

Reacciones adversas por antimicrobianos en niños de Cuba

Children Antimicrobial Undesirable Reactions in Cuba

Dr. Juan Antonio Furones Mourelle^I, Dra. María Aida Cruz Barrios^I, Dr. Ángel Francisco López Aguilera^{II}, Lic. Dayana Martínez Núñez^{III}, Dra. Ismary Alfonso Orta^{IV}

^I Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

^{II} Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

^{III} Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

^{IV} Centro Estatal de Control de la Calidad de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: las peculiaridades de las reacciones adversas por medicamentos antimicrobianos en niños se desconocen en Cuba.

Objetivo: caracterizar reacciones adversas medicamentosas por antimicrobianos en niños reportadas al Sistema de Farmacovigilancia cubano.

Métodos: se realizó investigación descriptiva y transversal. El universo, constituido por 9402 reacciones adversas medicamentosas por antimicrobianos en pacientes < 18 años, registradas en la base de datos de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia desde el año 2003 al 2012. Se excluyeron los antivirales, antimicóticos y antiparasitarios. Las variables fueron características demográficas, reacciones adversas medicamentosas, sistema de órgano, antimicrobiano, grupo farmacológico, imputabilidad, gravedad, frecuencia, notificador y nivel de atención de salud. Las medidas de resumen fueron frecuencias absolutas y relativas.

Resultados: el 2012 (23,0 %), fue el año de mayor reporte. Las niñas (52,4 %), la edad de 2 a 11 años (45,8 %) y la piel blanca (77,3 %) fueron más frecuentes. Las reacciones adversas medicamentosas predominantes fueron erupción cutánea (47,5 %), las moderadas (55,15 %), probables (83,3 %) y las frecuentes (71,9 %), producidas más por penicilinas (54,29 %) y cefalosporinas (19,04 %), amoxicilina (18,8 %) y penicilina procaínica (16,7 %). Reportaron más los médicos (74,8 %), desde atención primaria de salud (79,5 %).

Conclusiones: las reacciones adversas medicamentosas por antimicrobianos en niños, constituyeron una proporción importante de todos los efectos indeseables por medicamentos reportado al sistema de Farmacovigilancia cubano del 2003 al 2012. Las características de las reacciones adversas medicamentosas por antimicrobianos son similares a las producidas por otros fármacos en niños en Cuba.

Palabras clave: farmacovigilancia, reacciones adversas medicamentosas, antimicrobianos, niños, farmacoepidemiología.

ABSTRACT

Introduction: the peculiarities of antimicrobial drugs for adverse reactions in children are unknown in Cuba.

Objective: to characterize antimicrobial adverse drug reactions in children reported to Pharmacovigilance Cuban system.

Methods: descriptive and transversal study was conducted. The universe consists of 9402 by antimicrobial drug adverse reactions in patients <18 years, registered in the database of the National Coordinating Pharmacovigilance Unit from 2003 to 2012. antiviral, antifungal and antiparasitic were excluded. The variables were demographic characteristics, adverse drug reactions, organ system, antimicrobial, drug class, accountability, severity, frequency, level notifier and health care. The summary measures were absolute and relative frequencies.

Results: 2012 (23.0%) was the major reporting year. Girls (52.4%), the age of 2-11 years (45.8%) and white skin (77.3%) were more frequent. The predominant adverse drug reactions were cutaneous (47.5%) rash, moderate (55.15%), probable (83.3%) and frequent (71.9%) produced more penicillin (54.29%) and cephalosporins (19.04%), amoxicillin (18.8%) and procaine penicillin (16.7%). They reported more physicians (74.8%), from primary health care (79.5%).

Conclusions: Antimicrobial adverse drug reactions in children, constituted a significant proportion of all adverse effects reported drug Pharmacovigilance Cuban system from 2003 to 2012. The characteristics of adverse drug reactions antimicrobials are similar to those produced by other drugs children in Cuba.

