



REACCIONES ADVERSAS POR MEDICAMENTOS EN NIÑOS DE CUBA 2003 A 2013

ADVERSE DRUG REACTIONS IN CHILDREN FROM CUBA 2003 TO 2013

Juan Antonio Furones Mourelle,¹ María Aida Cruz Barrios,² Ángel Francisco López,³

1. Médico. Especialista 2do grado en Farmacología. Doctor en Ciencias de la Salud, Médico, Profesor Consultante y Titular, Investigador Titular. MSc. en Farmacoepidemiología Escuela Nacional de Salud Pública, La Habana, Cuba.. <https://orcid.org/0000-0002-1634-1307>

2. Médico. Especialista de 2do grado en Farmacología, Doctora en Ciencias Médicas, Profesora e Investigador Titular. MSc. en Farmacoepidemiología. Escuela Nacional de Salud Pública, Cuba. <http://orcid.org/0000-0001-9128-7614>

3. Médico. Especialista Primer Grado de Epidemiología. Máster en Farmacoepidemiología, Enfermedades Transmisibles, Medicina Natural y Bioenergética. Profesor Consultante y Auxiliar., Facultad de Ciencias Médicas Julio Trigo López La Habana Cuba . <https://orcid.org/0000-0002-1816-1385>

Correspondencia: furones@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: las peculiaridades de las reacciones adversas medicamentosas en niños no están bien establecidas en Cuba. **Objetivo:** caracterizar las reacciones adversas medicamentosas en niños reportadas al Sistema Cubano de Farmacovigilancia. **Método:** se realizó investigación descriptiva y transversal. El universo, constituido por 26 489 reportes de reacciones adversas por fármacos del Cuadro Básico de Medicamentos en pacientes de 0 a 18 años, registradas en la base de datos nacional de farmacovigilancia del 2003 a 2013. Las variables fueron edad, sexo, reacción adversa, sistema de órgano, medicamento, grupo farmacológico, imputabilidad, gravedad, frecuencia, notificador y nivel de atención de salud. Las medidas de resumen fueron frecuencia absoluta, porcentaje y tasas. **Resultados:** la tasa de notificación fue de $1\,285,4 \times 10^5$ niños. Las niñas ($1\,203,0 \times 10^5$) y el grupo de 28 días a 1 año ($16\,755,2 \times 10^5$) resultaron los más afectados. Las RAM predominantes fueron fiebre ($436,2 \times 10^5$), las moderadas ($641,1 \times 10^5$), las probables ($924,6 \times 10^5$) y las frecuentes ($898,8 \times 10^5$), producidas más por vacunas ($588,3 \times 10^5$) como la vacuna Pentavalente ($316,2 \times 10^5$). Reportaron más los médicos (57,8%) desde la atención primaria de salud (85,8%). **Conclusiones:** Las reacciones adversas medicamentosas en niños constituyeron una pequeña proporción de todos los efectos indeseados notificados al Sistema Cubano de Farmacovigilancia del 2003 al 2013; sus características fueron similares a lo reportado a nivel internacional, excepto el grupo de edad afectado, el tipo de efecto indeseado y los medicamentos implicados. **Palabras clave:** farmacoepidemiología, farmacovigilancia, reacciones adversas medicamentosas, niños.

ABSTRACT

Introduction: the peculiarities of adverse drug reactions in children are not well established in Cuba. **Objective:** to characterize the adverse drug reactions in children reported to the Cuban Pharmacovigilance System. **Method:** descriptive and cross-sectional research was carried out. The universe, made up of 26,489 reports of adverse reactions by drugs of the Essential Medicines List in patients from 0 to 18 years old, registered in the national pharmacovigilance database from 2003 to 2013. The variables were age, sex, adverse reaction, organ system, medicine,

pharmacological group, imputability, severity, frequency, reporter and level of health care. Summary measures were absolute frequency, percentage, and rates. **Results:** the notification rate was 1 285, 4 x 10⁵ children. Girls (1 203.0 x 10⁵) and the group from 28 days to 1 year (16 755.2 x 10⁵) were the most affected. The predominant ADRs were fever (436.2x 10⁵), moderate (641.1x 10⁵), probable (924.6x 10⁵) and frequent (898.8x 10⁵), produced more by vaccines (588.3x 10⁵) such as Pentavalent vaccine (316.2 x 10⁵). Physicians (57.8%) reported more from primary health care (85.8%). **Conclusions:** Adverse drug reactions in children constituted a small proportion of all unwanted effects reported to the Cuban Pharmacovigilance System from 2003 to 2013; its characteristics were similar to those reported internationally, except for the age group affected, the type of unwanted effect and the drugs involved.

