicina; en éste estudio los antibióticos de uso sistémico que fueron responsables de un mayor número de reportes de RAM incluye a Vancomicina, Ceftriaxona y Cloxacilina; las diferencias podrían estar asociadas en las diferencias de sensibilidades (y por tanto, la frecuencia en que se indican) a los antimicrobianos entre ambos países<sup>18</sup>.

En nuestro estudio se evidencia que la incidencia de RAM en UPC es mayor que en la Unidad de HMQ durante el tiempo de estudio. En UPC se obtuvo como promedio una incidencia de reportes de RAM por

1000 días cama de  $2,8 \pm 7,8$ , mientras que en la Unidad de HMQ, la incidencia promedio de reportes de RAM por 1000 días cama fue de  $1,5 \pm 1,3$  (valor p de 0,048). Este resultado puede estar relacionado a que los pacientes críticos están expuestos a un mayor número de medicamentos (media de 7,5 fármacos por paciente) versus pacientes hospitalizados en HMQ (media de 3,6 fármacos por paciente). Estar expuesto a un mayor número de fármacos es un factor de riesgo para el desarrollo de interacciones farmacológicas, las cuales, pueden precipitar la aparición de RAM<sup>19,20,21</sup>.

La alta frecuencia de reportes de RAM que afectan al sistema inmune concuerda con lo descrito en la literatura pediátrica. Estas reacciones, principalmente cutáneas, son más fácilmente reconocibles y se notifican con mayor frecuencia.<sup>22</sup> Su elevada incidencia se relaciona con la alta exposición a antibacterianos, la interacción con infecciones virales que favorecen exantemas<sup>23</sup>, y con el uso de fármacos de riesgo elevado de reacciones inmunológicas como la asparaginasa en oncología pediátrica<sup>24</sup>, donde en la unidad de oncología pediátrica, la sensibilización del personal de enfermería en farmacovigilancia favorece una mayor detección y reporte de eventos asociados a asparaginasa y pegaspargasa. Estos hallazgos reflejan factores tanto de exposición como susceptibilidad de la población pediátrica, y coinciden con guías internacionales que destacan la prevalencia de las reacciones inmunológicas y la necesidad de confirmación diagnóstica mediante estudios alérgicos<sup>25</sup>.

Con respecto a la evaluación de causalidad mediante el algoritmo de Naranjo, un 93% de los reportes de RAM fueron catalogadas Probables y Posibles, este resultado se debe principalmente a que la mayoría de los pacientes no fue reexpuesto al medicamento, situación necesaria para que la causalidad tenga la categoría de definitiva. En el estudio de De Salas y cols un 98,1% de las RAM fue categorizada como probable, mientras que el trabajo de Vallejo y cols, un 68% de las RAM fueron catalogadas como posibles<sup>18,26</sup>. Resulta complejo comparar la causalidad de RAM en los estudios de farmacovigilancia debido a las diferentes definiciones y algoritmos utilizados; además en algunas circunstancias, en que los estudios son de carácter retrospectivo, no se cuentan con todos los datos para realizar una buena evaluación de la causalidad.

En cuanto a la evolución temporal de los reportes, se observó una disminución considerable en el año 2023. Este descenso se interpreta como un fenómeno de notificación y no necesariamente como una menor ocurrencia de RAM. Durante la campaña invierno 2023, el hospital enfrentó una sobrecarga asistencial asociada al aumento de consultas y hospitalizaciones pediátricas, con priorización en la atención clínica inmediata y redistribución del personal. En este con-

texto, la capacidad de registro y notificación de RAM probablemente se redujo, lo que sugiere un subregistro vinculado a las condiciones asistenciales más que una verdadera reducción en la incidencia de RAM.

Las principales debilidades de nuestro estudio, son; al tener datos de un solo centro muestra la realidad de un grupo de pacientes pediátricos cuyas patologías pueden diferir con otros centros. Además, el carácter retrospectivo genera algunos sesgos, sobre todo en el análisis de la causalidad de las RAM. Por otra parte, dado que la forma de pesquisar los reportes de RAM fue predominantemente por notificación espontánea, juega un rol importante la subnotificación. El estudio de Sánchez y cols, estableció que hasta un 93,5% de las RAM en un hospital estaban subnotificadas<sup>27</sup>.

Entre las fortalezas del estudio se incluye disponer de una base de datos con múltiples parámetros y la participación de un equipo multidisciplinario, lo que permitió un análisis detallado de los reportes de RAM. Además, se describe la epidemiología de las RAM en todas las unidades que componen el HEGC.