Keywords: Pharmacovigilance, adverse drug reactions, antimicrobials, children, Pharmacoepidemiology.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas son un problema terapéutico y están entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo; constituyen las mayores exterminadoras de niños y adultos jóvenes.^{1,2}

Los antimicrobianos son uno de los fármacos más prescritos, pero no siempre se usan de forma racional. Esto puede originar efectos adversos, muchos de ellos evitables.³

La reacción adversa medicamentosa (RAM) es la respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, que se produce a las dosis habituales usadas en seres humanos,

para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad o para modificar cualquier función fisiológica.⁴

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define Farmacovigilancia como "la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos".⁵ Permite establecer el patrón epidemiológico de las RAM conocidas y detectar las no descritas en los estudios precomercialización.⁵

Los niños constituyen una de las poblaciones de alto riesgo para presentar RAM. Ello se atribuye a varios factores como alteración de la respuesta farmacológica por modificaciones de los procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos de los medicamentos, vinculados con las diferentes etapas de crecimiento del niño, ausencia de formulaciones farmacéuticas apropiadas, así como escasa evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos, por excluirlos de los ensayos clínicos precomercialización, hecho que los cataloga como "huérfanos terapéuticos". Muchos de los medicamentos que se utilizan en niños se basan en la información terapéutica de los adultos.⁶

En América Latina se ha identificado a los antimicrobianos como uno de los grupos farmacológicos que más se prescribe de forma inadecuada, con una proporción importante de RAM en la población infantil.⁷⁻¹⁰ No obstante, los estudios que abordan las RAM por antimicrobianos en niños son insuficientes para realizar una valoración pertinente del balance beneficio-riesgo de este tipo de fármaco.

Cuba es miembro del sistema de Farmacovigilancia internacional de la OMS y ocupó el noveno lugar a nivel mundial en el año 2011, por alta tasa de reportes por millón de habitantes.¹¹ Los antimicrobianos se encuentran entre los tres grupos farmacológicos con más notificaciones en toda la población.¹² Algunos estudios describen las RAM en niños, pero su valor es limitado por su alcance geográfico y temporal.^{13,14} No se dispone de información que permita identificar las principales características de las RAM por antimicrobianos en niños, desde la creación de la base de datos FarmaVigiC del sistema de Farmacovigilancia en Cuba.

El objetivo de esta investigación fue caracterizar las reacciones adversas por antimicrobianos en niños, reportadas al sistema de Farmacovigilancia de Cuba desde el año 2003 al 2012, y de esta manera enriquecer el perfil de seguridad de los antimicrobianos en niños, en el contexto del sistema sanitario de Cuba.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de una serie de casos en Farmacovigilancia.

La muestra quedó constituida por 9 402 notificaciones de reacciones adversas por antimicrobianos en pacientes de < 18 años de edad, registradas en la base de datos del sistema de Farmacovigilancia de Cuba del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2012. No se incluyeron las RAM por antivirales y los antimicóticos.

Las variables fueron: características demográficas, RAM, sistema de órgano afectado, antimicrobiano, grupo farmacológico, imputabilidad, gravedad, frecuencia, notificador y nivel de atención de salud.

La información se obtuvo de la Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia. La confiabilidad de la FarmaVigiC se sustenta en la calidad de la notificación, con tres filtros de revisión, realizados por farmacoepidemiólogos y expertos en la actividad, a nivel municipal, provincial y nacional, según los procedimientos normalizados de trabajo.¹⁵

Se trabajó con la reacción principal de la notificación, que define la gravedad de la misma. No se modificaron las clasificaciones y juicios de valor de los diferentes campos presentes en la base de datos.

Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva para análisis de la información. Las medidas de resumen fueron frecuencia relativa y absoluta. El intervalo de confianza al 95 % (IC-95 %) se empleó como medida de precisión. Los datos se procesaron por el software SPSS versión 21.

Se solicitó autorización a la UCNFv para utilizar los datos en esta investigación. Los datos personales de los pacientes son confidenciales y sólo se utilizaron con fines científicos.

RESULTADOS

En el 2012 se notificaron 2164 RAM, para un 23 % (IC-95 %: 22,16 - 23,87), fue el año de mayor cantidad de reportes de efectos indeseables, mientras que el 2007 fue el de menos reportes, con 492 (5,2 %, IC-95 %: 4,77 - 5,68) (tabla 1).

