

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFÍA “Alberto Cazorla Talleri”



**ANÁLISIS DEL USO DE MEDICAMENTOS EN NIÑOS MENORES
DE 2 AÑOS PROVENIENTES DEL DISTRITO DE VILLA EL
SALVADOR DESDE EL 2016 HASTA EL 2019**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

AUTORA

MARCELA JIMENA RIVERA GÓMEZ

ASESORA

MÓNICA JEHNNY PAJUELO TRAVEZAÑO

LIMA, PERÚ

2022

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo a Dios, por siempre velar por mí.

A mi madre Rosa y mi padre Ricardo, ya que sin ellos no hubiese logrado todos mis propósitos.

A mis abuelos Juan y María, por su constante apoyo en mi cuidado y educación.

A la familia Gómez Yoplac, por apoyarme a crecer como persona y profesional.

Y a mi abuelo Adalberto y bisabuela Isaura, por cuidar de mí desde el cielo.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por brindarme todas las oportunidades que he tenido a lo largo de mi vida y por ser el principal testigo en todas las decisiones que he realizado hasta el día de hoy.

A la Dra. Mónica Pajuelo por su constante apoyo, conocimientos y consejos brindados en todo el proceso de realización del presente trabajo y sobretodo su motivación para impulsarme a seguir investigando.

Al jurado calificador, Dr. José Aliaga, Msc. Janeth Tenorio y Mg. Jorge Lescano, porque sin sus consejos y comentarios no hubiese podido llegar a obtener el trabajo del cual me siento orgullosa.

Y finalmente a mis padres, por forjar mi camino como profesional y siempre aconsejarme a nunca rendirme; a mi familia, por siempre brindarme su apoyo incondicional, y a mis amigos y compañeros de trabajo por darme todo el ánimo y los buenos deseos.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	10
1.1. Uso Racional de Medicamentos	10
1.1.1. Estrategias para implementar un uso racional del medicamento	10
1.2. Uso Irracional de Medicamentos	11
1.2.1. Origen del uso irracional del medicamento	12
1.2.2. Impacto del uso irracional del medicamento en la población	13
1.2.3. Uso irracional del medicamento en el Perú	13
1.3. Uso de medicamentos en población pediátrica	14
1.3.1. Tratamiento recomendado de enfermedades comunes en pacientes pediátricos	15
1.3.1.1. Uso de medicamentos para el tratamiento de patologías respiratorias en pacientes pediátricos	16
a) Resfriado	16
b) Bronquiolitis	17
c) Neumonía	18
1.3.1.2. Uso de medicamentos en el tratamiento de diarrea aguda en pacientes pediátricos	19
1.3.1.3. Uso de medicamentos en el tratamiento de anemia en pacientes pediátricos	20
1.3.2. Efectos adversos y/o complicaciones por sobredosis de medicamentos usados por pacientes pediátricos	20
1.3.2.1. Acetaminofén o paracetamol	21
1.3.2.2. Ibuprofeno	22
1.3.2.3. Antihistamínicos	22
1.3.2.4. Descongestionantes	23
1.3.3. Medicamentos con restricciones de uso en pacientes pediátricos	23
1.3.3.1. Tramadol	24
1.3.3.2. Subsalicilato de bismuto	24
1.3.3.3. Montelukast	25
1.3.4. Uso de antibióticos en pacientes pediátricos	25
1.3.5. Polifarmacia en pediatría	26

1.3.6. Medicamentos con potencial de causar interacción medicamentosa en población pediátrica	27
1.4. Planteamiento del problema de investigación	27
II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
III. OBJETIVOS.....	29
3.1. OBJETIVO GENERAL	29
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	30
4.1. Diseño del estudio	30
4.2. Población de estudio.....	30
4.3. Obtención de datos	30
4.4. Variables de estudio	31
4.5. Análisis estadístico	34
V. RESULTADOS.....	37
5.1. Descripción de la población de estudio.....	37
5.2. Incidencia de consumo de medicamentos por la población de estudio	38
5.2.1. Incidencia de consumo de medicamentos antibióticos y medicamentos no antibióticos	40
5.2.2. Uso de medicamentos antibióticos relacionados a la presencia de episodios de diarrea con sangre y sin sangre	42
5.3. Medicamentos potencialmente inapropiados o con restricciones de uso usados por la población pediátrica de estudio	44
5.4. Polifarmacia con potencial de causar interacciones medicamentosas.....	53
5.5. Incidencia de polifarmacia y factores asociados a la polifarmacia que incluyen 5 o más medicamentos	58
VI. DISCUSIÓN	60
VII. CONCLUSIONES	70
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio.....	37
Tabla 2. Incidencia de consumo de los 10 medicamentos más usados por la población de estudio.....	39
Tabla 3. Incidencia de consumo del medicamento antibiótico por parte de la población pediátrica de estudio.....	40
Tabla 4. Incidencia de consumo (evento) del medicamento no antibiótico usado por la población pediátrica de estudio.....	41
Tabla 5. Episodios de diarrea con sangre y diarreas sin sangre en los infantes menores de 2 años.....	43
Tabla 6. Porcentaje de consumo de antibióticos en infantes que tuvieron episodios de diarrea con sangre y diarrea sin sangre.....	43
Tabla 7. Medicamentos con restricción de uso en la población pediátrica menor de 24 meses, riesgos/justificación y recomendaciones de uso de acuerdo a la edad y número de participantes que reportaron su consumo durante el estudio.....	49
Tabla 8. Potenciales interacciones medicamentosas entre fármacos consumidos por la población de estudio.....	54
Tabla 9. Análisis bivariado de factores asociados a la polifarmacia que incluyen 5 o más medicamentos.....	59

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Restricciones del uso de un medicamento de acuerdo a la edad o el peso de acuerdo a la lista emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS).....	80
Anexo 2. Lista de medicamentos con riesgo y recomendación de uso en cuanto a edad del paciente pediátrico.....	82
Anexo 3. Niveles de gravedad de una interacción medicamentosa entre dos medicamentos de acuerdo a Micromedex.....	84

RESUMEN

El control y la vigilancia del uso de medicamentos son importantes debido a que permite detectar los problemas relacionados al medicamento y/o reacciones adversas. Existen reportes del mal uso de los medicamentos en la población, a través de casos de prescripción y dispensación incorrecta, automedicación, polifarmacia y uso incorrecto de los antibióticos. Teniendo en cuenta las contraindicaciones de los medicamentos y los riesgos en el paciente, la población pediátrica es una de las más vulnerables.

El presente trabajo se ha realizado con la finalidad de evaluar y documentar la exposición temprana de la población pediátrica a los medicamentos; y así generar información preliminar como punto de partida para estudios futuros sobre las causas o factores que llevan a esta exposición, además de establecer estrategias de control y prevención del uso irracional del medicamento. Para ello, se analizó los datos de consumo de medicamento en niños menores de dos años, de un estudio de cohorte en Villa El Salvador llevado a cabo entre el 2016 y 2019. Se estimó la incidencia de consumo de medicamentos por la población de estudio, la incidencia de polifarmacia y los casos con potencial de interacción medicamentosa, un análisis descriptivo de la frecuencia de niños que incurrieron en el consumo de medicamentos con restricción de uso pediátrico y se determinaron los factores asociados a la polifarmacia que incluyeron 5 o más medicamentos.

Se analizó los datos de 345 niños menores de 24 meses; donde se identificaron 189 medicamentos usados por la población de estudio. Los tres medicamentos de mayor incidencia de consumo fueron el paracetamol (37 eventos de consumo/100 niños-mes), la simeticona (15 eventos de consumo/100 niños-mes) y la amoxicilina (15 eventos de consumo/100 niños-mes). Se identificaron 18 medicamentos con restricción de uso; entre ellos: la clorfenamina (278 niños) y cetirizina (198 niños). La incidencia de polifarmacia que incluyeron 2 o más medicamentos se estimó en 53 episodios por 100 niños-mes; mientras que la incidencia de polifarmacia con potencial de causar interacción medicamentosa fue de 2 episodios por 100 niños-mes.

Palabras clave: polifarmacia, uso de medicamentos, interacción medicamentosa, pediatría

ABSTRACT

The control and surveillance of medication use are important because it allows the detection of medication-related problems and/or adverse reactions. There are reports of the misuse of medicines in the population, through cases of incorrect prescription and dispensing, self-medication, polypharmacy and incorrect use of antibiotics. Taking into account the contraindications of the drugs and the risks to the patient, the paediatric population is one of the most vulnerable.

The present work has been carried out with the purpose of evaluating and documenting the early exposure of the paediatric population to medications; and thus generates preliminary information as a starting point for future studies on the causes or factors that lead to this exposure, in addition to establishing control and prevention strategies for the irrational use of the drug. To do this, data on drug use in children under two years of age was analysed from a cohort study in Villa El Salvador carried out between 2016 and 2019. The incidence of medication consumption by the study population, the incidence of polypharmacy and the cases with potential drug interaction were estimated, a descriptive analysis of the frequency of children who incurred in the consumption of medications with restriction of paediatric use and determined the factors associated with polypharmacy that included 5 or more medications.

Data from 345 children under 24 months of age were analysed; where 189 drugs used by the study population were identified. The three drugs with the highest incidence of consumption were paracetamol (37 consumption events/100 children-month), simethicone (15 consumption events/100 children-month) and amoxicillin (15 consumption events/100 children-month). Eighteen drugs with use restriction were identified; among them: chlorphenamine (278 children) and cetirizine (198 children). The estimated incidence of polypharmacy that included 2 or more medications was 53 episodes per 100 child-months; while the incidence of polypharmacy with the potential for drug interaction was 2 episodes per 100 child months.

Key words: polypharmacy, drug use, drug interaction, paediatrics

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Uso Racional de Medicamentos

Los medicamentos tienen un papel importante para mejorar la salud de la población, es decir, curar enfermedades y aliviar síntomas (1). En Perú, estos son prescritos o recetados por un médico de acuerdo a la sintomatología de cada paciente (según la ley N° 26842 - Ley General de Salud). Sin embargo, los medicamentos pueden originar problemas relacionados al medicamento (PRM) y/o reacciones adversas medicamentosas (RAM); y por ende, estos deben estar sujetos a control y vigilancia (2).

Debido a la probabilidad de ocurrencia de PRM y/o RAM, se recomienda el uso racional de los medicamentos, esto implica que los pacientes obtengan el medicamento correcto en relación a sus necesidades clínicas, en dosis individuales, durante un periodo de tiempo y al menor costo (3). Para complementar este concepto también se necesita que la población haga un uso responsable del medicamento, siguiendo pautas terapéuticas y obteniendo un beneficio por su uso (4).

1.1.1. Estrategias para implementar un uso racional del medicamento

Para asegurar un uso racional del medicamento en un sistema de salud se deben proponer estrategias sobre el uso responsable de los medicamentos, incentivar el uso racional por parte de los profesionales de salud mediante el desarrollo y actualización de pautas de tratamiento, formularios nacionales de medicamentos esenciales y programas de capacitación; e incluso, motivar y difundir información sobre el uso racional de los medicamentos a la población con la finalidad de que estos puedan tomar decisiones correctas en cuanto a su tratamiento (5,6). Por otro lado, también se debe de considerar el tipo de gestión que se realiza en las farmacias con respecto a la entrega del medicamento (selección, adquisición y distribución), la eficacia y seguridad que debe poseer el

medicamento y la información brindada al paciente sobre el uso, reacciones adversas e interacciones medicamentosas que podría presentarse durante el tratamiento (3,7).

Una estrategia que puede usar un país en desarrollo con respecto al uso racional del medicamento consiste en usar una Lista de Medicamentos Esenciales, que se componen por aquellos medicamentos que son eficaces, seguros, rentables y satisfacen las necesidades sanitarias básicas de la población; así se podrá mejorar el proceso de suministro, garantizar un acceso sostenible de los medicamentos, promover la salud y lograr un desarrollo sostenible. Para ello, el sistema de salud necesita elegir e invertir en un grupo de medicamentos esenciales, avalar costos accesibles, asegurar y promover la calidad y seguridad para evitar daños en el paciente e incentivar el desarrollo de medicamentos esenciales que falten en la lista (1,8).

1.2. Uso Irracional de Medicamentos

El uso irracional del medicamento es un problema relevante que enfrentan los sistemas de salud de todo el mundo (1). Al contrario de la definición de uso racional del medicamento, se pueden evidenciar casos que impidan la entrega de medicamentos adecuados, administración de dosis incorrectas, tiempo de tratamientos inadecuados y costos que superen los presupuestos de cada paciente (9).

La OMS menciona que existe una venta, dispensación y receta de medicamentos inapropiados e incluso un mal uso del medicamento y consumo incorrecto. Además, el uso indebido, insuficiente o excesivo de los medicamentos puede significar mal manejo de los recursos y riesgos para la salud de la población (6,7).

1.2.1. Origen del uso irracional del medicamento

El uso inadecuado de un medicamento puede empezar en cualquiera de las cuatro etapas del ciclo del uso del medicamento, es decir, en el diagnóstico, prescripción, dispensación o adherencia. Por ejemplo, en la etapa de diagnóstico si se define de manera errónea el problema que adolece el paciente puede recomendarse un tratamiento inadecuado; en la prescripción se califica el conocimiento sobre el riesgo-beneficio de un medicamento y la aplicación de principios terapéuticos por parte del prescriptor; en el caso del paciente, su estado fisiológico y la susceptibilidad que tiene frente a los efectos adversos de un medicamento puede influenciar en la elección de un tratamiento, así como las interacciones farmacológicas si en caso la terapia consiste en más de un medicamento. Por otro lado, con respecto a la dispensación, los pacientes deben recibir información adecuada sobre el uso de los medicamentos a fin de lograr resultados deseados y cumplir con la terapia recomendada y para lograr una mejor adherencia al tratamiento, el paciente debe tener en cuenta la importancia de tomar los medicamentos de acuerdo a las indicaciones que ha mencionado el profesional de salud (1).

El uso irracional del medicamento se puede evidenciar a través de diferentes casos como: la polifarmacia (uso de muchos medicamentos por paciente), uso indebido de antibióticos (por ejemplo: dosis inadecuadas o indicación de uso para infecciones no bacterianas), incremento en la aplicación de inyectables pese a que la vía oral es más apropiada (en caso el paciente pueda usar esta vía de administración), prescripción que no siguen las pautas clínicas, automedicación inadecuada (casos de disponibilidad de medicamentos de venta libre) e incumplimiento de las recetas médicas en cuanto al consumo de las dosis establecidas (6); esto podría conllevar en impactos negativos como el aumento del riesgo de efectos adversos, interacciones medicamentosas (se producen cuando dos o más fármacos reaccionan entre sí y puede ocasionar la aparición de un

efecto secundario inesperado(10)) y falta de adherencia al tratamiento en el paciente (11).

1.2.2. Impacto del uso irracional del medicamento en la población

El uso irracional del medicamento puede tener un impacto negativo en la salud de la población, entre ellos se encuentran la aparición de reacciones adversas, aumento de la resistencia a los antibióticos (por concentración subterapéutica de antibióticos), dependencia a medicamentos como analgésicos, prolongación de la enfermedad de un paciente o la muerte. Además, esto puede tener un impacto económico debido al despilfarro de recursos sanitarios; y por ende, reducir la disponibilidad de medicamentos esenciales y aumentar los costos de los tratamientos. En los países en desarrollo, entre el 25% y el 70% del gasto sanitario total se invierte en el acceso y compra de medicamentos (1,12,13).