Derivado de los hallazgos, este estudio permite proponer mejoras institucionales concretas para fortalecer la farmacovigilancia en el hospital: Entre ellas se incluye la implementación de instancias de formación continua para profesionales de la salud en detección y reporte de RAM, la incorporación de fármacos *trigger* como estrategia de mejora, entendidos como medicamentos que, al ser prescritos para tratar una posible RAM, funcionan como señales indirectas de la ocurrencia de una RAM y motivan su notificación,<sup>28</sup> la optimización del sistema de registro y notificación mediante procesos más ágiles e integrados a la ficha clínica electrónica. Estas acciones en conjunto podrían mejorar la detección oportuna, disminuir la subnotificación y aumentar la seguridad en el uso de los medicamentos pediátricos.

## Conclusiones

Ante la escasa evidencia disponible sobre farmacovigilancia en pediatría, este estudio aporta datos relevantes sobre la epidemiología de las RAM en distintos servicios de atención pediátrica, incluyendo hospitalización, emergencia y áreas ambulatorias. Los hallazgos muestran que las reacciones inmunológicas constituyen la categoría más prevalente y que su adecuada identificación requiere fortalecer la farmacovigilancia clínica. Esta información puede ser de utilidad para que los equipos de salud desarrollen estrategias orientadas a mejorar la detección, el reporte y el estudio alérgico, con el fin de optimizar la seguridad en la prescripción pediátrica y favorecer un uso más racional de los medicamentos.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente. Los autores declaran que la información ha sido obtenida de datos previos en forma anonimizada.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Organización Mundial de la Salud. Comités de farmacoterapia: guía práctica [Internet]. Ginebra: Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica; 2004 [citado 29 ago 2021]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf>
- Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(Suppl 1):S73-7.
- Chile. Decreto Supremo N°10. Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano [Internet]. Santiago: Biblioteca del Congreso Nacional de Chile; 2010 [citado 25 jun 2022]. Disponible en: <http://www.leychile.cl/N?i=1026879&f=2014-09-28&p=>
- Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos [Internet]. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Ginebra: OMS; 2004 [citado 29 ago 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
- Ministerio de Salud. Norma general técnica sobre sistema nacional de farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano N°140 [Internet]. Santiago: MINSAL; 2012 [citado 20 jun 2017]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/noticia/16299>
- Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(12):2615-25.
- Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(1):77-83.
- Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(4):481-91.
- Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(3):e24061.
- Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009;94(9):724-8.
- Nasso C, Mecchio A, Rottura M, et al. A 7-year active pharmacovigilance study of adverse drug reactions causing children admission to a pediatric emergency department in Sicily. *Front Pharmacol*. 2020;11:1090.
- Elzagallaai AA, Greff M, Rieder MJ. Adverse drug reactions in children: the double-edged sword of therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(6):725-35.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
- Karpa KD, Felix TM, Lewis PR. Adverse effects of common drugs: children and adolescents. *FP Essent*. 2015;436:17-22.
- Qato DM, Alexander GC, Guadamuz JS, Lindau ST. Prescription medication use among children and adolescents in the United States. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20181042.
- Taine M, Offredo L, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M, Chalumeau M. Pediatric outpatient prescriptions in countries with advanced economies in the 21st century: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e225964.
- Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, Shannon MW. Pediatric adverse drug events in the outpatient and inpatient settings. *Pediatrics*. 2019;144(1):e20183459.
- De Las Salas R, Díaz-Agudelo D, Burgos-Flórez FJ, Vaca C, Serrano-Meriño DV. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. *Colomb Med (Cali)*. 2016;47(3):142-7.
- Meng M, Liu E, Zhang B, et al. Guideline for the management of pediatric off-label use of drugs in China (2021). *BMC Pediatr*. 2022;22(1):442.
- Arocas Casañ V, Cabezuelo Escribano B, Garrido-Corro B, De la Cruz Murie P, Blázquez Álvarez MJ, De la Rubia Nieto MA. Off-label and unlicensed drug use in a Spanish neonatal intensive care unit. *Farm Hosp*. 2017;41(3):371-81.
- Santibáñez SC, Roque EJ, Morales VG, Corrales WR. Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos pediátrica. *Rev Chil Pediatr*. 2014;85(5):546-53.
- Abrantes P, Sousa-Pinto B, Fonseca JA, et al. Adverse drug reactions in children: a systematic review of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):683-704.
- Caubet JC, Ponvert C. Allergy to  $\beta$ -lactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):382-7.
- Salzer WL. Allergic reactions to asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(2):227-36.
- Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, et al. Drug allergy: a 2022 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(1):41-102.
- Vallejos A. Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá. *Biomédica*. 2007;27:66-75.
- Sánchez I, Amador C, Plaza J, Correa G, Amador R. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chil*. 2014;142(8):998-1005.
- Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication-related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(3):194-200