

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA



**TESIS DOCTORAL**

Reacciones Adversas a Medicamentos en Cirugía Pediátrica

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carla Pérez Ingidua

DIRECTORES

Dr. Emilio Vargas Castrillón  
Dra. Ana Belén Rivas Paterna

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA**  
**PROGRAMA DE DOCTORADO DE CUIDADOS EN SALUD**



**TESIS DOCTORAL**

**Reacciones Adversas a Medicamentos en  
Cirugía Pediátrica**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA  
PRESENTADA POR**

**Carla Pérez Ingidua**

**DIRECTORES**

**Dr. Emilio Vargas Castrillón**

**Dra. Ana Belén Rivas Paterna**

**Madrid, 2022**





A mis padres: *Txón y Car.*



## AGRADECIMIENTOS

Durante los casi 4 años que ha durado este proyecto, han sido muchas las personas que me han acompañado y han contribuido a que esto salga adelante. Por ello, hoy quiero mostrar mi más sincero agradecimiento a todos los que han estado conmigo, porque sin su ayuda esto no habría sido posible.

En primer lugar, mostrar mi infinito agradecimiento a los Dres. Emilio Vargas Castrillón y Ana Belén Rivas Paterna. Me faltan las palabras y las vidas para agradecer lo que habéis hecho por mí. No solo habéis sido mis mentores y mis guías, también habéis sido grandes compañeros y un apoyo fundamental en estos años. Me habéis dado algo mucho más fuerte que la educación: Vuestro calor y abrigo. Dejando a un lado lo profesional, donde siento una inconmensurable admiración por los dos, me llevo a dos personas maravillosas que han encontrado en mí una amiga para toda la vida.

A la Dra. Leonor Laredo Velasco por acercarme a la ciencia de la farmacovigilancia y compartir conmigo esas largas horas de biblioteca. Tu experta opinión y sabiduría han sido un elemento clave no solo para poder sortear las complicaciones que este proyecto ha enfrentado, sino también para hacer medrar mi educación. Gracias por todo una y mil veces.

Mi más sincero agradecimiento a la Dra. Esther Aleo Lujan, por haber contribuido como experta. Su pericia y desinteresada ayuda han sido esenciales para hacer juicios y tomar decisiones clave.

Al Dr. Carlos González Perrino, no solo por sus contribuciones como experto en el panel de evaluadores, sino también por haber estado disponible de lunes a domingo (lloviese o saliera el sol) para atender a mis dudas. Has sido una pieza esencial en este tablero. Por ello, mil veces gracias.

A Antonio Portolés Pérez, que me ha escuchado lamentarme mil y una veces con este proyecto, devolviéndome palabras de sosiego, así como por su disposición a colaborar en todo momento ayudándome a buscar el tiempo necesario para poderlo ejecutar.

Al equipo completo de Farmacología Clínica, porque cada uno de vosotros habéis aportado un poco y me habéis animado a continuar cada día.

A mis padres:

Txón, juntas como si fuéramos las protagonistas (que lo hemos sido) de ese cuadro de Gustav Klimt. Desde el origen en el vientre hasta hoy: Carne inseparable. Me has enseñado lo que es el amor incondicional y has hecho de mí una mujer fuerte e independiente, capaz de “torear en las peores plazas”. He caído y me has “aupado” mil veces, no sin antes darme las herramientas y lecciones necesarias para levantarme más rápido y con más fuerza la siguiente vez. Sin ti tendiéndome la mano, estoy segura de que habría desistido en mi empeño.

Car, el valor del esfuerzo y el trabajo llevan tu nombre. La inquietud por superarme y dar, en lo profesional, lo mejor de mí misma te la debo a ti. Tus ojos llenos de orgullo han sido, sin lugar a duda, el lucero que ha marcado el camino.

Se que nunca podré equipararme a ti en eso de contar chistes; eres el maestro indiscutible y no me has dejado más remedio que buscar otros “artes” en los que intentar destacar.

A los dos: Se que muchas veces os lo he dicho; soy consciente de que os habéis “dejado los cuernos” por darme todo lo que estuviera en vuestra mano para llegar hoy hasta aquí. Así que esta tesis, es vuestra. Os quiero.

A mi mejor amigo y compañero, Miguel. Sin ti a mi lado, durante todos estos años, no habría sido posible. Gracias por creer en mí. Tu calor, tu empatía, tu mimo. Todo ello me ha dado aliento y fuerza para perseverar en mi empeño. Eres luz.

Me has enseñado un amor basado en el cuidado y el respeto y por ello, no solo puedo estarte agradecida por acompañarme en este viaje; voy a estarte agradecida de por vida. Te quiero mucho.

A mi tata Aurora, que toda la vida me ha hecho sentir la hija que no tuvo. Por estar siempre al pie del cañón, escucharme, apoyarme y brindarme los mejores consejos. Por hacer de mí una mujer “crítica”, despertando mi interés por la ciencia. Te adoro.

A mi gitana, Sora. Por ser un soplo de aire fresco. Cada llamada, cada mensaje; siempre inundados de risas. Tu “duende” ha puesto la pizca de sal necesaria para seguir avanzando con alegría. No cambies nunca cariño.

A la banda del patio: A “mi Paula”, a “mi Sel” y a Ruba. Mis compañeros eternos. Codo con codo desde niña. Hemos crecido juntos, así que habéis sido el “sparring” de mis ansiedades a lo largo de todo este proyecto. Os quiero mucho; sois amigos de verdad.

