

---

## *Caracterización de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) en pacientes pediátricos en tratamiento con corticoides sistémicos entre enero y diciembre de 2019: Un reporte preliminar.*

### *Characterization of adverse drug reactions (ADRs) in pediatric patients treated with systemic corticosteroids between January and December 2019: A preliminary report.*

Eduardo Soto Estrada<sup>1</sup>, Derek Gützlaff Ilarzi<sup>2</sup>, Claudio González Muñoz<sup>3</sup>, Roxana Santana Sepúlveda<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico cirujano, residente de programa de formación en especialidad de Pediatría. Departamento de Pediatría, sede Sur. Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Interno de Medicina 7° año, Escuela de Medicina, Universidad de Chile

<sup>3</sup> Químico Farmacéutico, Hospital de niños Exequiel González Cortés

---

#### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Los corticoides son fármacos útiles en el tratamiento de múltiples condiciones médicas, pero con RAMs potencialmente graves. La población pediátrica es aún más vulnerable por la dificultad de identificar adecuadamente dichas RAMs. **OBJETIVOS:** Describir las reacciones adversas más frecuentes de pacientes que recibieron corticoides por corto plazo (<14 días) en un hospital pediátrico de Santiago de Chile. **MATERIALES Y METODOS:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo basado en los datos existentes entre enero y diciembre del 2019 en el registro de despacho de farmacia. Se describen las RAMs en cuanto a sexo del paciente, medicamento prescrito, sistema comprometido, severidad, causalidad y preventibilidad en los registros clínicos de cada caso. **RESULTADOS:** Un 29,9% de los pacientes (52/174) tuvo sospecha de RAM (IC95% 23,2%-37,3%). Los fármacos con mayor asociación a RAMs fueron prednisona e hidrocortisona (51,6% y 41,6%, respectivamente) Los sistemas más frecuentemente comprometidos fueron el SNC y el gastrointestinal. No se reportaron reacciones catalogables como serias ni tampoco prevenibles. **DISCUSIÓN:** Las características de la población estudiada dificultan una estimación precisa de la incidencia de RAMs, existiendo potencialmente un subregistro importante. El documentar RAMs que ocurren a largo plazo o que se determinan con evaluación de especialista y/o exámenes específicos de laboratorio es aún más complejo. Pese a ello, la alta incidencia potencial justifica el conocer el perfil de RAMs a fin de implementar estrategias que disminuyan la frecuencia y gravedad de estas.

**PALABRAS CLAVE:** corticoides, reacción adversa, pediatría.

---

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Corticosteroids are useful drugs in the treatment of multiple medical conditions, but with adverse drug reactions (ADRs) that can be serious. The pediatric population is even more vulnerable due to the difficulty of properly identifying this condition. **OBJECTIVES:** To describe the most frequent adverse reactions in patients who received short-term corticosteroids treatment (<14 days) in a pediatric hospital in Santiago de Chile. **MATERIALS AND METHODS:** Retrospective descriptive observational study based on existing data between January and December 2019 in the pharmacy dispatch registry. ADRs are described in terms of the sex of the patient, prescribed medication, compromised system, severity, causality and preventability as registered in the clinical records of each case. **RESULTS:** 29.9% of the patients (52/174) had a suspicion of ADR (95% CI 23.2% -37.3%). The drugs with the greatest association with ADRs were prednisone and hydrocortisone (51.6% and 41.6%, respectively). The most frequently compromised systems were the CNS and gastrointestinal system. No reactions classifiable as serious or preventable were reported. **DISCUSSION:** The characteristics of the population studied make it difficult to accurately estimate the incidence of ADRs, potentially existing an important underreporting. Documenting ADRs that occur long-term or are determined with specialist evaluation and/or specific laboratory tests is even more complex. Despite this, the high potential incidence justifies knowing the profile of ADRs to implement strategies that reduce their frequency and severity.

**KEYWORDS:** corticoids, adverse effects, paediatrics.

---

## INTRODUCCIÓN

---

Los corticoides son fármacos derivados del cortisol, hormona producida en la corteza suprarrenal, cuya secreción se encuentra regulado por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el cual hacia la vida adulta adquiere un ritmo circadiano teniendo una secreción máxima durante la mañana y mínima hacia la noche, y por lo tanto, con concentraciones plasmáticas fluctuantes en el día, y que juega un importante rol en la respuesta al estrés, situación durante la cual la secreción puede aumentar considerablemente(1). Los principales esteroides secretados por la corteza suprarrenal corresponden a la aldosterona (mineralocorticoide), cuyas funciones fisiológicas principales se esquematizan en la Tabla 1(2).