1.2.3. Uso irracional del medicamento en el Perú

En el Perú se ha reportado un uso irracional de medicamentos por la población; estos datos fueron recopilados de la Encuesta Nacional de Satisfacción de Usuarios en Salud 2016, donde un 62.3% de los usuarios de boticas y farmacias encuestados compró medicamentos sin receta médica y el 13.5% manifestó que compraba medicamentos con receta pero no la mostraba. También, el 42.5% de los usuarios manifestaron acudir a una farmacia o botica a pedir consejo por síntomas, malestares o dolencias ya que afirman confiar en el criterio del farmacéutico o boticario (14).

Es importante saber cómo se encuentra el acceso a servicios de salud para la población peruana, puesto que, esto contribuye a determinar si los pacientes reciben atenciones adecuadas por parte del personal médico. Los resultados obtenidos de los Censos Nacionales 2017: XII de Población, VII de Vivienda y III de Comunidades Indígenas,

identificaron a un 24.5% de la población en el Perú que no poseen un seguro de salud y por ende, no pueden acceder a una atención primaria, servicio integral de atención e información del diagnóstico y medicamentos que debería de tomar el paciente para aliviar los síntomas y/o signos que padezca (14). Incluso, en el 2016, el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) reveló que del total de población menor de 18 años, el 88.3% tenía al menos un tipo de seguro, donde el Sistema Integral de Salud (SIS) tenía mayor cobertura con el 58.1%, seguido por EsSalud con el 22.0% y el resto de seguros con el 3.2% (15).

Por otro lado, algunas investigaciones realizadas a determinadas poblaciones de estudio en el Perú, revelan que existen problemas relacionados al mal uso del medicamento, como por ejemplo, la automedicación por “poderes” (de padres a hijos) o automedicación indebida con antibióticos a pacientes pediátricos; donde se infiere un alto nivel de prevalencia en el uso irracional del medicamento a través de la automedicación (16–18).

1.3. Uso de medicamentos en población pediátrica

Muchas de las advertencias específicas de los medicamentos como las dosis, reacciones adversas, precauciones, etc. son primordiales en pacientes o usuarios de mayor cuidado como los adultos mayores, mujeres embarazadas y población pediátrica. En el caso de este último grupo, es importante conocer el uso del medicamento debido a que ellos no tienen las facultades para tomar una decisión (19,20) y están más expuestos a efectos adversos ocasionados por la polifarmacia, exposición indiscriminada a antibióticos y errores de dosificación por falta de guías clínicas (existe información limitada en pacientes pediátricos) (5).

Por otro lado, cuando se receta un fármaco a un paciente se deben de tomar en cuenta varios factores, entre ellos la edad, debido a que existen diferencias fisiológicas y anatómicas entre niños y adultos. Por ejemplo, en un paciente

pediátrico se debe considerar los regímenes de dosificación ya que son importantes cuando se determina la farmacocinética de un medicamento en todos los niveles de disposición (absorción, distribución, metabolismo y excreción) especialmente en niños menores de 2 años; y se debe de tomar en cuenta los efectos adversos del medicamento mediante la evaluación de la farmacodinámica en el paciente. Además, para asegurar la adherencia a un medicamento en el paciente pediátrico se debe tomar en consideración la forma farmacéutica, la formulación y la vía de administración (1,21).

1.3.1. Tratamiento recomendado de enfermedades comunes en pacientes pediátricos

La población pediátrica compuesta por niños menores de 5 años tienden a padecer enfermedades como: infecciones respiratorias agudas que se presentan con tos o dificultad para respirar (tales como bronquitis, bronquiolitis, entre otros), otitis media aguda y crónica, infecciones bacterianas graves (tales como meningitis, septicemia o neumonía grave), diarrea y deshidratación por diarrea, disentería, sarampión y otras enfermedades prevenibles por vacuna, malaria, desnutrición y anemia (22).

Para determinar el tipo de enfermedad que sufre el paciente pediátrico es fundamental que el médico identifique los signos y/o síntomas que padece el paciente e interogue a los padres la presencia de los síntomas principales que ayudan a determinar un diagnóstico adecuado en el paciente pediátrico, tales como, la tos o dificultad para respirar, diarrea, fiebre, problemas en el oído y dolor de garganta, e incluso se debe cuestionar sobre la alimentación que ha llevado en los últimos días. Otras evaluaciones que se debe realizar en el niño o niña consiste en determinar la presencia de desnutrición o anemia, su estado de inmunización y otros problemas que los padres hayan identificado; dado que se podrá determinar la gravedad de la enfermedad, la asociación de los signos y/o

síntomas con el diagnóstico y el posterior tratamiento que se aplicará al paciente (23).

Para estas enfermedades y/o síntomas que se relacionan con la patología existen esquemas de tratamiento y recomendaciones, por ejemplo, si un paciente tiene neumonía, sólo se usarán antibióticos si la enfermedad es de origen bacteriano; en cuanto al resfrío, gripe o bronquitis, no se necesitan usar antibióticos, antihistamínicos o antitusígenos (22,23). Cuando un paciente tiene diarrea, la complicación principal es la deshidratación, por eso como esquema de tratamiento se tiene la hidratación vía oral, intravenosa o por sonda nasogástrica de acuerdo a la gravedad (24). En cuanto al asma, el tratamiento dependerá del grado de severidad en relación a los síntomas del paciente; sin embargo, los medicamentos que se recomiendan son los beta 2 agonistas (por ejemplo: salbutamol o fenoterol) y corticoides (por ejemplo: prednisolona) (22,23).

1.3.1.1. Uso de medicamentos para el tratamiento de patologías respiratorias en pacientes pediátricos

a) Resfriado

El resfriado es la enfermedad más común en una consulta de Pediatría de Atención Primaria; por lo general, los niños son susceptibles a padecerlo debido a que no desarrollan completamente la inmunidad frente a la mayoría de virus causantes, poca higiene personal y exposición frecuente a agentes etiológicos (25).

Un paciente con resfriado presenta signos clínicos como congestión nasal, dolor de garganta, fiebre, tos, lagrimeo o diarrea (este último en lactantes); en el caso de los niños menores de 5 años se debe evaluar si el resfriado está asociado a otitis media. De acuerdo a las guías clínicas y

terapéuticas, no se deben administrar antibióticos ya que no ayudan a acelerar la curación ni prevenir alguna complicación, solo se usa en casos de sobreinfección bacteriana (25,26). Incluso, en el 2007, la FDA lanzó una alerta sobre los efectos adversos de medicamentos OTC (medicamento que se puede vender sin una receta médica) que contienen antihistamínicos, antitusígenos y descongestionantes, usados como tratamiento para el resfriado común en menores de 2 años (25).

En caso el paciente presentase obstrucción de las fosas nasales se podría realizar lavados con cloruro de sodio al 0.9% y para el tratamiento de la fiebre y dolor de garganta asociado al resfriado podría usarse paracetamol (26).

b) Bronquiolitis

En un estudio realizado en la sierra del Perú se determinó que el 23% de las infecciones respiratorias en niños menores de 6 meses fueron ocasionadas por el virus respiratorio sincitial (VSR); la infección por VSR también se presentó en el 70% de los niños menores de 12 meses, donde el 22% tuvo síntomas y un 13% presentó bronquiolitis durante el primer año de vida (26).

La bronquiolitis es una infección causada principalmente por el VSR; caracterizada por la obstrucción bronquiolar y tiene como primer episodio: tos con sibilancias, posteriormente, el paciente puede padecer de rinitis aguda o catarro durante 3 o 5 días. Esta enfermedad es común en niños menores de 2 años (26,27).

El tratamiento de esta enfermedad se aplica de acuerdo a los síntomas que padece el paciente; por ejemplo, en caso de

fiebre es importante aumentar el consumo de líquidos y reducir la temperatura (se puede usar paracetamol en dosis de acuerdo al peso del paciente) y en caso de obstrucción de las vías aéreas, se necesitaran lavados de la rinofaringe con cloruro de sodio al 0.9%. Si se presentaran signos de gravedad tales como, palidez, tez grisácea, apneas, cianosis hipoxia, sudoraciones, disminución de signos de lucha, bradipnea o dificultad para amamantar al paciente pediátrico es necesaria la hospitalización inmediata (26,27).

Los medicamentos como corticoides sistémicos (dexametasona, prednisona o prednisolona), nebulizadores de beta 2-agonistas se restringen en niños menores de 2 años para el tratamiento de bronquiolitis (27).

c) Neumonía

La OMS ha reportado 156 millones de casos de neumonía al año, especialmente en países en vías de desarrollo. Para los niños menores de 5 años, la neumonía es una de las causas de muerte a nivel mundial. En el 2018, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Perú, notificó 28 334 episodios de neumonía en niños menores de 5 años; donde 10 494 casos se hospitalizaron y 296 casos se trataron de defunciones (28).

La neumonía es una infección pulmonar aguda que compromete los espacios pulmonares alveolares y puede ser de origen viral, bacteriano u otros patógenos. Los síntomas que presentan los niños son la tos o dificultad para respirar, fiebre alta (a veces es inexistente) y taquipnea; en el examen pulmonar se puede percibir disminución de murmullo vesicular y sibilancias (26,28).

El tratamiento para niños entre 2 meses y 5 años consiste en terapia antibiótica como ceftriaxona o ampicilina y gentamicina; si el estado clínico del niño mejora se sustituye por amoxicilina, caso contrario se añade cloxacilina. Como tratamiento complementario de algún síntoma como la fiebre se puede usar paracetamol por vía oral, además se puede realizar desobstrucción de la rinofaringe si se necesita, suministro de oxígeno si la saturación se encuentra fuera de rango y asegurar una buena hidratación y alimentación (26).

1.3.1.2. Uso de medicamentos en el tratamiento de diarrea aguda en pacientes pediátricos

La diarrea aguda está definida por la emisión de 3 deposiciones líquidas al día durante mínimo dos semanas. Existen dos tipos, una simple o sin sangre y es de origen viral en un 60% de casos, bacteriana o parasitaria; la otra es una diarrea con sangre o disentería y es de origen bacteriano o parasitario. La diarrea asociada a deshidratación aguda y desnutrición incrementa la mortalidad en el paciente (26).

En cuanto al tratamiento es importante prevenir y tratar la deshidratación para cualquier tipo de diarrea mediante el consumo de agua y electrolitos hasta que la diarrea cese, no usar terapia de antibióticos si la diarrea es sin sangre y de origen viral ya que no tendrá ningún efecto, por el contrario, si es de origen bacteriano o parasitario, se necesitará una terapia antibiótica o antiparasitaria de acuerdo a las pruebas y diagnóstico del médico. Si en caso el niño es menor de 5 años se sugiere administrar suplementos de zinc ya que es un complemento para la rehidratación oral y reduce la duración y gravedad de la diarrea (23,26).

1.3.1.3. Uso de medicamentos en el tratamiento de anemia en pacientes pediátricos

La anemia es un trastorno que consiste en la disminución de la hemoglobina o el número de glóbulos rojos circulantes en la sangre (valores normales en niños entre 2 y 6 meses es mayor a 9.5 g/dl y los niños entre 6 meses y 6 años mayor a 11 g/dl). Esto puede deberse a defectos en la producción de glóbulos rojos (no se consumen alimentos que contengan hierro y/o ácido fólico), pérdida de glóbulos rojos (hemorragias) o destrucción aguda de glóbulos rojos (debido a alguna infección o toma de medicamentos) (26,29).

Para poder identificar si el paciente tiene anemia, los signos y/o síntomas más comunes que puede presentar son: conjuntivas, mucosas, palmas de las manos y pies de tonalidad pálida, disnea, taquicardia, soplo cardiaco y edemas en las piernas. De acuerdo a ello, el tratamiento que se sugiere para un niño menor de 2 años si la anemia se debe a carencia de hierro, se necesitará la administración de hierro (30 mg/día durante 3 meses); y si está asociada a un parásito o infección bacteriana o viral se debe enfocar el tratamiento en la causa principal (26).

1.3.2. Efectos adversos y/o complicaciones por sobredosis de medicamentos usados por pacientes pediátricos

La mayoría de medicamentos recomendados a los pacientes pediátricos tienen más de un principio activo y son usados para el tratamiento de alergia, tos, fiebre y congestión nasal. Sin embargo, estos medicamentos podrían ocasionar reacciones adversas debido a una sobredosis de un principio activo o interacción medicamentosa sino se administran de acuerdo a las recomendaciones de un médico (30).

Existen casos reportados de RAM de algunos medicamentos con más de un principio activo usados en estos pacientes para el tratamiento de alergias, fiebre, dolor de cabeza o congestión nasal (30).

Entre los medicamentos que usan los pacientes pediátricos se encuentran:

1.3.2.1. Acetaminofén o paracetamol

El acetaminofén es el medicamento más usado en los niños menores de 2 años, muchos de los medicamentos que lo contienen son OTC. La preferencia de este medicamento se debe a que alivia síntomas como el dolor (analgésico) y reduce la fiebre (antipirético); no obstante, si las dosis exceden lo recomendado puede causar daño hepático (31).

Además, se sabe que el acetaminofén es el causante de la tercera parte de las visitas realizadas a emergencias pediátricas por exposición a medicamentos líquidos de venta libre sin supervisión en niños menores de 6 años. Esto se debe a que este medicamento es muy usado por la población por su accesibilidad inmediata (se puede encontrar en los hogares), se percibe como un medicamento seguro y se usa para el tratamiento de síntomas relacionados al resfrío, tos, fiebre, entre otros. Para este medicamento los errores de dosificación son comunes, ya que existe la posibilidad de que los padres lo administren en dosis supraterapéuticas (32). Por eso, la dosis recomendada para pacientes pediátricos es de 15 mg/kg cada 6 horas hasta 60 mg/kg/día, con la finalidad de no desarrollar toxicidad con dosis de 7.5 g/día a 10 g/día o 140 mg/kg (33).

1.3.2.2. Ibuprofeno

El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tiene propiedad antipirética, analgésica y antiinflamatoria. Este medicamento es recomendado desde una edad temprana (3 meses de acuerdo a datos de seguridad clínica) para aliviar el dolor musculoesquelético y del oído, otitis media aguda, dolor de muelas, entre otros; además de reducir la fiebre (34).

Por otro lado, las reacciones adversas asociados a este medicamento son leves y existe una baja probabilidad de ocurrir casos de toxicidad gastrointestinal y pocos efectos renales perjudiciales en el paciente; sin embargo, se recomienda no administrar ibuprofeno a pacientes que tienen síntomas de vómito o diarreas ya que al estar deshidratados pueden desencadenar daño renal (34). Cuando se presentan casos de toxicidad por ibuprofeno en niños, los síntomas no se pueden percibir a dosis menores a 100 mg/kg, sino a partir de 400 mg/kg a más (toxicidad grave o mortal) donde se han reportado convulsiones generalizadas, nivel de conciencia deprimido y apnea en estos pacientes (35).