Key words: pharmacoepidemiology, pharmacovigilance, adverse drug reactions, children

INTRODUCCIÓN

Los niños y niñas presentan peculiaridades que la convierten en una población de alto riesgo de sufrir reacciones adversas por medicamentos (RAM). Entre ellas están crecimiento continuo, maduración progresiva de órganos,¹ existencia de cuatro subpoblaciones,² con procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos singulares que modifican la respuesta terapéutica, dependencia de los adultos, alta incidencia de enfermedades con mayor uso de medicamentos, algunas enfermedades y RAM son exclusivas de esta población,³ escasos ensayos clínicos pediátricos para establecer pautas eficaces y seguras, huérfanos terapéuticos,⁴ que conduce al uso de medicamentos no autorizados en niños.

Otras características son insuficientes formulaciones farmacéuticas pediátricas⁵ y pocos estudios epidemiológicos de descripción de patrones de prescripción y seguridad -huérfanos metodológicos.⁶ Todos estos factores contribuyen a debilidades en la evaluación beneficio/riesgo que conducen al uso irracional de medicamentos que favorecen la aparición de RAM.

Las RAM contribuyen a la carga de enfermedades en la población pediátrica,⁷ que varía entre regiones geográficas.⁸ Se presentan entre 7,8 y 16,2 % de niños ingresados y son el 4,4 % de los motivos de admisiones hospitalarias⁹ y representan el 7,7 % de las notificaciones al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.⁸ Es necesario vigilar de forma estrecha las características de los efectos adversos para completar la información de seguridad de los medicamentos, que facilite evaluaciones sucesivas de la relación beneficio/riesgo en las condiciones de la práctica clínica habitual.¹⁰

Los principales objetivos de la Farmacovigilancia (FV) son identificar las RAM, cuantificar el riesgo, informar de forma oportuna y prevenirlas.¹¹ Para contribuir a evitar la ocurrencia de RAM y disminuir su impacto sanitario, se requiere realizar un proceso de análisis de riesgo; para hacerlo se debe disponer de los tipos de reacciones adversas, los medicamentos responsables, la gravedad, la frecuencia y los factores de riesgos, entre otros. Esta información permite una gestión de riesgo efectiva para que el sistema sanitario pueda retirar el medicamento del mercado o modificar su ficha técnica y para que el prescriptor seleccione el mejor medicamento según tipo de paciente y recomendaciones de uso.¹²

El Sistema Cubano de FV, rectorado por la Unidad Coordinadora Nacional de FV (Ucnfv), almacena los reportes de RAM en la base de datos FarmaVigiC y realiza sus actividades por procedimientos normalizados de trabajo (PNO),¹³ cuenta con un prestigio nacional e internacional, avalado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁴ y tiene como área de trabajo priorizada las poblaciones vulnerables. Sin embargo, solo algunas publicaciones en Cuba aportan datos de las RAM en niños,^{15,16,17} sus resultados tienen un alcance limitado al abarcar un corto periodo de notificación, instituciones puntuales o centrarse en un tipo de RAM.

No se dispone de información de las peculiaridades epidemiológicas y clínicas de las RAM en niños cubanos que abarquen una década de notificación desde la creación de la base de datos FarmaVigiC. La información constituye una evidencia científica de la práctica real, que permite mejorar el uso de los medicamentos y proteger a los niños de los efectos nocivos producidos por la tecnología más utilizada en los sistemas sanitarios para satisfacer las necesidades de salud de la población. El objetivo de la investigación fue caracterizar las RAM en la población pediátrica reportadas al Sistema Cubano de Farmacovigilancia. en 11 años de pesquisa de efectos indeseables.

METODO

Se realizó una investigación fase IV o de poscomercialización, descriptiva y transversal de serie de casos en FV. Se desarrolló en Cuba con alcance nacional, del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2013.

El universo estuvo constituido por 35 562 reportes de reacciones adversas por fármacos del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba en niños, registrados en la base de datos nacional de FV en el período de estudio. Se excluyeron las RAM por Medicina Natural Tradicional y con imputabilidad no relacionada.

Las variables estudiadas fueron notificación y tipo de RAM, sistema de órgano afectado, medicamento, grupo farmacológico, gravedad, imputabilidad y frecuencia de RAM, así como edad y sexo del niño, nivel de atención de salud y notificador.

