



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



ORIGINAL

Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica

H. Telechea^{a,b,*}, N. Speranza^a, L. Lucas^a, G. Giachetto^c, L. Nanni^d y A. Menchaca^b

^a Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^b Cátedra de Cuidados Intensivos de Niños, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^c Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^d Departamento de Farmacia, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Administración de Servicios de Salud del Estado, Montevideo, Uruguay

Recibido el 2 de junio de 2011; aceptado el 26 de agosto de 2011

Disponible en Internet el 4 de agosto de 2012

PALABRAS CLAVE

Farmacovigilancia;
Reacciones adversas
a medicamentos;
Niño críticamente
enfermo

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia y las características de las reacciones alérgicas a medicamentos (RAM) en una unidad de cuidados intensivos pediátrica entre mayo y junio de 2009.

Método: Se realizó farmacovigilancia intensiva mediante el análisis diario del perfil de prescripción de todos los niños hospitalizados. Se analizaron las siguientes características de los pacientes: edad, sexo, medicamentos implicados, órganos y sistemas afectados, enfermedad ocasionada, mecanismo de la reacción adversa, presencia de polifarmacia, gravedad y evolución. Se calcularon las siguientes variables de las reacciones adversas: frecuencia, incidencia en los niños hospitalizados, incidencia por 100 niños-día y porcentaje de reacciones prevenibles. **Resultados:** Fueron hospitalizados 123 niños de los cuales 24 reaccionaron al menos una reacción adversa. El total de reacciones adversas identificadas fue 45. La edad media fue 34 meses, 14 eran varones.

La frecuencia fue 36,6% (IC 95% 28,4-46,4). Se identificó un promedio de 1,9 reacciones adversas por niño. La incidencia de RAM por 100 niños-día fue 10,4. Estuvieron implicados 66 medicamentos, siendo los antiepilépticos y diuréticos los grupos más frecuentes. Los sistemas más afectados fueron el metabólico y hematológico. El 61% de las reacciones eran prevenibles. Fueron graves 12 reacciones adversas, y un paciente falleció.

Conclusiones: Las reacciones adversas en los niños críticamente enfermos constituyen un problema de salud frecuente. Se destaca la necesidad de elaborar estrategias de promoción y prevención para disminuir su frecuencia y gravedad.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hmtleo@gmail.com (H. Telechea).

KEYWORDS

Pharmacosurveillance;
Adverse drug reactions;
Critically ill children

Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit**Abstract**

Objective: To determine ADR frequency and characteristics of ADR in a paediatric intensive care unit between may and june 2009.

Method: All of the hospitalised children were under intensive pharmacosurveillance by means of daily analysis of their prescription profiles. The following patient characteristics were analysed: age, sex, drugs involved, affected organs and systems, triggered illness, adverse reaction mechanism, presence of polypharmacy, severity and course of the reaction. The following variables were recorded for adverse reactions: frequency, incidence in hospitalised children, incidence per 100 children/day and percentage of preventable reactions.

Results: Of the 123 hospitalised children, 24 experienced at least one adverse reaction. The total number of identified adverse drug reactions was 45. Average age was 34 months, and 14 patients were male. Frequency was 36.6% (CI 95% 28.4–46.4). Adverse reaction average was calculated at 1.9 reactions per child. The ADR incidence rate per 100 children/day was 10.4. There were 66 drugs involved; the most common drug groups were antiepileptics and diuretics. Drug reactions most frequently affected the metabolic and haematological systems. Of the reactions, 61% were preventable. Twelve reactions were severe and 1 patient died.

Conclusions: Adverse reactions are a frequent health problem among critically ill children. There is a pressing need to create awareness and prevention strategies to decrease their frequency and severity.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En todo el mundo la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) ha ido en aumento. Los medicamentos integran la lista de agentes etiológicos de diversas enfermedades de gravedad variable^{1,2}.