1.3.2.3. Antihistamínicos

Los antihistamínicos usados en el tratamiento de alergias pueden causar sedación y agitación y en casos poco frecuentes pueden causar problemas respiratorios (disminución de oxígeno o aumento de dióxido de carbono en sangre). Adicionalmente, algunas autoridades de seguridad de los medicamentos han recibido informes de convulsiones en pacientes que han usado antihistamínicos menos sedantes (el vínculo causal no se ha confirmado). Pese a que se han desarrollado antihistamínicos

menos sedantes y a su vez más nuevos, por ejemplo, cetirizina, desloratadina, fexofenadina y loratidina, estos pueden provocar efectos adversos tales como taquicardia, somnolencia, agitación, efectos gastrointestinales y dolor de cabeza (36,37). Es importante mencionar que la FDA recomienda que los niños menores de 2 años no deberían consumir ningún medicamento para la tos y resfriado que contengan antihistamínicos ya que podrían aparecer efectos adversos graves o mortales (convulsiones, frecuencia cardíaca rápida y muerte) (38).

1.3.2.4. Descongestionantes

Los descongestionantes como pseudoefedrina o fenilefrina pueden causar somnolencia en niños, además de alteraciones del ritmo cardíaco si son consumidos con medicamentos o alimentos que contienen cafeína. Además, cuando se usan en dosis excesivas o por un tiempo prolongado del recomendado pueden ocasionar taquifilaxia que provocaría más congestión (rinitis medicamentosa) (25,30).

1.3.3. Medicamentos con restricciones de uso en pacientes pediátricos

Las guías terapéuticas y documentos emitidos por los sistemas de salud indican cuales son los medicamentos y las dosis más apropiadas para los pacientes pediátricos; incluso aquellos que no deberían ser empleados en el tratamiento de alguna enfermedad y/o síntoma en los niños ya que podrían ocasionar reacciones adversas o interacciones medicamentosas.

En el 2019, la OMS, presentó una lista de medicamentos con recomendaciones para la población pediátrica a través de la *World Health Organization Model List of Essential Medicines*. En esta lista se reportaron 24 medicamentos esenciales que tienen restricciones de uso en pacientes, por ejemplo, algunos tienen restricciones de uso con respecto a

la edad y al peso del paciente (Ver Anexo 1) (39,40). Incluso, como parte de la farmacovigilancia realizada en el país, si existe algún problema relacionado con un medicamento, este se puede encontrar en las alertas emitidas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Desde el 2018 se han reportado algunos medicamentos como:

1.3.3.1. Tramadol

Se ha restringido el uso del tramadol (analgésico opioide) en niños por tener riesgos graves como dificultad para respirar y muerte. Para ello, se dispuso una nueva modificación en los insertos y/o fichas técnicas de los medicamentos que contienen tramadol, donde se ha indicado un uso limitado del medicamento en niños menores de 12 años, en pacientes menores de 18 años después de una cirugía de extirpación de amígdalas y/o adenoides y durante la lactancia materna debido a un potencial riesgo de reacciones adversas en el bebé (41,42).

1.3.3.2. Subsalicilato de bismuto

Las dosis excesivas o continuas de los compuestos de bismuto pueden producir síntomas de intoxicación, debido a que existen antecedentes de efectos adversos tales como encefalopatía reversible, toxicidad ósea y articular; para ello se ha dispuesto una nueva modificación en los insertos y/o fichas técnicas de los medicamentos que contienen subsalicilato de bismuto. Por lo tanto, se ha recomendado a los médicos no usar este medicamento en pacientes menores de 16 años, además de tener un especial cuidado con pacientes que padezcan de trastornos de coagulación, gota o que tomen medicamentos anticoagulantes, antidiabéticos o para la gota y no exceder el consumo del medicamento (43).

1.3.3.3. Montelukast

Uno de los últimos medicamentos que tiene advertencia de uso es el montelukast. El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia recibió 93 reportes de sospecha de RAM's relacionados a trastornos neuropsiquiátricos en pacientes adultos, adolescentes y pediátricos, tales como agitación, insomnio, nerviosismo, agresión, ansiedad, irritabilidad, estado de ánimo eufórico, alucinaciones, entre otros. De acuerdo a esto, se ha dispuesto una nueva modificación en los insertos y/o fichas técnicas de los medicamentos que contienen montelukast; donde se ha recomendado a los médicos analizar los riesgos y beneficios de usar el montelukast como tratamiento ya que podrían producirse reacciones adversas neuropsiquiátricas (44).

1.3.4. Uso de antibióticos en pacientes pediátricos

Los antibióticos son usados como tratamiento para las infecciones bacterianas y forman parte de la terapia administrada a los niños (45). Sin embargo, estos fármacos pueden provocar reacciones adversas, toxicidad y efectos negativos sobre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico del paciente; incluso el paciente puede desarrollar resistencia antimicrobiana (45,46).

Es importante mencionar que los antibióticos solo deben ser usados si la causa principal de la enfermedad de un paciente es de origen bacteriano; por ejemplo, para los pacientes pediátricos se recomienda el uso de antibióticos para tratamiento de diarrea con heces sanguinolentas e infecciones agudas del tracto respiratorio inferior, pero no para tratamiento de diarrea no sanguinolenta e infecciones de las vías respiratorias superiores (45).

En otros estudios, se han reportado casos de niños menores de 2 años que después de 3 o más prescripciones de administración de antibióticos, tienen mayores probabilidades de desarrollar obesidad durante su primera infancia (47). Además, cuando se han estudiado los efectos de los antibióticos en algunas infecciones como la otitis o infecciones del tracto respiratorio se han mencionado reacciones adversas gastrointestinales, como por ejemplo: náuseas vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito, distensión abdominal, como respuesta a las alteraciones de la flora intestinal e incluso reacciones alérgicas con repercusiones dermatológicas (46,48,49).

En el Perú, se ha reportado el uso irracional de los antimicrobianos (incluye antibióticos, antivíricos, antifúngicos y antiparasitarios) y la automedicación como causantes del aumento de microorganismos resistentes (50).

1.3.5. Polifarmacia en pediatría

La OMS define a la polifarmacia como “el uso de muchos medicamentos por paciente” o “el uso concurrente de múltiples medicamentos” (6,51). Por ejemplo, para estudios de polifarmacia relacionados a la población anciana, la OMS (51), menciona que una definición usualmente aplicada es el “uso rutinario de cinco o más medicamentos (medicamentos OTC, recetados, tradicionales y complementarios)”. Sin embargo, no hay un consenso sobre una definición más exacta, y para lo cual, “polifarmacia” se ha utilizado considerando diferentes números de fármacos usados simultáneamente, en diferentes estudios, especialmente en pediatría. De acuerdo a una investigación reciente que recopiló información del concepto usado en 363 estudios que evaluaban la polifarmacia en niños, y en base al consenso de esos estudios se propuso la siguiente definición: “la prescripción o consumo de dos o más medicamentos distintos durante al menos un día” (52). Por otro lado, la OMS (51,53), diferencia la polifarmacia que relaciona a un uso racional o irracional del

medicamento, y propone los términos de “polifarmacia adecuada” (prescripción racional de múltiples medicamentos basado en la disponibilidad y la situación de cada paciente) y el otro, “la polifarmacia inapropiada” (prescripción irracional de muchos medicamentos que no siguen indicaciones basadas en evidencia y que pueden ocasionar RAM’s o poner en alto riesgo de RAM’s al paciente) respectivamente (51,53).

1.3.6. Medicamentos con potencial de causar interacción medicamentosa en población pediátrica

El uso de varios fármacos en un paciente puede contribuir a la presencia de interacciones fármaco-fármaco; los cuales se pueden identificar cuando la respuesta farmacológica o clínica es diferente a lo esperado. De acuerdo a ello, la definición de potencial de causar interacción medicamentosa hace referencia a la posibilidad que tiene un fármaco de cambiar los efectos de otro cuando se administran al mismo tiempo. Se sabe que en la práctica médica, pese a que no todos los casos de potencial de causar interacción medicamentosa pueden ocurrir, su identificación es crucial debido a que estos casos aumentan el riesgo de RAM, toxicidad o disminución de eficacia del tratamiento. Por ello, las interacciones medicamentosas pueden afectar a la población pediátrica debido al consumo de una gran cantidad de medicamentos, dosis similares a la población adulta o a la desinformación sobre su uso correcto. Cabe resaltar que de acuerdo a algunos estudios, en la población pediátrica, la prevalencia de potencial de interacción medicamentosa oscila entre el 3,8 % y el 75 % en el área hospitalaria (54).

1.4. Planteamiento del problema de investigación

Debido a que los pacientes pediátricos a veces presentan síntomas y/o signos de alguna enfermedad (fiebre, tos, secreción nasal, diarrea, disminución del apetito, entre otros), los adultos podrían considerar aplicar tratamientos teniendo como base los medicamentos usados por ellos cuando tuvieron un

cuadro clínico similar o seguir pautas de tratamiento usados por otras personas que no necesariamente es el médico a cargo; y por ende, creer que los niños al recibir esta medicación deberían de aliviar sus síntomas y obtener resultados positivos del tratamiento. Sin embargo, lo que muchos desconocen es que algunos medicamentos tienen restricciones de uso con respecto a la edad y peso de los pacientes pediátricos, además de que la farmacocinética y farmacodinámica son distintas entre adultos y niños; y esto podría conllevar a efectos no deseados (19,55–57).

Por consiguiente, los medicamentos que contrarrestan dichos síntomas y/o signos como antibióticos, antidiarreicos, antigripales (descongestionantes, antialérgicos, antitusígenos, antipiréticos y analgésicos), estimulantes del apetito y crecimiento, podrían emplearse de manera errónea en el tratamiento de síntomas en los pacientes pediátricos (19).

Recientemente se realizó un estudio “madre” de cohortes que tuvo como objetivo estudiar la epidemiología de las enfermedades infecciosas gastrointestinales en niños menores de dos años en Villa El Salvador, entre el 2016 al 2019. En este estudio se incluyó la colección diaria de datos sobre el uso de medicamentos por los niños. Contar con esta información es inédito y por ello se propone determinar y caracterizar el uso de los medicamentos en los primeros dos años de vida.

La importancia de este proyecto radica en evaluar y documentar la exposición temprana de la población pediátrica a los medicamentos con la finalidad de generar información preliminar para realizar estudios posteriores e identificar las causas o factores que contribuyen a una exposición temprana a medicamentos y poder establecer estrategias de control y prevención del uso no racional del medicamento.

II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo es el uso de los medicamentos en una población pediátrica en Lima peri-urbana?

III. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el uso de los medicamentos empleados en una población de niños menores de 2 años del distrito de Villa el Salvador, Lima Perú, desde el 2016 hasta el 2019.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar los medicamentos de mayor uso por la población pediátrica de estudio.

Identificar los medicamentos potencialmente inapropiados o con restricciones de uso en la población pediátrica de estudio.

Estimar la incidencia de polifarmacia y polifarmacia con potencial de causar interacción medicamentosa.

Determinar factores socio-demográficos individuales asociados a la polifarmacia.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Estudio descriptivo y de análisis secundario de datos obtenidos de un estudio longitudinal de cohortes que fue realizado a niños recién nacidos y seguidos hasta 2 años de edad en Villa El Salvador, Lima, Perú, entre el 2016 al 2019.

4.2. Población de estudio

Niños menores de 2 años del distrito de Villa el Salvador, Lima Perú.

4.3. Obtención de datos

Los datos fueron obtenidos de un estudio de cohortes. En dicho estudio, el reclutamiento de participantes se inició con la identificación de mujeres embarazadas a través de un tamizaje inicial en los sectores VII, IX, X, XI y Edilberto Ramos, en Villa El Salvador entre el 2016 y 2019. Las trabajadoras del estudio invitaron e informaron a las mujeres embarazadas para participar en el estudio.

El proceso de reclutamiento fue tanto de las madres como de los recién nacidos, donde se reclutó aproximadamente 25 recién nacidos por mes en un plazo de 15 meses. Para este estudio fue importante el consentimiento del cuidador principal del niño (por lo general, la madre), ya que, sin su autorización no se podría reclutar al bebé. Además, antes de que se firme el consentimiento, el reclutador tuvo que informar y responder las inquietudes de los padres sobre el estudio; si la respuesta era positiva, se procedía a que las trabajadoras del estudio recogieron los datos relacionados a características del hogar donde vivían, bienes, educación de los padres, situación económica, instalaciones sanitarias, seguro de salud, entre otros datos relevantes para el estudio. La visita no tomó más de una hora y el reclutamiento se realizó en sus hogares.

En el caso de los recién nacidos (población de estudio principal), luego de obtener el consentimiento informado por las trabajadoras del estudio, con experiencia en este tipo de estudios y contratadas localmente, y que los padres dieran su autorización firmada en el “consentimiento informado de padres”, se procedió a implementar el estudio. Se reclutaron 345 niños que tuvieron un seguimiento desde su reclutamiento hasta la edad de 24 meses. Todos los niños fueron monitoreados por las trabajadoras del estudio cada día, con respecto a preguntas sobre la presencia o ausencia de diarrea y/o vómitos, número y consistencia de las deposiciones (basados en la información del cuidador principal), también se registraron las visitas clínicas y hospitalización de los niños, uso de medicinas, además de síntomas diarios, estado nutricional e historial de vacunas.

Los datos del estudio madre fueron colectados y obtenidos de manera directa y verbal de las madres a través de cuestionarios con preguntas cerradas y abiertas. Posteriormente, la información recolectada de los cuestionarios fueron ingresados a una base de datos por dos digitadoras para verificar la consistencia de los datos. Esta base de datos contiene los registros diarios de uso de cada medicamento, donde se especificó el nombre comercial o genérico del medicamento y la edad que tenía el participante cuando lo consumió.

4.4. Variables de estudio

- 1) Polifarmacia pediátrica:** Uso simultáneo de dos o más medicamentos o uso de un medicamento que tiene más de 1 principio activo en un mismo día (52,58). En el estudio madre se colectó información de los medicamentos que consumió cada participante pediátrico y la duración de uso del medicamento, así como la fecha exacta de consumo (día, mes y año); por lo tanto se identificó qué días, el participante consumió más de 1 medicamento por día y se contabilizaron cuantos medicamentos se usaron simultáneamente durante dicho día. Variable categórica ordinal (sin polifarmacia, polifarmacia de 2 medicamentos, polifarmacia de 3

medicamentos, etc.), que luego se convirtió en variables “dummy” para estimar la incidencia de polifarmacia que incluían 2 o más medicamentos, 3 o más medicamentos, 4 o más medicamentos y 5 o más medicamentos.

2) Polifarmacia con potencial de causar interacción medicamentosa:

Uso simultáneo de dos o más medicamentos o uso de un medicamento que tiene más de 1 principio activo en un mismo día y que pueden causar interacción medicamentosa, es decir, efectos no deseados para el participante del estudio (51,53). A partir de la identificación de la polifarmacia, se identificó en la base de datos los eventos de polifarmacia con potencial de causar interacción medicamentosa y con el uso de dos software que contienen información de los medicamentos, como por ejemplo, las interacciones medicamentosas: UpToDate (<https://www.uptodate.com/contents/search>) e IBM Micromedex (<https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>) (60,61) se identificaron aquellas combinaciones que potencialmente puedan causar efectos adversos en el participante de estudio (se tomó en cuenta la vía de administración al momento de seleccionar los medicamentos) (10,62). Variable cualitativa dicotómica (sí/no). Adicionalmente se categorizó la gravedad del riesgo de la interacción (Anexo 3) (contraindicado, crucial o importante, moderado, secundario y desconocido). Variable cualitativa politómica.

