

## Farmacovigilancia en pediatría

LF Miguel Hernández-Solis<sup>1</sup> Dr. Hugo Juárez-Olguín<sup>2</sup>

### RESUMEN

La farmacovigilancia describe las actividades para la detección, valoración, comprensión y prevención de las reacciones adversas a medicamentos (RAM), las cuales son respuestas nocivas y no intencionadas, que pueden producir los medicamentos a las dosis normalmente prescritas. El impacto de las RAM sobre los costos en salud es evidente, ya que cerca del 5% de las hospitalizaciones son resultado de RAM. Por escasez de estudios clínicos de farmacovigilancia y falta de información específica a partir de estudios en niños, en la práctica clínica se utilizan los datos de RAM a partir de estudios en adultos. Esta extrapolación es a menudo inadecuada debido a que, en los niños, las enfermedades y el metabolismo de los fármacos son diferentes, y la respuesta al tratamiento es impredecible y distinta a la de los adultos. En este trabajo se analiza la importancia de la farmacovigilancia como una actividad necesaria para mejorar la atención médica en pediatría, actividad que se realiza en otros países del primer mundo y que en el nuestro comienza a establecerse.

**Palabras clave:** Farmacovigilancia, reacciones adversas a medicamentos.

### ABSTRACT

Pharmacovigilance includes the detection, validation, understanding and prevention of drug adverse reactions (DAR), which result in unintentional negative responses to commonly used drugs in therapeutic doses. The impact of DAR on health costs is illustrated by the fact that nearly 5% of hospitalizations are due to them. The lack of studies on pediatric populations concerning this issue is the reason for extrapolating intervention from studies done in adults. This extrapolation is not acceptable, because children are different and have a distinct drug metabolism, which differ from those in adults. Thence, the significance of pharmacovigilance as a mandatory procedure to improve pediatric medical attention is highlighted, a common practice in developed countries, while in ours, it is beginning to be implemented.

**Key words:** Pharmacovigilance, drug adverse reactions.

**L**a farmacovigilancia es la disciplina para la detección, valoración, comprensión y prevención de los efectos adversos u otros posibles problemas relacionados con el uso de medicamentos<sup>3</sup>.

<sup>11</sup>. Una reacción adversa a medicamentos (RAM) puede definirse como la respuesta nociva no intencionada, que ocurre con las dosis utilizadas normalmente en un paciente.

En esta descripción hay que considerar, que la respuesta del paciente depende de factores individuales como edad, sexo, peso, talla, etc. ya que pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo<sup>1</sup>.

La información relacionada con Reacciones Adversas serias, toxicidad crónica, utilización por grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas) o interacciones medicamentosas a menudo es incompleta o no disponible<sup>2</sup>. Un nivel práctico de conocimiento de efectividad y riesgo sólo puede obtenerse cuando han sido tratados decenas de miles de pacientes no seleccionados y se ha reunido la información de los resultados<sup>1</sup>.

Las reacciones adversas a medicamentos elevan considerablemente los costos directos en salud<sup>3,4</sup>, al incrementar la morbilidad e incluso la mortalidad, en los casos más graves. A los costos directos se deben agregar los costos indirectos, como la pérdida de productividad del enfermo<sup>1</sup>. En un metaanálisis de estudios prospectivos sobre RAM's, se estimó que el grado de fatalidad puede ser hasta 0.32%, lo que causó la muerte a 106,000 pacientes en 1994, y

<sup>1</sup> Maestría en Ciencias Farmacéuticas. Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.

<sup>2</sup> Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Hugo Juárez-Olguín. Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría Av. Imán # 1, 3er piso, Col Cuicuilco CP 04530

Tel & fax 1084 0900 ext 1428, juarezol@yahoo.com

Recibido: febrero, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Hernández-Solis M, Juárez-Olguín H. Farmacovigilancia en pediatría. Acta Pediatr Mex 2010;31(5):227-232.

ocupó la cuarta causa de muerte en los Estados Unidos de América solo después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y los accidentes cerebrovasculares <sup>4</sup>.