Desde su descubrimiento y síntesis artificial a mediados del siglo pasado hasta hoy en día, los corticoides han demostrado ser de gran utilidad en múltiples condiciones médicas, y en el presente son de amplio uso, llevando a mejoras significativas en el tratamiento de diversas enfermedades, gracias a sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Dado su indiscutida utilidad, actualmente se dispone de múltiples corticoides, con distinta potencia y perfil de acción, y variadas vías de administración, de acuerdo con los requerimientos de cada patología a tratar, tanto sistémicas como de efecto local (Tabla 2).

En el ámbito pediátrico, las patologías que más frecuentemente se benefician del uso de corticoides a corto, mediano y largo plazo, corresponden a las respiratorias (Síndrome bronquial obstructivo, crisis asmática, laringitis aguda) dado que períodos cortos son efectivos y de rápida acción para la resolución de síntomas agudos o exacerbaciones. Otras patologías que aprovechan los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de los corticoides son las enfermedades reumatológicas, reacciones alérgicas, nefropatías, inmunosupresión en trasplante, enfermedades neurológicas, efecto antineoplásico en debut de leucemias. La duración de la terapia corticoidal varía dependiendo de la condición médica subyacente a tratar.

A pesar de su enorme utilidad, se han descrito eventos adversos significativos asociados al uso de corticoides, tanto en su uso agudo como crónico, y, por lo tanto, siempre deben ser prescritos juiciosamente. La farmacovigilancia es la ciencia a la que le compete el estudio relacionado a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos asociados al uso de fármacos. Así, entenderemos por evento adverso (EA) “cualquier inconveniencia médica que se puede presentar durante el tratamiento con un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con este

tratamiento”; y reacción adversa a medicamento (RAM) como “respuesta nociva y no intencionada, y que se produce a dosis habituales para profilaxis o tratamiento de enfermedades y que se sospecha una relación causal con el medicamento en uso”(3,4). Evidencia de calidad en farmacovigilancia es difícil de obtener, especialmente en el ámbito pediátrico, donde existen importantes brechas con relación a la seguridad de muchas de las drogas utilizadas en niños; esto dado en parte porque la gran mayoría de los estudios son generalmente -aunque no exclusivamente- realizados con foco en pacientes adultos. Asimismo, se ha observado que las RAM que son raras en adultos, en niños podrían ser incluso más raras y, por lo tanto, aún más difíciles de pesquisar en edades pediátricas(5).

Las reacciones adversas más conocidas generalmente se encuentran en relación con la vía de administración, duración del tratamiento y dosis administrada, siendo las de mayor impacto las producidas en el uso a largo plazo de esteroides sistémicos (6,7). En cuanto a los mecanismos moleculares implicados en las reacciones adversas a corticoides, se sabe relativamente poco excepto por el hecho de que el síndrome cushingoide se relaciona a los efectos endocrinológicos sobre los tejidos(2).

El uso de pulsos cortos de corticoides (<14 días) no se encuentra exento de posibles efectos adversos, y una limitada pero creciente evidencia en la literatura sugiere que incluso períodos breves de entre 3-7 días podrían ser suficientes para producir efectos deletéreos en algunos pacientes. Una revisión sistemática de 2016(8) reportó una incidencia global entre 20-30% siendo los más frecuentes vómitos (5,4%), cambios en el comportamiento (4,7%) y trastornos del sueño (4,3%); siendo incluso una de las principales razones para discontinuar el tratamiento indicado. A mayor dosis, más probable es la ocurrencia de reacciones adversas a medicamento (RAM) en este escenario. El mecanismo por el cual se producen estas reacciones adversas, a diferencia de otras, no se encuentra bien descrito aunque ha sido ampliamente observado en algunas series de pacientes, sobre todos los cambios conductuales(9). Otras RAM observadas, en orden descendiente en frecuencia fueron: náusea, aumento del apetito, dolor abdominal, enrojecimiento facial, infecciones y cefalea(10).

Otro trabajo de 2019(11) en pacientes asmáticos revisa la incidencia de efectos adversos en pacientes que han recibido múltiples pulsos de corticoides en un lapso menor a un año, encontrándose una mayor tasa de eventos adversos y poniendo sobre la palestra la importancia del efecto acumulativo del uso de

esteroides en estos pacientes.

En pacientes con algunas condiciones predisponentes como cardiopatías, diabetes, hepatopatías, fibrosis quística con insuficiencia pancreática, resulta importante la vigilancia de alteraciones tales como hiperglicemia, glucosuria, alteraciones hidroelectrolíticas, edema e hipertensión.

