

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS COMUNICADAS AL PROGRAMA DE “TARJETA AMARILLA” EN CANARIAS

*J.N. Boada Juárez, E. Fernández Quintana,  
E. Sanz Álvarez, M. García Sánchez-Colomer*

*Facultad de Medicina. Hospital Universitario de Canarias.  
Centro Autónomo de Farmacovigilancia.*

### Introducción

La “Tarjeta Amarilla” (TA), documento base del Sistema Español de Farmacovigilancia, es el formulario para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Es distribuida por los Centros Autónomos de Farmacovigilancia a los profesionales sanitarios de cada Comunidad Autónoma, quienes la retornan mediante franqueo en destino.

Alternativamente, en el de Canarias también se reciben notificaciones vía telefónica (922-31 93 41) o por correo electrónico (<http://www.fitec.ull.es/notifique.html>). En la TA se registra, con carácter confidencial, la información mínima e indispensable de la RAM observada; ello permitirá su carga, mediante un protocolo homologado para todo el territorio nacional, en la base de datos FEDRA de la Agencia Española del Medicamento. Dicha información básica se refiere a: filiación del paciente, fármaco sospechoso, razón por la que se usa, datos de la reacción adversa observada, diagnóstico principal y profesional notificador. El procesamiento de esta información entraña una depuración minuciosa por parte de personal especializado en el Centro Autónomo y en el Centro Coordinador de la Agencia del Medicamento.

A los efectos del presente trabajo se utilizará para el término “reacción adversa a un medicamento” la definición que propone el Sistema Español de Farmacovigilancia, que, a su vez coincide con la de la Organización Mundial de la Salud. En tal sentido, reacción adversa a un medicamento es toda respuesta nociva y no deseada que se produce a las dosis utilizadas normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica.

Conviene saber que las actividades de Farmacovigilancia están reguladas por la Ley del Medicamento y que, según dicho texto legal, la comunicación de sospechas de reacciones adversas es obligatoria para el personal sanitario.

También es importante tener en cuenta que los datos obtenidos mediante el programa de TA no pueden utilizarse para determinar la incidencia de reacciones adversas ni la de ninguna de sus variables surrogadas (sexo, edad, medicamentos, órganos afectados, etc.); la función primordial de dichos datos es la de generar “alertas”, es decir, advertir de la existencia de un problema de salud emergente, relacionado con un medicamento comercializado, que puede llegar a necesitar una intervención administrativa. Téngase presente que durante la fase previa a la comercialización se obtienen datos de la seguridad de los medicamentos mediante la realización de ensayos clínicos controlados. Pero esto no resulta suficiente para evaluar la seguridad global de un medicamento porque a partir de su comercialización va a ser utilizado en grupos de pacientes más numerosos y diferentes de los que se incluyeron en los ensayos, lo que puede originar la aparición de reacciones adversas imprevistas.

El caso de los niños es particularmente importante porque, por si fuera poco, los ensayos clínicos previos a la comercialización son menos numerosos que en los adultos debido a especiales restricciones éticas y administrativas, lo que hace que el conocimiento de su seguridad sea aun más limitado. Por esto nos ha parecido de interés mostrar en este trabajo los datos de las sospechas de reacciones adversas comunicadas al Centro Regional de Farmacovigilancia de Canarias, desde su puesta en marcha en 1990, contando para ello con el pertinente permiso del Centro Coordinador. Con ello queremos contribuir además a aumentar la escasa bibliografía existente sobre el tema.

## **Material y métodos**

Se han analizado las TA relacionadas con niños menores de 15 años, comunicadas al Centro Regional de Farmacovigilancia desde 1990 hasta febrero de 2001. Se trata de un estudio estrictamente descriptivo en el que, por la naturaleza de la información, se ha prescindido de cualquier análisis estadístico. Los datos se han tabulado teniendo en cuenta los campos contenidos en la TA. Cualquier inferencia, en términos estadísticos, que se quiera hacer a partir de los datos contenidos en este informe, sin el visto bueno de sus autores, no deberá ser tenida por válida.

## **Resultados**

El número total de Tarjetas Amarillas (TA) comunicadas al Programa de Farmacovigilancia de Canarias desde sus inicios ha sido de 1.166. De éstas, 73 corresponden a pacientes con edades inferiores a los quince años (un 6,3% del total).