Por último, a Juanita; que no estás aquí para verme acabar este proyecto. Los versos de Miguel Hernández resumen mejor lo que quiero decirte que cualquier palabra que salga de mi puño. Así que ahí van:

Volverás a mi huerto y a mi higuera,  
por los altos andamios de mis flores [...]   
que tenemos que hablar de muchas cosas,  
compañera del alma, compañera.  
Miguel Hernández. *Elegía a Ramón Sijé*



# INDICE

<b>I. GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>13</b>
<b>II. ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>15</b>
<b>III. ÍNDICE DE FIGURAS: .....</b>	<b>19</b>
<b>IV. RESUMEN .....</b>	<b>21</b>
<b>V. ABSTRACT .....</b>	<b>25</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>31</b>
1.1. ¿QUÉ ES LA FARMACOVIGILANCIA? .....	31
1.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA FARMACOVIGILANCIA .....	32
1.3. FARMACOVIGILANCIA EN ESPAÑA .....	37
1.3.1. FLUJO DE INFORMACIÓN EN EL SEFV-H .....	38
1.4. MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA .....	39
1.5. PATOGENIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	42
1.6. EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD DE LAS RAM.....	45
1.7. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RAM EN PEDIATRÍA .....	49
1.8. USO DE MEDICAMENTOS FUERA DE INDICACIÓN AUTORIZADA (OFF-LABEL) EN PEDIATRÍA.....	51
1.9. FACTORES MODIFICADORES DEL EFECTO DE LOS FÁRMACOS EN NIÑOS .....	53
1.9.1. RELATIVAS AL PROCESO DE ABSORCIÓN.....	53
1.9.2. RELATIVAS AL PROCESO DE DISTRIBUCIÓN .....	54
1.9.3. RELATIVAS AL METABOLISMO .....	55
1.9.4. RELATIVAS AL PROCESO DE ELIMINACIÓN .....	55
1.10. ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA .....	56
1.11. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RAM EN EL ÁMBITO DE LA CIRUGÍA .....	57
1.12. JUSTIFICACIÓN .....	58
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>63</b>
2.1. OBJETIVO GENERAL .....	63
2.2. OBJETIVOS OPERATIVOS.....	63
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>67</b>
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	67
3.2. POBLACIÓN.....	67
3.2.1. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	67
3.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.....	67
3.2.3. TAMAÑO MUESTRAL.....	68
3.3. DEFINICIONES .....	68
3.3.1. REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM).....	68
3.3.2. USO DE MEDICAMENTOS FUERA DE FT (off-label).....	69
3.4. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN .....	69
3.4.1. SISTEMÁTICA DE LA RECOGIDA DE DATOS. ....	70
3.4.2. EVALUACIÓN DE LA EVITABILIDAD .....	77
3.4.3. EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA RAM:.....	77
3.4.4. EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD.....	79

3.4.5.	<i>EVALUACIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS</i> .....	82
3.4.6.	<i>EVALUACIÓN DEL USO FUERA DE INDICACIÓN (off-label)</i> .....	83
3.5.	PROCESAMIENTO DE LOS DATOS .....	84
3.5.1.	<i>PROCESAMIENTO PRIMARIO DE LA INFORMACIÓN</i> .....	84
3.5.2.	<i>PROCESAMIENTO SECUNDARIO DE LA INFORMACIÓN VARIABLES Y CODIFICACIÓN</i> .....	85
3.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	97
3.6.1.	<i>ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA</i> .....	97
3.6.2.	<i>ANÁLISIS INFERENCIAL</i> .....	98
3.7.	EQUIPO INVESTIGADOR.....	98
3.8.	ASPECTOS ÉTICOS .....	99
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>103</b>
4.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	103
4.1.1.	<i>CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS</i> .....	103
4.1.2.	<i>CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDICAMENTOS</i> .....	106
4.1.3.	<i>CARACTERÍSTICAS DE LAS INTERVENCIONES:</i> .....	135
4.1.4.	<i>DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS</i> .....	141
4.2.	ANÁLISIS INFERENCIAL: ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE RAM: .....	153
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>165</b>
5.1.	INCIDENCIA DE RAM .....	165
5.2.	TIPOLOGÍA DE LAS RAM IDENTIFICADAS .....	167
5.3.	GRAVEDAD DE LAS RAM .....	169
5.4.	CAUSALIDAD DE LAS RAM.....	170
5.5.	FÁRMACOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE RAM .....	171
5.6.	USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL .....	172
5.7.	FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE RAM.....	173
5.1.	IMPACTO SANITARIO E IMPLICACIONES ÉTICAS: .....	175
5.2.	LIMITACIONES: .....	176
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES:</b> .....	<b>181</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA:</b> .....	<b>185</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXOS:</b> .....	<b>203</b>
8.1.	ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO. ....	203
8.2.	ANEXO 2: DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS IDENTIFICADOS EN LA MUESTRA ESTUDIADA DE ACUERDO CON LA CLASIFICACIÓN ATC. ....	207
8.3.	ANEXO 3: DISTRIBUCIÓN DE LAS CIRUGÍAS IDENTIFICADAS .....	210
8.4.	ANEXO 4: FRECUENCIA DE LAS PATOLOGÍAS QUE CAUSARON INTERVENCIÓN EN LA MUESTRA ESTUDIADA. ....	213
8.5.	ANEXO 5: PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS IDENTIFICADOS EN EL INFORME DE ALTA DE LOS PACIENTES DISTRIBUIDOS POR FRECUENCIA. ....	216

## I. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
<b>a.C</b>	Antes de Cristo
<b>ADME</b>	Absorción, distribución, metabolismo y eliminación.
<b>AEMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios
<b>ATC</b>	Clasificación del medicamento según el sistema Anatómico, Químico, Terapéutico
<b>AGEMED</b>	Agencia Española de medicamentos
<b>ANSM</b>	French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products
<b>BIFAP</b>	Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el ámbito público
<b>CC</b>	Centro coordinador
<b>CC.AA.</b>	Comunidades autónomas
<b>Cols</b>	Colaboradores
<b>CRD</b>	Cuaderno de recogida de datos
<b>CRDe</b>	Cuaderno de recogida de datos electrónico
<b>d.C</b>	Después de Cristo
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EPA</b>	Estudio Postautorización
<b>OMS</b>	Organización mundial de la Salud
<b>FEDRA</b>	Farmacovigilancia española, datos de reacciones adversas
<b>FDA</b>	Food and Drugs Administration
<b>FIB</b>	Fundación para la Investigación Biomédica
<b>FT</b>	Ficha Técnica
<b>HCE-AP</b>	Historia Clínica Electrónica de Atención Primaria
<b>HCSC</b>	Hospital Clínico San Carlos
<b>ID</b>	Código de identificación de paciente
<b>Kg</b>	Kilogramo
<b>p.e</b>	Por ejemplo
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>RAM</b>	Reacción adversa a Medicamentos
<b>RN</b>	Recién nacido
<b>SEFV</b>	Sistema Español de Farmacovigilancia
<b>SEFV-H</b>	Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano
<b>UAB</b>	Universidad Autónoma de Barcelona



