

PROMOVER LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS PARA NIÑOS



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

Plan de **Calidad**
para el Sistema Nacional
de Salud



CATALOGO DE PUBLICACIONES DE LA OMS:

Promover la seguridad de los medicamentos para niños

1. Preparados farmacéuticos – administración y dosificación. 2. Niños. 3. Bebés. 4. Seguridad. 5. Control de medicamentos. 6. Sistemas de notificación de reacciones adversas a medicamentos. 7. Directrices. I. Organización Mundial de la Salud. ISBN 978-92-4-156343-7 (NLM classification: WS 366).

© WORLD HEALTH ORGANIZATION 2007

Todos los derechos reservados. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud pueden obtenerse de WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int). La petición de permiso para reproducir o traducir publicaciones de la OMS – para venta o distribución no comercial – debe dirigirse a WHO Press, a la dirección siguiente (fax: +41 22 791 4806; correo electrónico: permissions@who.int).

Las denominaciones empleadas y la presentación del material en esta publicación no implica la expresión de ninguna opinión fuere la que fuere por parte de la Organización Mundial de la Salud en relación al estatus legal de cualquier país, territorio, ciudad o área o de sus autoridades, o con respecto a la delimitación de sus fronteras o límites. Las líneas de puntos en los mapas representan líneas aproximadas de fronteras sobre las cuales puede que todavía no haya un acuerdo completo.

La mención de compañías específicas o de ciertos fabricantes de productos no implica que ellos sean refrendados o recomendados por la Organización Mundial de la Salud en preferencia a otros de naturaleza similar que no son mencionados. Excluyendo errores y omisiones, las denominaciones de productos patentados son distinguidas con sus letras iniciales en mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud ha tomado todas las precauciones razonables para verificar la información contenida en esta publicación. No obstante, el material publicado está siendo distribuido sin garantía de ninguna clase, tanto expresa como implícita. La responsabilidad de la interpretación y uso del material recae en el lector. En ningún caso la Organización Mundial de la Salud será responsable de daños surgidos de su uso.

NOTA A LA VERSIÓN ESPAÑOLA

La publicación que aquí se presenta del documento *Promover la Seguridad de los Medicamentos para Niños* ha sido traducida al español por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España, con el permiso de la Organización Mundial de la Salud.

La traducción de este documento responde al objetivo de fomentar la información y formación de profesionales y pacientes para mejorar la seguridad de los pacientes que reciben asistencia sanitaria, recogido en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud.

Este documento forma parte de un amplio esfuerzo iniciado por la OMS para lograr el acceso de los niños a medicamentos de calidad garantizada, seguros y eficaces.

En esta publicación se presenta, en primer lugar, una visión global de la seguridad del uso de medicamentos en niños revisando entre otros, aspectos relacionados con: las características fisiológicas de la población pediátrica, formulaciones y presentaciones disponibles, necesidad de más estudios de investigación pre y post-comercialización, marco legal, etc.

Finalmente, se describen en el documento las medidas adoptadas por la OMS y recomendaciones generales para promover la reducción de los efectos adversos de los medicamentos en los niños como son: formación de los profesionales, padres y tutores, mejoras en los sistemas de notificación, estudios de evaluación, cambios normativos y el fomento de una colaboración eficaz entre los gobiernos, las autoridades sanitarias, las instituciones de investigación y la industria farmacéutica.

PROMOVER LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS PARA NIÑOS

Agradecimientos

Esta publicación fue desarrollada siguiendo una recomendación del Comité Consultivo de la OMS para la Seguridad de Productos Médicos. El borrador del documento ha sido divulgado y tratado ampliamente en distintas consultas con expertos internacionales en asuntos reguladores y en pediatría. La OMS está especialmente agradecida a Nilima A. Kshirsagar de India, Hansjörgen Seyberth de Alemania, y el Karolinska de Suecia, por su aportación inicial a este original. También damos nuestro más sincero agradecimiento a las siguientes personas por su apreciada competencia en evaluar esta publicación.

Niamh Arthur, Irlanda, Jürgen Beckmann, Alemania, Ulf Bergman, Suecia, David Coulter, Nueva Zelanda, Gerald Dal Pan, Estados Unidos, I. Ralph Edwards, Suecia, Murilo Freitas Dias, Brasil, Kenneth Hartigan-Go, Filipinas, Li Dakui, China, Sten Olsson, Suecia, June Raine, Reino Unido, Anders Rane, Suecia, Gunilla Sjölin-Forsberg, Suecia, Rachida Soulaymani-Bencheikh, Marruecos.

Edición técnica: Mary R. Couper, OMS y Susan Kaplan. Dirección de Arte: Guillaume Desbiolles, Calleo Portage. Asistencia en la producción del documento: Caroline Scudamore, OMS.

La OMS expresa su más sincero agradecimiento al Gobierno de Suecia por su apoyo económico para financiar la elaboración del documento.

Promover la seguridad de los medicamentos para niños

		<u>Página</u>
1	Introducción	6
2	Situación actual	7
2.1	Problemas con el tratamiento de medicamentos en niños y adolescentes en el mundo	7
2.2	Consecuencias del estado actual del uso de medicamentos en niños (aspectos ambientales)	8
2.3	Factores generales de riesgo que predisponen a los niños a desarrollar una reacción adversa a un medicamento (aspectos médicos)	10
2.4	Diferencias entre poblaciones pediátricas y adultas	10
2.5	La necesidad de estudios adicionales independientes sobre el desarrollo de medicamentos pediátricos	15
2.6	Marco legal y regulador actual	16
2.7	Consecuencias de la falta de estudios sobre desarrollo de medicamentos en niños y autorización de medicamentos pediátricos	18
3	El papel esencial del control de seguridad en el ciclo de vida del medicamento	20
3.1	Valoración de seguridad de los medicamentos antes de su comercialización	20
3.2	Seguimiento postcomercialización de seguridad del medicamento para medicamentos ya comercializados incluyendo aquellos que se utilizan “sin aprobación”	21
3.3	Consideraciones del beneficio – riesgo en niños	23
4	Errores de medicación	24
4.1	Riesgo aumentado de errores de medicación en niños	24
4.2	Incidencia de errores de medicación	25
5	Responsabilidad primordial de los partícipes	27
6	Guía: medidas a adoptar	30
6.1	Mejorar la concienciación entre partícipes	31
6.2	Métodos, enfoques e infraestructura para un sistema eficaz de seguimiento de seguridad del medicamento a nivel nacional	32
6.3	Implantación de métodos y cambios estructurales para el seguimiento eficaz de la seguridad de los medicamentos a nivel nacional	34
6.4	Valoración del impacto y auditoría	35
7	Medidas adoptadas por la OMS	36

Referencias	38
Anexo I Métodos de farmacovigilancia	41
Referencias	49
Anexo 2 Información reciente sobre reacciones adversas en niños a medicamentos comercializados	50
Referencias	58

1. INTRODUCCIÓN

Supervisar la seguridad del uso de medicamentos en niños es de primordial importancia, ya que durante el desarrollo clínico de los medicamentos solo es generada una información limitada sobre esta cuestión a través de los ensayos clínicos. El uso de medicamentos fuera de las especificaciones descritas en la licencia (ej.: formulación, indicaciones, contraindicaciones o edad) constituye un uso no aprobado y fuera de las indicaciones, y estas son áreas de interés muy importantes.

El objetivo de estas directrices es aumentar la conciencia en cuestiones de seguridad de medicamentos entre todos los que tienen un interés en la seguridad de los medicamentos en niños, y proporcionar orientación sobre sistemas eficaces de seguimiento de seguridad de los medicamentos en la población pediátrica. El documento será de interés para todos los profesionales de la salud, autoridades reguladoras de medicamentos, centros de farmacovigilancia, academias, industria farmacéutica y políticos.

Los sistemas de seguimiento de seguridad de medicamentos están descritos en el Anexo 1, exponiendo métodos de farmacovigilancia, y en el Anexo 2, tratando algunos ejemplos de información reciente sobre reacciones adversas de medicamentos comercializados.

Farmacovigilancia es la ciencia y actividades relativas a la detección, valoración, interpretación y prevención de efectos adversos u otros posibles problemas relacionados con los medicamentos (1). Para los propósitos de este documento, una reacción adversa a un medicamento (RAM) incluye no solo reacciones durante el uso normal del medicamento, sino también reacciones debidas a errores en la administración de medicamentos, no observancia, sobredosis, uso no aprobado, abuso de fármacos y efectos adversos debido al uso de medicamentos tradicionales y complementarios. No trata el uso pediátrico de vacunas. Las directrices de la OMS sobre el seguimiento de seguridad en el uso de vacunas en niños serán desarrolladas en el futuro por separado.

2. SITUACION ACTUAL

2.1 Problemas con el tratamiento de medicamentos en niños y adolescentes en el mundo

Los siguientes problemas suceden con el uso de medicamentos en el tratamiento de niños y adolescentes.

- A menudo, se utilizan medicamentos sin aprobación oficial y sin licencia.
- Los medicamentos sin receta médica, tradicionales y remedios a base de hierbas se pueden conseguir con facilidad, pero en general su uso no está basado en evidencias y con frecuencia es inadecuado.
- Está extendido el uso de medicamentos falsos y de baja calidad.
- El abuso por adolescentes sucede con la prescripción no médica de medicamentos legales y estupefacientes ilegales.
- Están disponibles nuevos e innovadores medicamentos con indicación pediátrica, pero sin evidencias sobre beneficio y riesgo a largo plazo, ej.: los agentes biológicos utilizados como medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad como el etanercept.

Además, en países pobres en recursos puede apreciarse lo siguiente:

- Puede que no haya disponibilidad de tratamiento, en particular en tiempos de guerra y lucha civil.
- Los medicamentos pueden adquirirse en la calle a través de proveedores ilegales.
- Los medicamentos se utilizan en programas dirigidos a la salud pública, por ejemplo: para el tratamiento de enfermedades infecciosas endémicas como VIH/SIDA, malaria, tuberculosis y para enfermedades parasitarias.

En muchos países de bajos ingresos, muchos de los suministros de medicamentos están eludiendo el sistema oficial de atención sanitaria. Con frecuencia los consumidores con una limitada capacidad adquisitiva adquieren los medicamentos de conocidos, parientes y vendedores no registrados que tienen poca o ninguna formación sanitaria. En estos países, los medicamentos que requieren prescripción se pueden adquirir a menudo sin ella en los mercados y en las farmacias. El resultado de la automedicación, sin la supervisión de un profesional, también está teniendo un mayor efecto en los niños. Esta situación está relacionada con elevados riesgos de consecuencias adversas debido al riesgo de tomar medicamentos de mala calidad y a la ausencia de información sobre cómo utilizar medicamentos en general. Incluso, cuando suceden reacciones adversas graves como resultado de automedicarse con

productos adquiridos en los mercados callejeros, a menudo no se notifican a ningún profesional sanitario, ya que frecuentemente no es posible visitar un profesional sanitario o se considera demasiado caro. La sociedad civil y las organizaciones no gubernamentales necesitan estar comprometidas en solicitar información de las comunidades locales sobre salud infantil y posibles problemas relacionados con medicamentos que afecten a los niños. La información sobre el alcance actual de problemas relacionados con los medicamentos en los niños en estos escenarios solo puede ser recopilada a través de una vigilancia sistemática activa. Los niños afectados y sus padres tienen pocas posibilidades de buscar ayuda activamente de un sistema de atención sanitaria, incluso aunque exista alguno en la comunidad.

2.2 Consecuencias del estado actual del uso de medicamentos en niños (aspectos ambientales)

Las consecuencias del estado actual del uso de medicamentos en niños incluyen lo siguiente:

- Una dosificación incorrecta causa toxicidad a corto plazo o fallo del tratamiento. Por ejemplo, una dosis estándar diaria de fenobarbital de 15 mg/kg posiblemente será inadecuada para un recién nacido con convulsiones, a menudo es necesaria una dosis de carga superior de 20 mg/kg y se puede considerar más que suficiente una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg.
- La no disponibilidad de formulaciones pediátricas adecuadas obliga a los prestadores de atención sanitaria a recurrir a administrar comprimidos machacados, disueltos en sustancias disolventes o administrar el polvo contenido en la cápsula. Por consiguiente, estas formulaciones son administradas sin ninguna información respecto a su biodisponibilidad, eficacia y toxicidad.
- No siempre se dispone de formulaciones con concentraciones adecuadas para la administración a neonatos, bebés y niños pequeños. Por tanto, las formulaciones de adultos tienen que disolverse o administrarse en volúmenes minúsculos por un periodo de tiempo. Esto conduce a errores de administración (goteos intravenosos cayendo rápido, errores en el cálculo de dosificación y dilución), especialmente en circunstancias que requieren una actuación urgente (como en unidades de urgencias, unidades de prematuros y unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales).

- Las presentaciones inadecuadas y una falta de conocimiento entre padres y cuidadores sobre los métodos que hay que utilizar para la prevención de daños, accidentes y envenenamiento conducen a un envenenamiento accidental en bebés y niños pequeños.
- Los adolescentes pueden ingerir medicamentos con intenciones suicidas o pueden experimentar problemas de salud por abuso de drogas ilícitas.
- Los medicamentos pueden interactuar con medicamentos tradicionales y remedios a base de hierbas.
- Los medicamentos pueden ocasionar problemas de seguridad a largo plazo. Por ejemplo, el etanercept puede aumentar la susceptibilidad a la tuberculosis, o el uso continuado de corticoides inhalados en la primera infancia aumenta el riesgo de retraso del crecimiento y/o osteoporosis.
- En programas de salud pública de países pobres en recursos, la comorbilidad o malnutrición puede exacerbar la toxicidad. La deshidratación está asociada con frecuencia al fallo renal inducido por el ibuprofeno y la malnutrición con hepatotoxicidad por paracetamol.
- Las diferencias culturales pueden conducir a un malentendido en las instrucciones de uso de los medicamentos, en especial la información incluida en el prospecto y la información que fomenta el uso racional de medicamentos.
- Un simple procedimiento de disolución no estéril de polvos para administración oral puede ser un riesgo para la estabilidad del medicamento o incluso para su seguridad. Algunos medicamentos de uso oral tienen que ser disueltos en agua antes de su ingestión. Es importante recordar a los prestadores de cuidados sanitarios que el agua debe ser pura y filtrada, y que después de la disolución, el producto tiene una fecha estricta de caducidad. Esta recomendación es básica especialmente en países en vías de desarrollo.

Albendazol

Cuatro niños menores de 36 meses fallecieron por asfixia al tomar comprimidos de albendazol durante una campaña de desparasitación en Etiopía en 2007. Forzar a niños muy pequeños a tragar comprimidos grandes puede causar ahogo y asfixia. Las recomendaciones para la administración de estos comprimidos son las siguientes: los comprimidos marcados deben partirse en trozos más pequeños o triturarse para su administración a niños pequeños; los niños más mayores deben ser animados a masticar los comprimidos de albendazol o mebendazol. Es fuertemente recomendado que los fabricantes de antihelmínticos para programas de salud pública dirigidos a niños en edad preescolar produzcan formulaciones que sean adecuadas para este grupo de edad. La formulación debe ser una formulación de unidosis segura (ej.: gránulos o líquido para uso oral) para reemplazar los comprimidos usados actualmente.

2.3 Factores generales de riesgo que predisponen a los niños a desarrollar una reacción adversa a un medicamento (aspectos médicos)

Los factores de riesgo que predisponen a los niños a desarrollar reacciones adversas a un medicamento pueden ser fisiológicos, indirectos o iatrogénicos.

Causas fisiológicas de aumento del riesgo:

- edad temprana, ej.: neonatos y bebés con las mayores diferencias fisiológicas con respecto a los adultos;
- cambios continuos en los parámetros de distribución de los medicamentos durante la maduración en todos los grupos de edad.

Causas indirectas del aumento del riesgo:

- mayor prevalencia de polifarmacoterapia, ej.: en la unidad de cuidados intensivos neonatal;
- mayor tiempo de estancia hospitalaria, ej.: niños con enfermedades congénitas o crónicas;
- niños gravemente enfermos, ej.: aquellos que padecen enfermedades neoplásicas.

Causas iatrogénicas del aumento del riesgo:

- utilización de medicamentos sin aprobación oficial o sin licencia con muy poca información respecto a la dosificación adecuada, ej.: medicamentos utilizados en enfermedades huérfanas como fibrosis quística;
- número insuficiente de profesionales sanitarios bien formados para tratar a niños gravemente enfermos.