### IMPACTO DE LAS RAM

El impacto de las RAM's sobre los costos en salud puede demostrarse por el número de admisiones hospitalarias relacionadas con los medicamentos: aproximadamente 5% de las admisiones, cifra que no ha cambiado durante los últimos 30 años. Algunas RAM's son de presentación aguda y requieren atención médica de urgencia. Otras pueden ocurrir en pacientes hospitalizados y contribuyen a prolongar la estancia hospitalaria, lo que requiere intervenciones médicas y farmacológicas adicionales. Se estima que un 11 % de pacientes hospitalizados sufre una RAM y 2.1% de ellas son serias.

Los medicamentos más comunes causantes de RAM son: antibióticos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, agentes cardiovasculares, respiratorios y los analgésicos<sup>4</sup>.

Infortunadamente, por escasez de estudios clínicos pediátricos, la lista de mejorías de la salud infantil con ensayos clínicos es limitada y se restringe sólo a algunas enfermedades, específicamente a las relacionadas con el cáncer. Por falta de información específica a partir de estudios en niños, en la práctica clínica se utilizan los datos de RAM a partir de estudios en adultos. Esta extrapolación es a menudo inadecuada debido a que los niños padecen otro tipo de enfermedades y su metabolismo de los fármacos es diferente, por lo que la respuesta al tratamiento es impredecible y diferente a la de los adultos. Algunos efectos adversos a medicamentos como la talidomida (focomelia), tetraciclina (pigmentación dental), son específicos de niños <sup>5</sup>. Otros ejemplos se presentan en la tabla 1 <sup>6</sup>.

De los 340 elementos de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2007), los que tienen importancia en la población pediátrica deben tener prioridad para que se documenten experiencias en niños, pues son los utilizados actualmente, aunque no se encuentran aprobados oficialmente para su uso, especialmente para los niños más pequeños <sup>7</sup>.

Los niños tienen necesidades terapéuticas que probablemente no puedan ser conocidas si los medicamentos útiles para los adultos, no son valorados y después autorizados para uso en pediatría. Una vez que el medicamento se

encuentra disponible en el mercado para adultos, es posible que sea utilizado en niños en forma inadecuada <sup>7</sup>. No sorprende que los niños tengan un riesgo tres veces mayor que los adultos, por uso de medicamentos potencialmente peligrosos <sup>7</sup>.

Todos los medicamentos tienen riesgo potencial de producir RAM y es importante monitorizar sus efectos (Tabla 2), tanto los riesgos posibles como los no buscados, basándose en evidencias para valorar el riesgo/beneficio <sup>8</sup>. Es indispensable particularmente con nuevas medicinas, la detección temprana de reacciones adversas no sospechadas y sus factores de riesgo, para que puedan utilizarse de una manera informada, con la mínima oportunidad de dañar <sup>1</sup>.

### LOGÍSTICA DE HACER FARMACOVIGILANCIA

Los estragos causados por la talidomida en 1961 hicieron que se dirigieran los primeros estudios la seguridad de los medicamentos <sup>2,3</sup>. El propósito fue desarrollar un programa internacional, para la detección de efectos adversos previamente desconocidos o escasamente documentados de los medicamentos, así se inició la práctica de la farmacovigilancia <sup>3</sup>.

El programa funciona en los centros Nacionales de Farmacovigilancia coordinados por el Programa para el Monitoreo Internacional de la OMS, integrado por el Centro Colaborador para el Monitoreo Internacional de Medicamentos de la OMS, en Uppsala, Suecia (UMC por sus siglas en inglés) y el Departamento de Farmacovigilancia de la OMS, en Ginebra, Suiza <sup>1</sup>. Hasta Septiembre de 2009, 96 países formaban parte del programa, mientras que 30 miembros asociados esperan alcanzar la compatibilidad entre los formatos de informes nacionales con el internacional. La base de datos del UMC, cuenta con 5 millones de informes de sospechas de RAM reunidas desde 1967 <sup>9</sup>.