## II. ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Tipología y características de las reacciones adversas a medicamentos.....	<b>43</b>
<b>Tabla 2:</b> Algoritmo de causalidad de la Organización Mundial de la Salud.....	<b>47</b>
<b>Tabla 3:</b> Comparativa de unión a proteínas plasmáticas en poblaciones pediátricas frente a los valores de referencia en adultos .....	<b>54</b>
<b>Tabla 4:</b> Clasificación de la evitabilidad de las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo con los criterios de Hallas et al. ....	<b>77</b>
<b>Tabla 5:</b> Clasificación de la gravedad de las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo con los criterios de Venulet. ....	<b>77</b>
<b>Tabla 6:</b> Clasificación de la gravedad de las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo con los criterios del Sistema Español de Farmacovigilancia.....	<b>78</b>
<b>Tabla 7:</b> Algoritmo de Naranjo y colaboradores.....	<b>79</b>
<b>Tabla 8:</b> Algoritmo de Karch-lasagna modificado. ....	<b>81</b>
<b>Tabla 9:</b> Codificación de la variable “Tipo de intervención”.....	<b>86</b>
<b>Tabla 10:</b> Codificación de la variable “Patología que ha motivado la intervención”. ..	<b>87</b>
<b>Tabla 11:</b> Codificación de la variable “Diagnóstico al alta” .....	<b>88</b>
<b>Tabla 12:</b> Codificación de la variable “Duración de la hospitalización” .....	<b>88</b>
<b>Tabla 13:</b> Codificación de la variable “Tratamiento previo al episodio de hospitalización”.....	<b>89</b>
<b>Tabla 14:</b> Codificación de la variable “Fármacos administrados durante la cirugía”. ..	<b>90</b>
<b>Tabla 15:</b> Codificación de la variable “Fármacos prescritos durante la hospitalización”....	<b>91</b>
<b>Tabla 16:</b> Codificación de la variable “Fármacos prescritos o administrados en un uso fuera de ficha técnica ( <i>off-label</i> )”. ....	<b>92</b>
<b>Tabla 17:</b> Codificación de la variable “Sistema en el que aparece la reacción adversa a medicamentos” .....	<b>94</b>
<b>Tabla 18:</b> Codificación de la variable “Nombre del fármaco o fármacos responsables de la aparición de la reacción adversa”. ....	<b>95</b>
<b>Tabla 19:</b> Distribución de los participantes en función del intervalo de peso. ....	<b>105</b>

<b>Tabla 20:</b> Nombre de las prescripciones activas en los participantes antes del ingreso.....	<b>106</b>
<b>Tabla 21:</b> Distribución de la frecuencia de fármacos causantes de las reacciones alérgicas medicamentosas previas al episodio estudiado.....	<b>108</b>
<b>Tabla 22:</b> Distribución de la frecuencia de ram previas al episodio de intervención de acuerdo con el fármaco responsable. ....	<b>109</b>
<b>Tabla 23:</b> Distribución del total de principios activos prescritos y cuándo se prescribieron <i>off-label</i> . ....	<b>109</b>
<b>Tabla 24:</b> Descripción de las principales familias farmacológicas utilizadas en las cirugías de los pacientes de acuerdo con la clasificación .....	<b>112</b>
<b>Tabla 25:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “A” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.....	<b>113</b>
<b>Tabla 26:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “B” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.....	<b>114</b>
<b>Tabla 27:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “H” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.....	<b>115</b>
<b>Tabla 28:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “J” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.....	<b>116</b>
<b>Tabla 29:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “M” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.....	<b>117</b>
<b>Tabla 30:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “N” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.....	<b>118</b>
<b>Tabla 31:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “R” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.....	<b>121</b>
<b>Tabla 32:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “S” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.....	<b>121</b>
<b>Tabla 33:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “V” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervenció.....	<b>122</b>

<b>Tabla 34:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “A” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.....	<b>123</b>
<b>Tabla 35:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “B” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.....	<b>124</b>
<b>Tabla 36:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo c de la clasificación atc sobre el total de pacientes durante la hospitalización.....	<b>124</b>
<b>Tabla 37:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “D” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.....	<b>125</b>
<b>Tabla 38:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “G” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.....	<b>125</b>
<b>Tabla 39:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “H” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.....	<b>126</b>
<b>Tabla 40:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “J” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.....	<b>127</b>
<b>Tabla 41:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “M” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.....	<b>128</b>
<b>Tabla 42:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “N” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.....	<b>129</b>
<b>Tabla 43:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “R” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.....	<b>130</b>
<b>Tabla 44:</b> Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo “S” de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.....	<b>131</b>
<b>Tabla 45:</b> Distribución de la frecuencia de la combinación de intervenciones.....	<b>138</b>
<b>Tabla 46:</b> Distribución los diagnósticos causantes de intervención que se presentaron conjuntamente con más frecuencia. ....	<b>140</b>