2.4 Diferencias entre poblaciones pediátricas y adultas

La población pediátrica representa un espectro de fisiologías distintas, y los niños no deben ser tratados como “hombres y mujeres en miniatura” (Abraham Jacobi, 1830-1919). El espectro se extiende desde un niño recién nacido prematuro muy pequeño hasta el adolescente. La clasificación de la población pediátrica acordada internacionalmente, hasta cierto punto arbitraria, es la siguiente: (2):

- bebés recién nacidos prematuros
- bebés recién nacidos a término (de 0 a 28 días)
- bebés y niños pequeños (> 28 días a 23 meses)

- niños (de 2 a 11 años)
 - adolescentes (de 12 a 16/18 años, dependiendo de la región)
- (Las edades son definidas en días, meses y años completos).

Cambios sustanciales en las proporciones y composición del cuerpo acompañan el crecimiento y desarrollo. Este proceso dinámico de maduración es una de las diferencias entre la población pediátrica y la adulta. Los cambios del desarrollo en fisiología y, consecuentemente, en farmacología, influyen la eficacia, toxicidad y régimen de dosificación de medicamentos utilizados en niños. Por tanto, es importante revisar los importantes cambios que tienen lugar desde el nacimiento hasta la adolescencia.

Las proporciones de grasa corporal, proteínas y el contenido de agua extracelular también cambian significativamente durante la infancia temprana. Por ejemplo, el agua corporal disminuye aproximadamente del 80% en el recién nacido al 60% a los cinco meses de edad. El porcentaje de grasa corporal se duplica entre los cuatro y cinco meses. El proceso continúa durante el segundo año de vida hasta que la masa de proteínas aumenta con una reducción compensatoria en grasa como consecuencia del incremento de la actividad motora del niño. Por otra parte, el tamaño del hígado y los riñones, en relación al peso corporal, también cambia durante el crecimiento y desarrollo. Ambos órganos alcanzan el peso relativo máximo a la edad de uno a dos años, en el periodo de vida en el que la capacidad de metabolizar y eliminar fármacos es mayor. Asimismo, el área de superficie del cuerpo, en relación a la masa corporal, es mayor en bebés y niños pequeños que en los niños más mayores y adultos jóvenes. Además de estos cambios del desarrollo en la composición y proporciones del cuerpo, existen otros cambios específicos en la función orgánica durante el crecimiento y maduración que afectan las características farmacocinéticas de los medicamentos en diferentes edades.

Absorción por tracto gastrointestinal y oral: Durante el periodo del recién nacido, primera infancia y segunda infancia, suceden predominantemente cambios clínicamente importantes del desarrollo en el tracto gastrointestinal que pueden afectar la absorción oral de los medicamentos. Estos cambios afectan la acidez gástrica, tiempo de vaciado gástrico, motilidad intestinal, área de superficie intestinal, enzimas y transportadores gastrointestinales metabolizadores de medicamentos, secreción de ácidos biliares y lipasas pancreáticas, metabolismo de primer paso, recirculación enterohepática, colonización bacteriana del intestino, dieta en edades distintas y variaciones diurnas. Por ejemplo, los bebés prematuros y a término tienen muy reducida la secreción ácida gástrica. Los neonatos también muestran un vaciado gástrico prolongado. Por tanto, durante el periodo neonatal, medicamentos ácido-lábiles como bencilpenicilina y ampicilina son bien absorbidos, en tanto que la

absorción de medicamentos como la fenitoína, fenobarbital y rifampicina es baja. Además, el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago es muy frecuente en el primer año de vida (3). El reflujo gastroesofágico excesivo puede resultar en la regurgitación de la medicación, en particular cuando está asociado con un vaciado gástrico retardado, que deriva en pérdida variable e imprevisible de medicamentos administrados de forma oral. A los dos años de edad los niveles de ácido gástrico alcanzan valores de adulto. Los preparados de liberación sostenida no son fácilmente absorbidos en los niños, debido al rápido tiempo de tránsito intestinal. Asimismo, medicamentos con un aclaramiento hepático alto y metabolismo de primer paso tal como propranolol tienen una absorción variable en los niños. En contraste, medicamentos de proteína intacta y alto peso molecular como las inmunoglobulinas, que apenas son absorbidas por niños más mayores y adultos, se absorben más fácilmente en el intestino de bebés por ser más permeable a moléculas grandes (4, 5). La administración de medicamentos con comidas necesita ser apropiadamente ajustada, aunque la mayor parte de la medicación, excepto medicamentos como la rifampicina, es mejor administrarla con alimentos para mejorar su aceptación.

Distribución de medicamentos: Los bebés recién nacidos tienen un volumen de líquido extracelular mucho más elevado que cualquier otra población pediátrica o adulta. Los bebés prematuros tienen un volumen de líquido extracelular más elevado que los bebés a término, niños más mayores o adultos. El agua corporal total también es más elevada en los neonatos. Por el contrario, el contenido graso es menor en bebés prematuros que en bebés nacidos a término y niños. Como los medicamentos se distribuyen entre agua extracelular y los depósitos de grasa basados en sus coeficientes de solubilidad lípidos/agua, estos cambios en la composición corporal pueden influir la distribución de un medicamento en varios compartimentos del cuerpo. Para medicamentos solubles en agua como los antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas, se necesita administrar dosis iniciales mayores, sobre la base del peso corporal en mg/Kg, para alcanzar concentraciones en plasma similares a las obtenidas en adultos. Los compuestos altamente solubles en lípidos como agentes anestésicos inhalados y agentes sedantes/hipnóticos lipofílicos (ver fenobarbital) presentan volúmenes de distribución relativamente superiores en bebés. Esto está relacionado con el aumento de la proporción de grasa corporal que sucede en el primer año de vida. Además, el volumen de distribución de muchos medicamentos puede estar aumentado porque la unión a proteínas plasmáticas en neonatos y en particular en bebés prematuros es menor que en adultos resultando en un aumento de concentraciones del medicamento “libre”. La barrera hematoencefálica también es funcionalmente incompleta en neonatos.

Función hepática y renal y el proceso de eliminación: El aclaramiento corporal total de muchos medicamentos depende fundamentalmente del metabolismo hepático seguido por la excreción del compuesto original y metabolitos por el hígado y riñones. Medicamentos no polares, solubles en lípidos son metabolizados típicamente a compuestos más polares y solubles en agua antes de la excreción (ej.: teofilina, diazepam y paracetamol), mientras que fármacos solubles en agua son normalmente excretados sin cambios por filtración glomerular y/o secreción tubular renal (ej.: aminoglicósidos, penicilinas y diuréticos). Los procesos metabólicos de fase I incluyen reacciones oxidativas, reductoras o hidrolíticas. Las reacciones de función mixta de enzimas oxidantes en general son más importantes que las reacciones reductoras o hidrolíticas. El metabolismo de fase II, o sintética, comprende la conjugación metabólica del sustrato a compuestos polares tales como ácido glucurónico, sulfato o glicina. Esto normalmente resulta en un compuesto polar soluble en agua que se excreta con facilidad. Existen diferencias significativas en la capacidad de eliminación de neonatos, bebés y niños. En general, cuanto más prematuro sea un bebé más pobres serán la metabolización hepática y la capacidad de excreción renal. Para medicamentos que se depuran por el hígado, esto lleva a prolongar la vida media en plasma y, por tanto, el tiempo para alcanzar un estado de equilibrio. Asimismo, para medicamentos que son eliminados completamente por los riñones, a mayor prematuridad menor es la capacidad renal de excreción, y por tanto su vida media es más prolongada. Por lo que comparados con niños más mayores y adultos, los recién nacidos requieren dosis más bajas de mantenimiento para evitar toxicidad. Ejemplos de este tipo de régimen de dosificación son metilxantinas, fenobarbital, indometacina, aminoglicósidos y furosemida. La maduración de las diversas funciones hepáticas y renales tiene lugar con alguna variación durante el primer año de vida.

En los niños pequeños, la capacidad de eliminación hepática y renal de muchos medicamentos puede incluso ser mayor que en adultos, lo que a menudo hace necesaria la administración de una dosis de mantenimiento más elevada. La diferenciación entre una dosis de carga y mantenimiento ya no es adecuada.

Además de estas diferencias cuantitativas en el metabolismo de los medicamentos, también existen varias diferencias cualitativas entre las vías metabólicas de bebés y niños. Por ejemplo, la N7-metilación de teofilina para producir cafeína farmacológicamente activa está bien desarrollada en bebés recién nacidos, mientras que la desmetilación e inactivación oxidativa son muy ineficaces (6). Un ejemplo similar es el del paracetamol (acetaminofén). En bebés y niños, la vía metabólica mayor del paracetamol es la conjugación con sulfato mientras que la glucuronidación es la principal vía en adolescentes y adultos (7).

Farmacodinamia durante el desarrollo: Aunque se conoce mucho sobre los cambios farmacocinéticos durante el desarrollo, la información respecto a los cambios del desarrollo en la farmacodinamia es limitada (acción y toxicidad de los medicamentos). Existen pocos ejemplos que proporcionen evidencias de cambios en la respuesta a los medicamentos durante el desarrollo independiente de cambios farmacocinéticos. Las dianas de los medicamentos, como receptores, transportadores y canales, están también sometidos a los procesos del desarrollo (como lo están las enzimas metabolizadoras). Por ejemplo, el desarrollo más temprano de receptores opioides específicamente en la médula y protuberancia, donde se localizan los centros respiratorios y cardiovasculares, que en otras partes del cerebro, es concordante con una incidencia mayor clínicamente observada de depresión respiratoria asociada con opioides y de bradicardia asociada con analgesia insuficiente en recién nacidos que reciben opioides (8, 9).

Otro ejemplo clínicamente importante de diferencias farmacodinámicas durante el desarrollo es la mayor respuesta inmunosupresora a la ciclosporina observada en bebés. La concentración en bebés a la que tiene lugar la inhibición del 50% de los monocitos de sangre periférica es solo la mitad que en niños más mayores y adultos (10). Es necesario investigar el mecanismo molecular exacto.

Estudios experimentales han observado cambios en el desarrollo a nivel de receptor de prostanoïdes, angiotensina II, catecolaminas incluyendo dopamina, serotonina o el complejo receptor GABA-A con cambios funcionales significativos en varios sistemas del organismo como el sistema cardiovascular, renal y neuronal (11, 12).

En estudios genéticos de pacientes con tubulopatías pierde-sal hereditarias, se encontraron evidencias indirectas de que los canales y transportadores implicados en el transporte electrolítico transepitelial están en un proceso dinámico durante la maduración renal postnatal temprana, lo que —en contraste con los diuréticos de asa— conduce a una menor respuesta diurética a los diuréticos tiazídicos en bebés recién nacidos prematuros y a término (13).

Existen también varios ejemplos bien documentados de sensibilidad o toxicidad aumentada a fármacos en niños pequeños. Por ejemplo, se han notificado reacciones distónicas agudas o convulsiones en niños pequeños después de su exposición a 2 antagonistas de la dopamina, metoclopramida y procloperacina, como antieméticos (14); desde 1939 se han notificado reacciones de hiperpirexia a anticolinérgicos como la atropina y la escopolamina en bebés y niños pequeños; y se ha observado un aumento del riesgo de paro cardíaco repentino en bebés con taquicardias supraventriculares tratadas con verapamilo (15).

Por ultimo, debería señalarse que durante el crecimiento y la maduración del organismo acontecen enfermedades específicas que no se observan en adultos. Algunos ejemplos serían los trastornos en el periodo de adaptación postnatal del recién nacido, como el síndrome de pulmón húmedo con distrés respiratorio y la circulación fetal persistente con hipertensión pulmonar o los desequilibrios hormonales del adolescente durante la pubertad.

2.5 La necesidad de estudios adicionales e independientes sobre el desarrollo de medicamentos pediátricos

La ignorancia o desconocimiento de estas diferencias en la farmacoterapia pediátrica ha llevado en el pasado a distintas tragedias relacionadas con los medicamentos. La mayoría de ellas ocurrieron al comienzo de la vida, en el periodo neonatal: ej. Sulfonamidas como causa de kernicterus (daño cerebral grave asociado a la hiperbilirrubinemia neonatal) y cloranfenicol dando lugar al síndrome de Gray (colapso cardiovascular) en el recién nacido. Otro ejemplo bien conocido es la exposición en el útero a la talidomida, que provoca el nacimiento de bebés con malformaciones congénitas (focomelia).

Como consecuencia de estas tragedias, las agencias de medicamentos solicitaron de los fabricantes de medicamentos la realización de investigaciones más amplias y rigurosas antes de la comercialización. Se requirió la investigación de la eficacia y seguridad de los medicamentos en la población para la que estaban dirigidos y comercializados. Por tanto, son necesarias estrategias especiales de desarrollo de medicamentos para niños. Sin embargo, existen diversos obstáculos a superar en este campo especial del desarrollo de medicamentos:

- obstáculos éticos, incluyendo las dificultades en la obtención de consentimiento informado;
- necesidad de no invasividad;
- necesidad de micro-ensayos, ya que el volumen de muestras disponibles (ej. sangre) es generalmente escaso;
- estratificación de la población de pacientes en al menos cinco categorías: neonatos prematuros, neonatos a término, bebés y niños pequeños, niños mayores y adolescentes;
- dificultad en predecir efectos a largo plazo durante el proceso de maduración;
- enfermedades raras (dificulta la inclusión de pacientes y es un mercado pequeño en el que no se amortiza lo invertido);
- necesidad de formación de pediatras que valoren protocolos de investigación;
- altos requisitos reguladores.

Más información sobre investigación relacionada con niños está contenida en la Guía 14 de las directrices éticas internacionales para investigación biomédica (16).

2.6 Marco legal y regulador actual

Unión Europea

La legislación entró en vigor en enero de 2007, siendo aplicable en toda la UE respecto a productos médicos para uso pediátrico (Reglamento (EC) 1902/2006 del Parlamento y del Consejo Europeo (17), enmienda del Reglamento (EC) 1901/2006 sobre productos médicos de uso pediátrico (18)). La legislación se dirige a mejorar la seguridad de los medicamentos para niños aumentando la investigación, desarrollo y autorización de medicamentos basados en experiencia pediátrica específica, sin someter a la población pediátrica a ensayos clínicos innecesarios. Adicionalmente, esta legislación establece requisitos para la industria farmacéutica respecto al desarrollo de medicamentos de uso pediátrico, a la vez que proporciona incentivos a la industria para emprender tales desarrollos. Es también tratado un marco para dirigir el funcionamiento de la legislación, incluyendo la creación de un comité pediátrico.

La UE ha publicado una guía relacionada con dicha legislación. Esta guía trata la conducta de farmacovigilancia de los medicamentos utilizados en la población pediátrica y está dirigida a la industria farmacéutica y a las autoridades nacionales competentes (19). Una versión adicional más detallada de la guía (20) (Directrices de la Comisión sobre el formato y contenido de aplicaciones para acuerdo o modificación de un plan de investigación pediátrica, requisitos para no aplicación o aplazamientos, y con respecto al funcionamiento del examen de conformidad y sobre criterios de estudios significativos de evaluación) ha sido distribuida por la Comisión Europea para un periodo de consulta.

Norteamérica

En 2002, fue aprobada la Ley de Mejores Productos Farmacéuticos para Niños (*BPCA*), proporcionando un incentivo de seis meses de exclusividad comercial para productos estudiados en respuesta a un requerimiento escrito para estudios pediátricos de la *Food and Drug Administration (FDA)* de Estados Unidos. La ley *BPCA* requirió una revisión especial de seguridad para sucesos adversos notificados en el año posterior a aquel en el que un producto haya recibido su exclusividad pediátrica. Los informes de sucesos adversos han de ser remitidos a la recientemente constituida *Office of Pediatric Therapeutics (OPT)*, al mismo tiempo la *OPT* puede proporcionar el informe de revisión y recomendación a través del Comité Consultivo Pediátrico. El estudio de productos evaluados bajo este programa, las presentaciones al Comité Consultivo Pediátrico y las transcripciones de la reunión están disponibles en la página Web de la *FDA* de Estado Unidos (www.fda.gov).

Desde 2002, la *FDA* de Estados Unidos ha realizado revisiones de sucesos adversos posteriores a la comercialización sobre 65 medicamentos estudiados por la BPCA. Se reflejaron cuestiones de seguridad garantizando un nuevo etiquetado o un estudio más detallado de algunos productos. Los sucesos adversos notificados en relación con estos productos incluyen fallecimientos y sucesos graves asociados con el uso inadecuado de parches transdérmicos de medicamentos opioides; síndrome neonatal por ingestión de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) durante el embarazo; intenciones suicidas con el uso de antidepresivos; sucesos cardiovasculares y psiquiátricos con el uso de medicamentos para el trastorno del déficit de atención con hiperactividad (TDAH), y, por último, sucesos adversos neuropsiquiátricos (delirio, autolesión, confusión) con el uso de oseltamivir (Tamiflu). Estos estudios se realizan junto con las actividades habituales de farmacovigilancia para todos los productos en todas las poblaciones, y han ayudado a enfocar cuestiones de seguridad que pueden presentarse en pacientes pediátricos.

