

**Título: Reacciones adversas a medicamentos en niños en la provincia de Camagüey, Cuba.**

**Autores:** Lic. Zenia Bárzaga Arencibia ([zebaa@finlay.cmw.sld.cu](mailto:zebaa@finlay.cmw.sld.cu)), D. Novoa Sotomayor, N. Caballero Mollinedo, I. Choonara, E. Fernández Manzano y A. López Leyva

**Centro de procedencia:** Departamento de Farmacoepidemiología, Provincia de Camagüey, Cuba.

**Palabras claves:** reacciones adversas a medicamentos, toxicidad a medicamentos, niños, Cuba, farmacovigilancia

## **Introducción**

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema significativo en los niños en todo el mundo. Revisiones sistemáticas han mostrado que al menos uno de diez niños en hospitales experimentará una RAM<sup>1, 2</sup> y que las RAM en niños atendidos de forma ambulatoria son menos frecuentes (1-2%)<sup>1-2</sup>. Si bien muchas RAM son leves, un pequeño número son graves e infortunadamente fatales<sup>3, 4</sup>.

Muchos países tienen sistemas de farmacovigilancia con el objetivo de detectar RAM infrecuentes, pero graves. La mayoría de estos sistemas de farmacovigilancias están en países de altos ingresos. Varias de estas agencias han reportado sus hallazgos en relación a la farmacovigilancia pediátrica<sup>3-7</sup>. Cuba, a pesar de ser un país con ingresos medios bajos, tiene tanto un excelente Sistema de Atención de Salud<sup>8</sup> como un Programa Nacional de Farmacovigilancia.

El Programa Nacional de Farmacovigilancia fue establecido en Cuba en 1996 y las sospechas de RAM son reportadas desde las provincias, quienes las envían hacia el Centro Nacional de Coordinación<sup>9, 10</sup>. Un promedio de 17,000 sospechas de RAM son reportadas cada año en Cuba<sup>9</sup>, esto es equivalente a una tasa de reporte de más de 1,000 notificaciones por millón de personas.

Cuba es un participante activo en el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS y en un período de cinco años, entre el 2004 y 2008, solo diez países en todo el mundo han enviados más reportes de sospechas de RAM *per capita* al Programa de la OMS<sup>11</sup>. La provincia de Camagüey tiene un interés particular en niños que experimentan RAM y en este artículo se describen los resultados del programa Nacional de Farmacovigilancia en una provincial de Cuba (Camagüey).

## **Métodos**

La provincia de Camagüey está en la región central de Cuba y está formada por la ciudad de Camagüey y otros pequeños pueblos y áreas rurales. Las sospechas de RAM son reportadas al Centro Provincial de Farmacovigilancia en Camagüey personalmente o por teléfono. La provincia tiene trece áreas municipales. Camagüey tiene una población de 783,372 habitantes y esta incluye 195,504 niños (0-18 años). Aproximadamente el 40% de la población total vive en el municipio de Camagüey y el 36% de los niños de la provincia de Camagüey (70,672) viven en este municipio.

Todos los reportes de sospechas de RAM en niños en un período de 12 meses (Enero -Diciembre 2008) fueron analizados. Cada reporte contenía información sobre la edad de los pacientes, el sexo, sobre el profesional de la salud que notificó la RAM, la RAM sospechosa, el medicamento sospechoso de provocar la RAM, razón por lo cual se prescribió el medicamento responsable de la RAM y el tiempo entre la RAM y la notificación.

Cada reporte fue analizado en relación a la gravedad de la RAM, la causalidad y sus colaterales. Cada sospecha de RAM fue analizada por un grupo de profesionales de la salud entrenados en farmacovigilancia (Grupo Provincial de Expertos en Farmacovigilancia). Cada reporte fue evaluado usando el algoritmo de Karch-Lasagna<sup>12, 13</sup>. En aquellos niños que experimentaron más de una RAM, el impacto clínico de cada RAM por separado fue considerado junto y solo una clasificación de gravedad fue dada. La gravedad fue clasificada como grave/moderada/leve<sup>14</sup>.

- Grave: RAM fatal o que amenaza la vida o que causa una lesión permanente.
- Moderada: Requiere tratamiento o prolonga la estadía hospitalaria o causa interferencia con las actividades normales diarias.
- Leve: Reacción menor que no requiere tratamiento y no prolonga la estadía hospitalaria.