<b>Tabla 47:</b> Distribución de las ram en función del fármaco o grupo de fármacos causantes de la misma. ....	<b>144</b>
<b>Tabla 48:</b> Distribución de la frecuencia de aparición de las distintas reacciones adversas identificadas. ....	<b>148</b>
<b>Tabla 49:</b> Comparación de la media de prescripciones activas según la presencia de reacción adversa a medicamentos. ....	<b>154</b>
<b>Tabla 50:</b> Tabla de contingencia de pacientes que presentaron reacción adversa y prescripción <i>off-label</i> . ....	<b>154</b>
<b>Tabla 51:</b> Tabla de contingencia de aparición de reacciones adversas a medicamentos según el número de prescripciones <i>off-label</i> . ....	<b>155</b>
<b>Tabla 52:</b> Distribución del número de prescripciones según si estuvieron relacionadas con reacciones adversas a medicamentos y prescritas en un uso <i>off-label</i> . ....	<b>155</b>
<b>Tabla 53:</b> Comparación del peso medio de los que presentaron reacción adversa a medicamentos frente a los que no. ....	<b>156</b>
<b>Tabla 54:</b> Comparación de la duración de la estancia entre los pacientes que presentaron reacción adversa a medicamentos y los que no la presentaron. ....	<b>157</b>
<b>Tabla 55:</b> Agrupación de reacciones adversas a medicamentos en función del número de días de estancia. ....	<b>157</b>
<b>Tabla 56:</b> Comparación de medias de la duración de la estancia según el número de reacciones adversas a medicamentos. ....	<b>158</b>
<b>Tabla 57:</b> Comparación de la duración media de la estancia entre los pacientes que presentaban prescripciones <i>off-label</i> y los que no. ....	<b>158</b>
<b>Tabla 58:</b> Comparación de medias de la duración de la estancia según el número de prescripciones <i>off-label</i> . ....	<b>159</b>
<b>Tabla 59:</b> Tabla de contingencia de aparición de reacciones adversas a medicamentos en función del sexo. ....	<b>159</b>
<b>Tabla 60:</b> Modelo de regresión logística con “Al menos una reacción adversa” como variable dependiente. ....	<b>160</b>
<b>Tabla 61:</b> Tabla de contingencia entre las puntuaciones obtenidas con ambos algoritmos de causalidad. ....	<b>160</b>

### III. ÍNDICE DE FIGURAS:

<b>Figura 1:</b> “De materia médica” (Adaptación por Pietro Andrea Mattioli) .....	<b>34</b>
<b>Figura 2:</b> Estructura básica del Sistema Español de Farmacovigilancia .....	<b>39</b>
<b>Figura 3:</b> Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. ....	<b>48</b>
<b>Figura 4:</b> Estadíos en el desarrollo del niño.....	<b>50</b>
<b>Figura 5:</b> Cuaderno de recogida de datos electrónico.....	<b>84</b>
<b>Figura 6:</b> Distribución del número de episodios en función de la duración de la hospitalización.....	<b>103</b>
<b>Figura 7:</b> Distribución del número de pacientes de acuerdo con su edad.....	<b>104</b>
<b>Figura 8:</b> Distribución de la muestra de acuerdo con el subgrupo de población pediátrica al que pertenecen.....	<b>105</b>
<b>Figura 9:</b> Distribución del número de pacientes en función del número de fármacos prescritos de forma crónica .....	<b>106</b>
<b>Figura 10:</b> Distribución de los participantes en función del tipo de anestésico general recibido.....	<b>119</b>
<b>Figura 11:</b> Distribución de los pacientes en función del tipo de amida recibida durante la cirugía.....	<b>120</b>
<b>Figura 12:</b> Distribución del porcentaje de prescripciones <i>off-label</i> en función del tipo (edad, dosis, indicación o vía de administración) .....	<b>132</b>
<b>Figura 13:</b> Distribución de la frecuencia de pacientes que recibieron un fármaco no autorizado para su grupo de edad.....	<b>134</b>
<b>Figura 14:</b> Distribución del número de episodios de intervención en función de la unidad asistencial responsable .....	<b>135</b>
<b>Figura 15:</b> Distribución del número de cirugías realizadas en cada intervención ....	<b>136</b>
<b>Figura 16:</b> Distribución de las reacciones adversas a medicamentos en función del mecanismo de producción.....	<b>142</b>
<b>Figura 17:</b> Distribución de las reacciones adversas a medicamentos en función de su frecuencia descrita en la ficha técnica.....	<b>146</b>
<b>Figura 18:</b> Distribución del número de reacciones adversas a medicamentos en función del aparto/sistema del organismo afectado. ....	<b>147</b>

<b>Figura 19:</b> Distribución de la frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos en función del sujeto implicado en su detección. ....	<b>149</b>
<b>Figura 20:</b> Distribución de la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos en función de su patogenia.....	<b>150</b>
<b>Figura 21:</b> Intensidad objetiva según Venulet. ....	<b>150</b>
<b>Figura 22:</b> Intensidad objetiva según los criterios del Sistema Español de Farmacovigilancia .....	<b>150</b>
<b>Figura 23:</b> Distribución de las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo con la puntuación obtenida en el Algoritmo de Naranjo y colaboradores.....	<b>152</b>

#### IV. RESUMEN

**PALABRAS CLAVE:** Reacciones adversas a medicamentos, farmacovigilancia, *off-label*, pediatría, cirugía, anestesia.

**TÍTULO:** *Reacciones adversas a medicamentos en cirugía pediátrica.*

**INTRODUCCIÓN:** La población pediátrica presenta unas diferencias fisiológicas y fisiopatológicas, ligadas al crecimiento y al desarrollo, que distan significativamente de la población adulta. Estas diferencias sustentan, en gran medida, por qué no debería realizarse una extrapolación de los resultados de seguridad, ligados a la utilización de medicamentos, de los adultos a los niños.

Por otra parte, el bajo interés de la industria en conducir ensayos clínicos en esta población, unido a las implicaciones éticas de la inclusión de niños en ensayos de fases tempranas, ha obstaculizado el desarrollo de estudios que avalen la seguridad y eficacia de los medicamentos en los niños.

Como consecuencia, existe una baja disponibilidad de fármacos que hayan probado estos aspectos (seguridad y eficacia) en población pediátrica. Esta situación ha obligado a los clínicos a tener que recurrir a la utilización *off-label* de medicamentos, pese a las implicaciones que esto pueda tener, en el desarrollo de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).