Tabla 1. Notificación de reacciones adversas medicamentosas por antimicrobianos en niños según año de reporte al sistema cubano de Farmacovigilancia del 2003 -2012

| Año | No. | % (IC-95 %) |
|-------|------|---------------------|
| 2003 | 1187 | 12,6 (11,94- 13,30) |
| 2004 | 717 | 7,6 (7,08- 8,16) |
| 2005 | 723 | 7,7 (7,14- 8,23) |
| 2006 | 679 | 7,2 (6,69- 7,75) |
| 2007 | 492 | 5,2 (4,77- 5,68) |
| 2008 | 535 | 5,7 (5,21- 6,16) |
| 2009 | 633 | 6,8 (6,22- 7,24) |
| 2010 | 711 | 7,6 (7,02- 8,10) |
| 2011 | 1561 | 16,6 (15,84-17,36) |
| 2012 | 2164 | 23,0 (22,16- 23,87) |
| Total | 9402 | 100,0 |

Fuente: Base de datos FarmaVigiC de unidad coordinadora nacional de Farmacovigilancia.

Las notificaciones de RAM por antimicrobianos predominaron en los niños de 2 a 11 años, con 4307 (45,8 %, IC-95 %: 44,79 - 46,82) reportes, el sexo femenino con 4928 (52,42 %; IC-95 %: 51,40 - 53,42) y de piel blanca con 7272 (77,3 %, IC: -95 %: 46,57 - 48,60) notificaciones (tabla 2).

Tabla 2. Niños con reportes de reacciones adversas por antimicrobianos según características demográficas

| Características demográficas | No | %* (IC-95 %) |
|------------------------------|------|----------------------|
| Edad | | |
| 0 - 27 días | 23 | 0,2 (0,13- 0,35) |
| 28 días - 1 año | 2841 | 30,3 (29,28-31,15) |
| 2 - 11 años | 4307 | 45,8 (44,79- 46,82) |
| 12 - 18 años | 2231 | 23,7 (22,864-24,59) |
| Sexo | | |
| Femenino | 4928 | 52,42 (51,40- 53,42) |
| Masculino | 4474 | 47,58 (46,57- 48,60) |
| Color de la piel | | |
| Blanca | 7272 | 77,3 (46,57- 48,60) |
| Mestiza | 1463 | 15,5(14,82-16,29) |
| Negra | 600 | 6,4 (5,88- 6,88) |
| Amarilla | 27 | 0,3 (0,17- 0,40) |
| Desconocida | 40 | 0,5 (0,28- 0,56) |

Fuente: Base de datos FarmaVigiC de unidad coordinadora nacional de Farmacovigilancia.

Nota:* los % en base a 9402 RAM

Las principales características de las RAM por antimicrobianos en población pediátrica en la década que abarcó el estudio, se muestran en la tabla 3. Las RAM más reportadas fueron la erupción cutánea, con 4469 (47,5 %, IC-95 %:46,51-48,54) y el eritema con 753 (8,0 %, IC-95 %: 7,45-8,56). La piel y el sistema digestivo resultaron los órganos con mayor afectación con 6585 (70,03 %, IC-95 %: 69,10 - 70,97) y 1314 (13,98 %, IC-95 %: 13,27 - 14,68), respectivamente. La amoxicilina presentó 1766 (18,8 %, IC-95 %: 17,98 - 19,57) notificaciones y la penicilina procaínica 1575 (16,7 %, IC-95 %: 15,99 - 17,51). Las penicilinas representaron el 54,29 % (IC-95 %: 53,27-55,29) de los grupos farmacológicos involucrados, mientras que las quinolonas (4,48 %, IC-95 %: 4,05 - 4,90) se encuentran entre los 5 primeros grupos implicados. Predominaron las RAM moderadas (55, 15 %, IC-95 %:54,14 - 56,16), las probables 7841 (83,39 %, IC-95 %: 82,64 - 84,15) reportes y las frecuentes (71,91 %, IC-95 %: 70,99 -72,82).

Las RAM por antimicrobianos en niños procedieron del nivel primario de salud 7474 (79,5 %, IC-95 %: 78,67 - 80,315), seguido del nivel secundario 1912 (20,3 %, IC-95 %: 19,51 - 21,15). Solo 10 notificaciones se recibieron del nivel terciario de atención de salud y en 6 no estaba el dato disponible.

Los médicos fueron los que más reportaron, con 7036 (74,82 %, IC-95 %: 73,95 - 75,71); seguidos de los licenciados en farmacia, con 948 (10,08 %, IC-95 %: 9,46 - 10,69) y de los licenciados en enfermería, con 637(6,78 %, IC-95 %: 6,26 - 7,28). Los técnicos de enfermería y farmacia notificaron 673 RAM (7,1 %,IC-95 %: 6,63 - 7,68).