Las RAM representan un problema de salud bien caracterizado en adultos. Según Lazarou et al.³, en el año 1994 en Estados Unidos representaron el 4,9% de los ingresos hospitalarios y la sexta causa de muerte. Aunque la exposición de niños a medicamentos es menor que en adultos, las RAM también representan un problema en este grupo de edad⁴. En el metanálisis realizado por Impicciatore et al.⁵ se observó que el 9,5% de los niños hospitalizados presentan RAM; el 12% fueron graves. En dicho estudio se destaca que, independientemente de su gravedad, las RAM fueron más frecuentes con el uso de medicamentos por fuera de las indicaciones del prospecto (uso *off label*)⁵.

En nuestro país (Uruguay) se dispone de algunos estudios descriptivos que permiten estimar la frecuencia y gravedad de las RAM en niños y adultos hospitalizados⁶⁻⁹. En el hospital pediátrico (HP) de referencia nacional, tras una semana de farmacovigilancia intensiva la frecuencia de RAM en niños hospitalizados fue 13,9%; la mayoría fueron «tipo A», es decir, estaban relacionadas con el mecanismo de acción del medicamento y por tanto potencialmente evitables⁸.

Los niños son un grupo especialmente vulnerable para presentar RAM. Entre los motivos conocidos destacan la inmadurez fisiológica, que condiciona cambios en los parámetros farmacocinéticos y, por tanto, en la respuesta farmacológica, y la escasa evidencia científica disponible sobre eficacia y seguridad de los medicamentos en este grupo de edad¹⁰⁻¹³. Esto último explica que el uso de medicamentos no registrados (*unlicensed*) o por fuera de las

indicaciones del prospecto (uso *off label*) sea frecuente en niños^{14,15}.

Un grupo especialmente vulnerable son los niños críticamente enfermos. A las condiciones generadas por la gravedad de la enfermedad se agregan mayor variabilidad farmacocinética y polifarmacia habitual. La frecuencia y las características de las RAM en este grupo han sido escasamente evaluadas tanto internacionales como nacionales. Profundizar en este conocimiento permitirá elaborar estrategias para contribuir a la seguridad de los pacientes.

El objetivo del siguiente trabajo es determinar la frecuencia y las características de las RAM en la Unidad de Cuidado Intensivo de Niños (UCIN) entre mayo y junio de 2009.

Métodos

Se realizó farmacovigilancia intensiva mediante el análisis diario del perfil de prescripción de todos los niños hospitalizados en la UCIN entre el 1 de mayo y el 30 de junio de 2009. El análisis estuvo a cargo de uno de los investigadores del estudio. Esta unidad asiste a niños de entre 28 días y 14 años y cuenta con 20 camas, 8 de cuidado intensivo y 12 de cuidado intermedio. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas complementado con entrevistas a los médicos tratantes.

Se incluyeron todos los niños con sospecha de RAM.

Para el diagnóstico de RAM se utilizó la definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2002: «reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a las dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica»¹⁶.

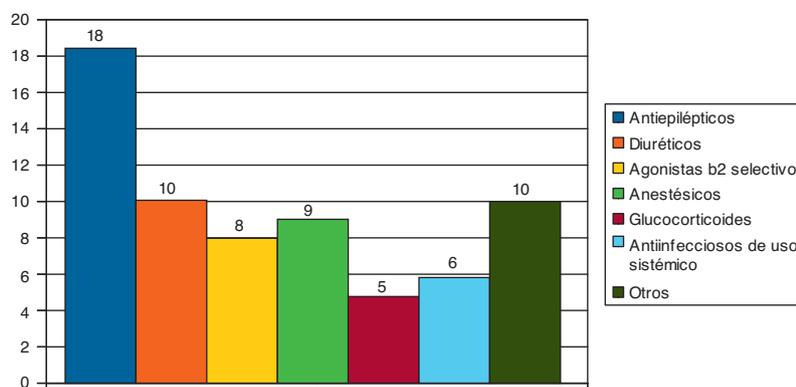


Figura 1 Grupos de medicamentos implicados en las reacciones adversas a medicamentos.

Las sospechas de RAM fueron registradas en el formulario de notificación espontánea del ministerio de Salud Pública (MSP) y notificadas a la unidad de Farmacovigilancia del MSP.