Si se tiene en cuenta el sexo, los datos muestran que ha habido un mayor número de tarjetas para niños (n=45) que para niñas (n=62).

La mayor parte de las reacciones adversas se han observado en los grupos de edad extremos, es decir, por debajo de un año (41%) y por encima de 10 (47%). El ámbito extrahospitalario aportó el mayor número de tarjetas amarillas: un 66% v.s. un 34% del hospitalario. Por otro lado, los responsables de las notificaciones pertenecieron en su mayoría a la atención especializada (67%).

Las reacciones adversas registradas, teniendo en cuenta los criterios del Sistema Español de Farmacovigilancia, fueron de carácter leve (62%). Hubo un 18% de reacciones moderadas, 12% graves y un 7% (n=5) con desenlace fatal. La importancia de estos datos, sin embargo, debe matizarse con el grado de causalidad que veremos enseguida.

Tal como dijimos al comienzo, la comunicación de sospechas de reacciones adversas desconocidas ayuda a mejorar el conocimiento de la seguridad de los fármacos tras su comercialización. En nuestro caso, un 21% de las notificaciones recibidas estaba relacionado con una reacción adversa no descrita hasta ese momento. De nuevo, la importancia de este dato debe ser matizada con el grado de causalidad de la reacción observada.

Una de las cuestiones que debe despertar el interés del pediatra es conocer cómo evolucionan las reacciones adversas. Pues bien, un 84% de los pacientes se había recuperado sin secuelas en el momento de la notificación. Tan sólo un 5% continuaban padeciendo la reacción adversa en dicho momento y en sólo uno de los casos el paciente sufrió secuelas.

Si bien la mayor parte de las reacciones adversas se resuelven de manera espontánea en el ámbito de la atención primaria, un número no desdeñable de ellas demandan asistencia sanitaria en un centro hospitalario. En este sentido, en un 22% de los casos fue necesario el traslado a un centro de urgencias hospitalario o requirió incluso su ingreso; y en 5 pacientes (7%) fue necesario prolongar la estancia hospitalaria como consecuencia de la reacción adversa.

La mayor parte de las notificaciones 60,3% (n=44) se refieren a un único fármaco y sólo un 9,6% (n=7) a más de tres. La **Tabla 1** siguiente recoge el número de fármacos por tarjeta en el total de las notificaciones analizadas.

**Tabla 1. Número de fármacos por Tarjeta Amarilla**

<i>Nº de fármacos</i>	<i>Nº de Tarjetas</i>	<i>%</i>
1	44	60,3
2	12	16,4
3	9	12,3
4	4	5,5
5	1	1,4
8	1	1,4
16	1	1,4

El número total de especialidades farmacéuticas implicadas en las sospechas comunicadas fue de 125. Tal como puede verse en la **Tabla 2**, la mayor parte de dichas especialidades correspondieron a cuatro Grupos Terapéuticos: terapéutica anti-infecciosa, terapéutica del aparato respiratorio, psicolépticos y antigripales.

**Tabla 2. Grupos Terapéuticos a los que pertenecen las especialidades farmacéuticas relacionadas con las reacciones adversas comunicadas.**

<b>GRUPOS TERAPÉUTICOS</b>	<b>(n)</b>
J07 – VACUNAS	30
J01 – ANTIBIÓTICOS	14
R03 – ANTIASMÁTICOS	8
N05 – PSICOLÉPTICOS	7
R05 – ANTIGRIPALES Y ANTITUSÍGENOS	6
S01 – OFTALMOLÓGICOS	6
A03 – ANTIESPASMÓDICOS	4
A04 – ANTIEMÉTICOS	4
R06 – ANTIHISTAMÍNICOS VÍA SISTÉMICA	4
N02 – ANALGÉSICOS	4

El número total de reacciones adversas comunicadas en las 73 TA fue de 142. Su descripción pormenorizada se resume en la **Tabla 3**. Por órganos, las reacciones adversas cutáneas fueron las más numerosas (urticaria, erupción eritematosa, prurito, erupción maculopapular, fotosensibilidad, Síndrome de Steven-Johnson, etc). Tras ellas, las reacciones adversas catalogadas como generales (fiebre, hipotermia, llanto anormal, escalofríos, etc.), las que afectan al sistema nervioso y las psiquiátricas fueron las más frecuentemente comunicadas.