Tabla 3. Reacciones adversas por antimicrobianos en niños según diferentes características

| Características | No | %* (IC-95 %) |
|---|------|----------------------|
| RAM más frecuentes | | |
| Erupción cutánea | 4469 | 47,5 (46,51-48,54) |
| Eritema | 753 | 8,0 (7,45-8,56) |
| Vómitos | 737 | 7,8 (7,29- 8,38) |
| Sistemas de órganos más afectados | | |
| Piel | 6585 | 70,03 (69,10-70,97) |
| Digestivo | 1314 | 13,98 (13,27-14,68) |
| General | 448 | 4,77 (4,32-5,20) |
| Medicamentos más involucrados | | |
| Amoxicilina | 1766 | 18,8 (17,98-19,57) |
| Penicilina procaínica | 1575 | 16,7 (15,99-17,51) |
| Cefalexina | 1201 | 12,8 (12,09-13,45) |
| Grupos farmacológicos más involucrados | | |
| Penicilinas | 5104 | 54,29 (53,27-55,29) |
| Cefalosporinas | 1790 | 19,04 (18,24-19,83) |
| Macrólidos | 1066 | 11,34 (10,69-11,98) |
| Sulfonamidas | 566 | 6,02 (5,53- 6,50) |
| Quinolonas | 421 | 4,48 (4,05- 4,90) |
| Gravedad de las RAM | | |
| Moderada | 5186 | 55,15 (54,14- 56,16) |
| Leve | 4102 | 43,62 (42,62- 44,63) |
| Grave | 103 | 1,12 (0,88-1,31) |
| Mortal | 11 | 0,11 (0,04- 0,19) |
| Imputabilidad | | |
| Probable | 7841 | 83,39 (82,64-84,15) |
| Posible | 1093 | 11,62 (10,66-11,95) |
| Condiciona | 354 | 3,77 (3,37- 4,15) |
| Definitiva | 114 | 1,22 (0,98- 1,43) |
| Frecuencia de las RAM | | |
| Frecuente | 6761 | 71,91(70,996-72,82) |
| Ocasional | 1346 | 14,32 (13,60-15,02) |
| Rara | 720 | 7,65 (7,11- 8,20) |
| No descrita | 575 | 6,12 (5,62- 6,60) |

Fuente: Base de datos FarmaVigiC de unidad coordinadora nacional de Farmacovigilancia.

Nota: * % en base a 9402 RAM.

DISCUSIÓN

Los niños son una de las poblaciones más vulnerables de padecer RAM. Existe una preocupación universal sobre este aspecto, junto a la poca información confiable sobre seguridad de los fármacos, que establece la necesidad de estimular las investigaciones en este sentido.

La distribución de las RAM por antimicrobianos en niños del 2003 al 2012, mostró una tendencia irregular. Se detectaron coincidencias parciales con un estudio, que abarcó todos los tipos de RAM en menores de 15 años en Cuba, del 2003 al 2009, en el cual el 2003 presenta el 20 % de todas las notificaciones.¹⁶

Las diferencias pueden explicarse porque el presente estudio analiza solo las RAM por antimicrobianos y abarcó un periodo de observación de 10 años, mientras que la investigación de referencia tiene una ventana de observación de 7 años y abarca todos los tipos de RAM.

Las notificaciones de RAM por año pueden estar influidas por el comportamiento general de los reportes de RAM en el Sistema de Farmacovigilancia de Cuba, en donde los años 2003, 2011 y 2012 fueron los de mayor notificación.^{17,18}

Las RAM afectaron más a los niños de 2 a 11 años. Estos resultados son similares, de forma parcial, a los datos de un estudio cubano, que evalúa todas las RAM en menores de 15 años.¹⁶ También son similares a otras investigaciones en Argentina¹⁹ y Ecuador,²⁰ así como con una década de reportes del sistema Internacional de Farmacovigilancia hasta el 2010.²¹ No coinciden con estos resultados dos investigaciones, que encuentran que los menores de 2 años tienen mayor cantidad de reportes de RAM.^{22,23}

Estos hechos hacen considerar que el grupo de edad en pediatría más afectado por RAM no está bien establecido y puede variar en dependencia del contexto donde se realice la investigación, la población incluida, el tipo de RAM y el medicamento que sea objeto de estudio, entre otros factores.