Para establecer la imputabilidad se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna que establece en función de 4 criterios (secuencia temporal, plausibilidad biológica, efecto de retirada y reexposición) la probabilidad de que el evento adverso corresponda a una RAM. Este algoritmo permite catalogarlas como condicionada, posible, probable o definitiva¹⁷.

Se analizaron las siguientes características de los pacientes: edad, sexo, medicamentos implicados, órganos y sistemas afectados, enfermedad ocasionada, mecanismo de la RAM, presencia de polifarmacia (3 o más medicamentos), grado y evolución. Se analizó también la indicación del medicamento y si correspondía o no a *unlicensed use*. Se definió como *unlicensed use* el uso de medicamentos no aprobados en niños¹⁸.

Para describir los medicamentos implicados se utilizó la Clasificación Anatómico-Clínica (ATC) de la OMS¹⁹ y para los órganos y sistemas afectados se utilizó la clasificación *System and Organ Class (SOC)* propuesta por el *Uppsala Monitoring Centre*²⁰. El mecanismo de las RAM se analizó según la clasificación de Edwards y Aronson²¹. En esta clasificación se establecen las siguientes categorías: RAM tipo A (*Augmented*), dependiente de la dosis y del mecanismo de acción del fármaco; RAM tipo B (*Bizarre*) idiosincrásica; RAM tipo C (*Chronic*) prolongadas; RAM tipo D (*Delayed*), con latencia prolongada dependientes del tiempo y momento de la exposición; tipo E (*End of use*) relacionada con la suspensión del tratamiento y tipo F (*Failure*) por fallo de tratamiento debido a interacciones.

En el análisis de la gravedad se utilizaron los criterios del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS que define las siguientes categorías:

- Leve cuando presenta signos y síntomas fácilmente tolerados que no necesitan tratamiento ni prolongan la hospitalización.
- Moderada interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Puede requerir tratamiento farmacológico y prolongar la estancia hospitalaria.

- Severa cuando pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente, requiere hospitalización, es causa de invalidez, incapacidad o malformaciones¹⁷.

Se calcularon las siguientes variables: frecuencia de RAM (número de RAM sobre número de niños internados en el período de estudio); incidencia de niños con RAM (número de niños con al menos una RAM sobre el número total de niños); incidencia de RAM por 100 niños-día (número de RAM sobre la suma del total de días de internación de la población estudiada por 100); y porcentaje de RAM prevenibles (cociente entre número de RAM tipo A y número total de RAM). Todos los valores se expresan con su intervalo de confianza del 95%.

Para el cálculo de incidencia de RAM por 100 niños-día el valor del número total de días de hospitalización de la población estudiada fue 434 días.

Resultados

Fueron hospitalizados en la UCIN 123 niños de los cuales 24 presentaron al menos una RAM. La incidencia de niños con RAM fue 19,5% (IC 95% 19,5 ± 7).

La edad media fue 34 meses (rango 1 mes-13 años); 14 eran varones.

En estos 24 niños se identificaron 45 RAM, un promedio de 1,9 RAM por niño. La frecuencia de RAM en los niños hospitalizados en UCIN durante este período fue de 36,6% (IC 95% 28,4-46,4) y la incidencia de RAM por 100 niños-día de 10,4. De las 45 RAM 25 ocurrieron en niños menores de 24 meses y 21 en menores de 12 meses.

La media de la estancia en UCIN de los niños con RAM fue de 18 días (rango 2-60); la media de estancia en UCIN considerando todas las causas fue de 9 días.

En las 45 RAM estuvieron implicados 66 medicamentos. Los grupos de medicamentos más frecuentemente relacionados a RAM se muestran en la figura 1.

Los órganos y sistemas involucrados se muestran en la figura 2.

