



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



VIGILANCIA ACTIVA DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS. JULIO 2009-JUNIO 2010.

Alfredo Hernández Núñez¹, María J. Tasé Martínez²,
Natacha Chea González², Giset Jiménez López³.

¹Pediatría, Terapia Intensiva y Emergencia y Farmacia Clínica del
Hospital Materno Infantil Ángel Arturo Aballí.

²Farmacología y Farmacia Clínica, FCM Julio Trigo López. ³CECMED.
La Habana. Cuba.

[maria.tase @ infomed.sld.cu](mailto:maria.tase@infomed.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:16-21.

Comentario del revisor Dr. Alberto Enrique D'Ottavio Profesor Honorario e Investigador. Facultad de Ciencias Médicas y Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina

Comentario de la revisora Dra. Larisa Ivón Carrera. Decana, Profesora e Investigadora. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe. Argentina

RESUMEN:

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo de farmacovigilancia basado en la pesquisa activa de sospechas de reacciones adversas medicamentosas en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos entre julio 2009 y junio 2010, a fin de caracterizarlas según edad, sexo, grupo farmacológico, fármaco sospechoso, sistemas orgánicos afectados, causalidad, mecanismo de producción y frecuencia de aparición. Complementariamente, fueron calculados la incidencia de dichas reacciones y el índice ocupacional por pacientes que las manifestaban.

Las reacciones adversas se presentaron en el 11.2% de los niños, siendo más frecuentes entre el primer y el cuarto año de edad (31.0%) y en el sexo masculino (64.2%). El grupo farmacológico predominante fue el vinculado con anti-infecciosos de uso sistémico (69%) y estuvo asociado mayormente al uso de oseltamivir. Se detectó hipotasemia por furosemida y rash dérmico por vancomicina (31% cada uno). Hubo 64.3% de posibles según causalidad, predominaron las reacciones frecuentes (52.4%) y el 52.4% se clasificaron como B por mecanismo de producción, y la mayoría fueron leves (71.4%), el índice ocupacional fue de 3.1 y la incidencia de RAM de 0.044.

A pesar de pertenecer el niño grave al denominado grupo poblacional de alto riesgo, las reacciones adversas a medicamentos, en general, no alcanzaron cifras alarmantes y se correspondieron, en su mayoría, con lo descrito para los fármacos indicados. Empero, este tipo de estudio permite identificar y prevenir tales reacciones a fin de adoptar las correspondientes medidas preventivas.

PALABRAS CLAVES: Vigilancia activa. Reacciones adversas. Medicamentos. Farmacovigilancia.

SUMMARY:

Observational, descriptive and prospective pharmacovigilance study, based on the active investigation of suspected adverse drug reactions in patients admitted to a pediatric intensive care unit between July 2009 and June 2010 for characterizing them according to age, sex, drug group, suspected drug affecting organ systems, causality, mechanism of production and frequency of occurrence. Complementarily, the incidence of such reactions and the occupancy rate per affected patient were calculated.

Adverse reactions occurred in 11.2% of children, being more frequent between the first and fourth years of age (31.0%) and in males (64.2%). The predominant pharmacological group was related with the anti-infective drugs for systemic use (69%) and appeared mostly associated with the administration of oseltamivir. Hypokalemia and skin rash were detected for furosemida and vancomycin (31% each). There were 64.3% of potential reactions as causality, a predominance of common reactions (52.4%) and 52.4% were classified as B in accordance with the mechanism. Most of adverse reactions were mild (71.4%), the occupancy rate was 3.1 and incidence of those reactions reached 0.044.

Despite serious child belongs to a high-risk population group, adverse events did not reveal as alarming and mostly matched with those already described for the reported medications. Exceeding these considerations, this type of study allows identifying and preventing such reactions for choosing the corresponding preventive actions.

KEYWORDS: Active surveillance. Adverse reactions. Medicine. Pharmacovigilance.

INTRODUCCIÓN

Las necesidades de salud de los niños, uno de los grupos más vulnerables de la sociedad, requieren una atención especial. Ello implica que, cuando enfermos, deban ser tratados con fármacos apropiadamente evaluados respecto de su empleo¹⁻³.

Diversos factores concurren a explicar su mayor susceptibilidad a padecer reacciones adversas medicamentosas (RAM) en los niños en general y en los graves en particular⁴.