Por otra parte, el ámbito quirúrgico se plantea como una atmósfera ideal para el desarrollo de RAM debido, fundamentalmente, al elevado número de fármacos que se emplean durante este periodo y a las similitudes farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos productos, que con frecuencia interactúan entre sí. Por todo esto, si la población que va a ser sometida a un acto quirúrgico es la pediátrica, nos encontramos ante un escenario perfecto para la aparición de RAM y, en consecuencia, evaluar su magnitud se plantea una necesidad de primer orden.

#### **OBJETIVOS:**

**General:** Cuantificar y caracterizar las RAM que acontecen en pacientes pediátricos sometidos a una intervención quirúrgica.

#### **Operativos:**

1. Identificar factores de riesgo relacionados con la aparición de RAM en este grupo poblacional.

2. Caracterizar los medicamentos más utilizados en el periodo operatorio y perioperatorio en pacientes pediátricos.
3. Describir cuáles de los fármacos empleados durante todo el periodo están más frecuentemente relacionados con el desarrollo de RAM.
4. Estimar la proporción de fármacos que se emplean fuera de los usos autorizados en sus FT (*off-label*).
5. Estimar la incidencia de RAM relacionadas con el uso *off-label* de los fármacos.
6. Determinar la posible evitabilidad de las RAM detectadas.
7. Evaluar la imputabilidad de cada RAM a los fármacos administrados por medio del uso de dos algoritmos de decisión.
8. Comparar la concordancia entre los resultados obtenidos en los dos algoritmos utilizados para evaluar la causalidad.
9. Evaluar la gravedad de las RAM.
10. Identificar cuáles son los principales sujetos que identifican la aparición de RAM (padres, profesionales a cargo del paciente o investigador/observador externo).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo de detección de RAM a través de un programa de monitorización intensiva.

La población de estudio fueron pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre 1 y 16 años que ingresaron para ser sometidos a una intervención quirúrgica. El estudio se llevó a cabo en la unidad de cirugía pediátrica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (Nivel IIIB).

El reclutamiento de los pacientes se realizó de forma consecutiva entre agosto de 2019 y octubre de 2021 y fueron incluidos todos los pacientes, cuyos padres/tutores brindaron su consentimiento por escrito para participar.

Por un lado, se recogió información relativa a las características sociodemográficas de la muestra, a los tratamientos previos y aquellos recibidos durante el episodio, motivos de intervención, tipo de intervención, y duración del episodio. Por otro lado, en los pacientes en los que acontecieron RAM, se recogió información sobre las características de las mismas: Fármacos implicados, gravedad, duración, causalidad, evitabilidad, causas alternativas, acciones emprendidas y resultado.

La recogida de la información se realizó por medio de protocolos estructurados que incluyeron la observación directa de los pacientes, revisión de registros clínicos, y

entrevistas directas con los padres/tutores y profesionales a cargo de los menores. Para facilitarla, fueron diseñados dos formularios en el software de captura de datos electrónico REDCap®.

Una vez que toda la información estuvo completa, estos formularios fueron exportados en un documento en formato Excel (.xml), protegido frente a cambios, para su análisis. El análisis de la información se realizó en el Software estadístico SPSS versión 20.0.

**RESULTADOS:** Se detectaron 103 RAM en 80 pacientes distintos (25,7%; N=311). La mayor parte de los pacientes que presentaron RAM presentaron una única reacción (77,5%; N=62), sin embargo, en 5 pacientes (6,3%) tuvieron lugar hasta 3 RAM.

Las principales RAM detectadas fueron la hipotensión (35%; N=36), seguida de las náuseas y el delirio postoperatorio que se produjeron en 16 pacientes (15,5%) cada una.

La mayor parte de las RAM fueron ocasionadas como consecuencia de una interacción medicamentosa, siendo la combinación de Sevoflurano [N01AB08] y Fentanilo [N01AH01] la que produjo un mayor número de RAM (31,1%; N=32).

En lo relativo a la gravedad de las mismas, tan solo fueron consideradas graves un 3,9% (N=4) de acuerdo con los criterios de Venulet y del SEFV.

Referente a la causalidad y de acuerdo con el algoritmo de Naranjo y col, un 81,6% (N=84) fueron consideradas “Probables”, un 19,7% (N=11) “Posibles” y un 7,8% (N=8) “Ciertas”. Mediante el uso del método de Karch-Lasagna, se obtuvo que un 75,7% (N=78) fueron consideradas “Probables”, un 14,6% (N=15) “Posibles” y un 9,7% (N=10) fueron consideradas “Definitivas”.

Por otra parte, un 1,9% de las RAM (N=2) fueron consideradas “Posiblemente evitables” y un 7,8% “Definitivamente evitables”.

Finalmente, se identificó la prescripción de fármacos *off-label* en el 28,6% (N=89) de los pacientes, siendo la edad, el principal motivo del uso fuera de autorización. Asimismo, los principales fármacos prescritos de forma *off-label* fueron Dexketoprofeno (10%; N=31) y Fentanilo (3,5%; N=11).

**CONCLUSIONES:** Las RAM tienen una alta incidencia en los niños que son sometidos a cirugía.

La utilización de medicamentos fuera de indicación (*off-label*) en el grupo poblacional estudiado es elevada.

Un mayor número de prescripciones *off-label*, un elevado número de prescripciones totales y la edad, fueron los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de RAM. Asimismo, los grupos terapéuticos que mayor número de RAM ocasionaron fueron los hidrocarburos halogenados y los anestésicos opioides.

Por otra parte, el porcentaje de RAM “Posiblemente evitables” y “Definitivamente evitables”, revela la necesidad de que se lleve a cabo un mayor esfuerzo por parte de los profesionales a la hora de prevenir este tipo de problemas.

Finalmente, es necesario que se diseñe un algoritmo para evaluar la causalidad de las RAM en el contexto de la anestesia, en el que se produce la administración concomitante de múltiples fármacos.

## V. ABSTRACT

**KEY WORDS:** Adverse drug reactions, pharmacovigilance, off-label, paediatrics, surgery, anaesthesia.

**TITLE:** *Adverse Drug Reactions in Paediatric Surgery care.*

**INTRODUCTION:** The paediatric population's physiological and pathophysiological characteristics are significantly different from the adult one, what largely support why drug use safety results should not be extrapolated from adults to children.