Se ha observado también la supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal en un porcentaje de hasta 81% de niños que recibieron corticoides sistémicos, incluso con dosis habituales de prednisona por períodos tan breves como 5 días, afortunadamente, sin repercusiones graves y con normalización de los parámetros fisiológicos al cabo de 10-12 días desde la suspensión del corticoide administrado(12,13). En Chile, fue descrita una experiencia similar de supresión del eje adrenal posterior a la administración de corticoides secundario a crisis bronquiales, la cual fue transitoria(14). No se encontraron otros estudios o reportes nacionales respecto a la prevalencia de efectos adversos asociados a corticoides por períodos cortos.

Cabe destacar que la mayoría de estos eventos adversos observados son leves, transitorios y resuelven después de haber discontinuado el medicamento, sin embargo, existen casos serios de efectos adversos asociados a estos pulsos cortos de corticoides, como infecciones, secundarios a su acción inmunosupresora, pudiendo incluso llegar a ser letales.

Dado el amplio uso de corticoides en pediatría, resulta relevante poder caracterizar de mejor manera las posibles reacciones adversas asociadas a su administración en nuestro centro, de manera tal de poder generar información para una mejor toma de decisiones en farmacovigilancia y de esta forma contribuir a generar protocolos y el mejor abordaje para prevenir su ocurrencia de manera reiterada.

---

## HIPOTESIS DE TRABAJO

---

Objetivo principal: Describir las reacciones adversas más frecuentes de pacientes que recibieron corticoides por corto plazo (<14 días) en HEGC.

Objetivos secundarios:

- Caracterizar a los pacientes y los diagnósticos más frecuentes por los que prescriben corticoides por corto plazo (<14 días)
- Determinar frecuencia de sospechas de reacción adversa a la administración de corticoides
- Caracterizar sospecha de reacción adversa por sistema y severidad; y su causalidad
- Estimar la preventibilidad de las sospechas de reacciones adversas a corticoides

---

## MATERIALES DE TRABAJO

---

Lugar y tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo retrospectivo, de pacientes que recibieron corticoides sistémicos por un corto plazo (<14 días) de enero a diciembre del 2019 y que fueron hospitalizados en el Hospital Exequiel González Cortés (HEGC), ubicado en la Región Metropolitana, Chile, con 136 camas.

Participantes:

Pacientes hospitalizados en HEGC entre las fechas estipuladas con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de Inclusión:
  - Paciente que haya recibido al menos una dosis de cualquier corticoide sistémico (prednisona, metilprednisolona, betametasona, dexametasona e hidrocortisona) por un período menor o igual a 14 días
  - Pacientes >28 días y <18 años
- Criterios de Exclusión:
  - Atendido de manera ambulatoria
  - Usuario crónico de corticoides
  - Cualquier otra vía de administración distinta a enteral o EV (tópico, inhalado)

Se obtuvo el total de pacientes con prescripción de corticoides en el periodo de estudio desde el registro de despachos de farmacia. Este registro incluye todos los pacientes hospitalizados a los cuales la farmacia dispensó corticoides y condensa las prescripciones realizadas por los médicos de manera manual o electrónica en ese periodo. El proceso de administración de los medicamentos es realizado por personal de enfermería y tiene registros que se auditan periódicamente que permiten asegurar que los pacientes están recibiendo sus medicamentos. Posteriormente, se procedió a filtrar aquellos que fueron tratados con al menos 1 dosis de corticoide sistémico durante el período de hospitalización. De estos se realizó un muestreo por conveniencia, ingresando a los pacientes mediante la función de aleatorización de Microsoft® Excel, y de manera consecutiva evaluando criterios de inclusión y exclusión, hasta enterar el número de sujetos definido.

Se revisaron y analizaron las historias clínicas y se

registró sexo, edad, peso, diagnóstico de base (de acuerdo con CIE-10), corticoide usado, dosis y duración del tratamiento recibido, entre otras variables. Aquellos que recibieron más de un corticoide (traslape), se registró cada exposición a corticoide por separado y se analizaron los eventos adversos presentados de manera independiente.

#### Outcomes

Se registró cualquier evento adverso (EA) definido como “cualquier lesión causada por el tratamiento médico (no por la enfermedad subyacente)(15)”, con relación posible con el uso de corticoides. Esta asignación preliminar fue ejecutada por médico investigador. A cada EA se le evaluó causalidad con el uso del corticoide mediante el algoritmo de Naranjo(16), para establecer si se trató de una reacción adversa improbable, posible, probable o confirmada. Para cada RAM posible, probable o confirmada se evaluó severidad mediante el “Common Terminology Criteria For Adverse Events” (CTCAE)(17), seriedad y el sistema fisiológico comprometido con MedDRA(18). Las sospechas de reacción adversa serias fueron definidas como aquellas que fueron mortales, o potencialmente mortales o que requirieron hospitalización o que la prolongaron. Se estimó la frecuencia de sospecha RAM a medicamento mediante la razón: “*paciente con al menos una sospecha de RAM posible, probable o confirmada/número de pacientes*”. Para cada sospecha de RAM, se estimó además preventibilidad mediante la aplicación de la escala de Schumock and Thornton(19).