Para caracterizar las RAM se trabajó con la reacción principal, que define la gravedad.¹³ Los tipos de RAM y los sistemas de órganos afectados (SOA) se establecieron por el Diccionario de Términos de Reacciones Adversas de la OMS (WHO-ART).¹⁸ Los medicamentos por el nombre genérico según Sistema Anatómico

Químico y Terapéutico (ATC),¹⁹ los grupos farmacológicos según clasificación del Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba (FNM).²⁰

La gravedad, imputabilidad y frecuencia de RAM se midieron como procede la Ucnfv.¹³ El nivel de atención de salud según el origen del reporte y el notificador se determinó por el perfil profesional.

La fuente de información se obtuvo de la FarmaVigiC. A partir de ella se confeccionó una base de datos en aplicación Microsoft Excel, que contenía la los registros de RAM de la población infantil.

La confiabilidad de la base se sustenta en la calidad de la notificación, con tres filtros de revisión, realizados por farmacoepidemiólogos y profesionales expertos en la actividad, a nivel municipal, provincial y nacional. Los datos de la base fueron validados en la calidad del dato y en las evaluaciones según las Normas y procedimientos de FV de Cuba.¹³ La duplicidad de registros de RAM se realizó por una validación lógica. Se eliminaron los reportes duplicados.

Las medidas de resumen fueron frecuencia absoluta, porcentaje y tasas. Para estimar las tasas se utilizó la población a mitad del período proporcionada por la Dirección Nacional de Estadística del Ministerio de Salud Pública. Los datos se procesaron por el programa SPSS versión 21.0.

La investigación fue aprobada por el comité de ética de la Escuela Nacional de Salud Pública. Se solicitó autorización a la Ucnfv para utilizar la base de datos. La información personal de pacientes y notificadores tuvieron condición de confidencialidad.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra que se recibieron 35 564 notificaciones en 2003 al 2013 con una tasa de reporte de RAM de $1\,285,4 \times 10^5$ niños, para un promedio de 3 233 notificaciones por año en esta población. El 2012 fue el año de mayor tasa de reporte de RAM ($326,9 \times 10^5$), mientras que 2006 ($50,5 \times 10^5$) y 2004 ($51,6 \times 10^5$) constituyeron los de menor tasa del período observado.

Tabla 1. Notificaciones de reacciones adversas medicamentosas en niños según año. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2013

Año	No.	Tasa *
2003	2703	89,0
2004	1 519	51,6
2005	1 628	56,9
2006	1 457	50,5
2007	1 465	51,9
2008	1 556	56,2
2009	1 944	72,2
2010	3 736	142,0
2011	5 505	221,4
2012	8 264	326,9
2013	5 787	233,8
Total	35 564	1 285,4 **

Fuente: Base de datos FarmaVigiC de la Ucnfv. Nota:* tasa x 10^5 niños. ** tasa calculada con la población a mitad de período, año 2008

Predominó el grupo de edad de 28 días a 1 año con una tasa de notificación de efectos adversos de $16\,755,2 \times 10^5$ y el sexo femenino con 18 452 RAM, para una tasa de reporte de $1\,372,5 \times 10^5$ (tabla 2).

Tabla 2. Notificaciones de reacciones adversas medicamentosas en niños según características demográficas. Sistema Cubano de Farmacovigilancia del 2003 al 2013

Características demográficas	No.	Tasa *
Edad		
1 - 27 días	64	39,1
28 días – 1 año	17 931	16 755,2
2-11 años	11 160	801,3
12-18 años	6 409	559,9
Sexo		
Femenino	18 452	1 372,5
Masculino	17 112	1 203,0

Fuente: Base de datos FarmaVigiC de la Ucnfv. Nota:* tasa x 10^5 niños

Entre los cinco tipos de reacciones adversas con mayor número de reportes se destacaron la fiebre, tasa de notificación de $436,2 \times 10^5$ y la erupción cutánea con $128,0 \times 10^5$, mientras que los sistemas de órganos más afectados fueron el general, el cuerpo comoun todo, con 13 509 ($488,2 \times 10^5$) y la piel ($425,0 \times 10^5$). Los medicamentos con mayores tasas de notificación fueron las vacunas Pentavalente® ($316,2 \times 10^5$) y la antimeningocócica BC ($92,5 \times 10^5$); a sí mismo dentro de los cinco grupos farmacológicos más involucrados con RAM destacaron los vacunas ($588,3 \times 10^5$) y los antibacterianos ($399,6 \times 10^5$) (tabla 3).