Para su diagnóstico, el seguimiento estricto del tratamiento por personal entrenado o vigilancia activa ofrece ventajas frente a la notificación espontánea y constituye una estrategia fundamental para promover el uso racional de los medicamentos⁵.

A pesar de que en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), existen condiciones reales para la detección, recolección y procesamiento de RAM, al hallarse estos pacientes bajo observación constante por personal estable y entrenado y al realizarse frecuentes exámenes de laboratorio, son escasos los estudios publicados en Cuba que centren o expongan las características de las RAM en pacientes pediátricos ingresados en las UCIP. Este trabajo pretende aportar mayor información en tal sentido caracterizándolas según edad, sexo, fármaco sospechoso, grupo farmacológico, sistema de órganos afectados, mecanismo de producción, causalidad y frecuencia de aparición en pacientes ingresados en la UCIP del Hospital A. A. Aballí desde julio 2009 a junio 2010.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo de farmacovigilancia basado en la pesquisa activa de sospechas de reacciones adversas medicamentosas en pacientes ingresados en la UCIP del Hospital Materno-Infantil Ángel Arturo Aballí entre julio 2009 y junio 2010.

Los datos se obtuvieron, siguiendo estrictas normas éticas, de los pacientes: (a) ingresados por sospecha de RAM, y (b) ingresados ya en la UCIP y con sospecha de ésta por anamnesis, examen físico y/o alteración de los exámenes de laboratorio.

A partir de ellos fue confeccionada una base que incluyó edad, sexo, RAM principal, otras RAM, medicamento sospechoso, otros medicamentos, lote, dosis diaria, vía de administración, suspensión o no la medicación, mejoría o no al suspenderla, re-exposición o no al fármaco, reaparición o no de la reacción tras la re-exposición, desenlace de la reacción, fecha de aparición de la RAM, fecha de ingreso en UCIP y fecha de egreso de la misma.

Para determinar la incidencia de RAM se contabilizaron:

- los días transcurridos desde el ingreso hasta la aparición de tal reacción en quienes la presentaron
- los días que permanecieron ingresados en la UCIP en el resto de los pacientes.

La sumatoria de estos períodos observacionales conformaron el denominador días-paciente.

La incidencia de RAM se calculó partiendo de la fórmula

$$\frac{\text{N}^{\circ} \text{ de Sospechas de RAM} \times 1000}{\text{Días-paciente}}$$

Para calcular el Índice ocupacional por pacientes con RAM se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Camas ocupadas por pacientes con RAM}}{\text{Total de camas ocupadas}}$$

La relación de causalidad se estableció utilizando el algoritmo de Karch y Lasagna y se recurrió complementariamente a la clasificación de Rawlins y Thompson para las RAM. Finalmente, para el análisis de los resultados se emplearon técnicas de estadística descriptiva y se utilizaron medidas de resúmenes como porcentajes y promedios.

RESULTADOS:

En el lapso analizado ingresaron en la UCIP 374 niños, presentándose 42 reacciones adversas medicamentosas (11,2%).

Las mismas predominaron entre el primer y el cuarto año de edad (31%). El grupo etario entre los 5 y los 10 años la reveló en un 28.6%.

En lo atinente a sexo, fue superior en el masculino (64.2%) que en el femenino (35.8%).

Entre los fármacos sospechosos, sobresalió el oseltamivir con un 12%, siendo el vómito y el rash cutáneo las reacciones más frecuentes (3 % y 2%, respectivamente). Hubo, asimismo, 4 reportes por ceftriaxona y 2, de Shock anafiláctico.

De acuerdo con el sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), el grupo más notificado fue el J (anti-infecciosos de uso sistémico, sueros y vacunas), con 29 notificaciones (69%) (oseltamivir 5, ceftriaxona 4, fosfomicina 4), el segundo grupo, aunque alejado del anterior, fue el N que incluye fármacos con acción a nivel del sistema nervioso central (difenilhidantoína, dipirona, paracetamol) con 5 reportes (12%).

De acuerdo con el sistema orgánico afectado, se detectó hipopotasemia por furosemida y rash dérmico por vancomicina (31% cada uno), seguido del sistema digestivo (19%) con vómitos provocados por oseltamivir.

La relación de causalidad evidenció predominio de las reacciones posibles (64.3%) por sobre las probables (28.6%), las condicionales (4.7%) y las no relacionadas (2.4%). No fueron obtenidas reacciones definitivas.