#### Análisis estadístico

Los datos necesarios para realizar la evaluación del estudio fueron ingresados en una planilla de Microsoft® Excel, resguardando la identidad de los pacientes en conformidad con la Ley N°20.584 sobre Derechos y Deberes del Paciente.

**Cálculo de tamaño muestral:** De acuerdo con una revisión sistemática de 2016(5), se ha descrito una prevalencia de RAM en edades pediátricas a diferentes corticoides que fluctúa entre un 20% y 25%. Se calculó el tamaño muestral en 174 sujetos usando OpenEpi, considerando una frecuencia de 20% y un nivel de seguridad de 90%.

Se calcularon frecuencias de presencia de al menos una RAM. Las variables continuas se expresaron como promedio ( $\pm$  desviación estándar) si tenían distribución normal o como mediana (percentil 25 a 75), en caso contrario. Para evaluar la asociación de variables registradas con la presencia de RAM se utilizó la prueba de t de Student para las variables cuantitativas con distribución normal y la prueba de la U de Mann-Whitney para distribución no normal. Por otra parte, para las variables categóricas las medidas fueron expresadas

como porcentaje y se utilizó la prueba de independencia en base a la distribución de  $\chi^2$  para determinar diferencias significativas.

La base de datos fue manipulada únicamente por los investigadores principales.

#### Ética

Previo al inicio de estudio, se solicitó autorización al comité de investigación del Hospital Exequiel González Cortes para su correspondiente revisión y aprobación. No incluye entrevista a pacientes o padres/tutores.

---

## RESULTADOS

---

Se estudió inicialmente una muestra de 198 pacientes, de los cuales 24 fueron excluidos por ser usuarios crónicos de corticoides, ingresando 174 pacientes sin pérdidas. Está disponible una caracterización demográfica completa del perfil tipo del paciente evaluado en la Tabla 3. El grupo de 0 a 6 años fue el grupo etario más frecuente (85,4% del total). Los diagnósticos considerados como principales pertenecieron a las categorías CIE-10 de enfermedades del sistema respiratorio (86,2%), siendo el síndrome bronquial obstructivo el motivo más frecuente de indicación de corticoides (38,5%).

El glucocorticoide más usado fue la prednisona, con la hidrocortisona en segundo lugar. 55 pacientes recibieron un traslape con un segundo corticoide, el cual fue prednisona en 52 de ellos (Tabla 4). La duración del tratamiento fue altamente dependiente de la causa que motivo el mismo y la respuesta del paciente al mismo, al igual que la dosis diaria usada para cada fármaco.

En total los 174 pacientes estuvieron expuestos a 229 cursos de tratamiento de corticoides (119 pacientes a un solo corticoide y 55 a dos de ellos). Agrupando los pacientes por el corticoide que recibió, incluyendo al cual se traslapo, se puede observar que aquellos expuestos a hidrocortisona tienen la mayor prevalencia de sospecha de RAM con un 36,1%, y los expuestos a prednisona tienen la segunda mayor prevalencia (Tabla 5). La mediana de duración de tratamiento fue más alta para metilprednisolona (Tabla 5). La mediana de dosis en mg/kg/día para cada corticoide fue betametasona 0,3; dexametasona 0,5; hidrocortisona 18,6; metilprednisolona 21,9 y prednisona 1,8.

Un 29,9% de los pacientes (52/174) tuvo una sospecha de RAM (IC95% 23,2%-37,3%). El 33,6% (50/149) de los pacientes entre 0 a 5,9 años hizo una sospecha de RAM, mientras que en el grupo de 6 a 18 años lo hizo un 8% (2/25), diferencia entre grupos etarios que fue significativa (valor  $p=0,0098$ ). No existe asociación entre la frecuencia de sospecha de RAM y sexo ni tampoco con duración de tratamiento total. Al análisis por sexo, el componente femenino del estudio evidencio 19 casos que podrían interpretarse como una RAM, en contraste con 37 casos en el componente masculino, obteniéndose una razón de 1,95:1.

Existe una asociación significativa entre la dosis y la presencia de RAM para prednisona, los pacientes con RAM tuvieron un promedio de 2,03 mg/kg/día versus los pacientes sin RAM que tuvieron 1.06 ( $p=0,024$ ; prueba de la t de Student con corrección de Welch). Para hidrocortisona existió igual tendencia, pero esta no fue significativa.