Un sistema de monitoreo de medicamentos es un medio esencial y costo-eficiente de detección y minimización de daño a pacientes e impide daños potenciales <sup>1,10</sup>. El costo de un sistema de farmacovigilancia, comparado con el costo de las RAM's a un país y el gasto total en medicamentos, es pequeño <sup>1</sup>. La idea de que la farmacovigilancia es un lujo permisible sólo en el mundo desarrollado, debe ser reemplazada por la de que es posible llevarlo a cabo y esencial para el uso racional, seguro y costo-efectivo

**Tabla 1.** Principales reacciones adversas en pacientes pediátricos

Año	Fármaco / compuesto	Grupo de edad	Reacción adversa a medicamento	Mecanismo
1886	Colorante de Anilina	Neonato	Metahemoglobinemia	Absorción percutánea
1956	Sulfisoxazol	Neonatos	Kernicterus	Efecto de desplazamiento de proteínas sobre la bilirrubina
1959	Cloranfenicol	Neonatos	Síndrome del niño gris	Inmadurez metabólica
1979	Valproato de sodio	Niños pequeños (< de 3 años)	Insuficiencia hepática	Metabolismo anormal
1980	Salicilatos	Niños	Síndrome de Reye	Desconocido
1990	Propofol	Niños	Acidosis metabólica	Desconocido. Dosis dependiente
1996	Lamotrigina	Niños	Reacciones cutáneas	Desconocido. Asociado en co-medicación con Valproato sódico

Sammons H.M., Choonara,. 2007.What is happening to improve drug therapy in children?. Paediatrics and Child Health 17:3. pp 108-110.

**Tabla 2.** Principales clases de fármacos en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud hasta marzo del 2002

Grupos de fármacos	Número de reportes
Antiinflamatorios no esteroideos	209 922
Antidepresivos	204 956
Vacunas bacterianas	163 230
Vacunas virales	162 569
Antipsicóticos	102 138
Penicilinas (antibacterianos betalactámicos)	93 439
Agentes antitrombóticos	93 183
Antiepilépticos	79 121
Fármacos para el tratamiento de úlcera péptica	74 607
Fármacos para el tratamiento de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia	72 083
Otros antibacterianos betalactámicos (excluyendo penicilinas)	72 059
Inhibidores de la ECA	70 514
Anticonceptivos hormonales de uso sistémico	64 064
Analgésicos y antipiréticos	58 851
Preparados antiobesidad (excluyendo productos dietéticos)	58 747
Medios lodados de contraste radiológico	58 561
Otros productos ginecológicos	54 076
Opioides	53 135
Agentes bloqueadores betaadrenérgicos	52 831
Preparados anti acné de uso tópico	52 611

Los fármacos se encuentran agrupados de acuerdo a la clasificación Anatómico Terapéutica (ATC) de la OMS. Rodríguez B.L., García V.J.L., Giral B.C., Hernández S. D, Jasso G.L. 2005. Farmacovigilancia III. La experiencia Internacional. *Revista Médica del IMSS*, 2005; 43: 131 – 140.

de los medicamentos en todos los países para mejorar la salud pública <sup>1,3</sup>.

El campo de competencia de la farmacovigilancia incluye: Productos sanguíneos, biológicos, dispositivos médicos, vacunas, cosméticos, aditivos de alimentos, medicamentos falsificados, herbolarios, errores de medicación, entre otros <sup>3</sup>.

Las reacciones adversas tienden a ser consideradas erróneamente como efectos colaterales, o como distractores de otras prioridades de pacientes y médicos. El aprendizaje sobre el monitoreo de la seguridad estimula a los profesionales de la salud a tomar total responsabilidad de los medicamentos que utilizan <sup>3</sup>.

Para alcanzar algo cercano a la práctica ideal se necesita brindar mayor atención al entrenamiento de los profesionales de la salud sobre el diagnóstico, manejo y prevención de RAM's. No todas las señales son específicas, dramáticas y rápidamente diagnosticadas como la focomelia y micromelia causadas por la talidomida. Reconocer los efectos adversos menos obvios requiere vigilancia clínica, diagnóstico preciso y el conocimiento de los principios de valoración de causalidad <sup>3,11</sup>.

La detección temprana es importante, particularmente en hospitales donde los sistemas de detección de RAM's y de los errores de medicación, podrían salvar vidas y proteger los recursos económicos. La vigilancia prospectiva en los hospitales reduce el riesgo y la severidad de las RAM's <sup>3</sup>. La Comisión Conjunta para la Acreditación de Organizaciones en Salud (JCHAO) y la FDA colocan en alta prioridad el reconocimiento y el informe de las RAM's

por los profesionales de la salud, para mejorar la calidad de vida de los pacientes quienes reciben medicamentos, con especial énfasis en pediatría <sup>4</sup>.