3) Uso de medicamentos potencialmente inapropiados o con restricciones de uso:

Medicamentos que deben evitarse en la población pediátrica por presentar precauciones o restricciones de uso en cuanto a su edad o se han reportado alertas o listas emitidas por entidades relacionadas a la Salud (OMS, FDA, DIGEMID) y la lista de medicamentos de *Pediatric Pharmacy Association* (PPA) (39,63). Los medicamentos que tienen restricciones de uso por la OMS se muestran en el Anexo 1; mientras que los medicamentos de la lista de PPA figuran en el Anexo 2. Variable cualitativa dicotómica (sí/no)

- 4) **Sexo del participante pediátrico:** Variable cualitativa dicotómica (Masculino o Femenino). Se obtuvo de la encuesta inicial de estudio.
- 5) **Seguro médico del participante pediátrico:** Variable cualitativa politómica (SIS, EsSalud, Otro tipo de seguro médico y No tiene seguro médico). Se obtuvo de la encuesta inicial del estudio reportado por la madre, cuando se recopiló información sobre el participante pediátrico.
- 6) **Nivel socioeconómico:** Variable cualitativa politómica. Se obtuvo según el instrumento Poverty Index para Perú (PPI[®]), versión 2010-2016, de acuerdo a la tenencia de ciertos bienes (<https://www.povertyindex.org/country/peru>). Estos datos se obtuvieron de la encuesta inicial del estudio.
- 7) **Nivel de estudio de la madre:** Variable cualitativa politómica (Sin nivel o educación inicial, Primaria incompleta, Primaria completa, o secundaria incompleta, Secundaria completa o superior no universitaria incompleta, Superior no universitaria completa o más). Se obtuvo de la encuesta inicial del estudio.
- 8) **Edad del bebe en el momento en que consumió los medicamentos:** Variable cuantitativa continua. Es la resta entre la fecha de consumo del medicamento y la fecha de nacimiento del bebe.
- 9) **Edad de la madre en el reclutamiento:** Variable cuantitativa continua, colectada en la encuesta inicial del estudio.
- 10) **Presencia de diarreas:** Variable cualitativa dicotómica (sí/no), pregunta del cuestionario de vigilancia diaria).
- 11) **Presencia de sangre en heces:** Variable cualitativa dicotómica (SI/NO, pregunta del cuestionario de vigilancia diaria).

4.5. Análisis estadístico

Para el primer objetivo específico, se identificaron los medicamentos de mayor consumo, se estimó la incidencia de consumo de medicamentos, se contabilizó la cantidad de veces que cada medicamento se usó durante el periodo de seguimiento de cada niño y que se expresó por 100 niños-mes; si los medicamentos se consumían diariamente, este periodo fue definido como un evento de consumo hasta el cese de este. Luego se describió de acuerdo a dos clasificaciones: los medicamentos antibióticos y los medicamentos no antibióticos, indicando la clasificación según la categoría terapéutica de acuerdo a *ATC/DDD Index* publicado por la OMS. También se contabilizaron los casos de diarrea con sangre y sin sangre de los pacientes pediátricos y se relacionaron las fechas de consumo de los medicamentos antibióticos por episodio de diarrea con o sin sangre.

Para el segundo objetivo específico, se identificaron los medicamentos con restricciones de uso en la base de datos, la cantidad de niños que lo usaron, el tiempo que se usó el medicamento y la edad del participante; de acuerdo a estos datos, se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia de niños que incurrieron en este uso y los riesgos o restricciones que las referencias sostienen. Los medicamentos con restricción de uso fueron identificados en las alertas emitidas por DIGEMID y FDA (se especifica la población con la que se debe tener precaución de consumo y la modificación de la información del inserto y/o ficha técnica o rotulados en los apartados de dosis y vía de administración, contraindicaciones, advertencias y precauciones de las especialidades farmacéuticas), además de una lista de medicamentos publicado por la OMS (en un apartado de la *World Health Organization Model List of Essential Medicines (2019)* (Anexo 1) se encontraron medicamentos con restricciones de uso relacionados al peso y edad del paciente y se comparó con la lista de medicamentos usados por los participantes del estudio) y la lista de medicamentos inapropiados para población pediátrica publicada por la *Pediatric Pharmacy Association (PPA)*

(Anexo 2); en este último se realizó una revisión de informes sobre los efectos adversos de los medicamentos, donde se creó una lista de medicamentos inapropiados para la población pediátrica (medicamentos que deban evitarse su consumo o que deban usarse con precaución). Para ello se indicó el riesgo y la recomendación de cada medicamento y se usaron indicadores como: la fuerza de recomendación (se consideró “alta” si los médicos consideraban evitar o usar con precaución el medicamento y así describir la gravedad de la RAM) y la calidad de la evidencia (se consideró “alta” si era poco probable que la confianza en la recomendación cambie más adelante pese a que podía presentarse información que invalide el efecto de la RAM). Asimismo, para dicho estudio las edades de los pacientes se clasificaron en tres grupos: los “recién nacidos” fueron aquellos niños menores de 1 mes, los “bebés”, menores de 24 meses y los “niños”, menores de 18 años. Se comparó la lista publicada por la PPA con los medicamentos que usó la población pediátrica de estudio.

Para el tercer objetivo específico, se identificaron los casos de polifarmacia como se indica en la descripción de las variables. Se estimó los casos de polifarmacia con 2, 3, 4 y 5 a más medicamentos; y a partir de aquí, las combinaciones de medicamentos que podrían causar interacción medicamentosa: para ello se identificó los medicamentos que causan interacción y la cantidad de casos, la clasificación del riesgo y gravedad del riesgo de la interacción y los efectos adversos que pueden desencadenar su uso simultáneo. En función al periodo de seguimiento, se estimó la incidencia de polifarmacia y polifarmacia con potencial de causar interacción medicamentosa.

En cuanto al cuarto objetivo específico, se realizó un análisis bivariado, con la finalidad de determinar la asociación entre dos variables; la variable dependiente “polifarmacia que incluyen 5 o más medicamentos” (se usó esta categoría ya que se encontró un mayor porcentaje de casos de interacción medicamentosa cuando se consumieron 5 o más medicamentos, por ende se puede relacionar a posibles casos de polifarmacia con potencial de causar

interacción medicamentosa) y las variables independientes: edad y sexo del participante pediátrico, nivel socioeconómico, nivel de estudio de la madre y edad de la madre en el reclutamiento. Para determinar la asociación entre las variables, se realizaron las pruebas: Chi-cuadrado, Prueba exacta de Fisher y U de Mann-Whitney, de acuerdo al tipo de variable que se analizó con el software STATA 16.

V. RESULTADOS

5.1. Descripción de la población de estudio

Se analizaron los datos de 345 niños menores de 24 meses que participaron en el estudio de cohortes; y estuvo conformado por 51.30% de participantes de sexo masculino y un 48.70% de participantes de sexo femenino. El promedio de la edad de las madres al inicio del estudio fue 27 años (DE: 6.52 años); el nivel de estudio que predominó en este grupo fue el nivel “Secundaria” (63.19%) y la ocupación característica de este grupo fue ser “Ama de casa” (79.42%). A nivel socioeconómico, la mediana de la probabilidad de pobreza fue de 16.8% (calculado a través del PPI[®]) (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio

Característica	n=345	(%)
Sexo del participante		
Femenino	177	51.3
Masculino	168	48.7
Edad de la madre al inicio del estudio	27.12 ^a	6.52 ^b
Nivel de estudio de la madre		
Primaria	31	8.99
Secundaria	218	63.19
Técnico	54	15.65
Superior	42	12.17
Ocupación de la madre		

Ama de casa	274	79.42
Empleado	34	9.86
Trabajador independiente	24	6.96
Eventual	5	1.45
Trabajador Comunal	2	0.58
Estudiante	2	0.58
Empleador	1	0.29
Obrero	1	0.29
Trabajador del Hogar	1	0.29
Desempleado	1	0.29
Nivel socioeconómico (PPI[®])	16.8% [¥]	[3.6%,26%] [†]
Niños que usaron medicamentos con restricción de uso	299	86.67
Niños con al menos un episodio de polifarmacia	317	91.88
Niños con riesgo de interacción medicamentosa*	74	23.34

α Promedio, β Desviación Estándar, ¥ Mediana, \dagger [Primer cuartil, Tercer cuartil]

*Se consideran solo a los niños que realizaron polifarmacia

5.2. Incidencia de consumo de medicamentos por la población de estudio

Respecto al consumo de medicamentos, se identificaron un total de 189 medicamentos con uno o más principios activos en su composición que fueron usados por la población de estudio en un periodo total de seguimiento de 7142.1 niños-mes (el estudio estaba planificado para realizar un seguimiento en el participante durante 24 meses; sin embargo, algunos participantes se retiraron antes de que culmine). En la Tabla 2 se muestran los

10 medicamentos más usados según la incidencia de consumo y se indica su clasificación de acuerdo a su nivel terapéutico (64). El medicamento con mayor incidencia de consumo fue el paracetamol, de cada 100 niños, 37 lo consumen en un mes. Los siguientes dos medicamentos con mayor incidencia de consumo fueron la simeticona (15.4 eventos de consumo/100 niños-mes) y la amoxicilina (14.6 eventos de consumo/100 niños-mes). Además en este grupo se encontraron dos antibióticos, la amoxicilina y sulfatrimetoprim.

Tabla 2. Incidencia de consumo de los 10 medicamentos más usados por la población de estudio

Medicamento usado por la población pediátrica	Clasificación de acuerdo a su nivel terapéutico	Incidencia de consumo del medicamento (evento por cada 100 niños-mes)
Paracetamol o acetaminofén	Analgésico	37.347
Simeticona	Agente contra padecimientos funcionales del estómago e intestino	15.399
Amoxicilina	Antibacteriano para uso sistémico	14.599
Clorfenamina	Antihistamínico para uso sistémico	9.587
Sulfatrimetoprim	Antibacteriano para uso sistémico	9.448
Cetirizina	Antihistamínico para uso sistémico	6.147
Ibuprofeno	Producto antiinflamatorio y antirreumático	5.863
Prednisona	Antidiarreico, agente	5.829

	antiinflamatorio/antiinfeccioso intestinal	
Metamizol	Analgésico	5.094
Ambroxol	Preparado para la tos y el resfrío	4.944

5.2.1. Incidencia de consumo de medicamentos antibióticos y medicamentos no antibióticos

Los medicamentos usados por la población pediátrica se clasificaron en antibióticos y no antibióticos. Del primer grupo que son antibióticos, los cinco medicamentos con mayor incidencia de consumo fueron: amoxicilina (14.6/100 niños-mes), sulfatrimetoprim (9.5/100 niños-mes), azitromicina (4.2/100 niños-mes), cefalexina (4.1/100 niños-mes) y amoxicilina con ácido clavulánico (2.6/100 niños-mes) (Tabla 3); mientras que el segundo grupo consistió en los no antibióticos, los cinco medicamentos con mayor incidencia de consumo fueron paracetamol o acetaminofén (37.3/100 niños-mes), clorfenamina (15.4/100 niños-mes), simeticona o dimeticona activada (9.6/100 niños-mes), cetirizina (6.1/100 niños-mes) e ibuprofeno (5.9/100 niños-mes) (Tabla 4). Se identifica una mayor incidencia de consumo de no antibióticos en comparación a los antibióticos por parte de la población de estudio. Además, en el caso de los no antibióticos el grupo que representa una mayor incidencia de consumo lo representan los analgésicos, seguido de los antihistamínicos y agentes contra el padecimiento funcional del estómago e intestino.

Tabla 3. Incidencia de consumo del medicamento antibiótico por parte de la población pediátrica de estudio

Medicamento	Incidencia de consumo del medicamento (evento por cada 100)
-------------	---

	niños-mes)
Amoxicilina	14.599
Sulfatrimetoprim	9.448
Azitromicina	4.160
Cefalexina	4.129
Amoxicilina con ácido clavulánico	2.606
Furazolidona	2.057
Eritromicina	1.219
Gentamicina	0.838
Dicloxacilina	0.427
Ceftriaxona	0.381

Tabla 4. Incidencia de consumo (evento) del medicamento no antibiótico usado por la población pediátrica de estudio

Medicamentos usados por la población	Clasificación de acuerdo a su nivel terapéutico	Incidencia de consumo del medicamento (evento por cada 100 niños-mes)
Paracetamol	Analgésico	37.347
Simeticona	Agente contra padecimiento funcional del estómago e intestino	15.399
Clorfenamina	Antihistamínico para uso sistémico	9.587
Cetirizina	Antihistamínico para uso sistémico	6.147
Ibuprofeno	Producto antiinflamatorio y antirreumático	5.863

Prednisona	Antidiarreico, agente antiinflamatorios/antiinfeccioso intestinal	5.829
Metamizol	Analgésico	5.094
Ambroxol	Preparado para la tos y el resfrío	4.944
Ambroxol + Clenbuterol	Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	4.509
Salbutamol	Agente contra padecimiento obstructivo de las vía respiratoria	2.989
Ambroxol + Salbutamol	Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	1.883
Loratadina	Antihistamínico para uso sistémico	1.871
Dexametasona	Preparado de uso nasal	1.503
Clorfenamina + Pseudoefedrina	Preparados de uso nasal	1.453
Acetilcisteína	Preparado para la tos y el resfrío	1.203

5.2.2. Uso de medicamentos antibióticos relacionados a la presencia de episodios de diarrea con sangre y sin sangre

Además, con respecto a los datos de los síntomas que padecieron los infantes, aunque no se tiene evidencia que el antibiótico se dio como consecuencia de la diarrea, se estimó la proporción de los casos de

diarrea, con y sin sangre coincidentes con el consumo de antibióticos (Tabla 5). Así mismo se estimó el porcentaje de episodios de consumo de antibióticos específicos relacionados a los episodios de diarrea con y sin sangre (Tabla 6), del cual se identificó un alto consumo del antibiótico sulfatrimetoprim para ambos casos.

Tabla 5. Episodios de diarrea con sangre y diarreas sin sangre en los infantes menores de 2 años

Infantes con episodios de diarrea con sangre	
Cantidad de infantes que tuvieron al menos un episodio de diarrea con sangre	51
Cantidad de infantes que consumieron antibióticos cuando tuvieron diarrea con sangre	29 (56.86%)
Infantes con episodios de diarrea sin sangre	
Cantidad de infantes que tuvieron episodios de diarrea sin sangre	254
Cantidad de infantes que consumieron antibióticos cuando tuvieron diarrea sin sangre	159 (62.59%)

Tabla 6. Porcentaje de consumo de antibióticos en infantes que tuvieron episodios de diarrea con sangre y diarrea sin sangre

Antibióticos usados en infantes que tuvieron episodios de diarrea con sangre		Antibióticos usados en infantes que tuvieron episodios de diarrea sin sangre	
Antibióticos	Porcentaje de consumo de antibiótico (%)	Antibióticos	Porcentaje de consumo de antibiótico (%)
Sulfatrimetoprim	47.50	Sulfatrimetoprim	43.98

Furazolidona	15.00	Amoxicilina	16.63
Azitromicina	12.50	Furazolidona	12.69
Amoxicilina	10.00	Azitromicina	7.22
Cefaclor	2.50	Amoxicilina con Ac. clavulánico	5.25
Nifuroxazida	2.50	Cefalexina	3.06
Nistatina	2.50	Nifuroxazida	1.97
Nitrofurantoina	2.50	Gentamicina	1.53
Amikacina	2.50	Cloranfenicol	1.31
Gentamicina	2.50	Otros	6.35

5.3. Medicamentos potencialmente inapropiados o con restricciones de uso usados por la población pediátrica de estudio

Por otro lado, en la población de estudio se ha identificado que algunos niños han consumido medicamentos cuyo uso se restringe o se tiene precaución de uso por ser potencialmente inapropiados su consumo; entre ellos se han encontrado medicamentos que tienen restricciones relacionadas a la edad y peso del participante del estudio en la *World Health Organization Model List of Essential Medicines* (2019) (39) y alertas relacionadas a reportes sobre sospechas de RAM's que fueron reportados la DIGEMID como parte de la farmacovigilancia de un medicamento y posteriormente han sido publicadas para conocimiento público (42–44).