Se registraron 60 sospechas de RAM, las que son caracterizadas en la tabla 6. Los sistemas más

frecuentemente comprometidos fueron el SNC, principalmente registrándose en los documentos clínicos irritabilidad, dificultades para conciliar o mantener el sueño, decaimiento o cambios inespecíficos de la conducta. El segundo sistema con mayor reporte de RAM fue el gastrointestinal, donde los síntomas principales fueron vómitos, náuseas e inapetencia o intolerancia alimentaria. No se reportaron reacciones catalogables como serias según los algoritmos utilizados en el presente estudio. Asimismo, tampoco se encontraron RAM que fueran catalogadas como prevenibles.

Solo 11 de los pacientes, correspondiente a un 6,32% del total tenían disponibles mediciones de glicemia capilar durante el periodo en el cual estuvieron hospitalizados, mientras que solo 3, un 1,72% disponía de una medición de cortisol intrahospitalaria.

El fármaco más asociado con la aparición de efectos secundarios adversos fue la prednisona, seguida en segundo lugar por la hidrocortisona (51,6% y 41,6%, respectivamente), se pesquisaron 3 RAM asociadas a dexametasona (5%) y 1 a metilprednisolona (1,6%). No se reportan RAM asociadas a betametasona. La mayoría de las RAM (52, 86,6%) ocurrieron después del día 0 de administración (considerando día cero el día en que se recibió la primera dosis de corticoide), sin embargo, no se encontró asociación evidente entre un tratamiento más extenso y una mayor aparición de RAM en la población estudiada. Del mismo modo no se encontró agregación al evaluar de manera independiente las variables de peso y edad que permitiera establecer como factor de riesgo alguna de estas características.

La medicación concomitante más usada fue el paracetamol, el cual fue indicado en 100 pacientes, seguido en segundo lugar por antibióticos, especialmente del grupo de las penicilinas y las cefalosporinas, recetadas a 36 pacientes. No se encontró correlación significativa entre el uso simultaneo de estos fármacos y la incidencia de RAM.

---

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

---

Existen cuantiosos estudios en la literatura disponible que versan sobre las reacciones adversas de los corticoides, especialmente considerando lo peligrosas que estas pueden llegar a ser. Sin embargo, los datos disponibles respecto a la realidad nacional son particularmente escasos, y mas aun cuando la búsqueda solamente incluye a la población pediátrica. Al ser un estudio con una intención meramente descriptiva, es necesario explicitar que todas las herramientas estadísticas usadas en la presente publicación no están destinadas a probar una relación causal entre una variable y un efecto. Pese a ello, considerando el déficit patente de información de calidad respecto al tema estudiado, el establecer posibles correlaciones entre las distintas variables analizadas es de vital importancia, en tanto los vínculos probables identificados durante la investigación pueden y deben ser sujetos a una revisión más exhaustiva, con estudios cuya metodología permita el determinar de manera formal una relación causa efecto y de esta manera poder justificar cambios e intervenciones concretas en base a los resultados encontrados.

Los fármacos estudiados constituyen algunos de los principales abordajes en diversas patologías de ámbito respiratorio, cutáneo y/o enfermedades autoinmunes. Con el paso de los años, se han determinado dosis específicas para el tratamiento de cada afección particular y también un perfil farmacológico que permite un tratamiento mucho más específico para cada paciente(20), lo que se ve reflejado en el descenso gradual tanto en frecuencia como en severidad de las reacciones adversas asociadas a este grupo de medicamentos. Pese a ello, es imposible ignorar que el número de pacientes afectados por un efecto adverso muy probablemente esté subestimado. Especialmente en el extremo de menor edad de la población pediátrica, es difícil estandarizar una evaluación que estime de manera confiable la incidencia de síntomas subjetivos, grupo al que pertenece el dolor abdominal, la cefalea y el malestar general entre otros, sobre todo en lactantes y pacientes que aún no son capaces de verbalizar de manera clara lo que sienten. Esta dificultad se ve acrecentada por el subregistro de síntomas que podrían ser catalogados como efectos adversos, ya sea por la ausencia de una búsqueda dirigida enfocada en dichos síntomas o por una normalización de estos últimos, considerándolos algo propio de la hospitalización y no un problema que puede abordarse.

Las mismas variables estudiadas tampoco están exentas de dificultades en su interpretación. Si bien en un intento de abordar el subregistro de síntomas se concedió cierta permisividad a la hora de incluir una irritabilidad patente y reiterada dentro de los compromisos inespecíficos del sistema nervioso central, especialmente considerando la

alta prevalencia de afección de este sistema particular(21,22), dicha estrategia implica intrínsecamente el tener como factor confundente la irritabilidad propia del infante hospitalizado los criterios que podrían considerarse una RAM. Por otra parte, en muchos casos la consignación del episodio de irritabilidad estaba en el contexto de la toma de signos vitales o de administración de un medicamento, haciendo aún más probable que exista un volumen estadísticamente significativo de casos en los que el evento en cuestión fuera gatillado por factores intrínsecos a la atención brindada por el personal de salud y no a efectos directamente dependientes del glucocorticoide. Algunas de las RAM descritas en literatura requieren la evaluación de un especialista para su correcto diagnóstico y consecuente medición de su incidencia, como en el caso de la retinopatía secundaria al uso de corticoides(23), por lo que se consideran también fuera del espectro abordable por la presente.