Los informes de los profesionales de la salud son una interpretación de la información originalmente proporcionada por el paciente, quien ha experimentado el beneficio o el riesgo del medicamento que está tomando. La notificación espontánea es el sistema por el cual se señalan los efectos adversos de medicamentos que son voluntariamente enviados de los profesionales de la salud e industria farmacéutica a la autoridad regulatoria nacional <sup>1</sup>.

Su éxito depende de la cooperación de las profesiones de la salud en el informe de las sospechas de RAM's, especialmente de los nuevos medicamentos <sup>2</sup>. Se estima que sólo 5% de los médicos participan en algún sistema de farmacovigilancia, lo cual no es suficiente para asegurar que la preocupación del paciente por su medicación está siendo registrada <sup>3</sup>.

La efectividad de la vigilancia nacional post-mercado-tecnia de los medicamentos depende directamente de la participación activa de los profesionales de la salud (médicos, farmacéuticos, enfermeras, odontólogos, laboratorios farmacéuticos), quienes son los indicados para informar las sospechas de RAM's observadas en sus pacientes <sup>2</sup>.

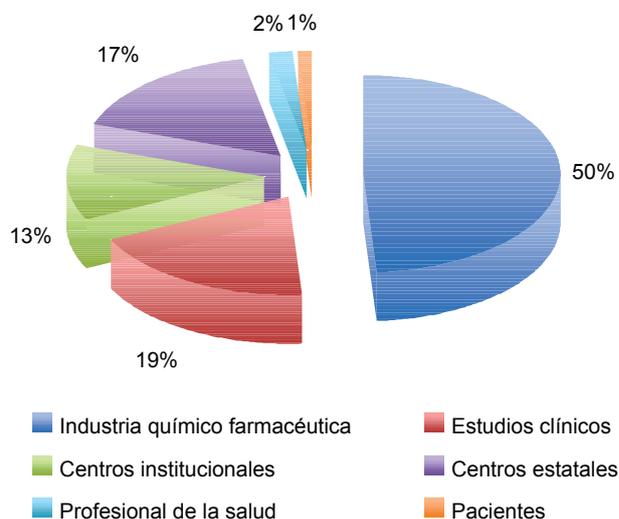
## FARMACOVIGILANCIA EN MEXICO

La tarea pendiente en nuestro país, sobre farmacovigilancia en el caso de los niños, debe darse a corto, mediano y largo plazo, ya que México se encuentra rezagado en estos aspectos <sup>12</sup>. Sin embargo, la farmacovigilancia en México se inició en 1989, con un programa de notificación voluntaria de sospechas de RAM por los laboratorios productores y continuó con el establecimiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia a cargo de la Secretaría de Salud, así como el establecimiento de los Centros Institucionales y estatales <sup>13</sup>. Hasta 1999 México se Integró al Programa Internacional de Monitoreo, previo establecimiento del Centro Nacional con su programa de Farmacovigilancia (CNFV), el cual forma parte desde el año 2001 de la Comisión Federal para Protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS) <sup>1,2</sup>. En el año 2005 se publicó la Norma Oficial Mexicana (NOM-220-SSA1-2002): Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, que describe los lineamientos para realizar las actividades de Farmacovigilancia.

La base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia cuenta con 103,709 informes de reacciones adversas a medicamentos desde 1997 <sup>15</sup>; provienen de los Centros Estatales de Farmacovigilancia (CEF) que operan en cada estado de la república. Además se han instalado Centros Institucionales de Farmacovigilancia (CIF); por ejemplo, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) cuenta desde 1999 con un sistema de farmacovigilancia <sup>16</sup>. Por otro lado, existen hospitales privados con una Unidad de Farmacovigilancia. En el área pediátrica, el Hospital Infantil de México cuenta con un sistema de notificación de sospechas de RAM <sup>14</sup>.

Por lo anterior, es necesario que en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), haya un departamento que detecte y reúna los informes de sospechas de RAM; que reconozca y unifique el trabajo de quienes de forma aislada realizan esa actividad. Se requiere la creación de una unidad que aplique y desarrolle de forma integral todas y cada una de las actividades de la Farmacovigilancia, en beneficio de lo población infantil que se atiende en el Instituto.

Parte de la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en México (Figura 1) es que la Industria Químico Farmacéutica y los Estudios Clínicos, contribuyen con más de la mitad de los informes (50% y 19% respectivamente). Le siguen los Centros Estatales (CEF) e Institucionales de Farmacovigilancia (CIF) con 17% y 13% respectivamente.