Tabla 3 Reacciones adversas medicamentosas en niños según diferentes características clínicas y farmacológicas

Características	No	Tasa*
Tipo de RAM más frecuentes		
Fiebre	12 070	436,2
Erupción cutánea	6 410	231,6
Vómitos	1 847	66,7
Eritema	1 392	50,3
Urticaria	867	31,3
Sistemas de órganos más afectados		
General	13 509	488,2
Piel y anejos	11 759	425,0
Digestivo	3 566	128,8
Sistema nervioso central	2 637	95,3
Cardiovascular	998	36,0
Medicamentos más involucrados		
Vacuna Pentavalente®	8 750	316,2
Vacuna antimeningocócica BC	2 560	92,5
Amoxicilina	2 135	77,1
Penicilina G procaínica	1 772	64,0
Vacuna DPT (difteria, tosferina, tétano)	1 429	51,6
Grupos farmacológicos más involucrados		
Vacunas	16 279	588,3
Antibacterianos	11 056	399,6
Analgésicos no opioides	2 267	81,9
Antiasmáticos	761	27,5
Antihistamínicos	675	24,3

Fuente: Base de datos FarmaVigiC de la Ucnfv.

Nota:* tasa x 10^5 niños

Los profesionales que más boletas de RAM remitieron al sistema de FV fueron los médicos con 20 510 reportes para el 57,8 %, le siguieron los licenciados en enfermería con 7 610 (21,4 %), los licenciados en farmacia con 3903 (10,9 %) y los técnicos en enfermería con 1 864 (5,3 %) y 1 298 (3,7 %), respectivamente; los de menor reporte resultaron ser los estomatólogos (0,1%), también se identificaron otros notificadores (0,8 %), entre ellos estudiantes, trabajadores de la industria farmacéutica y farmacoepidemiólogos.

Además, se identificó que imperaron las RAM detectadas en la atención primaria de salud con 30516 (85,8 %), prosiguieron con 4 978 (14,0%) reportes provenientes del nivel secundario de salud y 70 (0,2 %) del nivel terciario.

Preponderaron las reacciones adversas moderadas con 17 395 reportes (tasa de $641,1 \times 10^5$), las probables 25 582 ($924,6 \times 10^5$) y las frecuentes con 24 868 ($898,8 \times 10^5$) (tabla 4).

Tabla 4. Reacciones adversas medicamentosas en niños según gravedad, imputabilidad y frecuencia

Características	No.	Tasa*
Gravedad		
Leve	17 395	628,7
Moderada	17 740	641,1
Grave	377	13,6
Mortal	52	1,8
Imputabilidad		
Definitiva	487	17,6
Probable	25 582	924,6
Posible	8 032	290,3
Condicional	1 463	52,8
Frecuencia de las RAM		
Frecuente	24 868	898,8
Ocasional	5 330	192,6
Rara	2 995	108,2
No descrita	2 371	85,6

Fuente: Base de datos FarmaVigiC de la Ucnfv. Nota:* tasa x 10^5 niños

Las RAM que más provocaron muerte en niños fueron shock anafiláctico (25,2 %), paro cardíaco (15,4 %) y paro cardiorespiratorio (13,5 %). Los medicamentos más involucrados en el shock anafiláctico fueron los antimicrobianos como vancomicina, ceftriaxona, pencicilina g cristalina y procaínica, entre otros, además la dipirona e inmunoglobulina antitetánica; el paro cardíaco se asoció con teofilina etilendiamina,

anfotericin B liposomal, ceftriaxona, metotrexato, penicilina g cristalina, penicilina procaína, rubidomicina y vancomicina, mientras que el paro cardiorespiratorio se asoció a bupivacaína, dipirona, fluoracilo, meropenem, rubidomicina, tiopental y vancomicina.

DISCUSIÓN

La población infantil presenta peculiaridades que la convierten en población especial, de alto riesgo de sufrir RAM. Entre ellas escasos estudios epidemiológicos que caractericen la seguridad de los fármacos que se utilizan en esta población, por ello la importancia de investigaciones que aporten información sobre las características de las reacciones adversas.

Del 2003 al 2013 se recibieron 35 564 notificaciones de RAM en niños, que representaron el 25,3 % de los 140 017 reportes de efectos adversos captados por el sistema de FV de Cuba; sin embargo, la tasa de reporte de RAM en esta población es menor a la que identifica una investigación en ancianos cubanos en igual período de estudio,²¹ ello hace pensar que existe mayor infranotificación en niños que en ancianos, lo que debe investigarse.