En Canadá, las asociaciones pediátricas toman la iniciativa de notificar reacciones adversas a medicamentos (RAM) provocadas por el uso de productos sin aprobación oficial, para poder elaborar información disponible sobre seguridad de medicamentos en niños. Esta información también es compartida con el centro nacional.

Otras áreas

Parece existir una ausencia de marcos formales en otras áreas, subrayando la necesidad para su desarrollo.

2.7 Consecuencias de la falta de estudios sobre desarrollo de medicamentos en niños y autorización de medicamentos pediátricos

Medicamentos de gran importancia clínica, incluso medicamentos esenciales, no siempre son probados y no se aprueban oficialmente para su uso, especialmente en niños muy pequeños. Esto llevó en 1963 a Harry Shirkey a establecer que los niños son huérfanos terapéuticos.

Entre los 340 medicamentos en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS 2007 (21) aquellos que tienen importancia para la población pediátrica deberían ser la prioridad principal para documentar experiencias pediátricas, en cualquier parte que sean utilizados.

Sin embargo, los niños tienen necesidades terapéuticas que posiblemente no pueden ser satisfechas si los medicamentos que representan grandes avances terapéuticos en adultos no son probados y catalogados para uso pediátrico. Una vez que un medicamento está disponible en el mercado para los adultos, es posible utilizarlo en niños fuera de las indicaciones autorizadas. De este modo, el uso de medicamentos sin aprobación y fuera de las indicaciones autorizadas en niños ha sido una práctica común por décadas; esto no ofrece a los niños la misma calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que a los adultos. Esta situación no es coherente con la Convención de las Naciones Unidas sobre Derechos del Niño (22).

Desde el punto de vista práctico esto significa que para el médico:

- No hay información disponible sobre regímenes de dosis seguros y efectivos (rango de dosis, frecuencia de administración y duración del tratamiento).
- Existe un dilema ético en la elección entre utilizar medicamentos aún sin aprobación oficial, cuando existe poca o ninguna información sobre su seguridad y eficacia, o privar al niño de un medicamento que pueda ser eficaz, solo porque no está aprobado.
- Puede ser necesario informar a padres y tutores que se muestren preocupados, después de leer el prospecto, porque un medicamento no probado en niños, o no autorizado para uso en niños, esté siendo utilizado para tratar a su hijo.
- Es necesario asumir mayor responsabilidad para utilizar un medicamento fuera de las indicaciones autorizadas o no aprobado en el caso de que algo falle y apoyarse en las asociaciones profesionales, directrices establecidas e información sobre prácticas profesionales generales defensivas.

- Con frecuencia no existe una formulación de medicamentos ajustados a la edad o equipamiento/aparatos para su administración.
- Las advertencias sobre RAM y sucesos adversos posibles son insuficientes o inexistentes.
- La información disponible sobre posibles interacciones de medicamentos es escasa o inexistente.
- El titular de la autorización de comercialización (MAH) no tiene responsabilidad legal sobre el producto del medicamento.
- La vigilancia a largo plazo es insuficiente.

Por tanto, no es sorprendente que los pacientes pediátricos estén expuestos a un índice de errores de medicación potencialmente peligrosos tres veces más elevado que los pacientes adultos (23). Sin embargo, solo una pequeña proporción de estos errores de medicación conducirán a una RAM y serán reconocidos como tales. Para más información ver el capítulo 4.

3. EL PAPEL ESENCIAL DEL CONTROL DE SEGURIDAD EN EL CICLO DE VIDA DEL MEDICAMENTO

La evaluación beneficio-riesgo de cualquier tipo de tratamiento con medicamentos es esencial. Sin embargo, no es posible evaluar un tratamiento sin conocimientos e información sobre su seguridad. El principio “ensayo y error” no es aceptable en una población extremadamente vulnerable.

3.1 Valoración de seguridad de los medicamentos antes de su comercialización

Los dos responsables principales de la seguridad de los medicamentos en el periodo de aprobación son:

- los titulares de la aprobación de comercialización (MAH/fabricante del medicamento); y
- las autoridades competentes/agencias reguladoras de medicamentos.

Las investigaciones preclínicas de toxicología reproductiva, mutagenicidad y carcinogenicidad son obligatorias. Debe hacerse una consideración especial al seguimiento a largo plazo de la maduración y desarrollo óseo, neuronal, conductual, sexual e inmunológico en estudios toxicológicos en animales jóvenes. Sin embargo, el valor predictivo de estos estudios en relación con los efectos en la población pediátrica es incierto.

Las investigaciones clínicas incluyen estudios de farmacodinamia, farmacocinética y eficacia. Son necesarios estudios de seguridad en la población diana. Estos estudios pueden ser realizados utilizando diferentes enfoques metodológicos dependiendo del tipo de parámetros de seguridad y de las circunstancias prácticas, clínicas y económicas.

Se ha desarrollado un nuevo modelo conceptual que plantea la inclusión de procedimientos de farmacovigilancia al comienzo del ciclo de vida de un medicamento (24). La Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la FDA (*Food and Drug Administration*) desarrollan las políticas estratégicas para la gestión del riesgo (medidas propuestas de farmacovigilancia y reducción del riesgo si es necesario) para ser aplicadas en el futuro en la gestión de medicamentos a lo largo de su ciclo de vida. Adicionalmente, en 2004, la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) publicó la guía *Pharmacovigilance planning* (25) que trató la cuestión del tipo de estudios requeridos para la comercialización de un medicamento nuevo. La especificación de seguridad contempla las poblaciones potencialmente en riesgo (donde el producto va a ser probablemente utilizado) como niños, y cuestiones pendientes de seguridad que justifican una investigación adicional para comprender mas detalladamente el perfil beneficio-riesgo durante el periodo de post-aprobación.

El plan de farmacovigilancia proporciona detalles sobre estudios de farmacoepidemiología planificados. (Más información, en EMEA *Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population* – (Guía sobre conducta de farmacovigilancia para medicamentos utilizados por la población pediátrica EMEA) (19).

3.2 Seguimiento postcomercialización de seguridad del medicamento para medicamentos ya comercializados incluyendo aquellos que se utilizan “sin aprobación”

La evaluación de farmacovigilancia pediátrica puede estar bastante limitada antes de la aprobación, debido a dificultades y deficiencias en los ensayos clínicos previos a la autorización de medicamentos para uso pediátrico. Los tamaños muestrales de los ensayos fase I y fase II son usualmente pequeños e, incluso en ensayos en fase III, el tamaño de la muestra casi siempre se basa en objetivos de eficacia. Por tanto, el tamaño de la muestra limita la capacidad para observar reacciones menos comunes. Los sucesos adversos graves son bastante raros, y en general no son observados en un programa de ensayo clínico pediátrico, en especial si existe un periodo prolongado de latencia antes de su debut clínico o un desencadenante como cambios en el crecimiento y desarrollo. Las RAM en niños no se pueden predecir basándose en aquellas observadas en adultos. Debido a estas limitaciones, debería ser admitida cualquier oportunidad para incrementar la información disponible de seguimiento de RAM, y para organizar y comunicar esta información a la comunidad médica y al público.

Motivos adicionales para realizar un seguimiento de seguridad del medicamento post-comercialización en niños incluyen lo siguiente:

- El uso de medicamentos fuera de las indicaciones autorizadas y no aprobados oficialmente es muy frecuente en niños (ya mencionado).
- Los niños no pueden expresar quejas y las RAM pueden pasar desapercibidas.
- El seguimiento de control a largo plazo es esencial en una población con largas expectativas de vida, y los medicamentos pueden tener un impacto específico en el desarrollo y maduración del sistema óseo, neuronal, conductual, sexual e inmunológico.
- No es inusual la ingestión accidental en niños pequeños e ingestión suicida en adolescentes.

- La información de seguridad disponible de rutina puede no capturar suficientemente sucesos que surgen en la población pediátrica y solo en circunstancias excepcionales puede extrapolarse información de seguridad para población pediátrica desde la información obtenida en adultos. Esto es debido a que ciertas RAM solo pueden ser observadas en la población pediátrica, con independencia de los efectos sobre el crecimiento y desarrollo. Por tanto, RAM provenientes de ingredientes/excipientes específicos pueden ser expresadas de modo distinto en adultos y en niños. Un buen ejemplo de este tipo de envenenamiento es el síndrome de dificultad respiratoria muy grave observado en bebés expuestos al alcohol bencílico (26).
- En el caso de tratamiento de por vida para enfermedades crónicas, la duración total del tratamiento es más larga si comenzó en la infancia. Esto puede exponer al paciente a un riesgo aumentado de toxicidad a los fármacos y sucesos adversos, por ejemplo, el uso crónico de anfetaminas y metilfenidato para tratar el déficit de atención con hiperactividad (ADHD) ocasiona posibles riesgos de sucesos cardiovasculares, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) y muerte súbita con posterioridad. (27).

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico es utilizado comúnmente como el conservante en preparados farmacéuticos inyectables multidosis. Para este propósito, se utilizan concentraciones de 0,5-2% y la cantidad de alcohol bencílico inyectada es bien tolerada en general. Las concentraciones de 0,9% se utilizan en el cloruro sódico bacteriostático (*USP*) y agua bacteriostática para uso intravenoso (*USP*). Puede ser un componente de agua para la hidratación de medicamentos (28). El alcohol bencílico es muy utilizado como conservante en extractos para pruebas alérgicas cutáneas e intracutáneas y puede producir resultados positivos falsos (29).

El contenido del alcohol bencílico en muchos preparados farmacéuticos inyectables debería valorarse detenidamente. Por desgracia muchos países todavía tienen la visión de que la identidad de los aditivos y excipientes de los medicamentos es un secreto industrial, y esta actitud debe condenarse. La obligación de declarar aditivos y excipientes solo se realiza en algunos países.

Muertes en neonatos han sido asociadas con la administración de 99-234 mg/kg/día de alcohol bencílico en grandes volúmenes de soluciones parenterales o soluciones para infusión endotraqueal. Los efectos tóxicos del alcohol bencílico, que incluyen vasodilatación respiratoria, hipertensión, convulsiones y parálisis, se conocen desde hace años. Sin embargo, se conoce poco sobre los efectos tóxicos o niveles del alcohol bencílico y la acidosis metabólica en neonatos causada por acumulación de metabolito, ácido benzoico, en especial en bebés prematuros enfermos. Su efecto está relacionado principalmente con una carga excesiva del cuerpo en relación al peso corporal, de manera que la cantidad de este metabolito puede sobrepasar la capacidad de desintoxicación del hígado y riñones inmaduros.

La FDA ha recomendado que no deben utilizarse en bebés recién nacidos ni soluciones intramusculares que contengan alcohol bencílico, ni diluciones con este conservante.

3.3 Consideraciones del beneficio-riesgo en niños

En ausencia de ensayos clínicos no pueden establecerse ni la efectividad ni la seguridad de las indicaciones de uso de los medicamentos. Por tanto, es necesario identificar las indicaciones en las que se están utilizando realmente los medicamentos en pediatría, así como las formas de dosificación. Son necesarios estudios de eficacia para determinar los resultados en situaciones clínicas reales, y poder entonces comparar evidencias de daño con efectividad, por grupo de edad.

La valoración real del balance beneficio-riesgo no es una tarea fácil, y es objeto de intensa investigación, pero existe la necesidad, como mínimo, de reunir la información sugerida anteriormente allí donde sea posible.

4. ERRORES DE MEDICACIÓN

En los últimos años se ha prestado mucha atención a los errores médicos. La frase “error médico” es un término paraguas que abarca todos los errores que suceden en el sistema sanitario. Los errores de medicación son probablemente uno de los tipos más comunes de error médico, ya que la medicación es la intervención más frecuente en atención sanitaria. En Estados Unidos, se estima que los errores de medicación causan la muerte de 7.000 pacientes (adultos y niños) por año (30). En los hospitales del Reino Unido, la incidencia y consecuencias de errores de medicación se muestran similares a los notificados por Estados Unidos—con errores de prescripción ocurridos en un 1,5% de estas prescripciones (31). Aunque casi todos los errores (61%) se originan al escribir una orden de medicación, los errores más graves (58%) se originan en la decisión de prescribir.

Varios informes publicados confirman que los errores de medicación no son raros en pediatría; un estudio significativo ha mostrado que los errores de medicación potencialmente dañinos pueden ser tres veces más comunes en la población pediátrica que en la adulta (32). Esto vuelve a indicar que las características epidemiológicas de los errores de medicación pueden diferir entre adultos y niños.

4.1 Riesgo aumentado de errores de medicación en niños

La pediatría plantea una serie especial de riesgos de errores de medicación (33), predominantemente por la necesidad de realizar cálculos de dosificación, basados individualmente en el peso, edad o masa corporal del paciente y su afección. Esto aumenta la probabilidad de errores, en particular errores de dosificación (34). En fármacos potentes, donde solo se requiere una pequeña fracción de una dosis adulta para un niño, es muy fácil cometer 10 veces o más errores de dosificación debido a un error de cálculo o pérdida del punto decimal. Por ejemplo, Selbst et al. (35) notificó un caso de un bebé de diez meses que había recibido una dosis de teofilina intravenosa 10 veces mayor a la indicada debido a un error de cálculo en la dosificación del fármaco. Además, el registro incorrecto del peso de los pacientes y las dificultades que tienen los profesionales sanitarios al realizar cálculos aritméticos pudieron contribuir también a una dosificación incorrecta (35).

Como hemos tratado anteriormente, muchos fármacos utilizados para tratar a niños o no están autorizados (sin aprobación) o están siendo prescritos fuera de los términos de la licencia del producto (prescripción fuera de las indicaciones) (36). Esto representa para los niños un riesgo adicional de errores de medicación, puesto que las dosis deben calcularse de modo individual para cada paciente, a menudo sin información sobre la dosificación adecuada por parte del fabricante farmacéutico.

Además, las formulaciones de dosis para adultos han de ser manipuladas con frecuencia por el personal de enfermería a nivel de planta, o productos apropiados improvisadamente preparados en la farmacia, para satisfacer la necesidad de pequeñas dosis en pacientes pediátricos. Estas manipulaciones pueden implicar, por ejemplo, cortar o machacar comprimidos, o distribuir o mezclar fármacos con agentes como alimentos o bebidas antes de su administración. Estas prácticas están asociadas a un riesgo alto de errores ya que la biodisponibilidad de los fármacos después de dichas manipulaciones es a menudo desconocida e impredecible. Existe con frecuencia falta de información sobre la compatibilidad y estabilidad.

Además, la falta de estandarización ha causado confusión en los padres originando graves errores de medicación. Un ejemplo es el caso de un niño que recibió su dosis normal de 10 mg/ml de suspensión de diazóxido preparada en una farmacia local. En su visita al hospital pediátrico se le administró una solución de 50 mg/ml. Sus padres no leyeron el prospecto y le administraron la misma cantidad de suspensión que era cinco veces mayor a la dosis indicada. Consecuentemente fue necesario hospitalizar al niño (37).

4.2 Incidencia de errores de medicación

Las tablas siguientes contienen información sobre la epidemiología de errores de medicación en niños y la fase de uso de medicamentos en que sucede el error (26).

Tabla 1: Epidemiología de errores de medicación en niños

Autor	Diseño del estudio	Pacientes	SAM por 1000 pacientes-día	SAM por 100 ingresos	Casi error por 1000 pacientes-día ^a	Casi error por 100 ingresos	EM por 1000 pacientes-día ^a	EM. por 100 ingresos
Kaushal, 2001	Estudio prospectivo de historias clínicas	Sala, UCIN UCIP	6,6	2,3	29	10	157	55
Holdsworth, 2003	Estudio prospectivo de historias clínicas	Sala, UCIN	7,5	6	9,3	8	—	—
Proctor, 2003	Estudio prospectivo de historias clínicas pediátricas	Servicio quirúrgico	—	—	—	—	8,3	—
Ross, 2000	Notificación de incidentes	Sala, UCIN, UCIP	—	—	—	—	0,51	0,15
Raju, 1989	Notificación de incidentes	UCIN, UCIP	—	—	—	—	8,8	14,7
Vincer, 1989	Notificación de incidentes	UCIN	—	—	—	—	13,4	—

SAM: sucesos adversos relacionados con el uso de medicamentos, UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal, UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

^a Cuando esta disponible, el índice por cada 1.000 pacientes/día se usa explicando el efecto del tiempo de estancia en el número de errores.