Las RAM metabólicas más frecuentes fueron hipopotasemia (n = 8), hiponatremia (n = 3) y alteraciones del equilibrio ácido-básico (n = 3). Tres de los 8 casos de hipopotasemia presentaron cifras menores a 2,5 mEq/l. Salbutamol y furosemida fueron los medicamentos que más se asociaron con

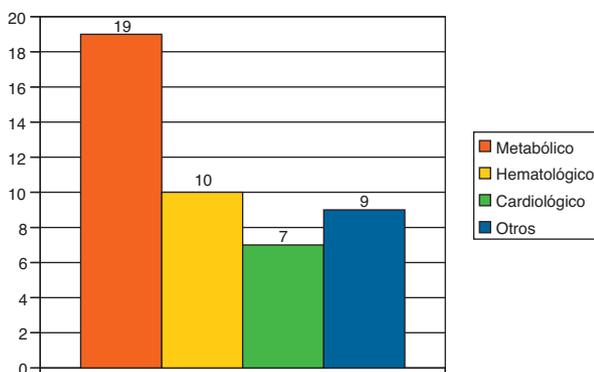


Figura 2 Órganos y sistemas implicados en las reacciones adversas a medicamentos.

hipotasemia. Los casos de hiponatremia y alcalosis metabólica estuvieron asociados exclusivamente con el uso de furosemida. Salbutamol administrado por vía intravenosa fue el medicamento relacionado con los 2 casos de acidosis láctica detectados.

La macrocitosis sin anemia relacionada con el uso de fenobarbital y difenilhidantoína ($n = 7$) fue la alteración hematológica más frecuente.

La hipotensión arterial asociada a sedoanalgesia fue la RAM cardiovascular más frecuente ($n = 4$).

En relación con la gravedad de las RAM, 19 fueron leves, 14 moderadas y 12 graves. Las RAM graves más frecuentes fueron hiponatremia menor a 125 mEq/l e hipotasemia menor a 2,5 mEq/l asociadas al uso de diurético, salbutamol intravenoso e hipotensión arterial que requirió tratamiento con inotrópicos.

En cuanto a la severidad, 11 de las 12 RAM graves ocurrieron en menores de 5 años, y 4 se produjeron en menores de un año. Dentro de las RAM graves, 4 se produjeron en niñas y 8 en niños.

La mayoría de las RAM fueron catalogadas como probables ($n=31$) y posibles ($n=11$). Se catalogaron como condicionales 3 RAM: un caso de hipermagnesemia y 2 casos de hiperplaquetosis. En estos 3 niños existían explicaciones alternativas al medicamento para su producción.

La mayoría de las RAM fueron tipo A ($n = 28$). El porcentaje de RAM potencialmente prevenibles fue de 61%.

Todos los niños en los que se sospechaba RAM recibieron 3 o más medicamentos, promedio 6,45 medicamentos/niño. No se observaron diferencias en el número de medicamentos administrados por niño en relación con la gravedad de la RAM.

En 12 niños se identificaron posibles interacciones farmacodinámicas entre medicamentos con efectos sinérgicos que producen disonías (salbutamol, hidrocortisona, anfotericina B y furosemida).

Uno de los medicamentos implicados en las RAM (OK432) no está registrado en nuestro país (Uruguay) y corresponde a *unlicensed use*.

En la [tabla 1](#) se resumen las características más importantes de las RAM detectadas.

Discusión

A pesar de las limitaciones relacionadas con la duración acotada y el momento de la observación (invierno), las RAM representaron un problema frecuente en los niños hospitalizados en la UCIN del HP. Estos resultados permiten caracterizar el problema en niños hospitalizados en terapia intensiva en un centro de referencia nacional. La incidencia de RAM hallada (10,9 por 100 niños-día) es superior a la comunicada en estudios similares²²⁻²⁴.

La farmacovigilancia intensiva, el método utilizado en este estudio, permite identificar más RAM que el método clásico. Se destaca que un elevado número de RAM (32/45) fue detectado a partir de exámenes paraclínicos debido probablemente a la monitorización estrecha que exigen los pacientes en terapia intensiva. La infranotificación representa el principal problema de la notificación espontánea, el método clásico empleado en farmacovigilancia. Este representa un obstáculo en el conocimiento de la verdadera incidencia de los problemas relacionados con medicamentos^{25,26}.