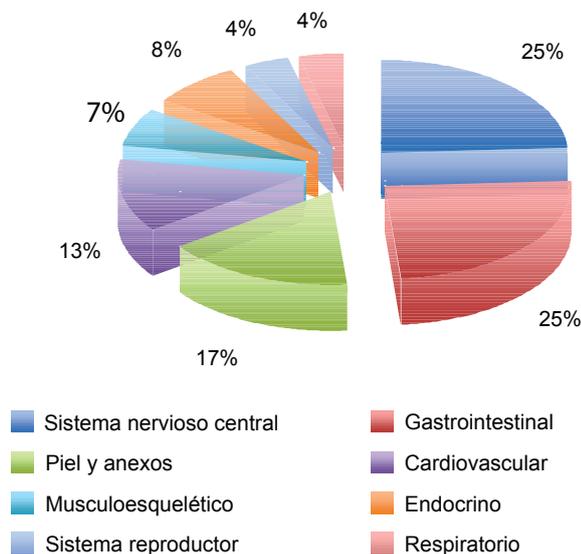


**Figura 1.** De acuerdo con los informes sobre sospecha de reacciones adversas, la industria químico farmacéutica y los estudios clínicos, contribuyen con más de la mitad de los informes, le siguen los centros estatales (CEF) e institucionales de farmacovigilancia (CIF).<sup>15</sup>

El número de informes que provienen de estos lugares es bajo; por ello es necesario reforzar las acciones en donde exista un CIF. Donde aún no exista, hay que implementar servicios de farmacovigilancia. Por otro lado, se ha dado la oportunidad a los pacientes de que comuniquen sospechas de RAM a los centros de recepción.

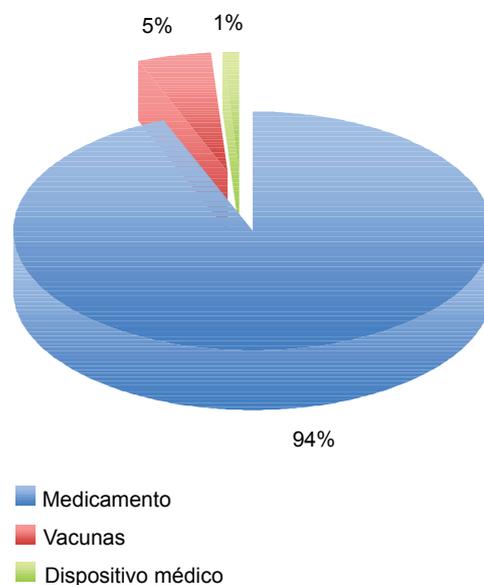
En cuanto a los órganos o sistemas mayormente afectados por las RAM, los datos presentados por el CNFV, coinciden con estadísticas de la OMS <sup>8</sup>, sólo que en diferente orden (Figura 2): el sistema nervioso central y el tubo digestivo son los más afectados, seguidos de la piel y sus anexos con 25%, 25% y 17 % respectivamente. En el caso de la piel las RAM ocurren con una frecuencia elevada; se informan frecuentemente por considerar a las erupciones cutáneas como signo “característico” de hipersensibilidad a los medicamentos. El tubo digestivo presenta RAM, lo que puede obedecer a su amplia utilización, ya que la mayoría de medicamentos se administra por vía oral, lo que expone a la mucosa a la acción directa de los fármacos. En el SNC el problema de RAM es más complejo, ya que la sintomatología habitualmente proviene de alguno o varios órganos o sistemas.

El campo de la farmacovigilancia se ha expandido; además de los medicamentos y vacunas, se han recibido



**Figura 2.** Clasificación por órganos y sistemas afectados por las reacciones adversas. El sistema nervioso central y el tubo digestivo seguido por la piel y sus anexos, son los más afectados con 25%, 25% y 17 % respectivamente. <sup>15</sup>  
Fuente: Base de datos del CNFV 01/01/2009-31/10/2009.

informes de eventos adversos relacionados a dispositivos médicos. Aunque son escasos, se ha iniciado a la llamada “tecnovigilancia.” Los informes recientes indican una mayoría de RAM debido al uso de medicamentos; en segundo lugar al uso de vacunas y por último a dispositivos médicos, como muestra la figura 3. La revisión de este tema se hizo consultando bases de información actualizada y completa, principalmente en Pubmed, Cochrane y en el enlace de la OMS.