Fuente (38)

Tabla 2: Fase de uso de medicamentos en la que suceden errores

Autor	Servicio	Orden médica (%)	Transcripción (%)	Dispensación Farmacia (%)	Administración Enfermería (%)
Kaushal, 2001	UCIN, UCIP salas	79	11	4	4
Ross, 2000	UCIN, UCIP salas	20	—	20	60
Raju, 1989	UCIP	3	—	30	60
Vincer, 1989	UCIN	16	8	8	27

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal, UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Fuente (38).

5. RESPONSABILIDAD PRIMORDIAL DE LOS PARTICIPES

Cuando un medicamento es comercializado, los profesionales de la salud (médicos, enfermeras, otros trabajadores sanitarios y en parte los padres/cuidadores) tienen la responsabilidad primordial de valorar la seguridad del medicamento. Esto también es aplicable al uso no aprobado, que varía entre el 50 y 90% en la población pediátrica en muchos países, como se ha demostrado a través de estudios hospitalarios. Las agencias reguladoras de medicamentos y los fabricantes de medicamentos tienen que asumir la responsabilidad siempre que reciban información de los profesionales sanitarios. Estos profesionales, si están formados adecuadamente, son quienes están capacitados para observar reacciones y sucesos asociados con un medicamento nuevo en el mercado, cuando es introducido en una población completamente heterogénea de distinta edad, sexo, comorbilidad y polifarmacoterapia. Además, las condiciones ambientales, nutricionales y sociales son moduladores importantes de RAM experimentadas.

Se ha reconocido que el sistema actual de regulación del medicamento en países occidentales tiene serios inconvenientes (39). Siendo la agencia reguladora de medicamentos la responsable del proceso de autorización al comienzo del ciclo de vida del medicamento, existe una necesidad de reforma del sistema para reducir la influencia de conflicto de intereses en la evaluación de sucesos posteriores a la comercialización. Es importante que los fabricantes de fármacos hagan un seguimiento de las reacciones adversas de sus productos una vez estén introducidos en el mercado. La EMEA ha elaborado una guía sobre conducta de farmacovigilancia de medicamentos utilizados por la población pediátrica (19).

Las RAM notificadas de modo espontáneo siguen siendo una de las fuentes más importantes para detectar señales de seguridad u otras cuestiones en el periodo posterior a la autorización. Sin embargo, se espera que la notificación espontánea solo tenga un valor limitado en el seguimiento de seguridad de medicamentos pediátricos, a menos que pueda superarse la notoria infra-notificación entre profesionales sanitarios, incluyendo pediatras. Se ha estimado que son notificados menos del 10% de todas las RAM graves, y el 2-4% de las no graves (40).

Las razones de la infra-notificación en medicina general son (41-43):

- falta de información y concienciación entre la mayoría de participantes en nuestro sistema sanitario actual, probablemente como consecuencia de la no inclusión de la farmacovigilancia como un tema importante en el programa de estudios universitarios (medicina, farmacia, enfermería);

- falta de programas de formación para profesionales sanitarios;
- ausencia en muchos países de sistemas formales de farmacovigilancia y, si existen, son limitados los esfuerzos realizados para informar a los profesionales sanitarios sobre los sistemas establecidos en un determinado país o región.
- problemas con el diagnóstico de RAM.
- problemas con el volumen de trabajo clínico para la mayoría de profesionales sanitarios, en especial en países en vías de desarrollo (ej.: sin tiempo para realizar informes);
- problemas con el procedimiento de notificación (demasiado burocrático);
- problemas relacionados con conflictos potenciales (responsabilidad legal) y miedo a consecuencias punitivas, incluyendo una cobertura desfavorable de los medios de comunicación;
- falta de un sistema de respuestas.

Adicionalmente, existen aún más obstáculos relacionados con la notificación de RAM en pacientes pediátricos (44,45):

- Los niños, en especial niños pequeños, no son capaces de expresar sus sensaciones y problemas.
- Una elevada proporción de medicamentos no están aprobados o son utilizados fuera de las indicaciones autorizadas.
- Muchos tratamientos fitoterapéuticos, ayurvedas, antroposóficos, tradicionales y homeopáticos mal evaluados son populares entre muchos padres, cuidadores e incluso entre profesionales sanitarios porque son percibidos como tratamientos “suaves” y menos tóxicos.
- Uso irracional de los medicamentos, ej.: antibióticos.
- Falta de ensayos clínicos e insuficiente experiencia y habilidades en notificación de RAM y SA.
- Falta desarrollar una lista de medicamentos pediátricos esenciales.
- Falta de formulaciones y dispositivos de administración de medicamentos adecuados para niños.

- No se dispone de una lista pediátrica de valores de laboratorio que de lugar a señales de alerta de laboratorio.
- Existe incompatibilidad de algunos excipientes en las formulaciones de medicamentos y en mezclas mal definidas de medicamentos tradicionales para uso pediátrico, ej.: Dietilenglicol

Dietilenglicol

El dietilenglicol es un disolvente orgánico altamente tóxico cuya ingesta causa insuficiencia renal aguda y muerte. Se han producido informes reiterados de muertes causadas por contaminación accidental de medicamentos con esta sustancia, más comunmente en jarabes para la tos usados principalmente en niños (46).

Un seguimiento sistemático y enfocado a nivel local (si es posible informatizado) de las historias clínicas puede convertirse pronto en otro método importante de detección de señales de seguridad (47). Las ventajas de este enfoque son que:

- Tiene la capacidad de enfocar áreas específicas de importancia para valorar la seguridad de los medicamentos en la vida real, ej.: en la unidad de cuidados intensivos neonatal.
- Las oportunidades de detectar errores de medicación y RAM graves asociados a la dosificación no reconocidos son mucho mayores, esto es importante ya que estos son más frecuentes y en teoría más prevenibles que las reacciones idiosincrásicas.
- La retroalimentación (“*feedback*”) directa a nivel local motiva y educa mucho más a todos los profesionales sanitarios responsables y tiene un efecto directo sobre la calidad del uso de medicamentos y atención al paciente.

Es bien conocido a través diversos estudios farmacoepidemiológicos de pediatría, que el riesgo de RAM aumenta con el tiempo de estancia hospitalaria del paciente; el número de medicamentos que recibe; el alcance de su utilización fuera de las indicaciones autorizadas, y la dinámica de cambios fisiológicos durante la infancia temprana. Además, el seguimiento retrospectivo y prospectivo de las historias clínicas informatizadas, que requiere un papel más o menos pasivo de los profesionales sanitarios, es eficiente en el tiempo comparado con otros sistemas de vigilancia intensiva. Ello probablemente mejorará la notificación espontánea de reacciones

farmacológicas, imprevisibles y no asociadas a la dosificación, y las más comunes, y en parte prevenibles, reacciones asociadas a la dosificación de un medicamento.

En la medida en que se disponga de documentación clínica exhaustiva, pero a la vez sencilla y clara—en las historias clínicas - como la historia médica orientada por problemas -, se puede aplicar el mismo enfoque manualmente con protocolos simples en los países menos desarrollados. Tales estudios podrían estar limitados en el tiempo y aportar solo una instantánea como punto de observación del cuidado (enfoque de calidad del uso de medicamentos) pudiendo ser repetidos regularmente. Estos estudios podrían desarrollarse fundamentalmente en colaboración con un centro de farmacovigilancia regional o el departamento de farmacología clínica de una clínica universitaria o de un hospital en un país concreto. Los estudios también pueden realizarse manualmente con unos doscientos pacientes observados de modo retrospectivo o prospectivo, y pueden enfocarse en problemas relacionados con los medicamentos incluyendo RAM y errores de medicación. Cada estudio debería concluir en un informe y combinando la información de los informes de muchos centros regionales se proporcionará una imagen de los problemas de los medicamentos pediátricos en un país específico.

6. GUÍA: MEDIDAS A ADOPTAR

Algunos países desarrollados tienen establecidos sistemas para notificación, recopilación y análisis de información sobre seguridad de medicamentos. Estos sistemas también están evolucionando actualmente en algunos países en vías de desarrollo. Sin embargo, las administraciones sanitarias en países en vías de desarrollo no pueden depender únicamente de la información generada en países occidentales para predecir RAM y evaluar la seguridad de los medicamentos en su propia población pediátrica, pues:

- Los niños en países en vías de desarrollo pertenecen a distintos grupos étnicos y por tanto tienen una composición genética distinta a la de niños en países desarrollados. Esto puede significar diferencias en el metabolismo de los medicamentos y variabilidad en la frecuencia y gravedad de RAM.
- Los niños en países en vías de desarrollo tienen comorbilidades distintas y padecen un espectro distinto de enfermedades. La malnutrición es endémica y las infecciones parasitarias y enfermedades infecciosas son responsables del importante índice de morbilidad y mortalidad.
- Es necesario considerar los medicamentos específicos de un país teniendo en cuenta las circunstancias y la serie de pasos desde la prescripción hasta que el paciente recibe la medicación.
- Una gran proporción de la población, especialmente en países en vías de desarrollo, utiliza de forma concomitante medicamentos tradicionales y remedios caseros para tratar la enfermedad. Estas medicinas se utilizan con frecuencia para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, alergias y asma bronquial, enfermedades de alta prevalencia en los niños. Es posible que estas medicinas puedan tener interacciones inadvertidas hasta el momento.
- En el pasado, los nuevos medicamentos se introducían en países en desarrollo años después de ser lanzados en países desarrollados. Por tanto, la información generada después de su comercialización en países desarrollados estaba disponible para reguladores, profesionales médicos y consumidores en países en vías de desarrollo, antes de que los nuevos medicamentos fueran introducidos en sus mercados locales. En la presente era de la globalización, los medicamentos nuevos a veces se lanzan casi al mismo tiempo en países desarrollados y en vías de desarrollo. Por tanto, incluso la información preliminar posterior a la comercialización de países desarrollados puede no

estar disponible cuando un medicamento es introducido en países en vías de desarrollo.

- En lo que respecta a la frecuencia y gravedad de RAM la situación varía entre países, no solo por factores como el espectro de enfermedades, comorbilidades variables y composición genética diferente, sino también debido a variaciones en la producción de medicamentos, calidad farmacéutica y composición (excipientes) de productos farmacéuticos producidos a nivel local y diferencias en el uso de los medicamentos (indicaciones, dosis, formulación, vía de administración y disponibilidad).

Por tanto, la importancia de generar información específica de un país sobre RAM pediátricas no puede dejar de destacarse. A menos que se disponga de información generada a nivel local, los proveedores sanitarios no le prestan atención alguna. Es comúnmente admitido que la información generada en otro lugar puede no ser relevante debido a las diferentes circunstancias. Por ello no es sorprendente que incluso los reguladores de medicamentos muestren menos interés en actuar sobre la información generada en otro lugar.

6.1 Mejorar la concienciación entre los partícipes

Mejorar la concienciación, entre profesionales sanitarios y todo el sistema sanitario público, en cuestiones de seguridad de medicamentos y en la importancia de la vigilancia postcomercialización en niños, parece ser un primer paso esencial.

Identificación de los partícipes responsables: Necesitan motivación y apoyo firme. Sin embargo, es necesario además ampliar el espectro de estos partícipes.

Los partícipes en vigilancia post-comercialización son:

- médicos, implicados directamente en el tratamiento con medicamentos pediátricos, ej.: médicos generales, pediatras, psiquiatras infantiles, anestesistas, dentistas y estudiantes de medicina;
- farmacéuticos, en particular aquellos que trabajan en hospitales infantiles y son responsables de dispensar los medicamentos.
- enfermeras, por ejemplo: aquellas que trabajan en salas de neonatología, estudiantes de enfermería que trabajan en servicios pediátricos, y en particular enfermeras especializadas en garantía de calidad y gestión del riesgo.
- otros trabajadores sanitarios, en particular los directores de programas de salud pública;

- centros regionales y nacionales de farmacovigilancia en un país, son la institución clave para organizar y realizar estudios locales como parte del trabajo de calidad clínica en el uso racional y seguro de los medicamentos;
- departamentos de farmacología clínica, incluso si no existe unidad de farmacovigilancia;
- los pacientes, padres y cuidadores: pueden ser de mucha ayuda si se les proporcionan cuestionarios especiales junto con los prospectos de información del paciente, para fomentar un registro detallado que actúe como complemento del informe médico;
- agencias gubernamentales que elaboran las leyes, regulaciones, precauciones de seguridad y normas de notificación;
- centros de toxicología e información sobre medicamentos, que pueden jugar un papel importante en detección de señales.

Partícipes adicionales potenciales de vigilancia post-comercialización pueden incluir:

- grupos y organizaciones de autoayuda de pacientes y padres;
- compañías de seguros médicos y economistas sanitarios, que puedan tener un gran interés en la prevención de costosos ingresos hospitalarios relacionados con las RAM;
- centros académicos de docencia hospitalaria que pueden promover métodos y actividades relacionados con farmacovigilancia, farmacoepidemiología y farmacoeconomía en el plan de estudios médicos, enfermería, farmacia y otras profesiones paramédicas;
- sociedades académicas de pediatría, farmacología clínica, farmacia y bioestadística, las cuales pueden contribuir a todas las investigaciones recomendadas de seguridad de medicamentos (ver abajo). También se les puede solicitar la identificación y validación de biomarcadores adecuados, particularmente para estudios de farmacovigilancia y farmacogenética;
- editores de publicaciones científicas;
- administradores sanitarios y autoridades de departamentos sanitarios;
- directores de programas de medios públicos de comunicación;
- políticos;
- sociedad civil y organizaciones no gubernamentales.

6.2 Métodos, enfoques e infraestructura para un sistema eficaz de seguimiento de seguridad del medicamento a nivel nacional

La vigilancia post-comercialización de los medicamentos es especialmente importante en los medicamentos pediátricos nuevos, pues con frecuencia no son probados suficientemente en la fase de desarrollo del medicamento previa a su comercialización (ver con anterioridad).

En el anexo 1 presentamos la variedad de enfoques metodológicos convencionales para seguimiento de seguridad. También están descritos en la Guía del plan de farmacovigilancia ICH E2E (25). Sin embargo, por analogía con la valoración de eficacia y beneficio del tratamiento con medicamentos para enfermedades huérfanas, pueden ser requeridos enfoques menos convencionales y ser aceptables para evaluar la toxicidad potencial de los medicamentos y para identificar RAM cuando se dispone de pocos pacientes para su análisis. La situación de farmacovigilancia se vuelve más compleja cuando se considera la frecuencia del uso de medicamentos fuera de las indicaciones autorizadas en niños, que a menudo está asociado con formulaciones menos estandarizadas de medicamentos elaborados extemporáneamente y un régimen de dosificación menos armonizado. Todas estas circunstancias se añaden a la suma de “*bio-noise*” evitables, que puede interferir en la detección de señales relevantes.

Tres enfoques para el seguimiento de seguridad pediátrica pueden ser dignos de mención en este contexto:

- Un conocimiento detallado de la fisiopatología de la enfermedad, perfil farmacológico y potencial tóxico de un medicamento facilitará la selección de la información clínica y de laboratorio más apropiada para valorar la seguridad y analizar el riesgo-beneficio.
- Estudios farmacodinámicos preclínicos con animales jóvenes pueden también proporcionar indicios importantes para una búsqueda más enfocada de posibles RAM en niños.
- Teniendo en cuenta que los controles concurrentes y grupos comparativos para estudios de enfermedades huérfanas pueden no estar disponibles, registros de enfermedades o exposiciones pueden proporcionar información importante sobre el curso natural de la enfermedad en cuestión. Esta información también puede ser especialmente valiosa para evaluar la seguridad de los medicamentos a largo plazo, y se puede utilizar como base para un estudio caso-control, comparando la exposición a medicamentos en casos identificados por el registro y controles seleccionados de cualquier paciente en el registro con otra enfermedad y tomando distintos medicamentos, o fuera del registro.

Infraestructura

Una infraestructura adecuada incluiría lo siguiente:

- Un coordinador con dedicación exclusiva para asuntos de seguridad de los medicamentos debería estar incorporado o empleado en hospitales infantiles y en departamentos de pediatría de escuelas médicas, como propuso la Sociedad Canadiense de Pediatría, para un programa especial de notificación sobre uso y seguridad de medicamentos en niños.
- Deberían establecerse centros regionales de farmacovigilancia con las funciones siguientes:
 - facilitar acceso y contacto a los profesionales sanitarios;
 - definir prioridades para la notificación espontánea;
 - facilitar información y actividades de apoyo para la notificación de RAM;
 - retroalimentación ("*feedback*") sobre actividades de farmacovigilancia;
 - y, por ultimo, aunque no menos importante, desarrollar un sistema de seguimiento local que utilice las historias clínicas para la detección de RAM graves y errores de medicación (ver lo anterior).
- Es necesario desarrollar un programa nacional de farmacovigilancia (PNF) con una estructura ascendente, prestando atención a las características locales o nacionales en cuanto a cultura, clima, recursos, equipamiento, nutrición, comorbilidad y características genéticas.
- Es esencial un sistema único de notificación de RAM y SA. El procedimiento de notificación debe ser tan simple y claro como sea posible.