El predominio del sexo femenino coincide con varias investigaciones realizadas en Cuba^{16,24} y en otros países^{9,20,25,26} Sin embargo, difieren con otros estudios que muestran que el sexo masculino presentó mayor cantidad de reportes.^{7,20,27,28} El Programa Internacional de Farmacovigilancia, con más de 3 millones de reportes de RAM en la VigiBase, detecta que el sexo predominante es el masculino en todos los grupos de edad, excepto en 12 a 18 años.²¹

Las diferencias pueden ser consecuencia de diferentes factores antes mencionados, como contexto y alcance del estudio. También pueden atribuirse a que en edades pediátricas tempranas, las RAM predominan en los niños, pero a medida que crecen y se aproximan a la edad adulta, aumenta la proporción de niñas. Esta consideración debe ser investigada.

No se encontraron estudios que analicen la relación del color de la piel y las RAM. El predominio del color de piel blanco puede deberse en parte a la composición de la población cubana, según la distribución de esta variable en el censo de población de Cuba en el 2012, que establece que el 64,1 % es de color blanco.²⁹

La erupción cutánea, el eritema y el vómito, representaron más del 50 % de los efectos indeseables por antimicrobianos en niños. Similares resultados se reportan en Cuba¹⁶ y a nivel internacional.²¹

Estudios realizados en Cuba^{13,24} y en otros países^{9,21,27} coinciden en que los sistemas de órganos con mayor afectación son la piel, el cuerpo como un todo (general) y el digestivo. Las RAM en la piel y las gastrointestinales se encuentran entre las más diagnosticadas y reportadas en los sistemas de Farmacovigilancia.

La amoxicilina, penicilina procaínica y la cefalexina, representaron más del 45 % de los antimicrobianos asociados con RAM. Existe semejanza con los resultados de investigaciones de Cuba^{16,24} y países de Latinoamérica.^{7,9} El tipo de antimicrobiano puede variar si la investigación se realiza en atención secundaria y salas de terapia intensiva.³⁰ Los resultados encontrados en la presente investigación pueden relacionarse a los tipos de antimicrobianos que más produjeron RAM, que pertenecen a estos dos grupos farmacológicos como amoxicilina, penicilina cristalina, benzatínica y procaínica, así como la cefalexina y la ceftriaxona.

Una gran proporción de RAM por quinolonas pudo ser evitada, por prescripción no justificada, ya que su uso está restringido en niños a segunda línea de tratamiento, y algunas primeras alternativas en enfermedades como la fibrosis quística y la meningitis neonatal por gran negativo.³¹

La gravedad de las RAM fue moderada y leve, con predominio ligero de las primeras. No coinciden con los resultados investigaciones realizadas en Argentina¹⁹ y Dinamarca,²⁵ que denotan una mayor cantidad de RAM leves. Mientras que coinciden con estudios realizados en Cuba.^{16,24} Las diferencias pueden atribuirse a los pacientes, contextos, periodos de observación y las fuentes de información utilizadas en las investigaciones.

Se encontraron once RAM mortales, que fueron shock anafiláctico por meropenem, azitromicina, vancomicina, penicilina G sódica, penicilina procaínica, ceftriaxona y cefazolina; cianosis por vancomicina y tres paros respiratorios por penicilina G sódica. Todas estas RAM están descritas en el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba.³²

Según la imputabilidad, la mayoría de las RAM fueron catalogadas de probables, que denota una alta probabilidad que el medicamento esté relacionado con la reacción adversa sospechada. Estos resultados difieren con estudios realizados en Colombia,³³ donde predominaron las posibles. Coinciden con los estudios realizados para todos los fármacos en población infantil en Cuba.^{13,16} Las diferencias pueden atribuirse a que los estudios no coincidentes se desarrollaron en hospitales, donde los pacientes tienen características que influyen en el algoritmo de imputabilidad de Karch y Lasagna.

Las RAM frecuentes predominaron. Similares resultados aparecen en investigaciones cubanas, que incluyeron las RAM por todos los medicamentos.^{16,24} Es importante destacar que se detectaron más de 1 200 RAM de baja frecuencia de aparición, lo que demuestra la sensibilidad del Sistema de Farmacovigilancia cubano. La detección de estos tipos de RAM son uno de los principales objetivos de la vigilancia post comercialización.³⁴

La atención primaria de salud fue la que realizó mayor número de reportes de RAM por antimicrobianos en niños en la década analizada. Concuere con este resultado lo que describen estudios realizados en niños en Cuba.^{13,16} Similar comportamiento se aprecia para todos los reportes en el Sistema Farmacovigilancia cubano, según los informes anuales de Farmacovigilancia de la UCNFv.^{12,17,18}

Los médicos fueron los principales notificadores. Similares datos aportan estudios en otros países^{21,23} y en Cuba.^{13,16} Este hecho es consistente con la prioridad de la atención primaria de salud en el sistema de Farmacovigilancia y la necesidad de

intensificar y sistematizar la formación de otros profesionales de la salud en este campo.