En cuanto a la lista emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (39), se han reportado 24 medicamentos esenciales con restricciones de uso (Anexo 1); de los cuales 3 fueron consumidos por la población de estudio, entre ellos se identificó el ibuprofeno, el benzoato de bencilo y la doxiciclina.

En el caso del ibuprofeno, no se recomienda su uso en niños menores de 3 meses; sin embargo, en la población de estudio, de 188 niños que usaron el ibuprofeno se encontraron 10 niños menores de 3 meses que lo usaron durante un periodo de 1 a 7 días, además 2 de los 10 niños lo usaron por segunda vez en los tres primeros meses de vida. El uso de benzoato de bencilo se debe recomendar en pacientes mayores de 2 años pero en la población de estudio se identificó el uso de este medicamento en 5 niños menores de 23 meses; de los cuales 2 lo usaron en dos tiempos diferentes y en un solo caso su aplicación se dio por parte del pediatra, según el reporte de la madre. El consumo de doxiciclina solo se aplicó en un participante pediátrico de 21 meses de edad (en 2 ocasiones) por motivos de intervención de emergencia y bajo la supervisión de un médico, según indicó la madre; pese a que el participante no cumplía el requerimiento de edad (precaución en niños menores 8 años).

Por otra parte, la DIGEMID ha emitido alertas sobre el consumo y prescripción de medicamentos para la población pediátrica (42–44), de los cuales se ha identificado al tramadol, subsalicilato de bismuto y montelukast. El reporte de consumo de tramadol se dio por un único participante pediátrico de 17 meses y la vía usada para su administración fue la intramuscular, pese a que se recomienda su aplicación en niños mayores de 12 años. En el caso del subsalicilato de bismuto, su consumo está recomendado en niños mayores de 16 años; sin embargo, 2 niños usaron el medicamento: el niño de 8 meses lo usó durante 7 días, mientras que el niño de 21 meses durante 3 días. En la población de estudio se identificó 1 participante que usó el montelukast en dos oportunidades, la primera vez cuando tenía 9 meses (durante 17 días) y la segunda vez cuando tenía 10 meses (durante 9 días). Al igual que la DIGEMID, la FDA también ha publicado información de seguridad sobre algunos grupos de medicamentos, tales como, antihistamínicos y descongestionantes, los cuales tienen precaución de uso en niños menores de 24 meses; para el caso de estos dos grupos de medicamentos resaltaron la cetirizina y clorfenamina (antihistamínicos) y pseudoefedrina y fenilefrina (descongestionantes).

Además de guías y alertas con respecto al uso del medicamento emitidas por las autoridades de salud como la OMS o el MINSA (a través de DIGEMID), en el 2019 se publicó una revisión de informes sobre los efectos adversos de los medicamentos por parte de *Pediatric Pharmacy Association* (PPA) (63), donde se creó una lista de medicamentos inapropiados para la población pediátrica. Después de comparar la lista publicada por la PPA con los medicamentos que usó la población pediátrica se pudo identificar 10 medicamentos que coincidían con los usados por el grupo de estudio (Anexo 2).

- **Benzocaína:** Se usó en 12 niños entre 3 y 19 meses (de los cuales 8 eran varones y 4 mujeres) debido a molestias en las encías por crecimiento de los dientes. En dos casos (un niño de 5 y otro de 7 meses) su uso se dio en un periodo de 15 días, además el rango de edad de los que usaron este medicamento no se encontraba dentro del intervalo de edad recomendado ya que no debe usarse en pacientes menores a 24 meses.
- **Cloranfenicol:** Se usó en 12 niños menores de 23 meses, de los cuales un niño de 10 días de nacido usó cloranfenicol por 7 días; pese a que no se permite su uso en pacientes menores de 1 mes.
- **Codeína:** El uso de este medicamento se dio en combinación con otros, tales como: feniltoloxamina, guaifenesina, clorfenamina y pseudoefedrina; se usó en 16 niños entre 2 y 25 meses, de los cuales se reportó que un niño recibió codeína más feniltoloxamina en jarabe más dexametasona por vía intramuscular. El rango de edad de los que usaron este medicamento se encuentra dentro del intervalo de edad no recomendado ya que su uso no se recomienda en pacientes menores de 18 años.
- **Metoclopramida:** Se usó en un niño de 18 meses durante 3 días. El participante se encuentra dentro del rango de edad no recomendado para el consumo del medicamento ya que su uso está contraindicado en pacientes

menores de 24 meses y debe ser usado con precaución en pacientes entre 24 meses y 18 años.

- **Lidocaína 2% viscosa:** Se usó en 23 niños entre 4 y 26 meses (debido a aftas o irritación de las encías), de los cuales dos participantes eran mayores de 24 meses; es decir, 21 participantes se encontraban dentro del rango de edad no recomendado para el uso del medicamento.
- **Loperamida:** Este medicamento fue usado por un niño de 11 meses durante 1 día; pese a que no se encontraba dentro del rango de edad para su consumo (evitado en pacientes menores de 24 meses).
- **Azitromicina:** Las edades de los niños que usaron azitromicina varían entre 1 y 24 meses; entre los recién nacidos se encontró 1 participante menor de 1 mes (edad mínima para su consumo) que usó el medicamento por 7 días debido a una infección intestinal.
- **Subsalicilato de bismuto:** El medicamento fue usado por dos niños, uno de 8 meses y el otro de 21 meses de edad, por 7 y 3 días respectivamente. El rango de edad de los que usaron este medicamento se encuentra dentro del intervalo de edad no recomendado ya que se tiene precaución en pacientes menores de 18 años.
- **Tetraciclina:** Este medicamento se usó en 5 participantes de edades entre 2 y 24 meses, de los cuales el máximo tiempo de uso fue durante 2 días. En dos participantes (uno de 17 y el otro de 24 meses) se usó el medicamento por automedicación por “poderes” (decisión de los padres). En otro caso, se menciona que un participante de 17 meses usó el medicamento por recomendación de un técnico de farmacia.
- **Tramadol:** Un niño menor de 17 meses usó tramadol por vía intramuscular una sola vez, pese a que el participante se encuentra en el

rango de edad no recomendado para el uso del medicamento ya que se tiene precaución de uso en pacientes menores de 18 años.

Haciendo uso de los datos anteriores, en la Tabla 7 se resume la información sobre la cantidad de niños que consumieron un medicamento que tiene riesgos de RAM y recomendaciones de su uso con respecto a la edad (esta información fue corroborada por guías, alertas o investigaciones emitidas por entidades relacionadas a la salud y el uso racional de medicamentos).

Tabla 7. Medicamentos con restricción de uso en la población pediátrica menor de 24 meses, riesgos/justificación y recomendaciones de uso de acuerdo a la edad y número de participantes que reportaron su consumo durante el estudio

Medicamentos	Riesgo / Justificación	Recomendación	N° de niños que consumieron el medicamento	Referencia
Benzocaína	Metahemoglobinemia	Evitar en pacientes menores de 24 meses para la dentición o faringitis	12	PPA(63)
Azitromicina	Estenosis pilórica hipertrófica	Evitar en menores de 1 mes, a menos que se trate de <i>Bordetella pertussis</i> o neumonía por <i>Chlamydia trachomatis</i>	1	PPA(63)
Benzoato de bencilo	Riesgo de dermatitis de contacto	Evitar en pacientes menores de 24 meses	5	OMS(39,65)
Cloranfenicol	Síndrome del bebé gris	Evitar en pacientes menores de 1 mes a menos que se utilice un control de la concentración sérica.	1	PPA(63)
Codeína	Depresión respiratoria, muerte	Evitar en pacientes menores de 18 meses	16	FDA(41,66)

		años		PPA(63)
Doxiciclina	Riesgo de decoloración amarilla de los dientes e hipoplasia del esmalte dental.	Evitar en pacientes menores de 8 años (excepto si se tratase de cólera)	1	OMS(39)(67)
Ibuprofeno	Riesgo de convulsiones generalizadas por sobredosis, insuficiencia renal y problemas gastrointestinales	Evitar en pacientes menores de 3 meses	10	OMS(35,39)
Lidocaína 2% viscosa	Convulsiones, arritmia, muerte (debido a depresión del SNC, convulsiones o arritmias)	Evitar en menores de 24 meses para la dentición	21	PPA(63)
Loperamida	Íleo, letargo	Evitar en menores de 24 meses para la diarrea infecciosa aguda	1	PPA(63)
Metoclopramida	Distonía aguda (discinesia); mayor riesgo de depresión respiratoria, extravasación y muerte con el uso intravenoso	Evitar en pacientes menores de 24 meses.	1	PPA(63)

Montelukast	Acontecimientos neuropsiquiátricos como: ansiedad, agitación, deterioro de la atención y la memoria, trastornos del sueño, entre otros.	Evitar en pacientes menores de 12 meses (tratamiento de asma) y en menores 24 meses (tratamiento de rinitis alérgica)	1	DIGEMID(44)
Subsalicilato de bismuto	Síndrome de Reye	Precaución en pacientes menores de 24 meses con sospecha de enfermedad viral (influenza y varicela)	2	DIGEMID(43) PPA(63)
Tetraciclina	-Decoloración de los dientes -Hipoplasia de esmalte -Retraso del desarrollo esquelético y crecimiento óseo en recién nacidos prematuros	-Precaución en <8 años -Precaución en <8 años -Precaución en pacientes menores de 1 mes	5	PPA(63)
Tramadol	Depresión respiratoria	Precaución en pacientes menores de 24 meses	1	FDA(41,66) DIGEMID(42) PPA(63)

<p>Clorfenamina y cetirizina (Antihistamínicos)</p> <p>Pseudoefedrina o Fenilefrina (Descongestionantes)</p>	<p>Somnolencia, convulsiones, frecuencia cardíaca rápida y muerte</p>	<p>Precaución en niños menores de 24 meses</p>	<p>Clorfenamina: 278</p> <p>Cetirizina: 198</p> <p>Pseudoefedrina: 122</p> <p>Fenilefrina: 66</p>	<p>FDA (30,38)</p>
--	---	--	---	------------------------

5.4. Polifarmacia con potencial de causar interacciones medicamentosas

Respecto a la polifarmacia, se encontró que 317 de 345 participantes usaron más de un medicamento en el mismo día, identificando 3792 casos de polifarmacia con al menos 2 medicamentos el mismo día. De estos, se identificaron 2746 casos (72.42%) de consumo de 2 medicamentos, 841 casos (22.18%) de consumo de 3 medicamentos, 181 casos (4.77%) de consumo de 4 medicamentos y 24 casos (0.63%) de consumo de 5 a más medicamentos; entre los que se identificaron 126 casos de uso de medicamentos con potencial de interacción medicamentosa, en 74 participantes.

A partir de ello, se encontró que la proporción de casos de interacción medicamentosa fue de 0.58% (16 casos) en relación a la polifarmacia de 2 medicamentos, 8.44% (71 casos) en relación a la polifarmacia de 3 medicamentos, 16.02% (29 casos) en relación a la polifarmacia de 4 medicamentos y 41.67% (10 casos) en relación a la polifarmacia de 5 medicamentos.

En la Tabla 8 se muestra i) la combinación de medicamentos con potencial de causar interacción medicamentosa identificados y se indica ii) la clasificación del riesgo, que se dividen en: considerar la modificación de la terapia, monitorizar la terapia y evitar la combinación, iii) la gravedad del riesgo (que se detalla en el Anexo 3), iv) los posibles efectos adversos en caso se usen los dos medicamentos de manera simultánea y v) la cantidad de participantes que usaron dicha combinación (68,69).

De acuerdo a ello, se encontró que un 36.8% de las combinaciones descritas presentan gravedad de riesgo “crucial o importante” y 63.2% gravedad de riesgo “moderado”. Las principales clases de fármacos implicadas en las interacciones fueron antibióticos (25.7%), seguidos de preparados para la tos y el resfrío (20.0%), productos antiinflamatorios y antirreumáticos (AINE) (14.3%), corticosteroides para uso sistémico (14.3%), analgésicos (11.4%) y otros (14.3%).

Tabla 8. Potenciales interacciones medicamentosas entre fármacos consumidos por la población de estudio

Uso simultáneo de dos fármacos	Clasificación del riesgo	Gravedad del riesgo	Efectos adversos	N° de niños que usaron los medicamentos
Azitromicina + Domperidona	Considerar la modificación de la terapia	Moderado	Aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT. Aumenta el riesgo de efectos cardíacos graves, incluidas arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita	2
Azitromicina + Eritromicina	Monitorizar la terapia	Moderado	Aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT y el riesgo de eventos adversos cardíacos, incluida la Torsade de pointes	2
Azitromicina + Ondansetron	Monitorizar la terapia	Moderado	Aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT como resultado de los efectos aditivos de ambos fármacos sobre el intervalo QT	1
Claritromicina + Azitromicina	Evitar combinación	Moderado	Puede resultar en un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y un mayor riesgo de efectos cardiovasculares graves, incluida la Torsade de pointes	1
Claritromicina + Dexametasona	Monitorizar la terapia	Moderado	Puede resultar en una disminución de la concentración del sustrato de CYP3A; aumento de	2

			la concentración de dexametasona; y por ende, aumenta el riesgo de efectos adversos sistémicos del corticosteroide (dexametasona)	
Claritromicina + Prednisona	Monitorizar la terapia	Moderado	Puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de prednisona y un mayor riesgo de efectos secundarios de la prednisona	6
Clorfenamina + Codeína	Considerar la modificación de la terapia	Crucial	El uso concomitante de codeína con fármacos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y estreñimiento severo, lo que puede provocar íleo paralítico. También aumenta el riesgo de respiración lenta o difícil y / o sedación.	8
Codeína + Dexametasona	Monitorizar la terapia	Moderado	El uso de los dos medicamentos disminuye la eficacia y los niveles de codeína.	11
Codeína + Dextrometorfano	Monitorizar la terapia	Moderado	El uso concomitante de opioides, como la codeína, con fármacos serotoninérgicos (dextrometorfano) provocan el síndrome serotoninérgico. Se debe suspender la codeína si se sospecha de síndrome serotoninérgico	1
Codeína + Prednisona	Monitorizar la terapia	Moderado	El uso concomitante de codeína y prednisona puede resultar en niveles reducidos de codeína.	1