Also, the scarce interest of pharmaceutical companies in conducting clinical trials in this population, and the ethical complexity of enrolling children in early phase clinical trials, have hindered the development of studies that support drug's safety and efficacy evidences in children. As a consequence, few drugs adequately studied in children are available, what has forced clinicians to *off-label* use of medicines despite the implications that this may have in the development of adverse drug reactions (ADRs).

Considering the conditions surrounding surgical practice are ideal for the development of ADRs due to the high number of potentially interacting drugs used during surgery, if the population who undergo surgery is paediatric, we are faced with a perfect scenario for the appearance of adverse drug reactions and, consequently, evaluating their magnitude becomes a first-order care need.

### **OBJECTIVES:**

**General:** To quantifying adverse drug reactions (ADRs) occurring in paediatric patients who undergo surgery and characterize them.

### **Operatives:**

- To identify risk factors associated with the development of ADRs in paediatric patients.
- To characterize the drugs used during and after surgery period observed.
- To describe which of the administered drugs are most associated with the development of ADRs.
- To estimate the *off-label* drugs use in paediatric patients who undergo surgery.
- To analyse the impact of the use of *off-label* drugs on the development of ADRs.
- To assess the preventability of the ADRs detected.
- To assess the causality of ADRs through two decision algorithms.

- To evaluate the concordance between the causality's evaluation methods used.
- To assess the seriousness of ADRs detected.
- Identify which subjects recognized the ADRs in the sample (parents, doctors, nurses, or investigator/external observer).

**MATERIALS AND METHODS:** An observational, descriptive, and prospective study to identify ADRs through an intensive monitoring program was carried out.

The study population consisted of pediatric patients, aged between 1 and 16 years old who were admitted for surgery care. The study was carried out in the pediatric surgery ward of the Hospital Clínico San Carlos in Madrid (Level IIIB hospital).

Patient recruitment was carried out consecutively between August 2019 and October 2021, and included all patients whose parents/guardians provided their written consent to participate in the study.

Information regarding sociodemographic characteristics, drug history, reasons and type of surgical intervention, as well as duration of the episode was collected. Also, in patients suffering ADRs, relevant information such as drugs involved, severity, duration, causality, avoidability, alternative causes, actions taken, and outcome, was collected.

The information was collected through structured protocols including direct exam of the patients, review of clinical records, and direct interviews with the parents/guardians and professionals in charge of the minors. Two forms were designed in the REDCap® electronic data capture software to allow it.

Once all the information was complete, these forms were exported to a secured Excel (.xml) sheet, for analysis. The statistical analysis of the information was performed using the software SPSS release 20.0.

**RESULTS:** 103 ADRs were detected in 80 different patients (25.7%; N=311). Most of the patients suffering ADRs presented a single reaction (N=62; 77.5%), however, in 5 patients (6.3%) up to 3 ADRs appeared.

The most frequently detected ADR was hypotension (N=36; 35%), followed by nausea and postoperative delirium, each of them occurring in 16 patients (15.5%).

Most of the ADRs were consequence of a drug interaction, being Sevoflurane [N01AB08] and Fentanyl [N01AH01] the most frequent combination responsible of ADRs (N=32; 31.1%).

Regarding severity, only 4 ADRs (3.9%) were considered “Serious” according to the Venulet and SEFV criteria.

Regarding causality, according to the Naranjo’s algorithm, 84 ADRs (81.6%) were considered "Likely", 11 (19.7%) "Possible" and 8 (7.8%) “Certain”; while under the Karch and Lasagna’s method, 78 (75.7%) were considered "Likely", 15 (14.6%) "Possible" and 10 (9.7%) “Definitive”.

With respect to avoidability, 2 ADRs (1,9%) were considered "Possibly avoidable" and 7.8% "Definitely avoidable".

Finally, the prescription of *off-label* drugs was identified in 89 (28.6%) patients, being the age the main reason for *off-label* use. Likewise, the most frequently *off-label* prescribed drugs were Dexketoprofen (N=31; 10%) and Fentanyl (N=11; 3.5%).

**CONCLUSIONS:** ADRs have a high incidence in children undergoing surgery.

The *off-label* use of drugs in the studied age group is also elevated.

A higher number of off-Label prescriptions, a high number of total prescriptions and the age, were the risk factors most related with ADRs. The therapeutic groups most frequently related to the development of ADRs were halogenated hydrocarbons and opioid anaesthetics.

On the other hand, the percentage of “possibly avoidable” and “definitely avoidable” ADRs indicate that is required a greater effort from healthcare professionals to prevent them.

Finally, it’s necessary to design an algorithm to assess the causality of ADRs in the context of anaesthesia, in which the concomitant administration of multiple drugs occurs.



# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) se definen como “una respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que tiene lugar cuando este se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica”<sup>1</sup>.

Desde el punto de vista de la salud pública, constituyen una importante causa de morbimortalidad a nivel mundial<sup>2-4</sup> por lo que su estudio resulta indispensable por un lado, para cuantificar la magnitud del problema pero fundamentalmente, para plantear medidas encaminadas a reducir los riesgos asociados a la utilización de medicamentos. Esta labor, en última instancia, es competencia de la Farmacovigilancia.

### 1.1. ¿QUÉ ES LA FARMACOVIGILANCIA?

No podemos hablar o definir qué es la farmacovigilancia sin antes hacer alusión al concepto de Farmacoepidemiología. Esta última, podría definirse como “*La ciencia que estudia el impacto de los fármacos en la población, utilizando para ello el método epidemiológico*”<sup>5</sup>. En este contexto, la Farmacoepidemiología, comprende dos tipos de actividades principalmente:

Por un lado, dentro de su área de evaluación de efectividad, nos aporta información relevante sobre la eficacia de los medicamentos cuando estos se usan en condiciones reales.

Por otra parte, bajo el abrigo de la farmacovigilancia, va a recoger información sobre la seguridad de los medicamentos.