En la literatura está bien documentado que entre los múltiples efectos adversos se encuentran tanto la hiperglicemia como la supresión transitoria del eje hipotalámico-pituitario-adrenal(24). Los datos obtenidos no permiten estimar dirigidamente una prevalencia real de estas situaciones debido a la baja frecuencia con la que se controlaron los niveles de cortisol séricos y la glicemia capilar. La hiponatremia con o sin asociación a hipocalcemia concomitante es un hallazgo común en insuficiencia adrenal primaria, pero no en aquellas de causa central, como las provocadas por el uso de glucocorticoides(25). La insuficiencia adrenal no tiene síntomas característicos hasta que un incremento en la tasa metabólica genera una crisis, la cual constituye una urgencia pediátrica con documentado impacto en la morbimortalidad(26). Pese a ello la costoefectividad asociada a una potencial medición rutinaria es muy limitada en esta población particular, más aún considerando la secreción irregular de cortisol en niños, directamente relacionada con un ciclo circadiano que está en desarrollo aún, sobre todo en niños menores de un año. Secundario a esto, la medición periódica de cortisol debería restringirse a pacientes con un uso prolongado de corticoides, usuarios que requieran un medicamento que se asocie con más frecuencia con las complicaciones descritas (ej. metilprednisolona) o que presenten comorbilidades de gravedad o que impliquen una variable de riesgo independiente respecto a los dos analitos suprascriptos. La decisión del punto de corte en la que es menester abordar las alteraciones en las variables mencionadas es controversial y está fuera del alcance del presente documento.

Está descrito que existen cuadros de insuficiencia respiratoria aguda alta hasta 15 días tras la finalización

de la terapia corticoidal(10). Si bien en la investigación se controlaron las reconsultas en el servicio de urgencia por causas respiratorias hasta un mes tras la fecha de egreso de la hospitalización estudiada, es imposible con los datos obtenidos obtener una información confiable de la incidencia de dicha complicación. Entre otros factores, resulta imposible el estimar de forma confiable el uso del medicamento en el ambulatorio, la proporción de pacientes que desarrolló sintomatología más larvada que no acudió al SU, y el número de pacientes que consultó en otros servicios de urgencia pediátrica disponibles, por lo que los resultados al respecto no son concluyentes y necesitan un estudio adicional, probablemente en forma de una cohorte prospectiva, a modo de analizarse de manera apropiada. Por otra parte, debido al periodo delimitado de obtención de los datos y su evidente cercanía temporal con la fecha actual, es imposible el hacer un análisis acabado de otros efectos adversos notificados, pero que ocurren a largo plazo, como el déficit en el proceso de calcificación ósea, talla baja secundaria al uso de corticoesteroides y alteraciones en el desarrollo neurológico y psicomotor(27,28).

Si bien, se registraron los fármacos de uso concomitante junto con el glucocorticoide administrado, no es objetivo ni es posible con la metodología usada el determinar las posibles interacciones farmacológicas.

Finalmente, es importante recalcar la relevancia de un estudio dedicado al análisis de un aspecto farmacológico central en un grupo de fármacos tan ampliamente indicado como son los glucocorticoides. En nuestro centro, solo en el 2019 se recetaron 6.889 prescripciones de corticoides sistémicos, sin contar los días de tratamiento indicados al alta en forma ambulatoria. Si bien el número exacto de pacientes reportados por el presente estudio debe ser interpretado con cautela, la alta incidencia potencial hace menester el conocer el perfil de reacciones adversas en la población estudiada y realizar avances en nuestro hospital para la pesquisa y prevención de RAM en pacientes que reciben corticosteroides, pudiendo con ello aumentar los indicadores de calidad en nuestro centro y caracterizar de mejor manera aquellas dolencias que son prevenibles, minimizando los costos directamente derivados de la hospitalización.

<b>Tabla 1: Principales efectos de los mineralocorticoides.</b>	
<b>Efecto</b>	<b>Descripción</b>
Metabólico	Estimula gluconeogénesis, lipólisis y lipogénesis, con efecto neto hiperglucemiante. Favorece la proteólisis, sobre todo en territorio muscular.
Inmunorregulador	Inhíbe funciones de células presentadoras de antígenos y macrófagos tisulares; inhibe degranulación y liberación de enzimas (quimiotaxis) Inhíbe proliferación linfocitaria, mastocitos y células inmunes Disminuye permeabilidad capilar
Antiinflamatorio	Disminuyen síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y reducen expresión de COX-2

Tabla 1: Principales efectos de los mineralocorticoides.