6.3 Implantación de métodos y cambios estructurales para el seguimiento eficaz de la seguridad de los medicamentos a nivel nacional

Medidas legales

Las medidas legales aconsejables incluyen:

- prevenir que la responsabilidad sea una preocupación de los médicos que notifican RAM, por ejemplo: mediante el anonimato de sociedades profesionales, consejos médicos o grupos pediátricos locales como círculos de calidad, y desarrollo de un sistema de notificación de errores de medicación libre de culpa y no punitivo.

- crear confianza a través de los centros regionales en cada país;
- introducir el tema de seguridad y desarrollo de medicamentos en el programa de estudios de futuras generaciones de médicos, enfermeras y farmacéuticos;
- dar mayor reconocimiento académico al trabajo de ensayos clínicos y a la investigación en el campo de farmacovigilancia y farmacoepidemiología;
- equilibrio legal entre protección al paciente y protección-patente de la información;

Medidas reguladoras

Las medidas reguladoras que deben adoptarse son las siguientes:

- reforzar la actividad de más ensayos clínicos en niños por la *MAH* a través de incentivos y peticiones (ver legislación de Estados Unidos y Europea - 17, 18);
- aceptación de informes sobre RAM no solo de los médicos, sino también de otros partícipes en el sistema sanitario, como enfermeras y farmacéuticos;
- medidas de farmacovigilancia para un producto en fase de postcomercialización, como sugiere la EMEA, incluyendo:
 - especificación completa sobre seguridad derivada de la fase de desarrollo previa a la comercialización del medicamento;
 - programa de vigilancia activa postcomercialización;
 - informes actualizados periódicos sobre seguridad;
 - plan de gestión del riesgo;
 - evaluaciones estandarizadas de seguridad en ensayos clínicos para facilitar la valoración de SA y RAM poco comunes;
 - la gestión de información debe permitir la recuperación reproducible de los datos y el análisis por indicación y por edad exacta en las cinco subpoblaciones pediátricas y, si es posible, presentar la información basada en la estadística de ventas;
 - Información actualizada sobre cuestiones de eficacia y seguridad pediátrica debe ser incluida y explicada en el resumen de características del producto (RCP) y en el folleto informativo de pacientes/padres.

6.4 Valoración del impacto y auditoría

Todas las actividades de control de seguridad, y experiencias de beneficio frente al riesgo, deben estar sujetas a seguimiento, auditoría y revisión de su impacto sobre la salud pública e individual. Es esencial verificar que el conocimiento obtenido de la seguridad de medicamentos en pediatría es comunicado y utilizado satisfactoriamente por los profesionales de atención sanitaria. Esto es más importante incluso que en medicamentos para adultos, ante la ausencia de ensayos clínicos para guiar a los clínicos. La información fidedigna autorizada debe estar disponible en Internet para contrarrestar cualquier información engañosa que pueda encontrar su vía a través del mismo canal.

7. MEDIDAS ADOPTADAS POR LA OMS

Concienciación

Métodos para fomentar la concienciación incluyen:

- seminarios y formación para trabajadores sanitarios a través de programas especiales de la OMS;
- publicación de directrices y listados, ej.: listado de medicamentos pediátricos esenciales (*pEML*);
- información sobre la necesidad de iniciativas de farmacovigilancia dirigidas a gobiernos y agencias gubernamentales correspondientes;
- una lista pediátrica de valores de laboratorio que de lugar a una señal de alerta de laboratorio de una posible RAM.

Métodos de control

La OMS debe desarrollar protocolos simples, estandarizados y reconocidos a nivel internacional (OMS) para recopilar información sobre RAM de instituciones, regiones y centros regionales de farmacovigilancia.

Infraestructura

La infraestructura debería incluir lo siguiente:

- sistemas de redes electrónicas;
- sistemas informatizados de notificación y comunicación para uso prospectivo;
- desarrollo de protocolos simples para seguimiento regional y detección de RAM de historias clínicas;
- coordinación central, por ejemplo: el Centro de Colaboración Internacional de Control de Medicamentos (UMC) de la OMS en Uppsala;
- armonización de los programas nacionales de farmacovigilancia (*NPPs*) a través de conferencias periódicas;
- asociación conjunta con el Consorcio Mundial de Farmacología Pediátrica (*GCPP*);
- creación de asociaciones y colaboraciones regionales, como ha sido sugerido por Beggs, Cranswick y Reed (48):
 - América Norte-Sur
 - Europa-África
 - Japón-Norte de Asia
 - Australia-Asia Pacífico.

Gráficos con puntos de interés para vigilancia local

Sería deseable el establecimiento de una red nacional entre estos centros y de afiliación con una agencia gubernamental relevante.

1. Establecimiento de centros nacionales de farmacovigilancia asociados a grandes unidades de atención sanitaria

Sala de admisión/urgencias/clínicas ambulatorias/unidad de cuidados intensivos/salas generales

Historial clínico electrónico

Revisión por el equipo, incluyendo el comisionado para asuntos de seguridad de medicamentos en el hospital, de todos los RAM graves notificados

Apoyo de enfermeras/doctores especializados en calidad y gestión del riesgo

Notificar al centro regional de farmacovigilancia

Debate en una conferencia a nivel local incluyendo al farmacéutico local

Notificar al centro nacional de farmacovigilancia y dar respuesta al personal del centro

2. Establecimiento de centros de farmacovigilancia en centros/hospitales de atención sanitaria menores

Sala de urgencias/clínica ambulatorias/salas generales

historia clínica orientada en el problema

Revisión del historial por el médico y/o farmacéutico local formado en farmacovigilancia

Notificar a la autoridad reguladora local y/o al centro nacional de farmacovigilancia

Respuesta al personal del centro

Referencias

1. *The importance of pharmacovigilance; safety monitoring of medicinal products*. Geneva, World Health Organization, 2002.
2. ICH E 11 Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. Published in the UK in: *EU: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population* (CPMP/ICH/2711/99). London, 2000; and in the US in: US: International Conference on Harmonisation. Guidance on E 11 clinical investigation of medicinal products in pediatric population; Notice. *Federal Register*, 2000, 65:78493-78494.
3. Sondheimer J. Gastroesophageal reflux: update on pathogenesis and diagnosis. *Pediatric Clinics of North America*, 1988, 35:103-116.
4. Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestinal length: a factor essential for gut adaptation. *Gut*, 1991, 32:1321-1323.
5. Heimann G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1980, 18:43-50.
6. Brazier JL, Salle B. Conversion of theophylline to caffeine by the human fetus. *Seminars in Perinatology*, 1981, 5:315-320.
7. Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1976, 19:284-294.
8. Freye E. Development of sensory information processing—the ontogenesis of opioid binding sites in nociceptive afferents and their significance in the clinical setting. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* (Suppl.), 1996, 109:98-101.
9. Olkkola KT, Maunuksela EL, Korpela R, Rosenberg PH. Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1988, 44:128-136.
10. Marshall JD, Kearns GL. Developmental pharmacodynamics of cyclosporine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1999, 66:66-75.
11. Bouayad A, et al. Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn ductus arteriosus in the pig. *Seminars in Perinatology*, 2001, 25:70-75.
12. Kaufman RE. Drug action and therapy in the infant and child. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice*. 3rd ed. Baltimore, MD, Lippincott Williams & Wilkins, 2005:20-31. Review.
13. Reinalter SC, Jeck N, Peters M, Seyberth HW. Pharmacotyping of hypokalaemic salt-losing tubular disorders. *Acta Physiologica Scandinavica*, 2004, 181:513-521.
14. Wong DF, et al. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science*, 1984, 226:1393-1396.
15. Garson A Jr. Medicolegal problems in the management of cardiac arrhythmias in children. *Pediatrics*, 1987, 79:84-88.
16. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2002.
17. Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004.
18. Regulation (EC) No. 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use.

19. *Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population*. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005 - rev.1 EMEA *Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population*. London, European Medicines Agency, 2006.
20. *Commission guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies*. Draft version, January 2007. Available at: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/docs/draft_guideline_pip_2007-02.pdf
21. *The Selection and Use of Essential Medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2007 (Including the 15th Model List of Essential Medicines)*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO Technical Report Series, in press).
22. United Nations Convention on the Rights of the Child. Adopted and opened for signature, ratification and accession by General Assembly resolution 44/25 of 20 November 1989 entry into force 2 September 1990, in accordance with article 49.
23. Kaushal R, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 285:2114-2120.
24. Waller PC, Evans SJ. A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2003, 12:17-29.
25. *ICH Guideline E2E pharmacovigilance planning*. International Conference on Harmonisation, 2004.
26. Gershanik J, et al. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *New England Journal of Medicine*, 1982, 307:1384-1388.
27. Nissen E. ADHD drugs and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:1445-1448.
28. Reynolds P, Wilton N. Inadvertent benzyl alcohol administration in neonates: do we contribute? *Anesthesia and Analgesia*, 1989, 69:855-856.
29. Fisher A.A. Allergic paraben and benzyl alcohol hypersensitivity relationship of the "delayed" and "immediate" varieties. *Contact Dermatitis*, 1975, 1:281-284.
30. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To err is human: building a safer health system*. Washington, DC, Institute of Medicine National Academy Press, 1999.
31. Dean B, et al. Prescribing errors in hospital inpatients—their incidence and clinical significance. *Quality and Safety in Health Care*, 2002, 11:340-344.
32. Kaushal R, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 285:2114-2120.
33. Ghaleb MA, Wong ICK. Medication errors in paediatric patients. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice*, 2006;91:ep20;doi:1136/adc.2005.073379.
34. Wong ICK, et al. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications—a systematic review. *Drug Safety*, 2004, 27:661-670.
35. Selbst SM, et al. Medication errors in a pediatric emergency department. *Pediatric Emergency Care*, 1999, 15:1-4.
36. Conroy S, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *British Medical Journal*, 2000, 320:79-82.
37. Yeung YW, Tuleu CL, Wong ICK. National study of extemporaneous preparations in English paediatric hospital pharmacies. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*, 2004, 6:75-80.

38. Walsh K E, Kaushal R, Chessare J B. How to avoid paediatric medication errors: a user's guide to the literature. *Archives of Disease in Childhood*, 2005, 90:698-702.
39. Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation—beyond an independent drug-safety board. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:194-201.
40. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *British Medical Journal*, 1998, 316:1295-1298.
41. Vallano A, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2005, 60:653-658.
42. Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BH. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1999, 48:623-627.
43. Ball D, Tisocki T. Adverse drug reaction reporting by general medical practitioners and retail pharmacists in Harare--a pilot study. *Central African Journal of Medicine*, 1998, 44:190-195.
44. Kshirsagar NA, Karande S. Adverse drug reaction monitoring in pediatric practice. *Indian Pediatrics*, 1996, 33:993-998.
45. Kshirsagar NA, Karande S. Adverse drug reactions in children in developing countries. *National Medical Journal of India*, 1996, 9:218-221.
46. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*. Geneva, World Health Organization, 2006. No. 5:2.
47. von Euler M, Eliasson E, Ohlen G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2006, 15:179-184.
48. Beggs SA, Cranswick NE, Reed MD. Improving drug use for children in the developing world. *Archives of Disease in Childhood*, 2005, 90:1091-1093.

ANEXO 1 – MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA

Vigilancia pasiva

- Notificación espontánea

Una notificación espontánea es una comunicación no solicitada realizada por profesionales de atención sanitaria o consumidores a una compañía, autoridad reguladora u otra organización (ej.: OMS, un centro regional o un centro de control toxicológico), que describe una o varias reacciones adversas a medicamentos (RAM) en un paciente al que se le administró uno o varios productos médicos, sin que ello derive de un estudio o de un proyecto organizado de recopilación de información (1).

Las notificaciones espontáneas juegan un papel importante en la identificación de señales de seguridad una vez comercializado un medicamento. En muchos casos, las notificaciones espontáneas pueden alertar a una compañía sobre sucesos adversos no comunes, que no fueron detectados en los ensayos clínicos u otros estudios previos a su comercialización. También pueden proporcionar información importante sobre grupos de riesgo, factores de riesgo y características clínicas de RAM graves conocidas. Sin embargo, se debe actuar con cautela al evaluar notificaciones espontáneas, en especial cuando se comparan medicamentos. Con frecuencia, la información que acompaña las notificaciones espontáneas es incompleta, y el índice de casos que son notificados depende de muchos factores incluyendo el tiempo desde la comercialización del medicamento, actividad reguladora relacionada con farmacovigilancia, atención de medios de comunicación y la indicación(es) para uso del medicamento (2-5).

Métodos sistemáticos para evaluación de notificaciones espontáneas

Los métodos sistemáticos para la detección de señales de seguridad en notificaciones espontáneas han comenzado a utilizarse recientemente. Muchas de estas técnicas continúan en desarrollo y su utilidad para identificar señales de seguridad está siendo evaluada. Estos métodos incluyen el cálculo del índice proporcional de notificación, así como el uso de técnicas Bayesianas y otras de detección de señales (6-8). Las técnicas de extracción de datos también se han utilizado para examinar interacciones entre medicamentos (9), pero estas técnicas siempre deben ser utilizadas junto con, y no en lugar de, el análisis de informes de casos individuales. Las técnicas de extracción de datos facilitan la evaluación de notificaciones espontáneas utilizando métodos estadísticos para detectar señales potenciales que merecen una mayor evaluación. Sin embargo, esta herramienta no cuantifica la magnitud del riesgo, y debe tenerse precaución cuando se comparan medicamentos. Además, cuando se utilizan técnicas de extracción de datos debe tenerse en consideración el umbral establecido para detección de señales, porque ello tendrá implicaciones en la sensibilidad y

especificidad del método (un umbral alto está asociado con una especificidad alta y sensibilidad baja). Los factores de confusión que influyen en la notificación de sucesos adversos espontáneos no son eliminados por la extracción de datos. Por tanto, los resultados de la extracción de datos deberían ser interpretados sobre el conocimiento de los puntos débiles del sistema de notificación espontánea y, más específicamente, las grandes diferencias en el índice de notificación de RAM de distintos medicamentos y los muchos sesgos potenciales inherentes en la notificación espontánea. Todas las señales deben ser evaluadas mientras se reconozca la posibilidad de falsos positivos. Además, la ausencia de una señal no significa que no exista un problema.

- Series de casos

Las series de casos notificados pueden proporcionar evidencias de una asociación entre un medicamento y un suceso adverso, pero generalmente son más útiles para generar hipótesis que para verificar una asociación entre la exposición a un medicamento y el resultado. Existen ciertos sucesos adversos diferenciados que son conocidos por estar asociados con más frecuencia al tratamiento con medicamentos, como anafilaxia, anemia aplásica, necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson (10,11). Así, cuando sucesos como estos son notificados de modo espontáneo, los patrocinadores deberían poner más énfasis en estas notificaciones para un seguimiento más detallado y rápido.

Estimular la notificación

Se han utilizado distintos métodos para fomentar y facilitar la notificación por los profesionales sanitarios en situaciones específicas (ej.: en entornos hospitalarios) para nuevos productos o por periodos de tiempo limitados (12). Estos métodos incluyen notificación electrónica de sucesos adversos y estímulo sistemático de notificación de sucesos adversos basado en un método prediseñado. Aunque estos métodos han demostrado aumentar la notificación, no son inmunes a las limitaciones de la vigilancia pasiva, especialmente la notificación selectiva e información incompleta.

Durante la fase temprana de postcomercialización, las compañías pueden proporcionar activamente información de seguridad a los profesionales sanitarios y, al mismo tiempo, fomentar el uso prudente de nuevos productos y la presentación de notificaciones espontáneas cuando es identificado un suceso adverso. Se puede desarrollar un plan antes de lanzar el producto (ej.: a través de visitas personales de representantes de la compañía, por correo directo o faxes). Estimular la notificación de sucesos adversos en la fase temprana posterior a la comercialización puede guiar a las compañías a informar a los profesionales de atención sanitaria sobre nuevas terapias, y proporcionar información de seguridad al comienzo de su utilización por la población en general (ej.: Fase de Vigilancia Temprana Postcomercialización, *EPPV* en Japón). Esto debe ser considerado como una forma de notificación espontánea de

sucesos, y por tanto la información obtenida de la notificación estimulada no puede ser utilizada para la generación de índices de incidencia precisos, aunque los índices de notificación pueden ser estimados.