Según la organización mundial de la salud (OMS), la farmacovigilancia “es la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos”. Su alcance, el cual ha crecido notablemente en los últimos años, comprende no solo el estudio de los efectos y RAM, sino también el estudio de, por ejemplo, medicamentos falsificados o de calidad inferior, los errores de medicación, las interacciones, los usos fuera de indicación o el mal uso y abuso de los medicamentos<sup>6</sup>.

Así, para algunos autores, la farmacovigilancia va a evaluar los problemas asociados a la utilización de medicamentos desde las etapas iniciales del desarrollo de estos hasta

después de su comercialización. En cambio, para otros, la farmacovigilancia constituye una actividad de salud pública, encargada de analizar y gestionar los riesgos de los fármacos una vez que estos han sido comercializados<sup>7</sup>.

El hecho de que se haya autorizado la comercialización de un determinado medicamento no implica que se conozca con exactitud todo acerca del mismo. Los ensayos clínicos en los que se basa su autorización se ejecutan en un número de pacientes que resulta insuficiente, por ejemplo, para detectar RAM poco frecuentes. Además, las condiciones en las que se llevan a cabo estos estudios están muy controladas y, por tanto, distan mucho de aquellas en las que el producto va a ser utilizado.

Por ello, la farmacovigilancia se presenta como una herramienta ideal para generar un conocimiento de la seguridad de los productos, que trascienda lo estudiado en un contexto “artificial” de ensayo clínico, proporcionándonos información de los medicamentos en un contexto de utilización real. Además, nos permite entre otras cosas, realizar una correcta evaluación del beneficio/riesgo de la utilización de medicamentos<sup>8</sup>.

## **1.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA FARMACOVIGILANCIA**

Los problemas relacionados con la utilización de medicamentos se remontan a los albores de la humanidad. Pese a las propiedades provechosas de estos remedios, todas las civilizaciones de la antigüedad dejaron constancia de su preocupación por los problemas relacionados con su uso, llegando incluso a denominarlos “*sustancias nocivas*”.

Probablemente la primera referencia histórica documentada que tenemos de la existencia de dichas *sustancias nocivas* sea el *Papiro de Ebers* (datado en el año 1500 a.C y descubierto por el egiptólogo alemán George Ebers) que señala la existencia de productos vegetales dañinos como la cicuta, el acónito o el opio y minerales, como el cobre, el plomo o el antimonio<sup>9</sup>.

Varios siglos más tarde, en torno al 700 a.C, el poeta griego Homero va a describir, en algunos de los pasajes de su famosa obra *La Odisea*, la existencia de drogas que cuando se combinan entre sí producen efectos perjudiciales. Así, en el Canto IV<sup>10</sup> (*Telémaco viaja a Esparta para informarse sobre su padre*) podemos leer:

*“Tales drogas ingeniosas tenía la hija de Zeus, y excelentes, las que le había dado Polydamna, esposa de Ton, la egipcia, cuya fértil tierra produce*

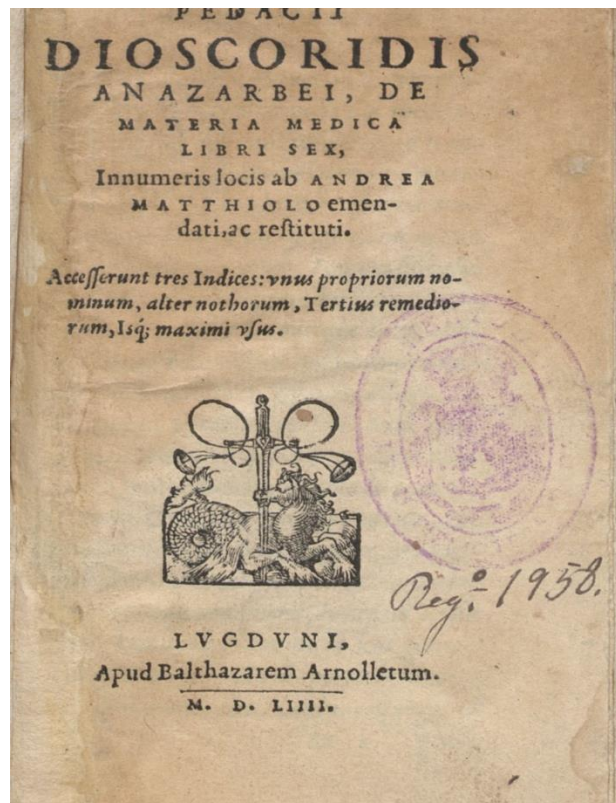
*muchísimas drogas, y después de mezclarlas muchas son buenas y muchas perniciosas”.*

Esta obra, además de alertar sobre los potenciales problemas de la interacción de sustancias, describe cuadros clínicos no deseados relacionados con el uso de fármacos.<sup>11,12</sup>

Los siglos siguientes no estarán exentos de autores que ahonden en esta problemática. Hipócrates, famoso médico griego al que se atribuye la conocida máxima y base de la ética médica “*Primum Non Nocere*”, continuará la descripción de cuadros clínicos indeseables asociados al uso de medicamentos, proponiendo una serie de normas dirigidas a la prevención de los mismos<sup>11</sup>.

A él, le seguirán importantes autores como Sócrates quien, en el año 399 a.C, es condenado a muerte mediante la ingestión de cicuta (*conium maculatum*), considerada el “Veneno de Estado” en Atenas en esa época. Este hecho, dejó consigo una de las más brillantes y personales descripciones de los síntomas que aparecen tras la ingestión de Coniina (alcaloide derivado de la piperidina), presente en gran concentración en el jugo de la cicuta<sup>9,11,13</sup>. Este suceso, vuelve a ser descrito más adelante por Platón, en el último capítulo de su obra *El Fedón*<sup>14</sup>.