Los años del 2004 al 2009 presentaron las tasas de reportes más bajas del período observado, lo que puede ser consecuencia de varios motivos. Uno de ellos fue la introducción en el sistema de farmacovigilancia de nuevas categorías para el análisis de riesgo, como RAM importante, cuyo concepto repercutió en las habilidades diagnósticas de reacciones adversas por los notificadores. Otro factor, fue el debilitamiento de la Red de Farmacoepidemiología por la salida del personal capacitado en esta actividad, entre ellos los notificadores, para el cumplimiento de misiones médicas en otros países y la concurrencia de eventos epidemiológicos como el dengue, que favoreció que la vigilancia se enfocara más en estos hechos que en las estrategias de trabajo de la Farmacoepidemiología.^{13,22}

Los años con más notificaciones de RAM pueden ser atribuidos a diferentes hechos. Para los años 2011 al 2013 puede ser consecuencia que mejoró el funcionamiento de la Red Nacional de Farmacoepidemiología con la aplicación de estrategias de intervención para incrementar la detección de las RAM importantes,²² consideradas un indicador internacional de calidad en farmacovigilancia.

El predominio de las RAM en niñas coincide con lo reportado a nivel internacional para toda la población adulta, que son las féminas las que padecen más los efectos

perjudiciales provocados por fármacos.²³ Sin embargo, un estudio realizado por el Programa Internacional de Farmacovigilancia del 2000 al 2010, detecta que el sexo predominante fue el masculino en todos los grupos de edad, excepto en el grupo de 12 a 18 años.⁸ Estas diferencias pudieran ser consecuencia de que en edades tempranas en pediatría, las RAM predominan en los niños y a medida que se aproximan más a la edad adulta aumenta la proporción de niñas. Esta consideración debe ser investigada.

La mayor afectación de las RAM al grupo de edad de 28 días a un año, puede atribuirse a mayor vulnerabilidad para contraer enfermedades que demandan más utilización de medicamentos, pues las mayores tasas de atención médica por enfermedades diarreicas y respiratorias agudas de la población pediátrica cubana se presentan en los menores de un año.²⁴ Por otro lado, las vacunas son una de las fuentes principales de RAM en niños²⁵ y la población pediátrica cubana hasta los 18 meses de edad tienen un amplio programa de vacunación.

Coinciden con estos resultados un estudio que incluye todas las RAM en niños presentes en VigiBase del Centro Internacional de Monitoreo de Uppsala del año 2000 al 2004, que halla que la mayor proporción de reportes fueron en niños menores de 2 años.⁶ Y difiere de otra investigación que encuentra que las edades con mayor proporción de reacciones adversas fue la de 13 a 17 años.²⁷ Estos estudios varían en el período de observación, los escenarios y tipos de reportes, lo que pudiera explicar las diferencias detectadas. Esto hace pensar que en pediatría el grupo de edad más afectado por RAM no está bien establecido y que puede variar en dependencia de diferentes factores.

Los médicos cubanos fueron los profesionales que más RAM en niños enviaron al sistema de farmacovigilancia. Diferentes investigaciones cubanas demuestran que los médicos son los que más reportan RAM en niños.^{15, 28} Esto puede justificarse, por ser un personal de salud que debe poseer una adecuada información sobre el tema, además son los que de forma habitual reciben a los pacientes y los más entrenados para realizar diagnósticos. Los resultados encontrados indican que más del 68,0 % de las RAM notificadas proceden de los médicos y los licenciados en farmacia, lo que demuestra el débil rol como notificador de RAM del licenciado en enfermería y de los estomatólogos, que puede estar relacionado a bajo nivel de conocimientos sobre el

tema²⁹ y la necesidad de implementar nuevas intervenciones para mejorar su papel en la farmacovigilancia.