**Tabla 3. Distribución de reacciones adversas comunicadas según órganos y sistemas.**

<b>PRINCIPALES ÓRGANOS Y SISTEMAS</b>	<b>(n)</b>
Piel y anejos cutáneos	29
Generales	25
Sistema nervioso central y periférico	16
Psiquiátricas	13
Lesiones en el punto de aplicación	10
Respiratorias	9
Digestivo	8
Cardiovasculares, alteración del ritmo	4
Hematológicas, Serie blanca	4
Musculoesqueléticos	3
Cardiovasculares, General	2
Del colágeno	2
Mecanismos de resistencia	2
Metabólicas y nutricionales	2
Neonatales	2
Sistema nervioso autónomo	2
Hematológicas, plaquetas y coagulación	1
Hematológicas, Serie roja	1
Reproductor femenino	1
Reproductor masculino	1
Hepáticas	1

Como indicamos anteriormente, no todas las reacciones poseen el mismo grado de causalidad, es decir, la magnitud de la relación causa/efecto entre fármaco y reacción adversa observada no es la misma en todos los casos. El Sistema Español de Farmacovigilancia asigna seis categorías a dicha relación, a saber (de menos a más): No clasificada Improbable, Condicional, Posible, Probable, Definida. La inclusión de una de

terminada reacción dentro de una de estas categorías requiere la obtención de una determinada puntuación según el algoritmo de Karch y Lasagna, convenientemente modificado y adaptado a los objetivos del programa. De acuerdo con ello, la categoría de causalidad de las reacciones observadas fue como sigue: de las 73 notificaciones realizadas, más de la mitad (50,7%) se clasificaron como Probables. Un 24,6% (n=18) fueron categorizadas como Posibles y un 9,6% (n=7) clasificadas como Definidas. En diez de las notificaciones la falta de información obligó a la categorización de Condicional. Por otro lado, la causalidad de las reacciones catalogadas anteriormente como graves y mortales se recogen en la siguiente tabla. Puede verse que ninguna de las reacciones mortales alcanzó ni siquiera la categoría de «probable».

**Tabla 4. Categorías de Probabilidad de las reacciones adversas graves y mortales.**

<b>Categorías de Probabilidad</b>	<b>Graves</b>	<b>Mortales</b>
Condicional	1	4
Posibles	3	1
Probables	2	—
Definidas	3	—

## **Discusión**

No son muy numerosos los trabajos publicados sobre reacciones adversas en la población pediátrica (2-6). Un estudio (9) publicado recientemente, realizado en Italia, en el que participaron de manera voluntaria un total de 32 familias y 29 pediatras, durante un año, estimó la incidencia de las reacciones adversas en la población infantil en 15,1 casos por cada 1.000 niños. En este estudio se destacó además que los niños de edad comprendida entre uno y cuatro años eran los más frecuentemente afectados por las reacciones adversas. Estos datos, sin embargo, no pueden ser tomados como definitivos pues existen publicaciones con resultados diferentes. Así, el estudio realizado por Leary PM (10), estima la incidencia de las reacciones adversas en la población infantil entre un 2-5%.

Por otro lado, los datos aquí presentados aunque no pueden utilizarse para estimar incidencias, podrían confirmar que los niños de edad más baja resultan más frecuentemente afectados.

Otros trabajos, relacionados con el medio hospitalario, han mostrado que la incidencia de este tipo de eventos es especialmente alta durante el primer año de vida. Los datos publicados apuntan además que la incidencia de RAM es significativamente

superior en niñas comparado con los niños (RR=1.66, 95% IC: 1.03-2.52) (12). Este hecho de un mayor predominio de las niñas frente a los niños a padecer reacciones adversas, no está en absoluto confirmado. Algunos autores, como Vázquez de la Villa et al. (13) indican que la incidencia de reacciones adversas en el medio hospitalario es superior a la estimada en el medio extrahospitalario: sobre una muestra de tan sólo 597 pacientes pediátricos hospitalizados y con un intervalo de edad entre uno y ocho años, estimaron una incidencia de reacciones adversas del 4,4%, porcentaje sustancialmente inferior al obtenido por Fattinger K et al. (16), que indican que el 11% del total de pacientes hospitalizados padecen una reacción adversa con relevancia clínica. Por otra parte, el 3,3% de todas las admisiones hospitalarias fueron causadas por una reacción adversa. Los factores de predisposición para presentar RAM con relevancia clínica son: el sexo femenino y la polifarmacia.