Vigilancia activa

La vigilancia activa, en contraste con la vigilancia pasiva, busca determinar el número exacto de sucesos adversos por medio de un proceso continuo preorganizado. Un ejemplo de vigilancia activa es el seguimiento de pacientes tratados con un medicamento particular a través de un programa de gestión del riesgo. A los pacientes que usan este medicamento se les puede pedir que completen un cuestionario y permitan un contacto futuro (13). En general, es más viable obtener información exhaustiva de informes individuales sobre sucesos adversos a través de un sistema de vigilancia activa que a través de un sistema de notificación pasiva.

- Sitios centinelas

La vigilancia activa puede lograrse mediante la revisión de historias clínicas o entrevistando pacientes y/o médicos en una muestra de sitios centinelas, asegurando la recopilación de información completa y precisa sobre sucesos adversos notificados en estos lugares. Los sitios seleccionados pueden proporcionar información, tal como datos sobre subgrupos específicos de pacientes, que no estaría disponible en un sistema de notificación espontánea pasiva. Además, la información sobre el uso de un medicamento, así como el abuso, puede centrarse en sitios centinela seleccionados (14). La debilidad principal de sitios centinelas incluye problemas con los sesgos de selección, escaso número de pacientes y aumento de costes. La vigilancia activa en sitios centinelas es más eficaz para aquellos medicamentos utilizados principalmente en entornos institucionales como hospitales, clínicas de reposo y centros de hemodiálisis. Los entornos institucionales pueden utilizar ciertos productos médicos con más frecuencia y pueden proporcionar una infraestructura de notificación. Adicionalmente, en determinados entornos clínicos, la detección automática de valores anormales de laboratorio procedente de informes automatizados de laboratorio puede proporcionar un sistema de vigilancia activa eficaz. El seguimiento intensivo de sitios centinela también puede ser útil en la identificación de riesgos en pacientes que toman medicamentos huérfanos.

- Seguimiento de sucesos producidos por medicamentos

El seguimiento de sucesos producidos por medicamentos es un método de vigilancia activa de farmacovigilancia. Los estudios que utilizan este método están basados en estudios de cohortes, prospectivos y observacionales. Para el seguimiento de sucesos producidos por medicamentos, los pacientes pueden ser identificados desde cualquier fuente de datos de prescripción incluyendo reclamaciones electrónicas o automatizadas de seguros sanitarios. Los datos de prescripción de medicamentos pueden representar el total de la población tratada en un país, o en una región, dependiendo de la fuente. Una prescripción única, o una serie, pueden ser recopiladas a través de un periodo de seguimiento. Después puede enviarse a cada médico

prescriptor o paciente un cuestionario de seguimiento en intervalos concertados para obtener información sobre resultados. En los cuestionarios puede incluirse la solicitud de información demográfica, indicación del tratamiento, duración de la terapia (incluyendo fecha de inicio), dosificación, sucesos clínicos, razones de interrupción y antecedentes clínicos relevantes (12, 15-19). Las limitaciones del seguimiento de sucesos producidos por medicamentos pueden incluir escasos índices de respuesta por médicos y pacientes. Sin embargo, el Programa de Seguimiento Intensivo de Medicamentos de Nueva Zelanda (*IMMP*) ha logrado consistentemente altos índices de respuesta de médicos cercana al 80% e índices de respuesta de pacientes ligeramente superiores. Información más detallada sobre sucesos adversos puede ser recopilada de un mayor número de médicos y/o pacientes. La naturaleza desenfocada de la recopilación de datos significa que señales imprevistas tienen menos probabilidad de perderse. La identificación de señales ha demostrado ser altamente eficaz en el *IMMP*.

La valoración de las relaciones, utilizando las definiciones de causalidad de la OMS (20, 21), proporciona valor añadido a la información, pues permite clasificar los sucesos según la intensidad de la relación. Examinar sucesos con una fuerte relación evita el posible problema de señales o factores de riesgo enmascarados por la presencia de antecedentes. Los sucesos que no tengan una clara relación con el medicamento representan antecedentes de morbilidad en la cohorte. Cuando se compara con reacciones posibles, estos datos son útiles como controles del medicamento y entre medicamentos. Gracias a la disponibilidad de los índices de incidencia, los factores de riesgo pueden ser calculados con precisión.

La información puede ser estratificada para buscar subpoblaciones con riesgo aumentado. Los sucesos dentro de la cohorte pueden ser más investigados utilizando estudios de caso-control anidados. Se puede obtener más valor emprendiendo estudios de colaboración internacional.

La confidencialidad del paciente es tan segura como la notificación espontánea.

Los otros modos de vigilancia activa, descritos abajo, con frecuencia son inherentes al seguimiento de sucesos en medicina, ej.: estudio de cohortes, estudios comparativos, registros de embarazos y estudios de utilización de fármacos.

- Registros

Un registro es una lista de pacientes que presentan la misma característica(s). Esta característica puede ser una enfermedad (registro de enfermedades) o una exposición específica (registro de medicamentos). Ambos tipos de registro, que solo se diferencian en el tipo de información de interés del paciente, pueden recopilar una serie de datos utilizando cuestionarios estandarizados de modo prospectivo. Los

registros de enfermedades, tales como registros de discrasias sanguíneas, reacciones cutáneas graves o malformaciones congénitas, pueden ayudar a reunir información sobre exposición a medicamentos y otros factores asociados a una enfermedad clínica. Un registro de enfermedad puede ser utilizado también como base para un estudio de caso-control, comparando la exposición al medicamento de casos identificados en el registro con controles seleccionados, tanto de pacientes con otra enfermedad en el registro, como con pacientes fuera del registro.

Los registros de exposición (medicamentos) están dirigidos a poblaciones expuestas a los medicamentos de interés (ej.: un registro de pacientes con artritis reumatoide expuestos a terapias biológicas) para determinar si un medicamento tiene un impacto especial en este grupo de pacientes. Algunos registros de exposición (medicamentos) tratan exposiciones a fármacos en poblaciones específicas, como mujeres embarazadas. Se puede realizar un seguimiento de pacientes a lo largo del tiempo e incluirlos en un estudio de cohortes para recopilar información sobre sucesos adversos utilizando cuestionarios estandarizados. Los estudios de cohortes por sí solos pueden medir la incidencia, pero sin un grupo de comparación no pueden proporcionar pruebas de asociación. Sin embargo, pueden ser útiles para amplificar la señal, en particular para resultados poco frecuentes. Este tipo de registro puede ser muy valioso cuando se examina la seguridad de un medicamento huérfano indicado para una enfermedad específica.

Estudios de observación comparativa

Los métodos epidemiológicos tradicionales son un componente clave en la evaluación de sucesos adversos. Existen modelos de estudios de observación útiles en validar señales procedentes de notificaciones espontáneas, series de casos o seguimiento de sucesos producidos por medicamentos. Los modelos más importantes son los estudios transversales, estudios de caso-control y estudios de cohortes (tanto retrospectivos como prospectivos) (12, 15).

- Estudios transversales

Un estudio transversal está constituido por la información recopilada de una población de pacientes en un determinado momento (o durante un intervalo de tiempo especificado) sin tener en cuenta el estado de exposición o enfermedad. Este tipo de estudios es utilizado principalmente para reunir información para sondeos o para análisis ecológicos. La principal desventaja de estos estudios es que la relación temporal entre exposición y resultado no puede ser abordada directamente. Estos estudios se utilizan mejor para examinar la prevalencia de una enfermedad en un punto temporal o para examinar tendencias a lo largo del tiempo, cuando se puede capturar la información de una serie de puntos temporales. Estos estudios también pueden servir para examinar la asociación cruda entre exposición y resultado en los

análisis ecológicos. Los estudios transversales son los más útiles cuando las exposiciones no cambian a lo largo del tiempo.

- Estudio caso-control

El estudio caso-control consiste en la identificación de casos de la enfermedad (o sucesos). A continuación se seleccionan los controles, o pacientes en los que no ha sucedido la enfermedad o suceso de interés, entre la población de origen donde se produjeron los casos. Los controles deben ser seleccionados de tal modo que la prevalencia de exposición entre controles represente la prevalencia de exposición en la población de origen. El estado de exposición de los dos grupos es entonces comparado utilizando el índice *odds ratio*, que consiste en una estimación del riesgo relativo de enfermedad en los dos grupos. Los pacientes pueden ser identificados de una base de datos existente o utilizando información recopilada expresamente para el propósito del estudio. Si se busca información de seguridad para poblaciones especiales, los casos y controles pueden ser estratificados según la población de interés (ej.: ancianos, niños, mujeres embarazadas). Para sucesos adversos poco frecuentes, las amplias bases de datos existentes sobre población constituyen medios útiles y eficaces para proporcionar de forma relativamente rápida la información necesaria sobre exposición a medicamentos y resultados médicos. Los estudios caso-control son particularmente útiles cuando el objetivo es investigar si existe una asociación entre un medicamento (o medicamentos) y un suceso adverso específico poco frecuente, así como identificar factores de riesgo para sucesos adversos. Los factores de riesgo pueden incluir enfermedades, como disfunción renal y hepática, que pueden modificar la relación entre la exposición al medicamento y el suceso adverso. Bajo condiciones específicas, un estudio caso-control puede proporcionar el índice absoluto de incidencia del suceso. Se puede calcular un índice de incidencia si son capturados todos los casos de interés (o una fracción de casos bien definida) en la zona de captación y se conoce la fracción de controles de la población de origen.

- Estudio de cohortes (o de seguimiento)

En un estudio de cohortes, una población en riesgo de enfermedad (o suceso) es seguida a lo largo del tiempo para registrar la ocurrencia de la enfermedad (o suceso). La información sobre el estado de exposición está disponible a través del periodo de seguimiento para cada paciente. A lo largo del periodo de seguimiento un paciente puede estar expuesto a un medicamento en cierto momento, pero también no expuesto en otros momentos. Dado que se conoce la exposición de la población durante el seguimiento se pueden calcular los índices de incidencia. En muchos estudios de cohortes relacionados con la exposición a medicamentos, son seleccionadas cohortes comparativas de interés basadas en el uso de medicamentos y seguidas a lo largo del tiempo. Estos estudios son útiles cuando es necesario

conocer los índices de incidencia de sucesos adversos además de los riesgos relativos. En un estudio de cohortes se pueden investigar también múltiples sucesos adversos utilizando la misma fuente de información. Sin embargo, puede ser difícil reunir un número suficiente de pacientes que estén expuestos al medicamento de interés (como un medicamento huérfano) o estudiar resultados muy poco frecuentes. Como en los estudios caso-control, los pacientes para estudios de cohortes pueden ser identificados en amplias bases de datos informatizadas o en información recopilada específicamente para el estudio concreto. Además, los estudios de cohortes pueden utilizarse para examinar cuestiones de seguridad en poblaciones especiales (ancianos, niños, pacientes con problemas de comorbilidad, mujeres embarazadas) a través de una muestra mayor de estos pacientes o estratificando la cohorte si existe un número suficiente de pacientes.

Existen varias bases de datos informatizadas disponibles para estudios farmacoepidemiológicos (12, 15, 18). Estas incluyen bases de datos que contienen historias clínicas informatizadas o sistemas informatizados de contabilidad/facturación. Las bases de datos que son creadas para sistemas de contabilidad/facturación pueden ser vinculadas con las bases de datos de peticiones farmacéuticas y médicas. Estas series de datos pueden incluir millones de pacientes. Teniendo en cuenta que fueron creadas para fines administrativos o de facturación, puede que no contengan toda la información detallada y precisa necesaria para alguna investigación, como la información de diagnóstico o información de laboratorio validada. Aunque las historias clínicas pueden utilizarse para establecer y validar resultados de pruebas y diagnósticos médicos, deben tenerse presentes las regulaciones sobre privacidad y confidencialidad aplicables a la historia clínica del paciente.

Investigaciones clínicas dirigidas

Cuando se identifican riesgos significativos en los ensayos clínicos antes de la aprobación, pueden ser requeridos estudios clínicos adicionales para evaluar el mecanismo de acción de la reacción adversa. En algunos casos, pueden realizarse estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos para determinar cuando una indicación de dosificación particular puede exponer a los pacientes a un riesgo aumentado de sucesos adversos. Las pruebas genéticas también pueden proporcionar pistas acerca de qué grupos de pacientes pueden estar en un riesgo elevado de reacciones adversas. Además, puede ser requerida la realización de estudios específicos para investigar potenciales interacciones entre medicamentos e interacciones alimentos-medicamento, basados en las propiedades farmacológicas y el uso esperado del medicamento en la práctica general. Estos estudios pueden incluir estudios farmacocinéticos sobre la población y seguimiento sobre concentración de medicamentos en pacientes y voluntarios sanos.

A veces, los riesgos potenciales o beneficios imprevistos en poblaciones especiales pueden ser identificados en los ensayos clínicos previos a la aprobación, pero no pueden ser cuantificados por completo en ese periodo debido al pequeño tamaño de la muestra o a la exclusión de subpoblaciones de pacientes en dichos estudios. Estas poblaciones pueden comprender ancianos, niños, o pacientes con trastornos renales o hepáticos. Los pacientes de estas subpoblaciones pueden metabolizar fármacos de forma diferente a los pacientes normalmente incluidos en los ensayos clínicos. Además los ensayos clínicos pueden utilizarse para determinar y cuantificar la magnitud del riesgo (o beneficio) en dichas poblaciones.

Puede realizarse un ensayo simplificado amplio, fuera del escenario del ensayo clínico formal/tradicional, para dilucidar el perfil beneficio-riesgo de un medicamento y/o cuantificar por completo el riesgo de un suceso adverso crítico pero relativamente poco frecuente. Los pacientes incluidos en un ensayo simplificado amplio son normalmente seleccionados de modo aleatorio para evitar sesgos de selección. Aunque este tipo de ensayo se centrará en el suceso de interés para asegurar un estudio conveniente y práctico. Una limitación de este método es que la medición del resultado puede ser demasiado simplificada y ello puede tener un impacto sobre la calidad y utilidad final de los resultados del ensayo. Los ensayos simplificados amplios también requieren grandes recursos.

Estudios descriptivos

Los estudios descriptivos son un componente importante de la farmacovigilancia, aunque no para la detección o verificación de sucesos adversos asociados con exposiciones a medicamentos. Estos estudios se utilizan fundamentalmente para obtener datos bsales de resultados de sucesos y/o para establecer la prevalencia del uso de medicamentos en poblaciones específicas.

- Historia natural de las enfermedades

La ciencia de la epidemiología está originariamente enfocada en la historia natural de la enfermedad, incluyendo las características de los pacientes enfermos y la distribución de la enfermedad en poblaciones seleccionadas, así como en la estimación de la incidencia y prevalencia de resultados potenciales de interés. Estos resultados de interés incluyen ahora una descripción de patrones del tratamiento de la enfermedad y sucesos adversos. Los estudios que examinan aspectos específicos de sucesos adversos, como el índice de incidencia basal o factores de riesgo para el suceso adverso de interés, pueden ayudar a poner en perspectiva las notificaciones espontáneas (15). Por ejemplo, un estudio epidemiológico se puede conducir utilizando un registro de enfermedades para comprender la frecuencia con la que puede ocurrir el suceso de interés en subgrupos específicos, tales como pacientes con enfermedades concomitantes.

- Estudio de utilización de medicamentos

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) describen como se comercializa, prescribe y utiliza un medicamento en una población, y como estos factores influyen en los resultados, incluyendo resultados clínicos, sociales y económicos (12). Estos estudios proporcionan información sobre poblaciones específicas, como la población anciana, infantil, o pacientes con disfunción hepática o renal, a menudo estratificada por edad, sexo, medicación concomitante y otras características. Los EUM pueden ser usados para determinar si un producto está siendo utilizado en dichas poblaciones. De estos estudios pueden recopilarse datos del denominador para su uso en la determinación de índices de RAM. Los EUM se han utilizado para describir el efecto de acciones reguladoras y atención de medios sobre uso de medicamentos, así como para desarrollar estimaciones sobre la carga económica del coste de los medicamentos. Los EUM pueden utilizarse también para examinar la relación entre la práctica clínica recomendada y la práctica real. Estos estudios pueden ayudar a determinar si un medicamento tiene potencial de abuso examinando, si los pacientes están tomando dosis incrementadas o si existe evidencia de prescripción repetida inadecuada. Limitaciones importantes de estos estudios pueden incluir una falta de datos de resultados clínicos o información sobre la indicación para uso de un producto.