## **Discusión**

La infranotificación de RAM es un problema en todo el mundo, tanto en hospitales como en atención primaria<sup>15, 16</sup>. Es reconocido que la vasta mayoría de RAM están sin reportar. Nuestros hallazgos son consistentes con una tasa de reportes de 634 reportes por millón de niños por año. Esto es considerablemente mayor que el número de reportes recibidos en Suiza y Reino Unido donde las tasas comparativas de reportes fueron de 52 reportes por año por millón de niños en el Este de Anglia y Oxford y 152 reportes por año por millón de niños en Trent donde existe un Centro Pediátrico Regional de Monitoreo que incentiva la notificación<sup>17</sup> y la tasa de reportes en Suiza fue de 226 reportes por año por millón de niños<sup>7</sup>. Esta tasa es bastante mayor que la de Reino Unido pero considerablemente menor que la de la provincia de Camagüey. Desgraciadamente, otros estudios basados en la comunidad sobre el reporte de RAM en niños en España<sup>5</sup> y en Países Bajos<sup>6</sup> no incluyen detalles sobre el número de niños incluidos en su esquema de vigilancia por lo que no es posible establecer la incidencia de reportes por millón de niños en esos dos países.

A pesar del alto nivel comparativo de reportes de RAM en la provincia de Camagüey, en Cuba, es importante reconocer que la farmacovigilancia en el área puede ser perfeccionada. Muy pocos reportes fueron recibidos de los profesionales de la salud de la atención secundaria. Cuba tiene un excelente sistema de atención primaria de salud y el mayor número de médicos por pacientes en atención primaria, en el mundo<sup>8</sup>. Cada médico de familia trabaja con una enfermera y entre los dos brindan atención médica a entre 120 y 160 familias. Cada paciente es visto al menos dos veces cada año

para un chequeo de rutina y una de estas visitas tiene lugar en el hogar del paciente<sup>8</sup>. Los médicos de familia en Cuba con frecuencia administran antibióticos endovenosos a niños en el hogar. En estos casos, las RAM que normalmente son vistas en hospitales pueden ocurrir en la comunidad, por tanto puede esperarse que el médico de familia reporte este tipo RAM. No obstante, en dos grupos de medicamentos que están frecuentemente asociados con RAM en niños (agentes citotóxicos y anticonvulsantes)<sup>3, 15, 16</sup>, ningún reporte fue recibido de estos medicamentos en un período de 12 meses, y es extremadamente improbable que ningún niño experimente una RAM a estos medicamentos en ese tiempo. Se puede asumir por tanto que muchas RAM en hospitales no están siendo detectadas o no están siendo reportadas. El Comité Farmacoterapéutico del Hospital Pediátrico de Camagüey esta específicamente trabajando en esta área. La importancia de la farmacovigilancia está siendo enfatizada a los profesionales de la salud en este hospital por lo que se podrá predecir que esto traerá como resultado un incremento en los reportes de RAM.

Más del 90% del total de reportes fueron del municipio de Camagüey con solo el 40% de la población viviendo en este municipio. Todos los reportes de niños fueron desde el municipio de Camagüey, el que incluye el 36% de los niños de la provincia. El pobre reporte desde otros municipios es probable que sea debido a dos factores. Primeramente a que muchas sospechas de RAM son reportadas al Centro Provincial de Farmacovigilancia en la ciudad de Camagüey personalmente. Lo que es obviamente más difícil desde municipios distantes, existiendo por tanto menos contacto personal con los individuos del Centro Provincial de Farmacovigilancia y por tanto la importancia de reportar RAM es menos probable de ser entendida. La infranotificación en otros municipios y en el hospital sugiere que la verdadera tasa de RAM es considerablemente mayor que la de 634 reportes por millón de niños por año.