En conclusión, las 9 402 RAM por antimicrobianos en niños representan más del 30 % de todos los reportes de efectos indeseables por medicamentos realizados al sistema de Farmacovigilancia cubano durante una década. Además, presentaron similares características que otros efectos indeseables producidos por otros medicamentos en niños, por lo que sus resultados constituyen una línea de base, de obligatoria consulta en este campo, para este grupo farmacológico y para esta población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Madoff LC, Kasper DI. Introduction to infection disease: host parasite interaction. In: Harrison TR. Principles of Internal Medicine. 13ed. New York: Mac Graw-Hill; 1994. p. 482-9.
2. Morejón M. Panorama infeccioso actual. Resúmenes. 1996;9:139-44.
3. Batista Lorenzo J. Comportamiento del uso de antimicrobianos en consultorios médicos populares en Girardot. Estado Aragua. Años 2008-2009 [tesis]. Caracas, Venezuela: Escuela Nacional de Salud Pública; 2009.
4. Organización Mundial de la Salud. Seguridad de los medicamentos. Reacciones adversas a medicamentos [Internet]. Nota descriptiva No. 293. Uppsala: OMS; Sep 2005 [citado 23 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/print.html>
5. Organización Mundial de la Salud. La Farmacovigilancia Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Oct 2004;9:1-5.
6. World Health Organization. Promoting Safety of Medicines for Children [Internet]. Uppsala: WHO; 2007 [citado 12 Mar 2008]: [aprox. 21 p.]. Disponible en: http://books.google.ca/books?id=mee9jZVxRLUC&dq=WHO.promoting+safety+of+m+medicine+for+children&printsec=frontcover&source=bn&hl=en&ei=6Cq2S86pBYGBIAfunMjpDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4&ved=0CBcQ6AEwAw 42.
7. Llanos-Zavalaga F, Silva E, Velásquez J, Reyes R, Mayca J. Prescripción de antibióticos en consulta externa pediátrica de un hospital de Lima, Perú. Rev Perú MedExp Salud Pública. 2004;20(1):23-29.
8. Gutiérrez S, Repetto M. Episodios adversos a medicamentos, detectados en dos servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. ArchPediatriUrug. 2004;75(4):307-15.
9. Moscoso-Veloz S, Ramírez-Cubillos G, López- Gutiérrez J, Gerena-Useche B. Reacciones Adversas a Medicamentos en el Hospital de Suba de Bogotá. Rev Salud pública. 2006 [citado 23 Nov 2013];8(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revmed.unal.edu.co/revistasp>
10. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Uso prolongado de antibióticos para la prevención de infecciones urinarias recurrentes en niños. Reproducción de una revisión Cochrane,

traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus 2006 [citado enero 2014]; (3): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

11. Pedersen H, Fors SL. VigiBase – global reporting trenes. Uppsala Report. 2011;55:6.

12. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual 2006. La Habana: CDF; 2007 [citado Dic 2013]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/informe-anual-2006.pdf>.

13. Hernández Núñez A, Jiménez López G, Peña Machado MA, Fernández Manzano E, Notario Rodríguez M. Vigilancia de efectos adversos provocados por medicamentos y técnicas de medicina natural en la población pediátrica. Rev Cubana Farm. 2007 [citado Sep 2012]; 41(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475152007000300006&script=sci_arttext.

14. Bárzaga Arencibia Z, Novoa Sotomayor D, Caballero Amoilleda N, Choonara I. Adverse Drugreactions in children in Camagüey province, Cuba. ArchDisChil. 2010;95:474-7.

15. MINSAP. Gestión de la base de datos del sistema cubano de Farmacovigilancia. PNO: 004. La Habana: MINSAP; 2008.

16. Muñoz Quián BM. Comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en menores de 15 años. Cuba 2003-2009 [tesis]. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2010.