Al comparar estos resultados con los obtenidos en otro trabajo, utilizando un diseño similar en niños hospitalizados en las unidades cuidados moderados del mismo hospital, se observan diferencias en relación con la frecuencia, el tipo de RAM y los medicamentos implicados⁸. La frecuencia de RAM fue mayor en UCIN (37,4 *versus* 13%). En la UCIN predominaron las RAM asociadas al medio interno y en cuidados moderados las RAM digestivas. En UCIN las RAM estuvieron asociadas a la administración intravenosa de antiepilépticos, diuréticos y agonistas β_2 adrenérgicos; en el área de cuidados moderados las RAM se vincularon con antiinfecciosos de uso sistémico. Estas diferencias asimismo estén relacionadas con el tipo de pacientes asistidos en cada unidad y la frecuencia de polifarmacia en UCIN. A pesar de estas diferencias, en ambas áreas de internación un tercio aproximadamente de las RAM fueron graves y más de la mitad de tipo A, y por lo tanto potencialmente prevenibles. Dadas las características de estos pacientes no siempre es posible evitar la aparición de estas RAM. Sería necesario analizar en qué situaciones, por su frecuencia o gravedad, sería posible protocolizar la implementación de medidas preventivas.

En 4 casos no se pudo definir el mecanismo causal. Este es un hecho posible, derivado de las limitaciones relacionadas con el conocimiento actual en relación con el mecanismo de acción de algunos medicamentos y con el tipo de pacientes en los que ocurrieron las RAM. En el niño críticamente enfermo, la alteración de múltiples funciones y la polifarmacia contribuyen a la producción de RAM de difícil categorización.

El caso de tórax rígido por fentanilo se describe como un efecto dependiente de la velocidad de administración y no relacionada con la dosis del medicamento. Si bien se conoce el mecanismo de acción y es un efecto conocido del medicamento, el problema que se plantea es la dificultad en catalogar la RAM por su mecanismo de acción según la clasificación utilizada en el trabajo. Este problema probablemente refleja limitaciones de los algoritmos de imputación clásicamente utilizados en pacientes críticos. En estos pacientes es más probable la presencia de una mayor cantidad de explicaciones alternativas y/o factores contribuyentes para la generación de una RAM.