<b>Tabla 2: Comparación entre diferentes fármacos corticoides respecto a sus funciones.</b>			
<b>Fármaco</b>	<b>Potencia</b>		
	<b>Glucocorticoide</b>	<b>Mineralocorticoide</b>	<b>Dosis equivalente (mg)</b>
<b>Hidrocortisona</b>	1	1	20
<b>Prednisona</b>	4	0,8	5
<b>Dexametasona</b>	30	0	0,75
<b>Betametasona</b>	35	0	0,6
<b>Metilprednisolona</b>	5	0,5	4

Tabla 2: Comparación entre diferentes fármacos corticoides respecto a sus funciones.



<b>Tabla 3. Características de los 174 pacientes estudiados</b>	
<b>Categorización</b>	<b>n= 174</b>
<b>Edad (años), promedio (DE)</b>	2,7 (3,1)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Varón	109 (62,6%)
Mujer	65 (37,4%)
<b>Peso (kg), promedio (DE)</b>	16,5 (13,6)
<b>Diagnósticos principales</b>	
Enfermedades del sistema respiratorio	150 (86,2%)
Neoplasias	7 (4,0%)
Enfermedades del aparato genitourinario	4 (2,2%)
<b>Porcentaje de exposición a cada corticoide en al menos una dosis, n (%)</b>	
Betametasona	3 (1,7%)
Dexametasona	14 (8,0%)
Hidrocortisona	72 (41,4%)
Metilprednisolona	4 (2,3%)
Prednisona	130 (74,7%)

\*DE: Desviación estándar

Tabla 3: Características de los 174 pacientes estudiados.

<b>Tabla 4: Frecuencia de uso de cada corticoide al inicio y porcentaje de traslape posterior a prednisona</b>		
<b>Corticoide inicial</b>	<b>n (%)</b>	<b>Traslape a prednisona (n(%))</b>
<b>Hidrocortisona</b>	69 (40%)	44 (64%)
<b>Dexametasona</b>	12 (7%)	3 (25%)
<b>Betametasona</b>	4 (2%)	3 (75%)
<b>Metilprednisolona</b>	4 (2%)	2 (50%)
<b>Prednisona</b>	85 (49%)	-
<b>Total</b>	174	52

Tabla 4: Frecuencia de uso de cada corticoide al inicio y porcentaje de traslape posterior a prednisona.

<b>Tabla 5: Porcentaje de pacientes con sospecha de RAM expuestos a una dosis de cada corticoide (incluye los 52 con traslape)</b>			
<b>Corticoide</b>	<b>“n” pacientes</b>	<b>Duración (días) del tratamiento, mediana (p25-p75)</b>	<b>Presencia de RAM (n,%)</b>
<b>Betametasona</b>	5	0 (0-2)	0 (0%)
<b>Dexametasona</b>	12	1,0 (0-2,5)	3 (25%)
<b>Hidrocortisona</b>	72	2 (1-3)	26 (36,1%)
<b>Metilprednisolona</b>	4	4,0 (2,5-5,0)	1 (25%)
<b>Prednisona</b>	136	2,0 (1,0-3,0)	41 (30,1%)

\*Duración 0 corresponde a una dosis

Tabla 5: porcentaje de pacientes con sospecha de RAM expuestos a una dosis de cada corticoide.

<b>Tabla 6: Caracterización de las 60 sospechas de RAM</b>	
<b>Sistema comprometido</b>	
- Sistema Nervioso Central	39 (65%)
- Gastrointestinal	15 (25%)
- Cardiovascular	5 (8,3%)
- Cutáneo	1 (1,6%)
<b>Causalidad</b>	
- Posible	49 (81,6%)
- Probable	11 (18,3%)
- Confirmada	0 (0%)
<b>Severidad</b>	
- Leve	60 (100%)
- Moderada	0 (0%)
- Severo	0 (0%)
<b>Preventibilidad</b>	
- Prevenible	0 (0%)
- No prevenible	60 (100%)

Tabla 6: Caracterización de las 60 sospechas de RAM

---

## Correspondencia

---

Derek Gützlaff Ilarzi

[derekgutzlaffi@ug.uchile.cl](mailto:derekgutzlaffi@ug.uchile.cl)

---

## Financiamiento

---

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

---

## Conflictos de intereses

---

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

---

## Información sobre el artículo

---

Recibido el 28 de diciembre de 2020.

Aceptado el 14 de febrero de 2021.