Los estudios sobre notificaciones realizadas por Tarjeta Amarilla son aún más escasos. En el trabajo realizado por Morales-Olivas et al. (14) se analizan las notificaciones comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia a través de Tarjeta Amarilla entre los años 1982-1991, y muestra que el 9,8% del total de las notificaciones realizadas corresponden a pacientes con edad inferior a los 14 años. Este dato de incidencia se aproxima al obtenido en el presente estudio (un 6,3%).

Otro aspecto importante es el de las características de las reacciones adversas. La mayor parte de las reacciones adversas descritas para la población infantil afectan fundamentalmente a la piel y al sistema gastrointestinal. Así lo reflejan diversos trabajos como el de Menniti-Ippolito y col. (9), el cual revisa de forma específica las reacciones adversas en los niños, las más frecuentes fueron: alteraciones gastrointestinales (39%) seguidas de las reacciones adversas cutáneas (36%), neurológicas y musculares (5.5%) y hematológicas (3%). Otros estudios procedentes también de medios hospitalarios indican que el Sistema Nervioso Central es el órgano más frecuentemente afectado (40%), seguido en orden decreciente por el aparato digestivo (37%), cardiovascular y piel (10%) y sistema endocrino (3%) (13).

Los datos del estudio de Martínez-Mir et al. (12), obtenidos de un estudio prospectivo con niños hospitalizados, muestran que el sistema gastrointestinal parece ser el órgano más frecuentemente afectado y el grupo terapéutico que mayor número de eventos produce es el de las vacunas (41.5%). Por lo general, la mayor parte de las RAM observadas son de carácter leve o moderado (90%) y se observa una correlación entre el número de fármacos administrados y la incidencia de efectos adversos.

En relación al tipo de fármacos; la mayor parte de los trabajos revisados muestran a los antibióticos, las vacunas y los fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio (antigripales y antitusivos) como los que más frecuentemente se asocian con la aparición de reacciones adversas. Dichos fármacos son, por otra parte, los más frecuentemente prescritos y usados en este grupo poblacional.

En el medio extrahospitalario, según el estudio de Menniti-Ippolito et al. (9) los fármacos más frecuentemente asociados con la aparición de reacciones adversas fue-

ron las cefalosporinas y los macrólidos, más incluso que las penicilinas a pesar de que éstas fueron los antibióticos prescritos.

En el medio hospitalario los fármacos principalmente relacionados con la aparición de las RAM, según el estudio de Vázquez de la Villa et al. (13) fueron broncodilatadores (40%), antibióticos (30%), antiepilépticos (20%). En términos generales, estos autores consideran que entre los factores de riesgo más importantes, que influyen sobre la incidencia de las RAM en la población infantil, se encuentran la potiterapia, el tiempo de hospitalización y el tipo de fármaco administrado.

Algunos datos comparativos con la población adulta, muestran que en términos generales, durante una estancia hospitalaria, los niños reciben menor número de fármacos y experimentan menos reacciones adversas que los adultos. La mayor parte de las reacciones adversas acontecen además en aquellos niños que presentan enfermedades más serias. En la mayor parte de los casos no es necesario la suspensión del tratamiento de base, pero frecuentemente sí es necesario instaurar otro tratamiento para contrarrestar la reacción adversa acontecida (15).