Tabla 1 Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados

Edad	Medicamento/s	RAM	Severidad	Tipo	Imputabilidad
4 meses	Propranolol	Bradycardia	Moderada	A	Probable
4 meses	Furosemida	Hipotensión arterial	Moderada	A	Posible
4 meses	Furosemida	Hiponatremia	Moderada	A	Posible
4 meses	Furosemida	Alcalosis metabólica	Leve	A	Probable
4 meses	Fenobarbital	Macroцитosis	Leve	B	Probable
3 años	Furosemida	Hipopotasemia	Moderada	A	Posible
3 años	Furosemida	Hiponatremia	Grave	A	Posible
3 años	Ácido valproico/carbamacepina	EMC	Grave	E	Posible
3 años	Ácido valproico/carbamacepina	Síndrome DRESS	Grave	B	Posible
3 meses	Fenobarbital	Macroцитosis	Leve	B	Probable
3 meses	Fenobarbital	Hiperplaquetosis	Leve	B	Condicional
3 meses	Furosemida	Hiponatremia	Moderada	A	Probable
3 meses	Espironolactona	Hipopotasemia	Moderada	A	Probable
5 meses	Anfotericina/Furosemida	Hipopotasemia	Grave	A	Probable
5 meses	Alimentación parenteral	Plaquetopenia	Grave	A	Probable
12 meses	Salbutamol/Hidrocortisona	Hipopotasemia	Moderada	A	Probable
9 años	Tiopental	Hipotensión arterial	Grave	A	Probable
9 años	Varios medicamentos ^a	Hipermagnesemia	Leve	s/c ^b	Condicional
32 meses	Salbutamol	Temblor	Leve	A	Probable
32 meses	Salbutamol/Hidrocortisona	Hipopotasemia	Grave	A	Probable
32 meses	Salbutamol/Hidrocortisona	Hiperglucemia	Moderada	A	Probable
32 meses	Salbutamol	Acidosis láctica	Moderada	A	Probable
8 años	Difenilhidantoína	Macroцитosis	Leve	B	Probable
8 años	T ₄ /Hidrocortisona	Hiperglucemia	Leve	A	Probable
8 años	T ₄ /Hidrocortisona/ADH	Hipertensión arterial	Leve	A	Probable
10 años	Difenilhidantoína	Macroцитosis	Leve	B	Probable
10 años	Difenilhidantoína	Hiperplaquetosis	Leve	B	Condicional
10 años	Fentanilo/Tramadol	Estreñimiento	Leve	A	Posible
2 meses	Salbutamol	Acidosis láctica	Grave	A	Probable
13 años	Alimentación parenteral	Colestasis	Leve	C	Posible
8 meses	Salbutamol	Hipopotasemia	Moderada	A	Probable
8 años	Gammaglobulina	Hipertensión arterial	Leve	A	Posible
18 meses	Anfotericina B/Furosemida	Hipopotasemia	Grave	A	Probable
3 años	Anfotericina B	Hipopotasemia	Moderada	A	Probable
30 meses	Propofol/Midazolam/Fentanilo	Hipotensión arterial	Grave	A	Posible
4 meses	Salbutamol	Hipopotasemia	Moderada	A	Probable
15 meses	OK 432	SIRS	Moderada	B	Probable
3 meses	Fenobarbital	Macroцитosis	Leve	B	Probable
6 meses	Penicilina	Erupación cutánea	Leve	B	Posible
24 meses	Midazolam/Fentanilo	Hipotensión arterial	Grave	A	Probable
1 mes	Fentanilo	Tórax rígido	Grave	s/c ^b	Probable
3 meses	Fenobarbital	Macroцитosis	Leve	B	Probable
4 meses	Fenobarbital	Macroцитosis	Leve	B	Probable
4 meses	Ceftriaxona	Coolestasis	Leve	B	Probable

Unidad de Cuidado Intensivo de Niños (UCIN), Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR), de 1 de mayo a 30 de junio de 2009.

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

^a Varios medicamentos: fenobarbital, levetiracetam, lamotrigina, melatonina, difenilhidantoína, acetazolamida, ceftriaxona y midazolam.

^b s/c: sin catalogar.

Independientemente de las dificultades en la catalogación de las RAM es importante su comunicación. Es necesario mantener una estrecha vigilancia ante posibles asociaciones previamente no conocidas o condiciones de riesgo. Este constituye un principio básico de la farmacovigilancia. Los

efectos de los medicamentos solo se ponen en evidencia una vez que su uso está muy extendido en la población.

El hecho de que la mayoría de las RAM fueran catalogadas como probables y posibles es habitual y refleja una de las principales limitantes del

proceso de imputabilidad de una sospecha de RAM: catalogar una sospecha de RAM como definitiva exige reexposición. Esto es muy raro en la práctica clínica.

La edad constituye un factor de riesgo para la ocurrencia de RAM especialmente graves. En este estudio las RAM fueron más frecuentes en menores de 2 años. Es posible que la inmadurez fisiológica relacionada con la edad condicione modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que expliquen estos hallazgos²⁷.

Se destaca que no se detectaron RAM por el uso de medicamentos *off label* y en un solo caso por un medicamento *unlicensed*.

Minimizar la frecuencia y severidad de RAM en niños críticamente enfermos requiere sensibilizar al equipo de salud en relación con este problema y aplicar intervenciones dirigidas a promover el uso «cuidadoso» de los medicamentos. El niño hospitalizado en UCIN frecuentemente requiere polifarmacia y esto no se puede evitar. Sin embargo, es posible minimizar el efecto de las interacciones favoreciendo la selección de alternativas terapéuticas con menor riesgo y ajustando la dosis en función de la fisiopatología rápidamente cambiante mediante monitorización estrecha. Para ello se requiere elaborar estrategias educativas que contemplen el conocimiento acerca de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos de uso corriente y la importancia de la sospecha y notificación de RAM. Reconocer la importancia y gravedad potencial de las RAM permite integrar los medicamentos a la lista de diagnósticos diferenciales y generar una nueva categoría: enfermedades producidas por medicamentos.