La mayoría de las RAM se notificaron del nivel primario de salud, que es similar a lo detectado en otros estudios ^{15, 28} y es similar a lo referido por la Ucnfv.²² Este hallazgo puede ser consecuencia que el sistema sanitario de Cuba tiene como política prioritaria la medicina preventiva, cuyo pilar de desarrollo está en el nivel primario de atención, además la Farmacoepidemiología trazó sus estrategia con prioridad en la atención primaria de salud.¹³

Varios estudios coinciden, a nivel internacional³⁰ y en Cuba,^{15, 28} que los tipos de RAM más notificados son la fiebre, la erupción cutánea y el vómito. Las enfermedades de la piel y del sistema gastrointestinal se asocian más a reacciones adversas y son diagnosticadas más por los profesionales de la salud,¹¹ lo que puede explicar en parte el resultado. También el tipo de medicamento que se sospecha productor de la reacción adversa puede inducir la notificación, tal es el caso de fiebre por vacunas, hipersensibilidad por penicilinas.²⁰

Los sistemas de órganos más afectados por RAM en niños cubanos son similares a lo detectado en Europa ³¹y en Cuba,³² que reportan a la piel, el cuerpo como un todo (general) y el aparato digestivo, ser los más afectados. Los tipos de RAM pueden explicar la frecuencia de los sistemas de órganos. A modo de ejemplo, los vómitos determinaron al sistema digestivo y las erupciones cutáneas a la piel y la fiebre fue la que más contribuyó al sistema general.

Diferentes estudios en Cuba^{15,32} concuerdan que las vacunas pentavalente, la antimeningocócica y la DPT, así como la penicilina se encuentran entre los medicamentos que más producen RAM en la población pediátrica cubana. Sin embargo, difieren de lo encontrado a nivel internacional que muestran a los medicamentos prescritos para el Síndrome de Hiperactividad por Déficit de Atención¹⁴ y la metoclopramida.³⁰ El contexto dónde se desarrolla la investigación, el periodo de estudio, las tradiciones y cultura de prescripción, así como las características de los sistemas de FV, puede influir en los resultados detectados y contribuir a las diferencias encontradas.

Las vacunas y los antibacterianos constituyeron los grupos farmacológicos más involucrados en las RAM en niños cubanos en el período de estudio. Similares

resultados encuentran estudios internacionales ^{8,31} y en Cuba ^{15, 28} que destacan que en población pediátrica el reporte de RAM se debe en más del 50 % a las vacunas.

Lo detectado para las vacunas puede sustentarse por el esquema de vacunación de Cuba que abarca 13 enfermedades transmisibles, a través de la inmunización de todos los niños sobretodo en el primer año de vida y que existe un programa de vigilancia intensiva en Cuba para la detección de reacciones adversas producidas por vacunas.¹⁶ Por su parte, los antimicrobianos ocuparon posiciones cimeras en los reportes en niños, porque la enfermedad infecciosa es frecuente en etapas tempranas de la vida con una mayor prescripción de este grupo farmacológico.³³ Una posible explicación para lo encontrado en los grupos farmacológicos, es lo hallado para los fármacos, pues los casi el 50 % de los medicamentos más notificados en la presente investigación corresponden a estos tres grupos.

Los tipos de RAM de acuerdo a la gravedad, coinciden con los resultados en investigaciones realizadas en niños de Dinamarca,²⁵ y de Cuba ^{15, 28} que encuentran un predominio de las RAM leves y moderadas. En cuanto a la mortalidad, los resultados son similares a lo encontrado en Europa.³⁴ Y lo que informa el Sistema Cubano de FV en toda la población.²²

El discreto predominio de las RAM moderadas puede ser consecuencia del perfeccionamiento de los métodos de trabajo del sistema de FV que centró su interés en los efectos indeseables de mayor gravedad, debido al establecimiento de nuevos indicadores que miden la efectividad de la vigilancia farmacológica en Cuba, lo que estimuló y estimula el reporte de estos tipos de RAM. Todo ello puede explicar en parte los resultados hallados con respecto a la gravedad.

El predominio de las RAM probables según la imputabilidad, concuerdan con estos resultados varios estudios realizados en niños a nivel mundial ^{8,25} y en Cuba ^{15,23} Igual característica indica la UcnFv de Cuba en las RAM notificadas en la población general.²²

La presencia de un número marcado de RAM probables denota una alta posibilidad de asociación entre el fármaco y la reacción adversa, ya que solo falta la reexposición al fármaco, de acuerdo al algoritmo de imputabilidad de Karch y Lasagna,¹¹ para catalogarlos como definitivos, lo que a su vez ofrece relevancia a la calidad del reporte. No obstante, la valoración de la imputabilidad es una evaluación de cada notificación

de RAM para evaluar la posible asociación entre medicamento- reacción adversa, ya que la causalidad se debe establecer con investigaciones epidemiológicas controladas y la aplicación de los principios de Bradford Hill.¹⁰

Las RAM clasificadas como frecuentes fueron preponderantes en este estudio, lo que concuerda con estudios de seguridad de fármacos realizados en niños cubanos.^{28,23} Semejante resultado se informa la Ucnfv para las reacciones adversas en toda la población cubana.²²

Las RAM ocasionales, raras y las no descritas son catalogadas como de baja frecuencia¹³ y son de vital significación, al ofrecer una información sobre reacciones adversas que no aparecen en los ensayos clínicos precomercialización, mientras que las raras y no descritas constituyen fuente importante para la detección señales. Este hecho es expresión del fortalecimiento de la FV.