En lo relacionado con la frecuencia de aparición, las reacciones más reportadas fueron las frecuentes (52.4%) y oseltamivir el fármaco que prevaleció con la producción de vómitos y rash, seguidas de las ocasionales (38.1%); de éstas, 4 fueron hipopotasemia por furosemida.

En la clasificación de Rawlins y Thompson para las RAM hubo un predominio de las tipo B (52.4%) y según severidad predominaron las leves con 30 reacciones (71.4%). La incidencia de RAM fue de 0.044 RAM / días-paciente y el índice ocupacional representó el 3.1 del total de camas ocupadas.

DISCUSIÓN:

El predominio de las RAM en los niños de 1 a 4 años de edad y en el sexo masculino coincide con estudios nacionales e internacionales que arrojaron resultados similares⁶⁻⁸.

Según se ha descrito, los niños entre el segundo y cuarto año de vida son más susceptibles a padecer enfermedades infecciosas por estar más expuestos a ellas en guardería y casa de cuidados, unido a la inmunosupresión fisiológica, lo anterior se evidencia aún más en los varones que en las mujeres, lo que incrementa el número de medicamentos empleados y, a su vez, el riesgo de aparición de RAM¹⁻².

El mayor número de casos de sospecha de RAM para el oseltamivir posiblemente se deba a que en el periodo donde se realizó el estudio coincidió con una epidemia de Influenza A H1N1, lo que aumentó su prescripción en los casos sospechosos, medicamento relativamente nuevo con escasa experiencia de su uso en Cuba, no obstante la literatura reporta que puede causar reacciones adversas en el tracto digestivo con frecuencia, además de reacciones de hipersensibilidad. Estudios realizados en Japón, Reino Unido, muestran resultados similares⁹⁻¹¹.

Las reacciones de hipersensibilidad constituyen los efectos adversos más frecuentes que surgen con el uso de betalactámicos y dentro de ellas las más graves son el angioedema y la anafilaxia, esta última es considerada el peligro inmediato de mayor importancia en relación con su empleo y aparecen a cualquier edad, el predominio de estas reacciones con este grupo de medicamentos coincide con lo encontrado en la literatura⁹⁻¹².

En niños ingresados en terapia intensiva la mayor probabilidad de que se hayan usado previamente antimicrobianos, la gravedad de la infección y muchas veces la falta de certeza sobre la causa específica obligan a utilizar una cobertura de amplio espectro y en ocasiones se requieren varios fármacos para cerciorarse de que se cubran los posibles microorganismos causales, de ahí el amplio uso de las cefalosporinas de 3ª generación y de otros anti-infecciosos considerados de reserva como la vancomicina, la fosfomicina, las quinolonas como ciprofloxacina, lo que expone al paciente no solo a sus efectos terapéuticos sino

también a los efectos indeseables, además de que casi siempre la vía de administración utilizada es la endovenosa lo que aumenta el riesgo en comparación a la vía oral. En los informes anuales de la UCNFv a lo largo de 9 años los antimicrobianos han ocupado el primer lugar dentro de los grupos farmacológicos con mayor número de reporte de sospecha de RAM, en varios estudios revisados el grupo J predomina sobre el resto y según sistema de órganos afectados las reacciones generales y en piel ocupan el primer lugar^{3, 6, 13-17}. Con relación al predominio de la vancomicina, éste es un antimicrobiano del grupo de los glucopéptidos, de uso frecuente en UCIP y dentro de las reacciones adversas descritas para el mismo se encuentran las dermatológicas⁹.

En el presente estudio era de esperar que la frecuencia de las reacciones adversas posibles predominaran sobre las probables, ya que se trata de sospechas de RAM encontradas en una unidad de cuidados intensivos, donde la gravedad de los pacientes atendidos conllevan por lo general a la administración de varios fármacos, son pacientes con antecedentes patológicos, lo cual puede muchas veces explicar la reacción presentada y por ende modificar la causalidad. Dentro de las reacciones clasificadas como condicionales, se encuentran la reportada a la vacuna pentavalente y a la vacuna A H1N1, si bien esta clasificación aleja al fármaco de la relación causal con la RAM, tiene importancia porque las vacunas se administran en pacientes sanos y generalmente en niños, por lo que su vigilancia es prioridad en los sistemas de salud. Solo una reacción fue clasificada como no relacionada (hipotermia por ciprofloxacina), la cual después del análisis se descartó la relación con el fármaco.