17. MINSAP. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual 2011. La Habana: MINSAP; 2012 [citado Jul 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/06/balance-anual2011fv.pdf>.

18. MINSAP. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual 2012. La Habana: MINSAP; 2013 [citado Dic 2013]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2013/02/balance-anual2012fv.pdf>.

19. Valsecia M, Malgor L, Verges E, Markowsky E. Farmacovigilancia en Pediatría en el Nordeste de Argentina (NEA). Investigaciones en América Latina. Boletín Electrónico de Fármacos [serie en internet]. 2001 [citado 23 Jun 2011]; 4(2):1-3. Disponible en: <http://www.lanic.utexas.edu/project/farmacos>.

20. Espinoza Vallejo ME. Implementación del sistema de Farmacovigilancia en pacientes de hospitalización del área de clínica y pediatría del "Hospital docente de la Policía Nacional Guayas n°02 en el año 2013 [tesis]. Riobamba, Ecuador: Escuela superior politécnica de Chimborazo-Escuela de bioquímica y farmacia; 2014.

21. Star K, Nore ´n GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected Adverse Drug Reactions Reported For Children Worldwide. 2011; 34(5):415-28.

22. Verhamme K, Bonifazi F, Ceci A, Elferink-Stinkens P, Murray M, Neubert A, et al. Adverse drug reactions reporting in children. Pharmaceutic Policy Law. 2009; (11): 89-99.

23. Aagaard L, Blicher Weber C, Holme Hansen E. Adverse Drug Reactions in the Paediatric Population in Denmark. A Retrospective Analysis of Reports Made to the Danish. Drug Saf. 2010; 33(4): 327-39.

24. Francisco WJ. Pancho Reacciones Adversas a Medicamentos en embarazadas, niños y ancianos reportadas al sistema de Farmacovigilancia [tesis]. Matanzas 2004-2008. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2010.
25. Aagaard L, Blicher Weber C, Holme Hansen E. Adverse Drug Reactions in the Paediatric Population in Denmark. A Retrospective Analysis of Reports Made to the Danish. *Drug Saf.* 2010;33(4):327-39.
26. Sánchez Cuervo M, Delgado Téllez de Cepeda L, Delgado Silveira E, Prieto Moix S, Bermejo Vicedo T. Detección y análisis de reacciones adversas a medicamentos en el servicio de urgencias de un hospital general. *Farmacia Hospitalaria.* 2006;30(2):78-84.
27. Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev Méd Urug.* 2008;24(3):102-5.
28. Padrón Mesa A. Evaluación de la prescripción de antimicrobianos de uso sistémico en pacientes ingresados en CDI Palo Negro y Cooperativa. Estado Aragua. República Bolivariana de Venezuela, Año 2008 [tesis]. Caracas: Escuela Nacional de Salud Pública; 2009.
29. Oficina Nacional de Estadística e Información. Censo de Población y Viviendas 2012 - Resumen adelantado -Resultados definitivos de indicadores seleccionados en Cuba, provincias y municipios. 2012 [citado 12 Dic 2013]. Disponible en: <http://www.one.cu/resumenadelantadocenso2012.htm>.
30. Akhavan Sepahi M, Movahedi Z, Heydari H, Shirkhodai M, Reza M. Shokrollahi Surveillance of Adverse Drug Reaction in Hospitalized Children, A Cross Sectional Study from Qom Province, Iran. *Life Science Journal.* 2013;10(12s):122-5.
31. Eugene Leyibovitz. The use of fluoroquinolones in children. *CurrentOpinion in Pediatrics.* 2006;18:64-70.
32. Calvo Barbado DM, Cires Pujol M, Cruz Barrios MA, Delgado Martínez I, Domínguez caballero JL, FuronesMourelle JA, et al. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: ECIMED; 2011.
33. Vallejos A. Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá. *Colombia Médica.* 2007;27(1):66-75.
34. Organización Panamericana de la Salud. "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia". Documento Técnico No. 5. Washington, D.C.: OPS, Red PARF; 2011.

Recibido: 14 de enero de 2015.

Aprobado: 18 de marzo de 2015.

Juan Antonio Furones Mourelle. Médico, especialista de 2do grado en Farmacología, profesor e investigador Auxiliar. MSc. en farmacoepidemiología. Escuela Nacional de Salud. Dirección postal, calle 11 no. 114 entre D y E Lawton, La Habana, CP10700. Correo electrónico: furones@infomed.sld.cu