Las RAM de baja frecuencia representaron 30,1 % de los efectos indeseables detectados en niños en el estudio. Este porcentaje es inferior a lo captado por el Sistema Cubano de FV en toda la población.²² Ello denota la necesidad de fortalecer su detección en la población pediátrica, por ser más vulnerables de padecerlas y porque los perfiles de seguridad de los medicamentos están más incompletos.

El análisis de las RAM por la frecuencia de aparición es un aspecto poco abordado en las investigaciones epidemiológicas sobre seguridad farmacológica. Este resultado es relevante para la FV en Cuba, al constituir una referencia para futuros estudios

La investigación estableció el perfil de las principales características de las RAM en niños registradas en la primera década de fundada la base de datos nacional de FV, captadas por la notificación espontánea de reacciones adversas de los profesionales y técnicos de la salud, información desconocida por el sistema de Farmacovigilancia de Cuba hasta la realización de la investigación.

Los resultados permiten concluir que las reacciones adversas medicamentosas en niños constituyeron una pequeña proporción de todos los efectos indeseados notificados al Sistema Cubano de Farmacovigilancia del 2003 al 2013; sus características fueron similares a lo reportado a nivel internacional, excepto el grupo de edad afectado, el tipo de efecto indeseado y los medicamentos implicados.

Se recomienda investigar las características de las RAM en niños del 2014 al 2020.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Promoting Safety of Medicines for Children. Uppsala: WHO. 2007. [citado 12 Mar 2021]. Disponible en: http://books.google.ca/books?id=mee9jZVxRLUC&dq=WHO.promoting+safety+of+medicine+for+children&printsec=frontcover&source=bn&hl=en&ei=6Cq2S86pBYGBIAfunMjpdQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4&ved=0CBcQ6AEwAw
2. European Medicines Agency. ICH topic E 11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. 2001 Jan. CPMP/ICH/2711/99 [Internet]. [citado 10 Jun 2021] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf
3. Sánchez MB, Armijo JA. Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 6ta edición. Barcelona: Masson-SA; 2014. p. 121-55.
4. Morales-Olivas FJ. Mejores medicamentos para los niños: La iniciativa pediátrica europea cumple 5 años. AnPediatr (Barc)[Internet]. 2014 [citado 12 Mar 2021]; 80(3):[citado 4 Abr 2012]. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=90274441&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=37&ty=121&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=37v80n03a90274441pdf001.pdf
5. Schiaffino S, García FB. Farmacovigilancia en Pediatría. En: Bignone MII, Schiaffino S. Manual de buenas prácticas de farmacovigilancia. Buenos Aires: Ediciones Farmacológicas; 2016. p. 241-250
6. Sten Olsson, the Uppsala Monitoring Centre. The need for a generic form for spontaneous reporting of drug related problems. WHO Pharmaceuticals Newsletter. [Internet] 2007 sep.-dic [citado 12 Feb 2021]; 1): [aprox. 10 p]. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007news1.pdf>
7. 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.
8. Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected Adverse Drug Reactions Reported For Children Worldwide. *Drug Saf*. 2011; 34 (5): 415-28.
 9. Neubert M A. Pharmacovigilance in Pediatrics. Current Challenges. *Pediatr Drugs*. 2012;14(1):1-5.
 10. Laporte JR. Fifty years of pharmacovigilance- Medicines safety and public health. *Drug Saf* 2016; 25:725-32.
 11. Chao A, Ávila J, Debesa Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA (ed). *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos*. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 98-117.
 12. Jiménez G, Alfonso I. Gestión del riesgo en Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA (ed). *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos*. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 120-142.
 13. Alonso Orta I, Jiménez López G. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Minsap, Dirección de Medicamentos, Departamento de Farmacoepidemiología; 2015.
 14. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PGS, Hansen EH. Global Patterns of Adverse Drug Reactions Over a Decade Analyses of Spontaneous Reports to VigiBase. *Drug Saf*. 2012; 35 (12): 1171-82.
 15. Barzaga Arencibia Z, Novoa Sotomayor D, Caballero Amoileda N, Choonara I. Adverse Drug reactions in children in Camagüey province, Cuba. *Arch Dis Child*. 2010,95: 474-77.
 16. Cuevas Valdespino I, Jiménez López G, Peña Machado MA, Ávila Pérez Y, González Delgado BE. Resultado de la Farmacovigilancia de vacunas producidas por el Instituto Finlay. *Rev. Cubana Farm [Internet]*. 2007 [citado 12 Mar 2021]; 41(3): [aprox. 10 p]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol41_3_07/far04307.htm
 17. Furones-Mourelle JA, Cruz-Barrios MA, López-Aguilera AF, Martínez-Núñez D, Alfonso-Orta I. Reacciones adversas por antimicrobianos en niños de Cuba. *Rev cuba med gen integr [Internet]*. 2015 [citado 14 May 2021];, 31(2):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/14>