El predominio de las reacciones frecuentes encontradas en el estudio coincide con otras investigaciones, aunque es necesario destacar que hubo un número importante de reacciones de baja frecuencia de aparición y que 7.1% no están descritas en el Formulario Nacional de Medicamentos, entre ellas, la hipertensión endocraneana por azitromicina, macrólido que tiene una distribución tisular amplia y aunque su concentración en el líquido cefalorraquídeo es escasa en condiciones normales, suele alcanzar concentraciones mayores en el tejido cerebral^{9,18}. La hipotermia por ciprofloxacina tampoco está descrita para este fármaco, pero como se comentó en párrafos anteriores el algoritmo de causalidad arrojó que no existía relación. Otra de las reacciones no descrita fue el broncoespasmo por la vacuna contra el virus AH1N1, que también se dijo, fue clasificada como condicional.

El predominio de las reacciones tipo B, se podría explicar al encontrarse dentro de este grupo las reacciones de Hipersensibilidad, las cuales se destacaron en este estudio. En España, un meta análisis de 27 estudios de RAM publicados en revistas nacionales e internacionales entre 1974-2004 demostró que un 67% de las reacciones reportadas eran tipo B, otros estudios muestran resultados similares¹⁹.

Los resultados sobre severidad encontrados en este estudio no difieren de otros en los que se reporta que las reacciones leves son las más frecuentes, no diferenciándose los niños de la población general^{12,18}. Aunque solo se produjo una RAM mortal, esto no deja de tener especial connotación. En Cuba existe un cuadro básico de medicamentos con 885 productos, todos con una efectividad reconocida, costo y riesgo aceptable y se realiza un profundo análisis para los productos de nuevo ingreso al mercado, debido a la pandemia producida por el virus de influenza AH1N1, se orientó a nivel nacional el empleo de la vacuna para dicho virus, la cual venía recomendada por la OMS, sustentándose en el hecho de que los beneficios de su aplicación superarían los riesgos. En todo evento adverso grave o mortal por vacunas se realiza un análisis por una comisión de expertos del Ministerio de Salud Pública, en el mismo se analizó que la vacuna se aplicó muy cercana temporalmente a condiciones o afecciones aun no diagnosticadas pero que se hicieron evidentes casi simultáneamente a la inmunización, que es posiblemente la explicación de este paciente, ya que se le confirmó el diagnóstico de infección por el virus A H1N1, por lo que al analizar la causalidad esta fue condicional lo que aleja a la vacuna de la relación con la reacción²⁰⁻²².

Las RAM como motivo de ingreso primario o porque se produzcan en el paciente ya hospitalizado, varía de manera significativa la estadía y el costo hospitalario. En esta investigación los resultados de la incidencia de RAM y el índice ocupacional por RAM coinciden con los resultados de otros estudios internacionales. Las admisiones hospitalarias debido a reacciones adversas ocupan más del 10% en algunos países y más del 20% del presupuesto de salud es empleado en complicaciones producidas por fármacos, quizás esto se deba al uso irracional de medicamentos llevado a cabo a nivel mundial, desde 1995 ha aumentado la incidencia de RAM y el índice ocupacional teniendo una gran repercusión en los costos hospitalarios aumentándolos aproximadamente un 25%²³.

REFERENCIAS

- 1.- Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalized children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 801-810
- 2.- Aagaard L. Knowledge creation about adverse drug reactions in the paediatric population. *Ugeskr Laeger*. 2013; 4; 175(6):342-345
- 3.- Ann-Kathrin Oehme, Asia N. Rashed, Barbara Hefele, Ian C. K. Wong, Wolfgang Rascher, Antje Neubert. Adverse Drug Reactions in Hospitalised Children in Germany Are Decreasing: Results of a Nine Year Cohort-Based Comparison. *PLoS One*. 2012; 7(9): e44349 doi: 10.1371/journal.pone.0044349
- 4.- Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 801-810.
- 5.- Valsecia M. Farmacovigilancia: experiencia centro regional de la UNNE. En: Cátedra Farmacología. Medicina. UNNE Nodo Regional Nordeste de FVG de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Corrientes-Argentina, 2003. Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/farmaco.html>. (Consultado en julio 2011)