Los antibióticos fueron el grupo de medicamentos más asociados con la aparición de RAM, lo que es consistente con otros estudios<sup>5, 18</sup>. Es importante reconocer no obstante que los antibióticos son el grupo de medicamentos

más ampliamente prescritos para niños<sup>19, 20</sup>. Los otros dos grupos de medicamentos con mayor probabilidad a asociarse a una RAM fueron vacunas y analgésicos. Esto nuevamente es similar a otros estudios de farmacovigilancia<sup>17</sup> y se relaciona con el hecho de que todos los niños reciben vacunas y que los analgésicos son también ampliamente prescritos en ellos<sup>19, 20</sup>. Estos tres grupos de medicamentos están entre los más extensamente prescritos en niños en la provincia de Camagüey y por tanto no sorprende que ellos estén relacionados con el mayor número de RAM.

Cuba tiene un amplio esquema de vacunación que involucra a todos los niños en su primer año de vida e inmuniza contra un total de 13 enfermedades<sup>8</sup>. Estados Unidos de América ha impuesto un embargo comercial a Cuba<sup>21</sup>, este embargo prohíbe la exportación de medicamentos a Cuba y por ello Cuba tiene que desarrollar sus propios medicamentos y vacunas. La vacuna pentavalente (Heberpenta®) fue introducida en Septiembre de 2006, fue la vacuna que con mayor frecuencia estuvo asociada con reportes de RAM, pero es una vacuna compleja que provee inmunización contra cinco enfermedades diferentes. Las RAM han sido más frecuentemente reportadas después de la segunda dosis, a los cuatro meses de edad, siendo necesario mas tiempo para evaluar el beneficio/riesgo de esta vacuna.

El número de reportes de RAM seguido al uso de la dipirona y el ibuprofen es preocupante. Estos dos analgésicos junto con el paracetamol son los únicos tres analgésicos disponibles como formulación oral pediátrica en Cuba. A pesar del constante recordatorio sobre la gran toxicidad asociada a analgésicos no-esteroidales como dipirona e ibuprofen, ellos son prescritos mucho más que el paracetamol en atención primaria en Cuba. La dipirona no esta disponible en muchos países porque es conocida la toxicidad del medicamento<sup>22</sup>. Es de esperar que cambios en los hábitos de prescripción en relación con el uso de la dipirona ayudará a reducir el número de RAM. El extendido uso de la dipirona destaca la importancia del uso racional de los medicamentos lo que permanece ser un objetivo en Cuba y otros países<sup>23, 24</sup>.

## Resultados

En 2008, hubo 1,126 notificaciones de sospechas de RAM recibidos en la provincia de Camagüey. La mayoría (1028) de los reportes fueron del municipio de Camagüey con solo 98 (9%) de los otros 12 municipios. 124 reportes (11%) describieron sospechas de RAM en niños. Estos 124 reportes fueron todos del municipio de Camagüey. En estos 124 reportes, hubo un total de 152 RAM sospechosas. Hubo un total de 124 medicamentos sospechosos de provocar las RAM y otros 11 medicamentos que fueron prescritos en el mismo esquema terapéutico. Se recibieron notificaciones de 70 niñas y 54 niños.

La mayoría de los reportes de sospechas de RAM en niños en el municipio de Camagüey (112, 90%) fueron de profesionales de la salud de la atención primaria y 12 (10%) de los reportes vinieron de los profesionales de la salud de la atención secundaria. Los médicos fueron los que enviaron más notificaciones (75, 60%). Otros reportes fueron recibidos por farmacéuticos (20, 16%), técnicos en Farmacia (14, 11%), enfermeras (8, 6%) y licenciadas en enfermería (7, 6%).

Las RAM fueron evaluadas y la mayoría fueron clasificadas como probables (104, 84%). Diecisiete (14%) fueron consideradas posibles y una definitiva. Dos de las RAM reportadas no contenían suficiente información para determinar si fueron RAM o no.

La RAM más frecuente fue somnolencia. Distress/fallo respiratorio fue la tercera RAM más frecuentemente reportada. La mayoría de las RAM fueron leves (98, 79%). Hubo 19 RAM (15%) moderadas y siete graves, incluyendo dos mortales. La vacuna pentavalente (Heberpenta®) responsable de tres de las RAM graves es una vacuna para la difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo B. La mayoría de las RAM moderadas (11 de las 19) involucraban distress respiratorio (cianosis o disnea). Tres niños experimentaron convulsiones, una de los cuales fue clasificada como grave y dos como moderadas.