Otra estrategia fundamental es la utilización de protocolos basados en evidencias científicas que contemplen la preparación, administración e indicación de medicamentos.

Todas estas intervenciones pueden contribuir a la gestión de la calidad asistencial. Sería adecuado contar con indicadores de seguridad del uso de medicamentos, que podrían ser incluidos como componentes de los procesos de acreditación y control de calidad de las instituciones de salud.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Otero M, Domínguez A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000;24:258-66.
- Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ*. 1998;316:1295-8.
- Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
- Mitchell A, Lacouture P, Sheedan J, Kauffman R, Shapiro S. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pediatrics*. 1988;82:24-9.
- 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;52:77-83.
- Gutierrez S, Repetto M. Episodios adversos a medicamentos: detectados en dos servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug*. 2004;75:307-15.
- Danza A, Lucas L, Cristiani F, Cuñetti L, Vázquez X, et al. Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. *Rev Med Urug*. 2008;24:102-8.
- Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev Med Urug*. 2008;24:161-6.
- Danza A, Cristiani F, Giachetto G. Reacciones adversas a los medicamentos en un servicio de medicina interna del Hospital Universitario. *Rev Med Urug*. 2010;26:138-44.
- Morales-Carpí C, Estañ Yago L, Torro Domenech I, Lurbe Ferrer E, Morales-Olivera FJ. ¿Son los niños hispanos españoles huérfanos terapéuticos? *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:114-9.
- Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics*. 1999;104:585-90.
- Valsecia M, Malgor L. Farmacocinética y Farmacodinamia en pediatría. En: Valsecia M, Malgor L, editores. *Farmacología médica*. 2000;77-87. v. 4 [capítulo de libro en Internet] [consultado 3 Mar 2010]. Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas.farma/volumen4/cap4.pediatric.pdf>
- Leary P. Adverse reactions in children. Special considerations in prevention and management. *Drug Saf*. 1991;6:171-82.
- Raffaelli P, Rocchi F, Bonati M, Jong G, Rane M, Knoeppel C, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;329:79-82.
- Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320:79-82.
- Laporte J, Capellà D. Mecanismo de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte J, Tognoni G, editores. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2 ed. Barcelona: Masson; 1993. p. 95-109.
- Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Uppsala: UMCHWO, 2001 [consultado 9 Mar 2010]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/4808.pdf>
- Neubert A, Wong I.C., Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Deffning off label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res*. 2008;58:316-22.
- ATC/DDD Index 2010 [base de datos en Internet] [consultado 17-03-2010]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- The WHO Adverse Reaction Terminology-WHO-ART [base de datos en Internet] [consultado 9 Mar 2010]. Disponible en: <http://www.unc-products.com/graphics/3149.pdf>
- Edwards I, Aronson J. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9.
- Agarwal S, Classen D, Larsen D, Tofil N, Hayes L, Sullivan J, et al. Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:568-78.
- Rousseau M, Travaglianti M, Vega E. Farmacovigilancia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Farm Hosp*. 2006;30:249-53.
- Calle G, Rousseau V, Hermilla V, Lemos N. Evaluación y prevención de reacciones adversas. *Farmacovigilancia*,

- experiencia en el Hospital Garrahan. *Med Infant.* 2004;11: 94–100.
25. Laporte J. Farmacovigilancia en el hospital. En: Laporte J, Tognoni G, editores. *Principios de epidemiología del medicamento.* 2.ª ed. Barcelona: Masson; 1993. p. 219–29.
26. de Abajo Iglesias F, Madurga- Sanz M, Montero- Corominas D, Martín-Serrano García G. La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2003;5:683–706.
27. Armijo J, Sánchez M. Influencia de los factores genéticos, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: Flórez J, editor. *Farmacología Humana.* 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008. p. 147–83.