18. WHO. International Monitoring of Adverse Reactions to drugs. Adverse reaction terminology. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala, Sweden: WHO; 2012.
19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment [Internet]. 2013. [citado 12 Jun 2021]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
20. Calvo Barbado DM, Delgado Martínez I, Alfonso Orta I, Alonso Carbonel L, Alonso Galván P, Cruz Barrios MA y cols. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: ECIMED; 2014.
21. Furones Mourelle JA, Cruz Barrios MA, López Aguilera AF, Broche Villarreal L, Jova Boulí AP, Pérez Piñero JS. Reacciones adversas por medicamentos en ancianos cubanos 2003- 2013. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2016 [citado 14 Jun 2021];, 42(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/8>
22. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual 2010 [Internet]. 2011 [citado 1 Abr 2021]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2011/03/fvinforme-anual-2010.pdf>
23. Mattison DR. Pharmacokinetics in real life: sex and gender differences. Popul Ther Clin Pharmacol. [Internet]. 2013 [citado 9 Mar 2021]; 20(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.jptcp.com/pubmed.php?articleId=439>
24. Oficina Nacional de Estadísticas e Información. Anuario Estadístico de Cuba 2013. La Habana: MINSAP; 2014
25. Aagaard L, Blicher Weber C, Holme Hansen E. Adverse Drug Reactions in the Paediatric Population in Medicines Agency from 1998 to 2007. Denmark A Retrospective Analysis of Reports Made to the Danish. Drug Saf. 2010; 33 (4): 327-39.
26. Verhamme K, Bonifazi F, Ceci A. Adverse drug reactions reporting in children. Pharmaceutic Policy Law. 2009; (11): 89-99.
27. Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Healthcote SC. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. Can J Clin Pharmacol. 2007; 14: e45-57.
28. Hernández Núñez A; Jiménez López G, Peña Machado MA; Fernández Manzano E, Notario Rodríguez M. Vigilancia de efectos adversos provocados

por medicamentos y técnicas de medicina natural en la población pediátrica. Rev Cubana Farmacia [Internet]. 2007 sep.-dic [citado 12 Abr 2021]; 41(3): [aprox. 10 p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475152007000300006&script=sci_arttext

29. Cruz-Barrios MA, Ruiz-Hernández A, Furones-Mourelle J, Palenzuela-Rodríguez I. Conocimientos sobre farmacovigilancia del personal de estomatología en municipios seleccionados. Revista de Ciencias Médicas de La Habana [Internet]. 2015 [citado 22 Feb 2021]; 21(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/863>
30. Akhavan Sepahi M, Movahedi Z, Heydari H, Shirkhodai M, Reza M, Shokrollahi M. Surveillance of Adverse Drug Reaction in Hospitalized Children, A Cross Sectional Study from Qom Province, Iran. Life Science Journal. 2013; 10(12s):122-25
31. Aagaard L, Hansen EH Adverse drug reactions in children reported by European consumers from 2007 to 2011. Int J Clin Pharm. 2014; 36:295–302.
32. Francisco WJ. Reacciones Adversas a Medicamentos en embarazadas, niños y ancianos reportadas al sistema de Farmacovigilancia. Matanzas. 2004-2008 [Tesis]. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2010.
33. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Medication use among children <12 years of age in the United States: results from the Slone Survey. Pediatrics. 2009; 124 (2): 446-54.
34. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. Drug Saf[Internet]. 2015 [citado 9 Mar 2021]; 38: [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412588/pdf/40264_2015_Article_281.pdf