Dexametasona + Diclofenaco	Monitorizar la terapia	Crucial	La administración simultánea de AINE con corticosteroides orales puede aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal.	9
Dexametasona + Ibuprofeno	Monitorizar la terapia	Crucial	La administración simultánea de AINE con corticosteroides orales puede aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal.	6
Dexametasona + Metamizol	Monitorizar la terapia	Crucial	La administración simultánea de AINE con corticosteroides orales puede aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal.	11
Diclofenaco + Ibuprofeno	Evitar combinación	Crucial	Los agentes antiinflamatorios no esteroides pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de otros agentes antiinflamatorios no esteroides. Específicamente, aumenta el riesgo de toxicidad gastrointestinal.	1
Diclofenaco + Metamizol	Evitar combinación	Crucial	Los agentes antiinflamatorios no esteroides pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de otros agentes antiinflamatorios no esteroides. Específicamente, aumenta el riesgo de toxicidad gastrointestinal.	1
Furazolidona + Pseudoefedrina	Evitar combinación	Moderado	Puede provocar una crisis hipertensiva (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión)	1

Ibuprofeno + Metamizol	Evitar combinación	Crucial	La coadministración de dos AINE o un AINE y un salicilato puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal, incluida hemorragia grave, con un aumento mínimo o nulo de la eficacia	15
Ibuprofeno + Prednisona	Monitorizar la terapia	Moderado	La administración simultánea de AINE con corticosteroides orales puede aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal.	8
Prednisona + Metamizol	Monitorizar la terapia	Moderado	La administración simultánea de AINE con corticosteroides orales puede aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal.	15

5.5. Incidencia de polifarmacia y factores asociados a la polifarmacia que incluyen 5 o más medicamentos

Los 3792 casos de polifarmacia pediátrica ocurrieron en 7142.1 niños-mes. De acuerdo, a la cantidad de medicamentos que se consumieron en un día, la incidencia de polifarmacia que incluyeron 2 o más medicamentos en esta población de estudio fue 53.1 episodios por 100 niños-mes (95% IC: 51.4; 54.8), la incidencia de polifarmacia que incluyeron 3 o más medicamentos fue de 14.7 episodios por 100 niños-mes (95% IC: 13.8; 15.6), la incidencia de polifarmacia que incluyeron de 4 o más medicamentos fue 2.9 episodios por 100 niños-mes (95% IC: 2.5; 3.3) y la incidencia de polifarmacia que incluyeron 5 o más medicamentos fue 0.33 por 100 niños-mes (95% IC: 0.22; 0.50). Por otro lado, contando con los 126 casos de polifarmacia con potencial de causar interacción medicamentosa en 7142.1 niños-mes, la incidencia de ésta fue de 1.76 episodios por 100 niños-mes (95% IC: 1.4; 2.1).

Debido a que se encontró un mayor porcentaje de casos de interacción medicamentosa en los casos de polifarmacia de 5 medicamentos, se evaluó si existían factores individuales que pudieran estar relacionados a la polifarmacia que incluyen 5 o más medicamentos; para ello se realizó un análisis bivariado de los datos relacionados a la población de estudio. En la Tabla 9 se identificó que el nivel del estudio de la madre es el único factor asociado a la polifarmacia que incluyen 5 o más medicamentos ($p < 0.05$), ya que un 52.38% de las madres de los participantes con grado de instrucción técnico/superior presentaron más casos de polifarmacia que incluyen 5 o más medicamentos, mientras que un 14.29% de las madres de los participantes con grado de instrucción primaria realizaron polifarmacia que incluyen 4 o menos medicamentos; por otro lado, la edad del infante “de 18 a 24 meses” y el sexo del infante “niños”, se relacionaron con el mayor porcentaje de niños que realizaron la polifarmacia de 5 a más medicamentos, aunque en el caso de estas 2 variables las asociaciones no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

Tabla 9. Análisis bivariado de factores asociados a la polifarmacia que incluyen 5 o más medicamentos

Características de la población pediátrica	Descripción	Uso de 4 o menos medicamentos (n=324)		Polifarmacia que incluyen 5 o más medicamentos (n=21)		p-valor
		N	%	N	%	
Edad del Infante	De 0 a 6 meses	38	11.73	0	0	0.138¥
	De 6 a 12 meses	23	7.10	0	0	
	De 12 a 18 meses	16	4.94	0	0	
	De 18 a 24 meses	247	76.23	21	100.0	
Sexo del infante	Niñas	170	52.47	7	33.33	0.089†
	Niños	154	47.53	14	66.67	
Seguro médico del infante	SIS	247	76.23	16	76.19	0.257¥
	EsSalud	59	18.21	4	19.05	
	No tiene seguro	2	0.62	1	4.76	
	Otros seguros	16	4.94	0	0.00	
Edad de la madre al inicio del estudio	Promedio (Desviación estándar)	324	27.04 (6.53)	21	28.38 (6.39)	0.3731*
Nivel de estudio de la madre	Primaria	28	8.64	3	14.29	0.013†
	Secundaria	211	65.12	7	33.33	
	Técnico/Superior	85	26.23	11	52.38	
Ocupación de la madre	Ama de casa	259	79.94	16	76.19	0.753¥
	Empleado	32	9.88	3	14.29	
	Trabajador independiente	23	7.10	2	9.52	
	Otros	10	3.09	0	0.00	
Nivel socioeconómico (ppi)		324	8.1% [3.6%, 26.5%] ^a	21	16.8% [8.1%, 26.5%] ^a	0.2906*

† Prueba de Chi Cuadrada; * Prueba de U de Mann-Whitney, ¥ Prueba exacta de Fisher

^a Mediana [Primer cuartil, Tercer cuartil]

VI. DISCUSIÓN

En el presente estudio de análisis de datos secundarios proveniente de una cohorte de niños se reporta, de manera detallada, el uso de medicamentos en una población pediátrica en sus primeros dos años de vida; de los cuales se identificaron a medicamentos de mayor incidencia de consumo por cada 100 niños-mes. El paracetamol o acetaminofén, simeticona, amoxicilina y clorfenamina se encontraron entre los primeros 4 medicamentos de mayor consumo por parte de la población de estudio, en total esto suma una incidencia de 76 eventos de consumo de medicamentos por 100 niños-mes; además, se identificó el uso de medicamentos con restricción de uso, donde el 86.7% de la población de estudio (299 niños) consumieron por lo menos una vez alguno de los medicamentos con restricción de uso (Tablas 1 y 7). La incidencia de polifarmacia que incluyeron 2 o más medicamentos en esta población de estudio fue 53.1 episodios por 100 niños-mes, que incluyeron 3 o más medicamentos fue de 14.7 episodios por 100 niños-mes y los que incluyeron de 4 o más medicamentos fue 2.9 episodios por 100 niños-mes y 5 o más medicamentos fue 0.33 episodios por 100 niños-mes; mientras que la incidencia de polifarmacia con potencial de causar interacción medicamentosa por incluir combinaciones con potencial de causar interacción medicamentosa fue de 1.76 episodios por 100 niños-mes.

De la lista de medicamentos más utilizados en la población de estudio se han identificado un analgésico y un AINE: el paracetamol (37 eventos de consumo/100 niños-mes) (comúnmente indicado para la fiebre) y el ibuprofeno (6 eventos de consumo/100 niños-mes) (comúnmente indicado para el dolor e inflamación) respectivamente (70). El paracetamol al ser el medicamento con mayor incidencia de uso por la población pediátrica de estudio, al igual que en una investigación realizada en Brasil en niños menores de 5 años (71), puede considerarse un riesgo, debido a que, por ser un medicamento aparentemente seguro y de mayor consumo puede conllevar a un uso no responsable por parte de los tutores, y en consecuencia, ocasionar la aparición de posibles reacciones adversas. Aunque actualmente, se han reportado pocos casos de niños con insuficiencia renal reversible por antecedentes del uso de ibuprofeno u otro AINE

como parte del tratamiento de enfermedades febriles (34), se recomienda tener cuidado con el uso de ibuprofeno cuando el paciente presenta deshidratación por vómitos y/o diarrea asociado a fiebre, más aún si el paciente es un niño prematuro o con bajo peso al nacer, ya que tienen nefronas con masa reducida; y tienen mayor probabilidad de daño renal (34). Para el caso de esta cohorte no participaron niños prematuros o casos de niños con daño renal, aunque se reportaron 10 casos de uso en niños menores de 3 meses, en los que su uso está restringido.

Otro grupo de medicamentos frecuentemente usados en nuestra población de estudio fueron los antihistamínicos; donde se identificó a la clorfenamina (10 eventos de consumo por 100 niños-mes) y cetirizina (6 eventos de consumo por 100 niños-mes). Es probable que se hayan utilizado en relación a síntomas respiratorios, sin embargo, si este fuera el caso, se sabe que estos medicamentos no tienen ningún efecto para los síntomas del resfriado y gripe (72); y por el contrario, la sobredosis podría causar sedación (36), además de que los antihistamínicos más nuevos y menos sedantes (por ejemplo: la cetirizina), pueden provocar taquicardia, somnolencia, agitación, efectos gastrointestinales y dolor de cabeza. Algunos autores recomiendan el uso de antihistamínicos para enfermedades alérgicas, tales como, la rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y urticaria (73). En el caso de la clorfenamina, este medicamento pertenece al grupo con riesgo de consumo en pacientes menores de 24 meses debido a posibles efectos como la sedación, casos de convulsión, incremento de la frecuencia cardíaca y la muerte del paciente (30,38); nosotros encontramos que un 80.58% de niños lo habían consumido y 8 casos de niños que consumieron clorfenamina y codeína incurriendo en casos de posible interacción medicamentosa.

La frecuencia de uso de medicamentos en esta cohorte no parece concordar con los resultados de un estudio realizado en el 2016 sobre la situación de salud de la población pediátrica en el Perú, donde se cuantificó la cantidad de pacientes pediátricos entre 1 y 4 años que ingresaron por consulta externa (registrados por el servicio de salud del MINSA), ya que se reportó un 1.2% de pacientes con diagnóstico por rinitis alérgica y en comparación al consumo de antihistamínicos

por parte de la población de estudio, los eventos de consumo de los medicamentos tales como la cetirizina y la clorfenamina resultan en 16 eventos por 100 niños/mes. Esto se debería a que pudo haberse usado en otros tipos de enfermedades respiratorias reportadas en el estudio del MINSA, de las cuáles no está recomendado su uso, tales como, faringitis aguda (13.4%) y rinofaringitis aguda - rinitis aguda (9.4%) (15).

Por otro lado, en el estudio realizado por el MINSA, se identificó un 2.4% de los sujetos con un diagnóstico de infección aguda de las vías respiratorias superiores, un 1.3% por infección intestinal bacteriana y un 1.0% por infecciones de vías urinarias (15), y en otra investigación realizada en el 2018 y que tomó como base la información sobre historias clínicas de los pacientes del Centro Materno-Infantil de Santa Anita, se reportó la prevalencia de infecciones respiratorias agudas (IRA) de niños entre 1 a 2 años, que resultó en un promedio del 29.38%; sin embargo, en esta investigación se tomó en cuenta que entre el 80 y 90% de la causa principal de los casos de IRA's fueron de origen viral, mientras que los otros casos fueron de origen bacteriano relacionados a infecciones respiratorias en la vía aérea superior; por lo tanto, aproximadamente un 4.4% de casos de IRA's fueron de origen bacteriano (74). Adicionalmente, en un estudio realizado en la sierra del Perú, se determinó que el 23% de las infecciones respiratorias en niños menores de 6 meses fueron ocasionadas por el virus respiratorio sincitial (VSR); la infección por VSR también se presentó en el 70% de los niños menores de 12 meses (26).

Tomando como base la información anterior y considerando que no se documentó el diagnóstico del participante de nuestro estudio ni el motivo por el cual consumían el medicamento; se sabe que la incidencia de consumo de antibióticos en un mes, con respecto a la amoxicilina fue de 15 eventos de consumo por 100 niños-mes y sulfatrimetoprim de 10 eventos de consumo por 100 niños-mes, sin mencionar que la incidencia de consumo en conjunto que incluyen todos los antibióticos reportados resultan hasta en 38 eventos de consumo por 100 niños-mes. Dicho esto, al comparar los datos reportados en estudios anteriores sobre el porcentaje de enfermedades infecciosas y el agente que lo origina, es difícil

explicar el porqué del uso desproporcionado del consumo de antibióticos por parte de los participantes, siendo un estudio de base comunitaria.

En el presente estudio se reporta un 62.59% de infantes que consumieron antibióticos cuando tuvieron diarreas sin sangre, por ejemplo: el sulfatrimetoprim (43.98%) y la amoxicilina (16.63%); sin embargo, no tenemos información si el uso del antibiótico fue prescrito para el episodio de diarrea u otro problema. El consumo de antibióticos es condicional a la presencia de una bacteria como causante de la enfermedad, es decir, si el participante tiene episodios de diarrea y desea consumir un antibiótico, se debería determinar si su origen es bacteriano; además, se sabe que las enfermedades con una mayor probabilidad de desencadenar episodios de diarrea, pueden ser la gastroenteritis, colitis, parasitosis intestinal o infecciones intestinales bacterianas o debido a otros organismos sin especificar, los cuales fueron reportados en un estudio del MINSA (15), resultando en un 8.6% de diagnósticos por consulta externa realizadas en dicha entidad. Incluso, en un estudio de vigilancia activa en un distrito del cono norte realizados entre los años 2008-2011 a niños entre 12 y 24 meses de edad se reportó una incidencia de 5.2 episodios de diarrea por niño-año (no se especifica con o sin sangre) y donde se encontró que el patógeno más aislado y con una representación de un tercio de muestras positivas fue el norovirus (75). Por ello, sabiendo que un 60% de las diarreas sin sangre son de origen viral (26) y con los antecedentes mencionados sobre las causas relacionadas a las diarreas, se puede deducir que podría haber un consumo inapropiado de los antibióticos en los niños ya que su uso no correspondería al agente que origina la diarrea.

Con respecto a algunas investigaciones relacionadas al uso de los medicamentos en paciente pediátricos en Perú, en el 2002, Llanos Zavalaga y col (76) realizaron un estudio en niños menores de 13 años (neonatos, lactantes, preescolares y escolares), considerando la información de las consultas externas del Departamento de Pediatría del Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima, Perú, identificando un 42.8% de prescripciones inadecuadas (168 prescripciones de antibióticos), de los cuales un 4.7% hacían referencia a prescripciones inadecuadas por el diagnóstico, pese a la indicación del médico; otras causas más

relevantes se relacionaron a las dosis, duración de consumo de antibiótico e intervalos de consumo. La amoxicilina fue el medicamento antibiótico más prescrito en dicho año (76).

En otro estudio se evaluó a niños menores de 2 años, provenientes de diferentes países incluido el Perú (Loreto, seguimiento desde el 2012 hasta el 2014), del cual más de la mitad de los niños recibieron antibióticos a los 6 meses de edad e incluso se encontraron pruebas del uso excesivo de antibióticos en los primeros años de vida del participante pediátrico en el tratamiento de diarrea no sanguinolenta, ya que un 44.2% de participantes consumieron antibióticos para poder tratar la diarrea pese a que no está indicado por los médicos (45)

Y por último, en el 2013, se evaluó a una población pediátrica menor de 5 años provenientes de 3 distritos de Lima (San Juan de Lurigancho, Chorrillos e Independencia). Pese a que más de la mitad de cuidadores manifiestan buscar consejo médico y no emplear el uso de antibióticos en los niños a menos que el médico lo recomiende en casos hipotéticos de resfriados comunes y diarreas no disintéricas; se determinó que por cada año más de vida del participante, el riesgo de automedicación de antibióticos y uso de antibióticos recomendados por un farmacéutico aumentaban en un 30%. Dicho estudio también identificó que un 17.1% de participantes usaron antibióticos recomendados por un farmacéutico y un 15.9% lo usaron sin ningún consejo de un médico; además, los diagnósticos más relacionados con la toma de antibióticos sin prescripción fueron las diarreas y las infecciones de las vías respiratorias superiores; e incluso un poco más de la mitad de cuidadores consideró que un antibiótico es necesario para tratar el resfriado común y la diarrea acuosa. Frente a estos datos obtenidos de estudios anteriores, se puede considerar la posibilidad de un uso inadecuado de los medicamentos en las poblaciones pediátricas (77).