Publicado el 22 de febrero de 2021

---

## Referencias

---

1. Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica. 9th ed. Hormonas corticosuprarrenales. McGraw-Hill; 1997.
2. Ferrara G, Petrillo MG, Giani T, Marrani E, Filippeschi C, Oranges T, et al. Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. *Int J Mol Sci.* 2019;20:444.
3. Lindquist M. The Need for Definitions in Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2007;30(10):825–30.
4. Organization WH (WHO). The Importance of Pharmacovigilance. 2002;
5. McMahon A, Dal Pan G. Assessing Drug Safety in Children - The Role of Real-World Data. *N Engl J Med.* 2018;378(23):2155–7.
6. Money S. The Risks of Chronic Corticosteroid Exposure The Risks of Chronic Corticosteroid Exposure. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2017;
7. Aljejab F, Choonara I, Conroy S. Long-course oral corticosteroid toxicity in children. *Arch Dis Child.* 2016;101(9):27–8.
8. Aljejab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Br Med J.* 2016;0:1–6.
9. Hodgins GE, Saltz SB, Gibbs EP, Gonzalez R, Regan J, Nemeroff C. Steroid-Induced Psychosis in the Pediatric Population: A New Case and Review of the Literature. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2018 Apr 11;28(5):354–9. Available from: <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0017>
10. Fernandes RM, Wingert A, Vandermeer B, Featherstone R, Ali S, Plint AC, et al. Safety of corticosteroids in young children with acute respiratory conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2019;9:e028511.
11. Price D, Castro M, Bourdin A, Fucile S, Altman P. Short-course systemic corticosteroids in asthma: striking the balance between efficacy and safety. *Eur Respir Rev.* 2019;29.
12. Ahmet A, Mokashi A, Goldbloom EB, Huot C, Jurencak R, Krishnamoorthy P, et al. Adrenal suppression from glucocorticoids: preventing an iatrogenic cause of morbidity and mortality in children. *BMJ Paediatr open* [Internet]. 2019 Oct 23;3(1):e000569–e000569. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750407>
13. Zora JA, Zimmerman D, Yunginger JW, Rochester MD. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77(1):9–13.
14. Arancibia F, Holmgreen L, Martinez A. Función

Suprarrenal en Pacientes con Síndrome Bronquial Obstructivo Tratados con Corticoides Sistémicos (Informe Preliminar). *Rev Chil Pediatr*. 2009;80(4):347–53.

15. Senders JW. Medical devices, medical errors, and medical accidents. Bogner MS,. Hillsdale, NJ; 1994.

16. Naranjo CA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;239–45.

17. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. November 27, 2017. Available from:

[https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50)

18. International C for H of TR for P for HU. Medical Dictionary for Regulatory Activities [Internet]. 2020. Available from: <https://www.meddra.org/>

19. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm*. 1992;27(6):538.

20. Yasir M, Goyal A, Bansal P, et al. Corticosteroid Adverse Effects. [Updated 2020 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>

21. Warrington, T. P., & Bostwick, J. M. (2006). Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(10), 1361–1367

22. Stuart, F. A., Segal, T. Y., & Keady, S. (2005). Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*, 90(5), 500–506.

23. Nuyen, B., Weinreb, R. N., & Robbins, S. L. (2017). Steroid-induced glaucoma in the pediatric population. *Journal of AAPOS : The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 21(1), 1–6.

24. Bowden, S. A., & Henry, R. (2018). Pediatric Adrenal Insufficiency: Diagnosis, Management, and

New Therapies. *International Journal of Pediatrics*, 2018, 1739831.

25. Batishcheva GA, Zhdanova OA, Nastausheva TL, Chernov YN. Characteristics of adverse side effects of corticosteroid therapy in children with nephrotic syndrome and methods of pharmacological correction. *Res Results Pharmacol* [Internet]. 27AD Mar;5(1):37–43. Available from: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.33831>

26. Zhang S, Chang W, Xie J, Wu Z, Yang Y, Qiu H. The Efficacy, Safety, and Optimal Regimen of Corticosteroids in Sepsis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Crit Care Explor* [Internet]. 2020;2(4). Available from:

[https://journals.lww.com/ccejournal/Fulltext/2020/04000/The\\_Efficacy,\\_Safety,\\_and\\_Optimal\\_Regimen\\_of.9.aspx](https://journals.lww.com/ccejournal/Fulltext/2020/04000/The_Efficacy,_Safety,_and_Optimal_Regimen_of.9.aspx)

27. Warriner, A. H., & Saag, K. G. (2013). Glucocorticoid-related bone changes from endogenous or exogenous glucocorticoids. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 20(6), 510–516.

28. Deshmukh, C. (2007). Minimizing side effects of systemic corticosteroids in children. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 73(4), 218–221.