Referencias

1. ICH Guideline E2D; Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting, 3.1.1 Spontaneous reports 2004. International Conference on Harmonisation.
2. Pinkston V, Swain EJ. Management of adverse drug reactions and adverse event data through collection, storage, and retrieval. In: Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA, eds. *Detection of new adverse drug reactions*. 4th ed. London, MacMillan Reference Ltd, 1998:282.
3. Faich GA, U.S. adverse drug reaction surveillance 1989-1994. *Pharmacoepidemiology Drug Safety*, 1996, 393-398.
4. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clinical Therapeutics*, 1998, 20 (Suppl C):C40-C44.
5. Hartmann K, Doser AK, Kuhn M. Postmarketing safety information: How useful are spontaneous reports. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 1999, 8:S65-S71.
6. Waller PC, Arlett PA. Responding to signals. In: Mann RD, Andrews E, eds. *Pharmacovigilance*. Chichester, John Wiley and Sons Ltd, 2002:105-128.
7. DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA Spontaneous Reporting system. *The American Statistician*, 1999, 53:177-190.
8. Bate A, Lindquist M, Edwards IR. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 54:315-321.
9. Van Puijenbroek E, Egberts ACG, Heerdink ER, Leufkens HGM. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: An example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 56:733-738.
10. Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. III: Alerting processes and early warning systems. *British Medical Journal*, 1983, 286:458-460.
11. Edwards IR. The management of adverse drug reactions: from diagnosis to signal. *Thérapie*, 2001, 56:727-733.
12. Strom BL (ed.) *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed. New York, NY, John Wiley and Sons, Ltd, 2002.
13. Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:101-106.
14. Task Force on Risk Management. *Report to the FDA Commissioner. Managing the risks from medical product use: Creating a risk management framework. Part 3. How does FDA conduct postmarketing surveillance and risk assessment*. May 1999.
15. Shakir SAW. PEM in the UK. In: Mann RD, Andrews EB, eds. *Pharmacovigilance*. Chichester, John Wiley and Sons, 2002:333-344.
16. Coulter DM. PEM in New Zealand. In: Mann RD, Andrews EB, eds. *Pharmacovigilance*. Chichester, John Wiley & Sons, 2002:345-362.
17. Coulter DM. The New Zealand intensive medicines monitoring programme in pro-active safety surveillance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2000, 9:273-280.
18. Mackay FJ. Post-marketing studies. The work of the Drug Safety Research Unit. *Drug Safety*, 1998, 19:343-353.
19. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for Pharmacoepidemiology. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 45:419-425.

20. Meyboom RHB, Royer RJ. Causality classification in pharmacovigilance centres in the European Community. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 1992, 1:87-97.
21. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 1994, 10:93-102.

ANEXO 2

Información reciente sobre reacciones adversas en niños a medicamentos comercializados

Medicamentos utilizados para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) está diagnosticándose y tratándose cada vez más en niños. Un medicamento recomendado, metilfenidato, se utiliza cada vez más para tratar este problema. Sus efectos secundarios aumentan linealmente con la dosis, e incluyen inhibición del apetito, insomnio, taquicardia, nerviosismo y cefalea (1); la erupción fija medicamentosa inducida por el metilfenidato es un efecto adverso poco frecuente (2); y una pequeña minoría de niños con TDAH en tratamiento con metilfenidato también tienen un grave riesgo de disminución del crecimiento (3). Además, los datos preliminares indican una bajada significativa de la presión arterial nocturna (PA) durante las horas de sueño y elevaciones mayores de la PA durante las horas en que se permanece despierto (4). Por tanto, los pediatras deben realizar un control riguroso sobre los efectos secundarios relacionados con la dosificación y determinar la dosis mínima efectiva. También deben controlar la frecuencia cardíaca, PA y el crecimiento en niños en tratamiento con metilfenidato.

La pemolina es otro medicamento utilizado para tratar el TDAH. Existen informes de hepatotoxicidad grave atribuible a su uso (anomalías en enzimas hepáticas, ictericia e incluso muerte). Limitaciones en la vigilancia postcomercialización y notificación pública en Estados Unidos, en particular en los años 80, explican en gran parte los retrasos en iniciar una respuesta adecuada a la hepatotoxicidad por pemolina (5).

Medicamentos utilizados para tratar enuresis nocturna

La enuresis nocturna primaria es uno de los problemas más frecuentes en pediatría. Para tratar la enuresis nocturna en niños se utiliza normalmente imipramina o desmopresina. Aunque muy rara vez, se ha notificado que la imipramina haya causado paro cardíaco súbito. Una serie de informes sobre casos han relacionado el uso de desmopresina con hipervolemia hiponatrémica asociada con coma, y convulsiones atribuibles al exceso de agua ingerida antes de tomar el medicamento (6).

Corticoesteroides para el tratamiento del asma

Los corticoesteroides inhalados son ahora el tratamiento de primera línea para el asma persistente infantil. Sus beneficios son claramente mayores a los efectos adversos potenciales y a los riesgos asociados con el asma mal controlado (7). Los diagnósticos de asma están aumentando a nivel mundial y se está tratando a los niños con corticoesteroides inhalados para mantenerles libres de síntomas. Aunque se ha

observado una inhibición del crecimiento durante los primeros años de tratamiento siguiendo la administración de la dosis recomendada con corticoesteroides inhalados (8), los estudios a largo plazo indican un efecto insignificante, si es que existe, en la edad adulta (9). El uso de corticoesteroides inhalados en niños no está asociado con un aumento de la incidencia de catarata subcapsular posterior, tendencia a la aparición de hematomas, cambio de voz o cualquier efecto adverso en la densidad de masa ósea (9). Sin embargo, cuando se efectúa un seguimiento por un periodo de cuatro años a niños con edades comprendidas entre 1 y 15 años, el uso de dosis elevadas de corticoesteroides inhalados (más de 400 mcg/día) ha sido asociado con una reducción significativa en el ritmo de crecimiento (10). Por lo tanto, la dosis de corticoesteroides inhalados debe reducirse a la dosis mínima eficaz y debe controlarse la velocidad de crecimiento (11). Los pediatras deben también asegurarse de que el niño utiliza de modo adecuado los inhaladores con medidor de dosis. Una técnica incorrecta puede conducir a un aumento de inhalación del medicamento y de la disponibilidad sistémica del medicamento, sin lograr el propósito de la terapia inhaladora. En niños asmáticos con problemas alérgicos concomitantes (rinitis alérgica, dermatitis atópica) que requieren múltiples formas de corticosteroides tópicos, el riesgo de dosis altas se agrava. El uso de corticoesteroides inhalados donde la tuberculosis está desenfrenada puede presentar otro riesgo. Un informe de India ha documentado que ocho (1,4%) de 548 pacientes con asma, incluyendo adultos, desarrollaron tuberculosis activa después del uso de corticoesteroides inhalados (12).

Medicamentos antipiréticos y antiinflamatorios

La nimesulida, un inhibidor selectivo de la enzima ciclo-oxigenasa-2, se ha popularizado como un medicamento antipirético y antiinflamatorio habitual en algunos países como India, Italia y Turquía. India ha informado sobre su uso habitual tras una cirugía ambulatoria debido a su eficacia en el alivio del dolor (13). Ensayos clínicos aleatorios controlados efectuados en Turquía (14) y en la India (15) han documentado que su actividad antipirética en niños es mejor que la del paracetamol e ibuprofeno. La mejora en este caso significa que la actividad antipirética es mayor y más rápida. Sin embargo, como para cualquier medicamento, lo importante no es solo su eficacia, sino también su seguridad. Estos pequeños estudios, con solo alrededor de 100 niños cada uno, no pueden detectar los efectos adversos poco frecuentes. Solo la vigilancia postcomercialización y la notificación espontánea pueden detectar estos efectos. La nimesulida también ha sido muy utilizada en niños en Italia, aunque no existen evidencias sólidas en las que basar su uso racional (16). En Italia, un análisis realizado en su base de datos de notificación espontánea de sucesos adversos, ha advertido de que el uso de nimesulida en pacientes de riesgo puede estar asociado con problemas hepáticos y renales (17). Pediatras en la India también han notificado la ocurrencia de hematuria macroscópica, edema periorbital e hipotermia asociada al uso de nimesulida

(18, 19). En respuesta a la preocupación acerca de la hepatotoxicidad, una compañía farmacéutica que fabrica el medicamento en la India ha analizado 4.097 informes de casos recopilados de 430 pediatras que habían prescrito nimesulida (20). Estos análisis revelaron que ningún niño había desarrollado hepatotoxicidad después del uso de nimesulida. Sin embargo, se piensa que la nimesulida se asocia con hepatotoxicidad y, aunque poco frecuente (0,1 por 100.000 pacientes tratados), puede ser grave e imprevisible, manifestándose con un aumento de las aminotransferasas séricas, necrosis hepatocelular y colestasis intrahepática; sin embargo, este tipo e incidencia de reacción hepática grave es comparable con la notificada respecto de otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (21). Un meta-análisis reciente ha concluido que:

- La nimesulida oral es tan segura o peligrosa como otros analgésicos/antipiréticos de uso a corto plazo (menor o igual a 10 días) en niños.
- Es mejor evitar este medicamento en niños que tengan o se sospeche que tengan una enfermedad hepática.
- Actuar con cautela cuando se prescribe nimesulida de forma concomitante con otros medicamentos hepatotóxicos.
- Existe información limitada para obtener conclusiones concretas sobre su seguridad en bebés menores de seis meses (22).

La cuestión de la hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en la infancia no ha sido todavía determinada debido a la falta de suficiente información. Existen informes recientes de RAM significativas al ibuprofeno en niños debido fundamentalmente a su disponibilidad, al ser un preparado que no necesita receta (23, 24). Las reacciones predominantes fueron erupción (urticaria aguda, exantema fijo medicamentoso), efectos secundarios gastrointestinales y respiratorios, e incluso hematemesis.

Cisaprida para el reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico (RGE) es un problema muy común y, en general, se trata de un trastorno autolimitado en los bebés. La cisaprida, un agente procinético, se prescribe habitualmente para el alivio sintomático del RGE en bebés y para reducir la intolerancia alimentaria en prematuros recién nacidos. Sucesos adversos cardíacos (arritmias ventriculares graves, intervalo QTc prolongado, síncope y muerte súbita) han sido notificados en pacientes adultos tratados con cisaprida, en particular con la ingestión concomitante de medicamentos antifúngicos (fuconazol, miconazol) y macrólidos (claritromicina). Un estudio de Estados Unidos ha informado que 15 (30%) de 50 bebés tratados con cisaprida desarrollaron intervalos QTc prolongados a los tres días de comenzar a tomar el medicamento, y en la mayoría el intervalo QTc se

normalizó a los 14 días de tratamiento con cisaprida (25). Este estudio sugería que documentar una prolongación del intervalo QTc, tres días después de comenzar la administración de cisaprida, podría identificar bebés en riesgo de sucesos adversos cardíacos. Este hallazgo exigiría suprimir la cisaprida y así ayudar a reducir la morbilidad cardíaca en bebés hospitalizados tratados con cisaprida. Sin embargo, una Revisión Cochrane ha indicado recientemente que no existen evidencias claras de que la cisaprida reduzca síntomas de RGE (26). Estudios realizados en Australia e India tampoco han encontrado ningún beneficio de la cisaprida en la reducción de la intolerancia alimentaria en prematuros recién nacidos (27, 28).

Medicamentos antiepilépticos

Un estudio reciente en Reino Unido sobre sospechas de RAM mortales ha informado de que los anticonvulsivantes estaban relacionados con el mayor número de notificaciones de víctimas mortales y hepatotoxicidad en particular. El medicamento concreto mencionado con más frecuencia era valproato de sodio (29).

El síndrome de hipersensibilidad a medicamentos antiepilépticos (SHA) es una reacción idiosincrásica poco frecuente que se sabe que ocurre como respuesta a los antiepilépticos aromáticos de primera línea (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) en los tres primeros meses de inicio de la terapia (30, 31). Su incidencia en niños no es conocida, pero se cree que está extremadamente infradiagnosticado (32). Una triada clásica de fiebre, erupción cutánea e implicación de órganos internos, en particular una disfunción hepática, debería servir como diagnóstico presuntivo de SHA, y el antiepiléptico causante deberá ser suspendido inmediatamente. El SHA puede confundirse con facilidad con una variedad de problemas infecciosos y puede ser mortal si no se reconoce rápidamente. Desde que existe un alto índice de sensibilidad cruzada (40% al 80%) entre los antiepilépticos aromáticos, los niños deben recibir en lo sucesivo benzodiazepinas, ácido valproico o topiramato para el futuro control de las convulsiones. Recientemente se ha notificado un caso de SHA en un bebé prematuro recién nacido que desarrolló fiebre, reacciones cutáneas y edema en respuesta a la fenitoína (33). También se ha notificado SHA en un niño tratado con lamotrigina, un antiepiléptico no aromático (34). Además, se ha documentado una reactividad cruzada entre antiepilépticos aromáticos y lamotrigina, realizando un ensayo de toxicidad in vitro con linfocitos en una niña de 11 años que desarrolló SHA después de la administración de fenobarbital (35).

Los nuevos antiepilépticos (lamotrigina, oxcarbazepina y topiramato) están siendo comercializados para uso pediátrico. Existe una falta de estudios sistemáticos farmacoepidemiológicos a nivel mundial sobre investigación de RAM en los nuevos antiepilépticos, haciendo difícil evaluar su incidencia con exactitud (36). Al igual que con los antiguos antiepilépticos, la mayor parte de RAM en los antiepilépticos nuevos

están relacionadas con el sistema nervioso central. Las RAM identificadas incluyen reacciones de hipersensibilidad que comprenden desde erupciones morbiliformes simples hasta fallo multiorgánico; RAM psiquiátricas y deterioro del control de las convulsiones en respuesta a la lamotrigina; hiponatremia y erupción cutánea en respuesta a la oxcarbazepina; y déficits cognitivos, dificultades cognitivas, cálculos renales y pérdida de peso en respuesta al topiramato (37). Se ha comunicado que la vigabatrina, que es eficaz en el control de las convulsiones en niños con esclerosis tuberosa, causa afasia, encefalopatía, disfunciones motoras y aparición tardía de una reducción concéntrica del campo visual.

Enfermedad del suero inducida por reacción al cefaclor

El cefaclor, una cefalosporina de segunda generación, es usado comúnmente para tratar infecciones respiratorias y cutáneas en niños. Recientemente ha sido identificada una RAM única, enfermedad del suero inducida por reacción al cefaclor (RSIC), en la que el niño desarrolla urticaria, artralgia y edema facial cuando recibe un segundo o tercer ciclo de cefaclor. Esto ocurre en el 0,055% de niños y es probable que la propensión a su desarrollo sea heredada genéticamente (maternalmente) (38). Un informe de la India describió un niño de cuatro años que desarrolló RSIC (39). Este niño había recibido múltiples ciclos de cefaclor (automedicación administrada por sus padres). Después de mejorar su situación clínica con antihistamínicos y esteroides, los padres fueron advertidos para garantizar que el niño no fuera tratado nunca más con cefaclor.

Síndrome de sensibilidad múltiple a los antibióticos (SSMA)

El síndrome de sensibilidad múltiple a los antibióticos (SSMA) es una RAM poco frecuente pero bien definida, que se manifiesta como una urticaria o prurito, erupción cutánea, reacción medicamentosa tipo enfermedad del suero, angioedema o anafilaxia, y eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson en respuesta a antibióticos de múltiples clases (penicilina, cefalosporinas, sulfonamidas, macrólidos). Aunque su incidencia en niños es desconocida, se cree que ocurre después del uso repetido de estos antibióticos (40).

Benzodiazepinas

El midazolam, una benzodiazepina, es usado como un sedativo en neonatos y niños con ventilación mecánica. El aclaramiento plasmático del midazolam es deficitario en bebés y niños menores de tres años, quienes por tanto tienen incrementada la susceptibilidad a su toxicidad (41). También debe administrarse con precaución en bebés con muy bajo peso al nacer porque puede causar hipotensión y sucesos adversos neurológicos como hemorragia intraventricular grados III-IV (42, 43). En una unidad de cuidados intensivos neonatal en Nueva Delhi, se notificó hipotensión

moderada en seis (19%) de 32 bebés con muy bajo peso al nacer que recibieron sedación con midazolam durante la ventilación mecánica, pero no hubo ningún incremento de sucesos adversos neurológicos (44). También se ha notificado que el midazolam causa efectos adversos (tiempo retardado para estar totalmente alerta/comportamiento anormal) cuando es retirado el medicamento a niños gravemente enfermos (45).

Se ha notificado que cerca del 3,4% de niños programados para cirugía electiva desarrollan reacciones paradójicas después de la premedicación con midazolam intravenoso. Estas reacciones pueden ocurrir en espacios de tiempo variables después de la administración e incluyen agitación, comportamiento violento, agresión física, actos autolesivos y necesidad de contención (46). Se ha notificado que la ketamina es un medicamento eficaz para el tratamiento de estas reacciones paradójicas. Los mecanismos exactos de estas reacciones y cómo son resueltos por la ketamina no están claros (46).