El grupo de medicamentos que más se relacionaron asociados a la aparición de RAM fueron los antibióticos, los que fueron responsables de 40 (32%) de las RAM. Los tipos de medicamentos asociados con las RAM se encuentran listados en la Tabla 4. Antibióticos, vacunas y analgésicos fueron los tres grupos de medicamentos que mostraron estar más asociados con las RAM. Estos tres medicamentos están dentro de los cinco grupos de medicamentos más prescritos a niños en Camagüey. Los otros dos principales grupos de medicamentos prescritos son los antihistamínicos y agentes antiparasitarios. Fueron reportadas seguidos al uso de antihistamínicos y agentes antiparasitarios cinco y dos RAM, respectivamente. La vacuna pentavalente fue asociada con 15 notificaciones de RAM. La amoxicilina, cefazolina y eritromicina fueron los antibióticos que más frecuentemente se asociaron con RAM (20 de los 40 casos). La dipirona y el ibuprofen fueron responsables de 13 de las 17 RAM reportadas seguido al uso de analgésicos. La aminofilina fue responsable de seis de las siete RAM en el grupo de broncodilatadores.

## **Conclusión**

En conclusión, las RAM son un problema significativo en los niños en la comunidad. La incidencia de RAM en niños en este estudio se encontró en 634 reportes por millón de niños por año lo cual es considerablemente mayor que los únicos estudios comparativos en Suiza y Reino Unido. Esta cifra probablemente esté significativamente por debajo del actual número de RAM. Estudios de farmacovigilancia exitosos pueden ser establecidos en países con ingresos medios bajos.

## **Referencias bibliográficas**

1. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77-83.
2. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009; 94: 724-728.

3. Clarkson A, Choonara I. Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK. *Arch Dis Child* 2002; 87: 462-467.
4. Moore T J, Weiss S R, Kaplan S, Blaisdell C J. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002; 110: e53.
5. Morales-Olivas FJ, Martínez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1076-1080.
6. Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, Monster-Simons MH, de Jong-van den Berg LTW. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 159-165.
7. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 493-499.
8. Rodriguez FV, Lopez NB, Choonara I. Child health in Cuba. *Arch Dis Child* 2008; 93: 991-993.
9. Jiménez López G, Debesa García F, González Delgado B, Ávila Pérez J, Pérez Peña J. El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Rev Cubana Farm* 2006; 40 ([www.scielo.sld.cu/pdf/far/v40n1/far/02106.pdf](http://www.scielo.sld.cu/pdf/far/v40n1/far/02106.pdf))
10. Debesa F, Jiménez G, Figueras A et al. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a network approach. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 333-336.
11. WHO Programme for International Drug Monitoring. [www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13140&mn=1514](http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13140&mn=1514) (accessed 14/09/2009).

12. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-254.
13. Cubi Montanya D, Barranco Rubia E, Izquierdo Porrera AM et al. Adverse reactions to medications in a geriatric department. Use of two different drug-surveillance systems. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia* 1997; 32: 277-281
14. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965-968.
15. Edwards I R. Adverse drug reactions: finding the needle in the haystack. *Pharmacovigilance is improving: Now we need to ensure that patients benefit.* *BMJ* 1997; 315: 500.
16. Moride Y, Haramburu F, Requejo A A, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 177-181.
17. Clarkson A, Conroy S, Burroughs K, Choonara I. Surveillance for adverse drug reactions in children: a paediatric regional monitoring centre. *Paed Perinat Drug Ther* 2004; 6: 20-23.
18. Le J, Nguyen T, Law A V, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006; 118: 555-562.
19. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501.
20. Schirm E, van den Berg P, Gebben H, Sauer P, de Jong-van den Berg L. Drug use of children in the community assessed through pharmacy dispensing data. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 473-478.
21. Garfield R, Santana S. The impact of the economic crisis and the US embargo on health in Cuba. *Am J Public Health* 1997; 87: 15-20.

22. Abu-Kishk, Goldman M, Mordish Y, Berkovitch M, Kozer E. Transient renal insufficiency following dipyron overdose. Arch Dis Child (In press).
23. Reidenberg MM. Can the selection and use of essential medicines decrease inappropriate drug use? Clin Pharmacol Ther 2009; 85: 581-583.
24. Arencibia ZB, Miranda DS, Choonara I. Improving children's medicines – Cuban experience of rational drug therapy. Salud (i) Ciencia (In press).