Por su parte, los datos obtenidos del análisis total de las Tarjetas Amarillas notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia y publicados por Morales-Olivas y col. (14) muestran que la piel, el aparato digestivo y el sistema nervioso, son los órganos más frecuentemente afectados por las reacciones adversas. Estos datos coinciden en general con los resultados obtenidos en el presente análisis y con otros previos de nuestro mismo grupo (17-21). En relación a los grupos terapéuticos, los más frecuentemente relacionados con la aparición de RAM fueron: los antibióticos, los fármacos del sistema respiratorio y las vacunas. En términos absolutos, el mayor número de notificaciones correspondió al intervalo de edad entre uno y cuatro años. Hubo más notificaciones para niños que para niñas. Menos del 5% de las notificaciones se catalogaron como graves. Los autores de este trabajo concluyen que la aparición de reacciones adversas en pediatría no es un hecho muy común y que la mayoría de las reacciones presentan un carácter leve. Como puede observarse los datos de este trabajo coinciden en su mayor parte con nuestro análisis.

Todos estos datos nos muestran la importancia que tienen las reacciones adversas en la población infantil y que éstas no son necesariamente predecibles a través de la experiencia y de los datos obtenidos con los adultos. De manera que, la vigilancia y la notificación de los efectos adversos por los pediatras constituyen, sin duda, la base para la prevención de las reacciones adversas en niños.

## **Bibliografía**

1. Real Decreto 200/1995, BOE 12/01/96.
2. Bonati M, Choonara I, Hoppu K, Pons G, Seyberth H. *Closing the gap in drug therapy*. Lancet 1990; 353: 1625.



3. Impicciatore P, Pandolfini C, Boseti C, Bonati M. *Reazioni avverse da farmaci in età pediatrica*. Ital J Clin Pharmacol 1998; 12: 29-35.
4. Sutcliffe AG. *Prescribing medicines for children*. BMJ 1999; 319: 70-77.
5. Ajayi FO, He Sun, Perry J. *Adverse Drug Reactions: A Review of Relevant Factors*. J Clin Pharmacol 2000; 40: 1093-1101.
6. Glazener FS. *Adverse drug reactions in:* Melmon KL, Morrelli H, Hoffman BB, Nierenberg DW (eds). *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics*, 3d ed. New York: McGraw-Hill, 1992.
7. Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia.
8. Ley 25/1990 del Medicamento, BOE 22/12/90.
9. Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L, for the Italian Paediatric Pharmacosurveillance Multicenter Group. *Active monitoring of adverse reactions in children*. The Lancet 2000; 355 (6): 1613-14.
10. Leary PM. Adverse reactions in children. *Special considerations in prevention and management*. Drug Saf 1991 May-Jun; 6 (3): 171-82.
11. Haramburu F, Pouyanne P, Imbs JL, Blayac JP, Begaud B. *Incidence and prevalence of adverse drug reactions*. Presse Med 200 Jan 22; 29 (2): 111-4.
12. Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. *A prospective study of adverse reactions in hospitalized children*. Br J Clin Pharmacol 1999 Jun; 47 (6): 681-8.
13. Vázquez de la Villa A, Luna del Castillo JD, Galdo Muñoz G, Puche Cañas E. *Adverse reactions by drugs in pediatrics*. An Esp Pediatr 1989 Jul; 31 (1): 49-53.
14. Morales-Olivas FJ, Martínez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. *Adverse drug reactions in children reported by means of yellow card in Spain*. J Clin Epidemiol 2000 Oct; 53 (10): 1076-80.
15. Whyte J, Greenan E. *Drug usage and adverse reactions in paediatric patients*. Acta Paediatr Scan 1977 Nov; 66 (6): 767-75.
16. Fattinger K et al. *Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine*. Br J Clin Pharmacol 2000 Feb; 49 (2): 158-67.
17. Sanz EJ. *Drug use in non-hospitalized children*. Meeting of the WHO Drug Utilization Research Group. Noordwijkerhout, The Netherlands. 5-7 June 1989.
18. Duque J. *Estudio de la prescripción materna de medicamentos en el niño-automedicación materna transferida*. Memoria de Licenciatura. Universidad de La Laguna, 1987.
19. Pérez Negrín LM. *Reacciones adversas a medicamentos en niños menores de 14 años*. Memoria de Licenciatura. Universidad de La Laguna 1995.

20. Sanz EJ, Boada JN. *Adverse drug reactions in paediatric outpatients*. *Int J Clin Pharm Res* 1987; 7 (2): 169-172.
21. Sanz EJ. *Methodological approaches to Adverse Drug Reactions detection*. *Bratisl Lek Listy* 1991; 92: 597-692.