El midazolam intranasal se utiliza cada vez más como un sedante y ansiolítico antes de procedimientos dolorosos en niños. Recientemente se ha notificado una reacción alérgica aguda en un niño sano de 5 años, después de recibir midazolam por pulverización intranasal para sedación en una clínica dental (47). Poco después de la administración de midazolam, el niño desarrolló urticaria en sus tobillos, progresando rápidamente a las extremidades inferiores, estómago, espalda, brazos, cuello y cara. La piel periorbital también se volvió edematosa. La reacción requirió tratamiento con difenilhidramina en la sala de urgencias.

Medicamentos para infecciones oportunistas y antirretrovirales en pacientes con VIH/SIDA

El timetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) esta siendo normalmente prescrito para el tratamiento a niños infectados con VIH y Neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se sabe que se producen tanto sucesos adversos que limitan el tratamiento como amenazantes para la vida debidos a una posible hipersensibilidad retardada después de 7- 21 días del inicio de TMP-SMZ. (48, 49). Estos incluyen la parada cardiorrespiratoria, convulsiones, necrólisis epidérmica tóxica, hipotensión, dificultad respiratoria, anomalías en la función hepática, uremia, neutropenia, anemia y trastornos gastrointestinales.

Se ha informado que los efectos adversos asociados con medicamentos antirretrovirales ocurren en hasta un 30% de los niños infectados por VIH en tratamiento antirretroviral. En un estudio trece pacientes (30%) tuvieron efectos adversos asociados a los antirretrovirales. Siete pacientes (16%) sufrieron hepatotoxicidad, cinco pacientes (12%) tuvieron niveles altos de amilasa sérica sin síntomas de pancreatitis, cinco pacientes (12%) tuvieron anemia inducida por

zidovudina (AZT), cuatro pacientes (9%) sufrieron erupciones inducidas por nevirapina (NNRTI), un paciente (2%) tuvo dolor abdominal inducido por didanosina (ddI), un paciente (2%) sufrió un angioedema inducido por estavudina (d4T) y un paciente (2%) desarrolló una esteatosis hepática. La hepatotoxicidad, especialmente en altas cargas virales, es el efecto adverso más comúnmente observado, seguido por un aumento de la amilasa sérica (50). La mayor parte de los efectos adversos son reversibles modificando la dosificación o suprimiendo el medicamento culpable.

Se ha informado que la combinación de lamivudina-zidovudina, para la prevención de la transmisión de VIH de madre a hijo, deriva en neutropenia y anemia en los bebés, que en ocasiones es suficientemente grave como para requerir una transfusión sanguínea o incluso la suspensión prematura del tratamiento (51). Se ha informado también que ocurre granulocitopenia reversible en todos los bebés entre 1,5 y 3 meses que han recibido profilaxis antirretroviral a corto plazo con nevirapina, sola o combinada con zidovudina para prevenir la transmisión de madre a hijo (52).

Nuevas reacciones adversas a medicamentos en neonatos

Con la mejora del cuidado neonatal, ahora muchos recién nacidos prematuros sobreviven normalmente. Esto ha producido un incremento de la incidencia de la retinopatía del prematuro (RPP), que necesita una rápida intervención especializada para limitar la discapacidad visual. Recientemente se informó de que un recién nacido prematuro desarrolló una insuficiencia renal después de ser sometido a una prueba de midriasis aplicando varias veces gotas de fenilefrina. La concentración en sangre de fenilefrina fue suficientemente elevada para contraer los vasos renales, induciendo al final una insuficiencia renal (53).

Las gotas nasales de imidazol son muy utilizadas como descongestionante nasal. Formulaciones especiales con una concentración reducida del fármaco están disponibles para niños, y la mayor parte de preparados pueden conseguirse sin receta. Se han notificado recientemente tres casos de neonatos que desarrollaron apnea y coma, necesitando dos de ellos ventilación asistida a corto plazo (54). Después de la exclusión de las causas infecciosas y metabólicas de estos episodios, permanecía al menos una relación temporal con el tratamiento con gotas nasales de oximetazolina y xilometazolina en los tres niños. Casos similares habían sido notificados con anterioridad (55, 56). Se ha especulado que estos compuestos pueden cruzar con facilidad la barrera hematoencefálica en neonatos y causar efectos hipotensores y sedantes a través de su unión a un grupo específico de receptores localizados en la médula ventrolateral rostral, a los cuales también pertenece la clonidina (54,57).

Otra RAM recientemente notificada en neonatos consiste en que esta documentado que el uso de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (paroxitina, fluoxetina, sertralina y citalopram) en mujeres embarazadas tratadas por depresión causa convulsiones neonatales y síndrome de abstinencia neonatal (58).

Sin embargo, en la bibliografía, las RAM más intensamente discutidas en neonatología siguen siendo aquellas que puedan estar causalmente relacionadas con inhibidores de síntesis de prostaglandinas o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Cuando fue introducido en los años 70 el tratamiento con indometacina para cierre del ductus en bebés prematuros con ductus arterioso persistente sintomático (DAP), el entusiasmo inicial respecto al “cierre farmacológico” del ductus arterioso pronto derivó en desilusión. Se pensó que muchos problemas graves de salud en bebés muy prematuros recién nacidos, como enterocolitis necrosante (ECN), retinopatía del bebé prematuro, hemorragia intraventricular, e insuficiencia renal irreversible, estaban asociados al tratamiento con indometacina (59). Hoy en día sabemos que el tratamiento con indometacina, como con todos los inhibidores potentes de la síntesis de prostaglandinas, pueden estar asociados con una mayor reducción del flujo sanguíneo al cerebro, intestino y riñones en enfermedades con un volumen circulatorio efectivo limitado (60, 61). Sin embargo, estos problemas son evitables si los bebés tienen un balance de líquidos adecuado (62, 63). Además, el efecto vasoconstrictor transitorio de la indometacina en el sistema cerebrovascular puede tener incluso un efecto protector en el cerebro (64). La alternativa a la indometacina, el ibuprofeno, se pensó inicialmente que tenía menos efectos adversos que la indometacina (65). Sin embargo, más tarde se descubrió que este tratamiento estaba asociado con un aumento del riesgo de enfermedad pulmonar crónica, hipertensión pulmonar (66) y kernicterus (67). El ibuprofeno interfiere con la bilirrubina-albúmina y aumenta la bilirrubina libre en el plasma del recién nacido. Además de estos temas de seguridad, el ibuprofeno ha mostrado inducir efectos cualitativos negativos sobre la función renal similares a aquellos inducidos por cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) (68). Son necesarios más estudios comparativos bien controlados de equiparación con un particular énfasis en los aspectos de seguridad a corto y largo plazo, para dar respuesta a una de las cuestiones farmacoterapéuticas más urgentes en neonatología, en concreto, si el ibuprofeno es realmente superior a la indometacina. Hasta el momento la indometacina continúa siendo el medicamento de elección (66).

Referencias

1. Klein-Schwartz W. Abuse and toxicity of methylphenidate. *Current Opinion in Pediatrics*, 2002, 14:219-223. Review.
2. Cohen HA, et al. Fixed drug eruption of the scrotum due to methylphenidate. *Annals of pharmacotherapy*, 1992, 26:1378-1379.
3. Holtkamp K, et al. Methylphenidate-related growth impairment. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2002, 12:55-61.
4. Stowe CD, et al. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in male children receiving stimulant therapy. *Annals of Pharmacotherapy*, 2002, 36:1142-1149.
5. Safer DJ, Zito JM, Gardner JE. Pemoline hepatotoxicity and postmarketing surveillance. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001, 40:622-629.
6. Muller D, Roehr CC, Eggert P. Comparative tolerability of drug treatment for nocturnal enuresis in children. *Drug Safety*, 2004, 27:717-727.
7. Allen DB. Inhaled corticosteroid therapy for asthma in preschool children: growth issues. *Pediatrics*, 2002, 109(2 Suppl):373-380. Review.
8. Saha MT, Laippala P, Lenko HL. Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids. *Acta Paediatrica*, 1997, 86:138-142.
9. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343:1064-1069.
10. McCowan C, et al. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *British Medical Journal*, 1998, 316:668-672.
11. Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. *Advances in Pediatrics*, 2006, 53:101-110. Review.
12. Shaikh WA. Pulmonary tuberculosis in patients treated with inhaled beclomethasone. *Allergy*, 1992, 47:327-330.
13. Harish J, et al. Efficacy of nimesulide in pain relief after day care surgery. *Indian Pediatrics*, 2002, 39:178-182.
14. Ulukol B, Koksall Y, Cin S. Assessment of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen and nimesulide in children with upper respiratory tract infections. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1999, 55:615-618.
15. Kapoor SK, et al. Comparison of antipyretic effect of nimesulide and paracetamol in children attending a secondary level hospital. *Indian Pediatrics*, 2002, 39:473-477.
16. Addis A, Bonati M. Use of nimesulide in children. *Lancet*, 1999, 354:1034.
17. Conforti A, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Safety*, 2001, 24:1081-1090.
18. Anandakesavan TM. Nimesulide toxicity. *Indian Pediatrics*, 1999, 36:324.
19. Sharma S. Hypothermia with nimesulide. *Indian Pediatrics*, 2001, 38:799-800.

20. Srishyla MV, Sireesha K, Bhaduri J, Kumaresan S. A countrywide post-marketing surveillance of nimesulide suspension. *Indian Pediatrics*, 2002, 39:310-311.
21. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Safety*, 2002, 25:633-648.
22. Gupta P, Sachdev HP. Safety of oral use of nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatrics*, 2003, 40:518-531.
23. Diaz Jara M, et al. Allergic reactions due to ibuprofen in children. *Pediatric Dermatology*, 2001, 18:66-67.
24. Titchen T, Cranswick N, Beggs S. Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2005, 59:718-723.
25. Chhina S, et al. QTc interval in infants receiving cisapride. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 2002, 22:144-148.
26. Augood C, Gilbert R, Logan S, MacLennan S. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002;(3):CD002300. Review. Update in: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003;(4):CD002300.
27. Reddy PS, et al. A double-blind placebo-controlled study on prophylactic use of cisapride on feed intolerance and gastric emptying in preterm neonates. *Indian Pediatrics*, 2000, 37:837-844.
28. Barnett CP, et al. Effect of cisapride on gastric emptying in premature infants with feed intolerance. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2001, 37:559-563.
29. Carkson A, Choonara I. Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK. *Archives of Disease in Childhood*, 2002, 87:462-466.
30. Wilson JT, et al. High incidence of concentration dependent skin reaction in children treated with phenytoin. *British Medical Journal*, 1978, 1:1583-1586.
31. Bessmertny O, Hatton RC, Gonzalez-Peralta RP. Antiepileptic hypersensitivity syndrome in children. *Annals of Pharmacotherapy*, 2001, 35:533-538.
32. Gogtay NJ, Bavdekar SB, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2005, 4:571-581. Review.
33. Yigit S, Korkmaz A, Sekerel B. Drug-induced hypersensitivity syndrome in a premature infant. *Pediatric Dermatology*, 2005, 22:71-74.
34. Brown TS, Appel JE, Kasteler JS, Callen JP. Hypersensitivity reaction in a child due to lamotrigine. *Pediatric Dermatology*, 1999, 6:46-49.
35. Bavdekar SB, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: lymphocyte toxicity assay for the confirmation of diagnosis and risk assessment. *Annals of Pharmacotherapy*, 2004, 38:1648-1650.
36. Wong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Safety*, 2000, 23:35-56. Review.
37. Lhatoo SD, Wong IC, Sander JW. Prognostic factors affecting long-term retention of topiramate in patients with chronic epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41:338-341.

38. Kearns GL, et al. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *Journal of Pediatrics*, 1994, 125:805-811.
39. Sanklecha MU. Cefaclor induced serum sickness like reaction. *Indian Journal of Pediatrics*, 2002, 69:921.
40. Park J, Matsui D, Rieder MJ. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 7:38-41.
41. Hughes J, et al. Steady-state plasma concentrations of midazolam in critically ill infants and children. *Annals of Pharmacotherapy*, 1996, 30:27-30.
42. Jacqz-Aigrain E, et al. Pharmacokinetics of midazolam during continuous infusion in critically ill neonates. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1992, 42:329-332.
43. Anand KJ, et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 1999, 153:331-338.
44. Kulkarni A. Midazolam sedation in mechanically ventilated newborns. *Indian Pediatrics*, 2002, 39:31.
45. Hughes J, et al. A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatrica*, 1994, 83:1194-1199.
46. Golparvar M, Saghaei M, Sajedi P, Razavi SS. Paradoxical reaction following intravenous midazolam premedication in pediatric patients - a randomized placebo controlled trial of ketamine for rapid tranquilization. *Paediatric Anaesthesia*, 2004, 14:924-930.
47. McIlwain M, Primosch R, Bimstein E. Allergic reaction to intranasal midazolam HCl: a case report. *Pediatric Dentistry*, 2004, 26:359-361.
48. Chanock SJ, Luginbuhl LM, McIntosh K, Lipshultz SE. Life-threatening reaction to trimethoprim/sulfamethoxazole in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 1994, 93:519-521.
49. Hughes WT, LaFon SW, Scott JD, Masur H. Adverse events associated with trimethoprim-sulfamethoxazole and atovaquone during the treatment of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*, 1995, 171:1295-1301.
50. Shah I. Adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2006, 52:244-248.
51. Mandelbrot L, et al. Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) 075 Study Group. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 285:2083-2093.
52. Taha TE, et al. Haematological changes in African children who received short-term prophylaxis with nevirapine and zidovudine at birth. *Annals of Tropical Paediatrics*, 2004, 24:301-309.
53. Shinomiya K, et al. Renal failure caused by eyedrops containing phenylephrine in a case of retinopathy of prematurity. *Journal of Medical Investigation*, 2003, 50:203-206.
54. Meyburg J, Kölker S, Hoffmann GF, Zilow E. Coma in neonates following nasal decongestant drops? *Deutsches Arzteblatt*, 2006, 103:A 3411-3413 (the English version in PDF can be found at: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=53884>).

55. Dunn C, Gauthier M, Gaudreault P. Coma in a neonate following single intranasal dose of xylometazoline. *European Journal of Pediatrics*, 1993, 152(6):541.
56. Berlin RJ, et al. Ophthalmic drops causing coma in an infant. *Journal of Pediatrics*, 2001, 138:441-443.
57. Yamazato M, et al. Hypotensive and sedative effects of clonidine injected into the rostral ventrolateral medulla of conscious rats. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2001, 281:R1868-1876.
58. Sanz EJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet*, 2005, 365:482-487.
59. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Seminars in Neonatology*, 2001, 6:63-73.
9960. Seyberth HW, et al. Evaluation of adverse renal reactions to prolonged indomethacin therapy in preterm infants with persistent ductus arteriosus. *Pediatric Pharmacology* (New York), 1983, 3:259-266.
61. Leonhardt A, Seyberth HW. Do we need another NSAID instead of indomethacin for treatment of ductus arteriosus in preterm infants? *Acta Paediatrica*, 2003, 92:996-999.
62. Leitis JU, et al. Effect of a modified fluid therapy on renal function during indomethacin therapy for persistent ductus arteriosus. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 1987, 76:789-794.
63. Leonhardt A, Strehl R, Barth H, Seyberth HW. High efficacy and minor renal effects of indomethacin treatment during individualized fluid intake in premature infants with patent ductus arteriosus. *Acta Paediatrica*, 2004, 93:233-240.
64. Miller SP, et al. Prolonged indomethacin exposure is associated with decreased white matter injury detected with magnetic resonance imaging in premature newborns at 24 to 28 weeks' gestation at birth. *Pediatrics*, 2006, 117:1626-1631.
65. Van Overmeire B, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343:674-681.
66. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005 Oct 19;(4):CD003481. Review.
67. Ahlfors CE, Wennberg RP. Bilirubin-albumin binding and neonatal jaundice. *Seminars in Perinatology*, 2004, 28:334-339. Review.
68. Allegaert K, et al. The impact of ibuprofen on renal clearance in preterm infants is independent of the gestational age. *Pediatric Nephrology*, 2005, 20:740-743.

PROMOVER LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS PARA NIÑOS

Las cuestiones de farmacovigilancia y seguridad de los medicamentos en niños son relevantes para todos los que tienen interés y preocupación por la salud de los niños. El propósito de esta guía es **I)** exponer la importancia de mejorar el seguimiento de seguridad de los medicamentos para niños, **II)** describir posibles vías para lograrlo y **III)** proporcionar un marco de programas nacionales de farmacovigilancia para hacerlos más sensibles y abiertos a reacciones adversas de medicamentos en los niños.