Fuera de Perú, existen investigaciones realizadas en niños del África y Sudamérica con respecto al uso de los medicamentos (71,78). Maniero y col (71) , realizaron una investigación en hogares provenientes de algunas comunidades en Brasil (2012), tenían como objetivo analizar el consumo de medicamentos en

pacientes pediátricos menores de 5 años; donde se encontró que los niños menores de 2 años tenían una mayor medicación que los niños mayores de 2 años y el 33.7% de los niños habían usado al menos un medicamento de manera inapropiada (tratamientos ineficaces, dosis inadecuadas, confusión de fármacos con el mismo principio activo, entre otros) (71).

Existen pocos estudios que reportan factores asociados al uso de medicamentos, nuestro estudio de cohortes, muestra una asociación positiva entre edad y polifarmacia, no se encontró asociación entre género, o variables socio-económicas de la madre. De manera similar, en el estudio de Brasil no se encontró asociación entre uso de medicamentos con el género pero sí una asociación significativa con aquellos niños que tenían un plan de salud, el “hábito” de consultar al pediatra sobre el estado del niño y la edad del participante (71). A su vez, en otro estudio realizado en Etiopía (2018), revelaron un 28.3% de uso inapropiado de antibióticos en un hospital en el área pediátrica (participantes con edades de hasta los 18 años), relacionado a indicaciones, dosis, frecuencia y duración de uso irracional de antibióticos, además de que la prescripción inadecuada de antibióticos en pacientes pediátricos tuvo como factor asociado a la edad avanzada en el participante (78).

En nuestro estudio, se identificó que el nivel de estudio de la madre tenía una relación significativa con la polifarmacia de 5 o más medicamentos, donde se identificó un mayor porcentaje de casos de interacciones medicamentosas, y por ende, se puede relacionar a una polifarmacia con potencial de causar interacción medicamentosa en madres con mayor nivel educativo. Por otro lado, todos los niños que presentaron casos de polifarmacia con 5 o más medicamentos tenían entre 18 y 24 meses, pero la asociación no fue estadísticamente significativa. Aunque ésta también se presentó en mayor frecuencia en madres empleadas, tampoco fue estadísticamente significativa. Es importante recalcar que la probabilidad de pobreza en esta población es baja y la mayoría de los niños tienen seguros médicos, tales como, el SIS o EsSalud, de lo cual se podría deducir que las madres pudieron tener un mayor acceso a la compra de medicamentos (poder adquisitivo) y un mayor criterio o decisión sobre los hijos. Para ello, sería

importante realizar estudios relacionados a la fuente exacta del uso de un medicamento, es decir, si el medicamento se obtuvo por una prescripción médica, reutilización de una prescripción antigua o automedicación o realizar un estudio que evalúe a un grupo de población y se determine su conocimiento sobre la automedicación. Cuestionarse sobre esta información puede conllevar a realizar futuras investigaciones en el Perú.

Por otro lado, pese a las sospechas de RAM's y la vulnerabilidad en la población pediátrica por el consumo de ciertos medicamentos con restricción de uso, por ejemplo, en el caso del uso de montelukast y el riesgo que conlleva su consumo en cuanto a la presencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes adultos, adolescentes y pediátricos (44); el tramadol y el riesgo de padecer depresión respiratoria o muerte (42), o en el caso del subsalicilato de bismuto, que a dosis excesivas se pueden producir síntomas de intoxicación, ya que existen antecedentes de encefalopatía reversible y toxicidad ósea y articular (43); se ha identificado su uso en esta población de estudio; más aún, considerando que se han publicado advertencias de consumo de estos medicamentos por parte de la DIGEMID, y se encuentran presente en el etiquetado o inserto de dichos medicamentos (63). Así como se describen estos 3 medicamentos, también se identificaron otros casos de medicamentos con restricción de uso, de los cuales se requiere precaución en la población de estudio en cuanto a su consumo, ya que puede comprometer las vías metabólicas, órganos y tejidos de los niños, que aún no se encuentran completamente desarrollados. Por otro lado, otros medicamentos pueden tener restricciones de uso, sin embargo, pueden ser menos dañinos y solo necesitarían una monitorización por si se presentan efectos adversos (63,79). Es importante que tanto médicos (prescriptores) como farmacéuticos (dispensadores) verifiquen la edad del paciente y a su vez, estar informados sobre las alertas o nuevas publicaciones de algún medicamento. De igual forma, las alertas publicadas en idioma extranjero pero que son de conocimiento público, y a su vez relevantes para el paciente, deben tener una máxima difusión como medida preventiva, ya que se podrían considerar que los medicamentos son totalmente seguros y que cualquier persona puede consumirlo.

Cabe resaltar que en el presente estudio, se consideró el término de polifarmacia con potencial de causar interacción medicamentosa como una variable que relaciona la polifarmacia y los casos de interacción medicamentosa. Si bien es cierto la polifarmacia es más común a medida que avanza la edad, ésta no necesariamente debe aplicarse a los niños. Recientemente, Bakaki y col., proponen el concepto de “polifarmacia pediátrica”, como “la prescripción o consumo de dos o más medicamentos distintos durante al menos un día” (52), el cuál se tomó como base de muchas investigaciones en población pediátrica. Se recomienda que los estudios relacionados al uso de los medicamentos deban reportar cómo definieron el término e indicando el número de medicamentos por participante.

La incidencia de polifarmacia que incluyeron de 2 o más medicamentos en nuestra población de estudio fue 53.1 episodios por 100 niños-mes (95% IC: 51.4; 54.8). Si bien esta incidencia es alta, el uso de 2 medicamentos no necesariamente es señal de uso no racional, excepto en los casos donde hay interacción, situación que se discutirá más adelante; la incidencia de polifarmacia que incluyeron de 3 o más medicamentos fue de 14.7 episodios por 100 niños-mes y la incidencia de polifarmacia que incluyeron de 4 o más medicamentos fue de 2.9 episodios por 100 niños-mes, evidenciando una drástica caída en la incidencia; esta variabilidad puede evidenciarse en diferentes estudios en el mundo, ya que de acuerdo a un estudio de revisión de Courtney Baker y col.(58), se identificó una variación de la prevalencia de polifarmacia con diferentes puntos de corte, un rango del 0,9% a 98,4% y una mediana de la prevalencia de 39,7% (22,0% - 54,0%), dependiendo de la situación o contexto de la población evaluada y definición de polifarmacia.

De los casos de polifarmacia identificados en el estudio, se distinguieron aquellos que tienen potencial de interacción y que pudieron aumentar la probabilidad de reacciones adversas, e ineficiencia de los medicamentos usados para tratar el signo y/o síntoma que pudo padecer el participante. Esto se debe a que un factor de riesgo relacionado a la aparición de reacciones adversas de medicamentos en la población pediátrica es el incremento de la cantidad de medicamentos consumidos y/o recetados al participante (80); y más aún si se trata de la población pediátrica,

ya que los regímenes de tratamiento difieren a los de un adulto, y por ende, se debe tener una mayor precaución. Teniendo en cuenta los medicamentos de restricción de uso y las interacciones, las medidas de prevención deben relacionarse al uso direccionado de un medicamento, es decir, saber la causa exacta del porqué de los síntomas que padece un paciente pediátrico, a través de la asistencia de un médico para poder determinar el diagnóstico final y el tratamiento a seguir, adicionalmente, se debe dar el seguimiento clínico respectivo para prevenir algún efecto adverso o identificar la causa exacta de una posible interacción medicamentosa (59,80).

Considerando que existe un riesgo por polifarmacia con potencial de causar interacción medicamentosa en los pacientes pediátricos ya que se han identificado casos de polifarmacia relacionados a posibles interacciones medicamentosas, y medicamentos con restricción de uso, se pueden plantear algunas recomendaciones, tales como: el inicio de futuras investigaciones relacionadas a los factores de consumo de medicamentos en niños menores de 2 años e incremento en los estudios de utilización de medicamentos en población pediátrica pero en otros contextos. También es importante la difusión de las guías clínicas y las investigaciones relacionadas a medicamentos esenciales en poblaciones pediátricas a los médicos y/o farmacéuticos. En el caso de los medicamentos con alertas de uso, se sugiere que los médicos realicen seguimiento e informes de posibles reacciones adversas e interacciones medicamentosas si en caso el paciente pediátrico incurre en el consumo. Incluso, se recomienda promover la farmacovigilancia por parte de los médicos y padres o tutores; pese a que este último grupo no es el encargado de realizar una vigilancia del fármaco; sin embargo, es fundamental la comunicación con los médicos sobre posibles efectos de los medicamentos en el paciente. Para ello, es importante que como químicos farmacéuticos promovamos una educación en los tutores sobre el uso correcto y efectos de los medicamentos. A partir de ello, se podrá garantizar información actualizada e inicio de nuevas investigaciones sobre los medicamentos y sus posibles efectos y asegurar un mejor cuidado en el paciente pediátrico (1).

Limitaciones del estudio

Una limitante del estudio fue el desconocimiento de la causa del consumo de los medicamentos, es decir, no se reportó a qué sintomatología o enfermedad estaba orientado el consumo de un medicamento. También se desconoce si el medicamento fue recetado o prescrito por un médico, recomendado por un farmacéutico, familiar u otros. Además no se sabe si estos medicamentos fueron usados debido a automedicación, prescripción inapropiada u otro motivo. Sin embargo, se considera que la información recabada, organizada y presentada en este estudio es relevante debido a que sugieren un uso irracional de los medicamentos.

Adicionalmente, para determinar si el participante incurrió o no en polifarmacia, no se ha considerado el uso de multivitamínicos, minerales, proteínas ni sales para rehidratación como parte de la terapia que recibieron los participantes. Estos medicamentos sirven como suplementos o terapia de apoyo y sus efectos adversos se basan en un uso excesivo o no regulado. No se han revelado interacciones medicamentosas ni restricciones de uso por las principales entidades de salud, pese a que tienen potencial terapéutico en la prevención y el tratamiento de muchas enfermedades (81). Además, de acuerdo a la investigación inicial, la mayoría de niños recibieron multivitamínicos por parte de los centros o postas médicas a partir de los 6 meses.

VII. CONCLUSIONES

Los resultados del estudio sugieren un elevado uso de medicamentos en la población pediátrica de estudio en sus primeros dos años de vida. De acuerdo a la incidencia de consumo de medicamentos, en los sujetos de estudio, se identificó al paracetamol, la simeticona y la amoxicilina como los medicamentos de mayor uso.

Se identificaron medicamentos potencialmente inapropiados o con restricciones de uso, de acuerdo a la edad del paciente, en los que resaltaron un alto porcentaje de niños que consumieron antihistamínicos (cetirizina y clorfenamina) y descongestionantes (pseudoefedrina y fenilefrina).

Se estimó una alta incidencia de polifarmacia de 2 o más medicamentos simultáneos, sin embargo, la incidencia de polifarmacia de 5 o más medicamentos fue baja; aunque, en este último se identificó un mayor porcentaje de casos de potencial interacción medicamentosa y la incidencia de polifarmacia con potencial de causar interacción medicamentosa fue baja.

Un factor asociado a la polifarmacia por uso de 5 o más medicamentos fue el nivel de estudio de la madre, a mayor grado de instrucción se tuvo una mayor probabilidad de que los niños incurrieran en el uso de 5 o más medicamentos el mismo día.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ofori-Asenso R, Agyeman A. Irrational Use of Medicines—A Summary of Key Concepts. *Pharmacy* [Internet]. 2016 Oct 28 [cited 2021 Mar 5];4(4):35. Available from: [/pmc/articles/PMC5419375/](#)
2. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID. *Manual de Buenas Prácticas de Prescripción*. Lima; 2005. 94 p.
3. MDS-3: Managing Access to Medicines and Health Technologies. *Management Sciences for Health*. Arlington; 2012.
4. World Health Organization. *The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences*. Amsterdam; 2012.
5. Allegaert K. Rational Use of Medicines in Neonates: Current Observations, Areas for Research and Perspectives. *Healthcare*. 2018 Sep 14;6(3):115.
6. World Health Organization. Promoting rational use of medicines [Internet]. WHO. [cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines/>
7. WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology WCC for DUR and CPS. *Introduction to drug utilization research*. World Health Organization. Oslo; 2003. 1–48 p.
8. Wirtz VJ, Hogerzeil H V., Gray AL, Bigdeli M, de Joncheere CP, Ewen MA, et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet* [Internet]. 2017 Jan 28 [cited 2021 Mar 7];389(10067):403–76. Available from: [/pmc/articles/PMC7159295/](#)
9. Pan American Health Organization. Rational use of medicines and other health technologies [Internet]. [cited 2021 Mar 2]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1417:2009-uso-racional-medicamentos-otras-tecnologias-salud&Itemid=1180&lang=en
10. Food and Drug Administration. *Interacciones de Medicamentos: Lo Que Usted Debe Saber | FDA* [Internet]. FDA. 2013 [cited 2021 Jun 13]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-you-drugs/interacciones-de-medicamentos-lo-que-usted-debe-saber>

11. Sisay M, Mengistu G, Molla B, Amare F, Gabriel T. Evaluation of rational drug use based on World Health Organization core drug use indicators in selected public hospitals of eastern Ethiopia: A cross sectional study. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):1–9.
12. Lima MG, Álvares J, Guerra Junior AA, Costa EA, Guibu IA, Soeiro OM, et al. Indicators related to the rational use of medicines and its associated factors. *Rev Saude Publica.* 2017;51(Suppl 2):1s-8s.
13. Minaei H, Peikanpour M, Yousefi N, Peymani P, Peiravian F, Shobeiri N, et al. Country pharmaceutical situation on access, quality, and rational use of medicines: An evidence from a middle-income country. *Iran J Pharm Res.* 2019 Sep 1;18(4):2191–203.
14. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Nacional de Satisfacción de Usuarios en Salud 2016. Portal Susalud. 2016;1–422.
15. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Situación de salud de la población pediátrica en el Perú [Internet]. Lima; 2018 [cited 2021 Apr 6]. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4812.pdf>
16. Orosco W, Muñoz R. Práctica de automedicación de madres hacia niños menores de 5 años en el hospital regional docente materno infantil El Carmen-Huancayo 2017. Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt; 2018.
17. Vargas S. Factores asociados a la automedicación en población pediátrica, en el Hospital Nacional Hipólito Unanue Enero 2018. Universidad Nacional Federico Villareal; 2018.
18. Churata P. Caracterización de la automedicación con antibióticos en emergencia de pediatría del Hospital Regional de Ayacucho, periodo Octubre – Diciembre 2016 [Internet]. Universidad Nacional del Altiplano; 2017. Available from: http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/3818/Churata_Flores_Paul_Helfer.pdf?sequence=1
19. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID. Manual para la enseñanza de uso racional de medicamentos a la Comunidad. Manual Para La Enseñanza Del Uso Racional De Medicamentos En La Comunidad. Lima; 2005. 1–11 p.