**Figura 3.** La mayoría de reacciones adversas se deben principalmente al uso de medicamentos; en segundo lugar al uso de vacunas y por último a dispositivos médicos. <sup>15</sup>  
Fuente: Base de datos del CNFV 01/01/2009-31/10/2009.

## DISCUSIÓN

Los estudios clínicos para el registro de medicamentos dejan la fase IV para la evaluación de los efectos adversos, sobre todo de los efectos no informados, considerados como estudios de farmacovigilancia. Aunque un medicamento haya logrado su registro al cumplir con la fase III, la siguiente, aunque no siendo obligatoria, dificulta cumplir con el objetivo esencial de la farmacovigilancia. Por ello es necesario proponer en México estrategias que permitan elevar el número de informes provenientes de enfermos de la edad pediátrica. La primera propuesta es la difusión específica de todo lo relacionado con la farmacovigilancia en todos los niveles de atención médica de las instituciones de salud <sup>13</sup>.

La intención de la propuesta de unidades de estudio para detectar oportunamente RAM's en la población pediátrica es una actividad que contempla la integración de un grupo de trabajo conformado por farmacéuticos, médicos y enfermeras con objeto de tener una Unidad de Farmacovigilancia en el Instituto Nacional de Pediatría, lo que se ha ido conformando con la planeación, organización y desarrollo de manuales de procedimientos para el establecimiento de esta actividad en beneficio de la población de niños atendidos en el Instituto.

Finalmente, la frecuencia de RAM's potenciales y de sospechas de RAM's, así como el riesgo relativo de morbilidad y mortalidad causada por medicamentos tanto en poblaciones pediátricas como en adultos, es muy alta por lo que la creación, implementación y evaluación de un Centro de Farmacovigilancia en el INP podría disminuir el número de RAM's potenciales y prevenir iatrogénias en la población atendida en el Instituto Nacional de Pediatría.

---

#### REFERENCIAS

1. World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. The Safety of Medicines In Public Health Programmes. Pharmacovigilance an essential tool. 2006
2. World Health Organization. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why do health professionals need to take action? 2002.
3. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products.2002.
4. Tsouronis C. Adverse Drug Reactions and Drug-Induced Diseases. In: Troy DP, Hauber MJ, Klinger AM. (Eds). *Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management*. Lippincott 8<sup>th</sup> Edición. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2006. p. 31–4.
5. Caldwell P, Murphy S, Butow P, Craig J. Clinical trials in children. *Lancet* 2004;364:803–11.
6. Sammons H, Choonara I. What is happening to improve drug therapy in children? *Paediatr Child Health* 2007;17(3):108-10.
7. World Health Organization. *Promoting Safety of Medicines For Children*. 2007.
8. Rodríguez B, García V, Giral B, Hernández S, Jasso G. Farmacovigilancia III. La experiencia Internacional. *Revista Medica del IMSS* 2005;43:131–40.
9. World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. UR 47 (The Uppsala Reporting 47). 2009 Acceso: Enero 20, 2010.
10. Juárez OH, Flores PJ, Lares AI. Medication-related services in a Mexican pediatric hospital. *Am J Pharm* 2004;61:311-2.
11. Juárez OH, Pérez GG, Flores PJ. Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology of drugs in a Mexican pediatric hospital. A proposed guide. *Pharm Word Sci* 2007;29:43-6.
12. Rodríguez B, García V, Giral B, Hernández S, Jasso G. Farmacovigilancia I. El Inicio. *Rev Méd IMSS* 2004;42:327–9.
13. Becerril M, Díaz A, Bondani A. Introducción a la Farmacovigilancia. Primera Edición. Mexico; D.F: Sistema Federal de Protección Sanitaria. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 2003. p. 14.
14. Jasso G, Castellanos S., Santos P. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Méx* 2009;66:213-28.
15. Programa Permanente de Farmacovigilancia. Dirección Ejecutiva del Centro Nacional de farmacovigilancia. COFEPRIS-SSA. 2009.
16. Hernández S, Rodríguez B, Jasso G. Farmacovigilancia IV: La experiencia Institucional. *Rev Med IMSS* 2005;43(2):257-66.