- 6.- Lateef M. Khan, Sameer E. Al-Harhi, and Omar I. Saadah. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients of Saudi Arabian University Hospital and impact of pharmacovigilance in reporting ADR. Saudi Pharm J. 2013; 21(3): 261-266
- 7.- Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(9):1329-1338
- 8.- Corría Santos, María Caridad. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Pediátrico "Mártires de Las Tunas". Revista Electrón 2007; 32(2)
- 9.- MINSAP-CDF. Formulario Nacional de Medicamentos. ECIMED 2011.
- 10.- Japan finds 1280 abnormal cases in Tamiflu probe. Forbes. 04-05-2007. Disponible en: <http://www.forbes.com/feeds/afs/2007/04/05/afx358482.html>. (Consultado en agosto 2011)
- 11.- Kerr AA, McQuillin J, Downham MA, Gardner PS. Gastric 'flu influenza B causing abdominal symptoms in children Lancet. 1975; 1:7902: 291-295
- 12.- Alonso Carbonell L, García Millán AJ, López Puig P et al. Patrón de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población menor de 15 años. Revista Cubana de Medicina General Integral 2009; 25(1) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252009000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es (Consultado en julio 2011)
- 13.- Centro para el desarrollo de la Fármaco-epidemiología. UCNFv. Informes Anuales. MINSAP, Cuba 2000-2008. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/%20farmacovigilancia>. Año 2009. (Consultado en junio 2011)
- 14.- Jiménez López G, Tasé Martínez MJ, Peña Machado MA, Hernández Núñez A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales-Cuba 2000-2008. Electrón J Biomed 2012; 2:21-26. Disponible en: <http://www.biomed.uninet.edu/2012/n2/editorial.html>. (Consultado en julio 2012)
- 15.- Priyadharsini R., Surendiran A., Adithan C., Sreenivasan S., Sahoo Firoj Kumar. A study of adverse drug reactions in pediatric patients. J. Pharmacol. Pharmacother. 2011;2:277-280
- 16.- Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, Williamson P. Adverse drug reactions in children - a systematic review. PLoS ONE 2012; 7(3)
- 17.- Aagaard L, Christensen A, Holme Hansen E. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. Br J Clin Pharmacol. 2010; 70(4): 481-491
- 18.- Hernández Núñez A. Vigilancia de efectos adversos provocados por medicamentos y técnicas de medicina natural en la población pediátrica. Revista Cubana de Farmacia 2007; 41(3)
- 19.- Puche Cañas E, de Dios Luna J. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. Revista Clínica de España. 2006; 206(7):336-339
- 20.- Cruz Seoane M. Estudio clínico y tratamiento en pacientes con sospecha de A H1N1 en el Hospital Pitti Fajardo. Revista 16 de Abril. 2010; (Consultado en julio 2011)
- 21.- Cuadro Básico de Medicamentos. 2011. Disponible en: <http://www.files.sld.cu/cdfc/files/2011/08/boletinapsabril2011.pdf> (Consultado en septiembre 2011)
- 22.- Durrieu G, Palmaro A, Pourcel L, Caillet C, Faucher A et al. French experience of ADR reporting by patients after a mass immunization campaign with Influenza A (H1N1) pandemic vaccines: a comparison of reports submitted by patients and healthcare professionals. Drug Saf. 2012;35(10):845-854
- 23.- Alfonso Orta I, Jiménez López G, Ávila Pérez J, Chao Cardeso A. Comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en Cuba-2007. Electrón J Biomed 2009; 2: 20-29

CORRESPONDENCIA:

Profesora auxiliar María J. Tasé Martínez.

FCM Julio Trigo López.

La Habana. Cuba.

Mail: maria.tase@infomed.sld.cu

Comentario del revisor Dr. Alberto Enrique D'Ottavio Profesor Honorario e Investigador. Facultad de Ciencias Médicas y Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina.

La vigilancia activa de reacciones adversas medicamentosas en una unidad cubana de cuidados intensivos pediátricos durante un año, torna aceptable su socialización a la luz de los resultados reportados.

Comentario de la revisora Dra. Larisa Ivón Carrera. Decana, Profesora e Investigadora. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe. Argentina.

La farmacovigilancia diacrónica (un año calendario) de variados medicamentos administrados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos adquiere significación social. Sumada a esta relevancia, la notoria actualización de este aportación hace aconsejable su aceptación.

**Recibido: 02 de marzo de 2013. Recibido revisado 20 de septiembre de 2013
Publicado: 31 de diciembre de 2014.**