20. Mira JJ, Lorenzo S, Guilabert M, Navarro I, Pérez-Jover V. A systematic review of patient medication error on self-administering medication at home. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(6):815–38.
21. Ferro A. Paediatric prescribing: Why children are not small adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Mar 1;79(3):351–3.
22. Benguigui, Yehuda. Bossio, Juan Carlos. Arias SJ. Enfermedades prevalentes de la infancia en las Américas. Washington: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2008. 1–227 p.
23. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Curso clínico de atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia con enfoque de derechos: Manual de lectura. 4th ed. 2007. 1–259 p.
24. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de la diarrea. Manual Clínico para los Servicios de Salud. Washington: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2008. 1–66 p.
25. De la Flor i Brú J. Infecciones de vías respiratorias altas-1: Resfriado común. *Pediatr Integr.* 2017;21(6):377–84.
26. Grouzard V, Rigal J, Sutton M. Guía clínica y terapéutica. Para uso del personal sanitario cualificado en programas curativos en hospitales y dispensarios. Médecins Sans Frontières, editor. 2016.
27. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de bronquiolitis en niños menores de dos años [Internet]. Lima; 2019 [cited 2021 Apr 6]. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4930.pdf>
28. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Guía técnica: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía en la niña y el niño [Internet]. Lima; 2019 [cited 2021 Apr 6]. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4931.pdf>
29. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Norma Técnica: Manejo Terapéutico y Preventivo de la Anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y púerperas [Internet]. Lima; 2017 [cited 2021 Apr 6]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/>
30. Food and Drug Administration. Know Active Ingredients in Children’s Meds [Internet]. FDA. 2013 [cited 2021 Mar 3]. Available from:

<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/know-active-ingredients-childrens-meds>

31. Food and Drug Administration. Don't Double Up on Acetaminophen [Internet]. FDA. 2018 [cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/dont-double-acetaminophen>
32. Toce MS, Burns MM. The poisoned pediatric patient. *Pediatr Rev.* 2017 May 1;38(5):207–20.
33. Suneil Agrawal; Babak Khazaeni. Acetaminophen Toxicity [Internet]. StatPearls Publishing. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>
34. Barbagallo M, Sacerdote P. Ibuprofen in the treatment of children's inflammatory pain: A clinical and pharmacological overview. *Minerva Pediatr.* 2019 Feb 1;71(1):82–99.
35. Ershad M, Ameer MA, Vearrier D. Ibuprofen Toxicity [Internet]. StatPearls Publishing. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Mar 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30252334>
36. Van Driel ML, Scheire S, Deckx L, Gevaert P, De Sutter A. What treatments are effective for common cold in adults and children? *BMJ.* 2018;363.
37. Randall KL, Hawkins CA. Antihistamines and allergy. *Aust Prescr.* 2018 Feb 1;41(2):42–5.
38. Food and Drug Administration. Use Caution When Giving Cough and Cold Products to Kids [Internet]. FDA. 2018 [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/special-features/use-caution-when-giving-cough-and-cold-products-kids>
39. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines. 21st ed. Geneva; 2019. 60 p.
40. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children. 7th ed. 2019. 40 p.
41. Food and Drug Administration. Codeine and Tramadol Can Cause Breathing Problems for Children [Internet]. FDA. 2018 [cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/codeine-and-tramadol-can-cause-breathing-problems-children>

42. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID. ALERTA DIGEMID N° 61-2018. Tramadol: Restricciones de uso en niños [Internet]. Lima; 2018 [cited 2021 Mar 3]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2018/ALERTA_61-18.pdf
43. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID. ALERTA DIGEMID N° 12-2018. Subsalicilato de Bismuto: Restricciones de uso [Internet]. Lima; 2018 [cited 2021 Mar 3]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2018/ALERTA_12-18.pdf
44. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID. ALERTA DIGEMID N°35 -2020. Montelukast: Riesgo de reacciones adversas neuropsiquiátricas. [Internet]. Lima; 2020 [cited 2021 Mar 3]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2020/ALERTA_35-20.pdf
45. Rogawski ET, Platts-Mills JA, Seidman JC, John S, Mahfuz M, Ulak M, et al. Use of antibiotics in children younger than two years in eight countries: A prospective cohort study. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Mar 16];95(1):49–61. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/95/1/16-176123/en/>
46. Mohsen S, Dickinson JA, Somayaji R. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice. *Can Fam Physician*. 2020 Sep 1;66(9):651–9.
47. Scott FI, Horton DB, Mamtani R, Haynes K, Goldberg DS, Lee DY, et al. Administration of Antibiotics to Children Before Age 2 Years Increases Risk for Childhood Obesity. *Gastroenterology*. 2016 Jul 1;151(1):120-129.e5.
48. Marchant JM, Petsky HL, Morris PS, Chang AB. Antibiotics for prolonged wet cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 31;2018(7).
49. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 23;2015(6).

50. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID. ALERTA DIGEMID N° 31-2017. La resistencia a los antimicrobianos una de las mayores amenazas para la salud mundial [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 16]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2017/ALERTA_31-17.pdf
51. World Health Organization. Medication Safety in Polypharmacy. Geneva; 2019.
52. Bakaki PM, Horace A, Dawson N, Winterstein A, Waldron J, Staley J, et al. Defining pediatric polypharmacy: A scoping review. *PLoS One*. 2018;13(11):1–23.
53. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):1–10.
54. Morales-Ríos O, Jasso-Gutiérrez L, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O. Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Mar 6];13(1):e0190882. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0190882>
55. Valenzuela Ortiz M, Sánchez Ruiz-Cabello FJ, Uberos J, Checa Ros AF, Valenzuela Ortiz C, Agustín Morales MC, et al. Automedicación, autoprescripción y medicación «por poderes» en pediatría. *An Pediatr*. 2017;86(5):264–9.
56. Claudio González QF. Farmacología del paciente pediátrico. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2016 Sep;27(5):652–9.
57. Peiré García MA. Importancia de la farmacología clínica en Pediatría. *An Pediatr*. 2010;72(2):99–102.
58. Baker, C., Feinstein, J. A., Ma, X., Bolen, S., Dawson, N. V., Golchin, N., Horace, A., Kleinman, L. C., Meropol, S. B., Pestana Knight, E. M., Winterstein, A. G., & Bakaki PM. Variation of the Prevalence of Pediatric Polypharmacy: A Scoping Review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(3):275–87.

59. Feinstein J, Dai D, Zhong W, Freedman J, Feudtner C. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals. *Pediatrics*. 2015 Jan 1;135(1):e99–108.
60. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(4):257.
61. Day RO, Snowden L. Where to find information about drugs. *Aust Prescr*. 2016 Jun 1;39(3):88.
62. Das S, Behera SK, Xavier AS, Dharanipragada S, Selvarajan S. Are drug-drug interactions a real clinical concern? *Perspect Clin Res*. 2019 Apr 1;10(2):62.
63. Meyers RS, Thackray J, Matson KL, McPherson C, Lubsch L, Hellinga RC, et al. Key potentially inappropriate drugs in pediatrics: The KIDs list. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(3):175–91.
64. World Health Organization. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 15]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
65. Centro de Atención Farmacéutica (CAF DIGEMID). Benzoato de Benzilo-Loción 25% [Internet]. Lima; [cited 2021 May 3]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Benzoato_de_Bencilo.pdf
66. Jenco M. Do not use codeine, tramadol in children: FDA. *AAP News*. 2017;
67. Gaillard T, Briolant S, Madamet M, Pradines B. The end of a dogma: The safety of doxycycline use in young children for malaria treatment. *Malar J*. 2017 Apr 13;16(1):148.
68. UpToDate. Lexicomp® Drug Interactions [Internet]. Wolters Kluwer. 2021 [cited 2021 Oct 31]. Available from: https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist
69. Micromedex. Drug Interactions search [Internet]. IBM Micromedex solutions. 2021 [cited 2021 Oct 31]. Available from: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/299C1D/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/33436C/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evide

ncexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrug

70. Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*. 2017;25(1):1–9.
71. Maniero HK, Martins AA, Melo AC, Da Silva Paz LP, De Bona Schraiber R, Galato D. USE OF DRUGS IN CHILDREN AGED ZERO TO FIVE YEARS OLD IN TUBARÃO, SANTA CATARINA, BRAZIL. *Rev Paul Pediatr*. 2018 Oct 1;36(4):437.
72. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 29;(11).
73. Kuna P, Jurkiewicz D, Czarnecka-Operacz MM, Pawliczak R, Woron J, Moniuszko M, et al. The role and choice criteria of antihistamines in allergy management - expert opinion. *Postep Dermatologii i Alergol*. 2016 Dec 1;33(6):397–410.
74. Córdova Sotomayor DA, Chávez Bacilio CG, Bermejo Vargas EW, Jara Ccorahua XN, Santa Maria Carlos FB, Córdova Sotomayor DA, et al. Prevalencia de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años en un centro materno-infantil de Lima. *Horiz Médico*. 2020 Mar 26;20(1):54–60.
75. Riveros M, Ochoa TJ. Enteropatógenos de importancia en salud pública. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015;32(1):157–64.
76. Llanos-Zavalaga F, Silva T E, Velásquez H J, Reyes L R, Mayca P J. Prescripción de antibióticos en consulta externa pediátrica de un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2004;20(1):28–36.
77. Ecker L, Ochoa TJ, Vargas M, Del Valle LJ, Ruiz J. Factors affecting caregivers' use of antibiotics available without a prescription in Peru. *Pediatrics* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Dec 5];131(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690517/>
78. Yehualaw A, Taferre C, Bantie AT, Demsie DG. Appropriateness and Pattern of Antibiotic Prescription in Pediatric Patients at Adigart General Hospital, Tigray, Ethiopia. *Biomed Res Int*. 2021;2021.
79. Elzagallaai AA, Greff MJE, Rieder MJ. Adverse Drug Reactions in Children: The Double-Edged Sword of Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Jun 1;101(6):725–35.

80. Bebitođlu BT, Ođuz E, Nuhuđlu , Dalkılı AEK, irtlik P, Temel F, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in a pediatric population. Turkish Arch Pediatr Pediatr Arşivi. 2020;55(1):30.
81. Martini L, Pecoraro L, Salvottini C, Piacentini G, Atkinson R, Pietrobelli A. Appropriate and inappropriate vitamin supplementation in children. J Nutr Sci. 2020;9:1–8.

ANEXOS

Anexo 1. Restricciones del uso de un medicamento de acuerdo a la edad o el peso de acuerdo a la lista emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Medicamento	Restricciones de edad o peso
artesunato + tetrafosfato de pironaridina	Mayor a 5 kg
atazanavir	Mayor a 25 kg
atropina	Mayor a 3 meses
bedaquilina	Mayor o igual a 6 años
benzoato de bencilo	Mayor a 2 años
preparaciones tópicas de betametasona	Hidrocortisona preferida en recién nacidos
cefazolina	Mayor a 1 mes
ceftriaxona	Mayor a 41 semanas de edad gestacional corregida
darunavir	Mayor a 3 años
delamanida	Mayor o igual a 6 años
dihidroartemisinina + fosfato de piperaquina	Mayor a 5 kg

diloxanida	Mayor a 25 kg
dolutegravir	Mayor o igual a 25 kg
doxiciclina	Mayor a 8 años (a excepción de infecciones graves, por ejemplo, cólera)
efavirenz	Mayor a 3 años o mayor a 10 kg
fluoxetina	Mayor a 8 años
ibuprofeno	Mayor a 3 meses (excepto la forma intravenosa para el conducto arterioso persistente)
mefloquina	Mayor a 5 kg o mayor a 3 meses
metoclopramida	No en neonatos
nevirapina	Mayor a 6 semanas
ondansetrón	Mayor a 1 mes
sulfadiazina de plata	Mayor a 2 meses
tetracaína	No en neonatos prematuros
xilometazolina	Mayor a 3 meses

Fuente: *Obtenido de World Health Organization Model List of Essential Medicines (2019) (39)*

Anexo 2. Lista de medicamentos con riesgo y recomendación de uso en cuanto a edad del paciente pediátrico

Medicamento	Riesgo / Justificación	Recomendación	Fuerza de recomendación	Calidad de la evidencia
Benzocaína	Metahemoglobinemia	Evitar en bebés para la dentición o faringitis	Fuerte	Alto
Cloranfenicol	Síndrome del bebé gris	Evitar en recién nacidos a menos que se utilice un control de la concentración sérica.	Fuerte	Alto
Codeína	Depresión respiratoria, muerte	Evitar en niños a menos que se utilicen pruebas farmacogenéticas.	Fuerte	Alto
Metoclopramida	Distonía aguda (discinesia); mayor riesgo de depresión respiratoria, extravasación y muerte con el uso intravenoso	Evitar en bebés Precaución en niños	Débil	Moderado
Lidocaína 2% viscosa	Convulsiones, arritmia, muerte (debido a depresión del SNC, convulsiones o arritmias)	Evitar en bebés para la dentición	Fuerte	Alto
Loperamida	Íleo, letargo	Evitar en bebés para la diarrea infecciosa aguda	Fuerte	Alto
Azitromicina y Eritromicina (oral)	Estenosis pilórica hipertrófica	Evitar en recién nacidos, a menos que se trate de <i>Bordetella</i>	Fuerte	Alto

e intravenosa)		<i>pertussis</i> (azitromicina) o neumonía por <i>Chlamydia trachomatis</i> (azitromicina y eritromicina) Considerar la relación riesgo / beneficio cuando se use para ureaplasma (azitromicina)		
Subsalicilato de bismuto	Síndrome de Reye	Precaución en niños con sospecha de enfermedad viral (influenza y varicela)	Débiles	Muy bajo
Tetraciclina	Decoloración de los dientes (demeclociclina y tetraciclina)	Precaución en <8 años	Fuerte	Alto
	Hipoplasia del esmalte (tetraciclina)	Precaución en <8 años	Fuerte	Alto
	Retraso del desarrollo esquelético y crecimiento óseo en recién nacidos prematuros (tetraciclina)	Precaución en neonatos	Fuerte	Moderado
Tramadol	Depresión respiratoria	Precaución en niños a menos que se utilicen pruebas farmacogenómicas	Débiles	Bajo

Fuente: Obtenido de *Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List*. Artículo científico.2020 (63)

Anexo 3. Niveles de gravedad de una interacción medicamentosa entre dos medicamentos de acuerdo a Micromedex

Nivel de Gravedad	Descripción
Contraindicado	Los fármacos están contraindicados para su uso simultáneo
Crucial o Importante	La interacción puede causar la muerte y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves
Moderado	La interacción puede agravar la condición del paciente y/o requerir una alteración de la terapia
Secundario	La interacción puede tener efectos clínicos limitados. Los síntomas pueden incluir un aumento de la frecuencia o la gravedad de los efectos adversos pero, en general, no requerirán una alteración importante de la terapia
Desconocido	Desconocido

Fuente: Obtenido de *Drug Interaction search* Software de búsqueda de interacciones medicamentosas (69)