Además de los autores griegos, algunos autores romanos como Ovidio (43 A.C – 15 d.C) van a advertir de la existencia de fármacos inútiles y nocivos. Dioscórides (40 – 90 d.C), cirujano de Nerón, incluirá en su obra “*De materia médica*” la descripción de algunos efectos nocivos de los medicamentos que en ella se abordan y Areteo de Capadocia, sucesor de Hipócrates, describirá minuciosamente los efectos ocasionados por la sobredosificación de atropina.<sup>11</sup>



**Figura 1:** “De Materia Médica”. Adaptación por Pietro Andrea Mattioli, publicado en Lugdunum, 1554 (Tomada de los archivos de Biblioteca Histórica de Madrid: <http://www.memoriademadrid.es/buscador.php?accion=VerFicha&id=25185>).

Los autores árabes como Avicena (980-1037 d.C) o Haly Abbas (949-983 d.C), también aportaron un conocimiento destacado sobre este campo. Así, el primero de éstos, va a ser el primer autor en ofrecer una descripción detallada sobre la intoxicación por mercurio. Haly Abbas, por otro lado, plantea el interrogante que constituye la base del desarrollo de la Farmacovigilancia: *¿Cómo pueden conocerse los efectos nocivos de los nuevos remedios?*

Para dar respuesta en parte a esta pregunta, él va a sugerir algo que hoy en día es un requisito para la autorización de nuevos fármacos o la ampliación de sus indicaciones: La necesidad de realizar ensayos inicialmente en animales.<sup>11,12</sup>

La época del renacimiento arrojará nueva luz sobre la materia y se señalará por primera vez la existencia de problemas asociados del uso de medicamentos relacionados con la dosis de los mismos. Así, entre el 1493 y 1541 el médico suizo Teofrasto Bombasto Von Bonheim (Paracelso), considerado el padre de la toxicología moderna, no solo introdujo numerosas sustancias al limitado arsenal terapéutico que se disponía, sino que señaló

que cualquier fármaco, en dosis suficientes, podría constituir un veneno. Tal afirmación, se evidencia en su famosa máxima: “*Dosis sola facit venenum*”<sup>11,15</sup>.

Los siglos XVI y XVII albergarán los primeros esfuerzos orientados a la regulación de la venta de fármacos. Un hecho importante en esta dirección fue la aparición, en el siglo XVI, del primer colegio médico con Thomas Linacre como presidente. Esta institución, actuó como una especie de “Ministerio de salud”, controlando y reglamentando profesiones afines a la medicina como la de los farmacéuticos, teniendo incluso potestad para examinar medicamentos y prescripciones e imponer sanciones a los transgresores. Otro hecho que evidenció los esfuerzos por la regulación del uso de fármacos fue la prohibición del uso de Antimonio por la Facultad de Medicina de París y el propio parlamento. Sin embargo, la prohibición no duró mucho tiempo después de que el fármaco se emplease con éxito en el tratamiento de un cuadro de fiebre tifoidea sufrido por el rey Luis XIV. Su uso volvió a ser aprobado por la universidad el 29 de marzo de 1666 y por el parlamento el día 10 del mismo mes.<sup>11,16,17</sup>

El debate sobre la eficacia de los medicamentos podría situarse en los albores el siglo XVII con la publicación de la primera edición de la “London Pharmacopoeia”. Esta obra, va a criticar duramente, por un lado, la existencia de sustancias que se venden bajo el nombre de medicamentos sin ser eficaces y, por otro, a aquellos que se lucran de su venta<sup>11</sup>, sentando el precedente de un requisito fundamental para la autorización de medicamentos: La necesidad de demostrar eficacia.

Hasta este momento, el arsenal terapéutico había sido bastante limitado y su producción, fundamentalmente artesanal, convertía a estos productos en bienes escasos y codiciados<sup>18</sup>. Sin embargo, el desarrollo de la química que tuvo lugar en el periodo comprendido entre los siglos XVIII y XIX, unido a las aportaciones al campo de la fisiología y la farmacodinamia de Claude Bernard, culminarán en un estallido de nuevas fórmulas: Sertürner aislaría por primera vez la morfina en 1804, Petelier extrajo por primera vez la emetina en 1817, Posser y Reimann la nicotina en 1828 y Niemann, supervisado por Wöler, va a descubrir la forma cristalina de la cocaína en 1859<sup>11,19,20</sup>.

Este periplo, además, va a albergar el nacimiento de la anestesia. El 11 de diciembre de 1844, un dentista de Hartford (Connecticut) llamado Horace Wells, va a emplear de forma exitosa el óxido nitroso como sedante por primera vez. Tras confirmar el éxito administrándoselo nuevamente a otros pacientes, Wells realiza una demostración en Facultad de medicina de la Universidad de Boston que resulta ser un fracaso. No

obstante, su hallazgo, unido a los estudios de Faraday y los conocimientos transmitidos por el Dr. Jackson, propiciarán que Williams Thomas Green Morton realice en 1846 la primera demostración pública exitosa de anestesia quirúrgica con el uso del éter sulfúrico<sup>11,21</sup>.

Unos años antes (en 1831) y prácticamente, de forma paralela, Liebig en Alemania, Soubeiran en Francia y Samuel Guthrie en Estados Unidos, descubren el cloroformo<sup>22</sup>. Su aplicación en medicina como potente anestésico, sin embargo, no va a producirse hasta 1847<sup>23</sup>. Tan solo un año más tarde, un fatal suceso en relación con su uso, que causó la muerte de una niña de 15 años<sup>24</sup>, hizo que una revista inglesa comenzase a recoger y publicar todos los casos de desenlace mortal ocasionados por anestésicos. Este hecho, es considerado hoy en día, como el inicio de la Farmacovigilancia<sup>18</sup>.

Así y, pese a que este tipo de problemas empezara a formar parte del debate público gracias a que la prensa se hiciera eco de ellos, no sería hasta los primeros años del siglo XX cuando se comenzasen a extremar los esfuerzos por regular la venta de medicamentos.

El 30 de Junio de 1906 se promulga Ley de Pureza de Alimentos y Medicamentos en EE.UU, mediante la cual se regulaba la adulteración, producción, distribución y comercialización de alimentos, bebidas y medicamentos<sup>25</sup>. Tras de esta, y como consecuencia de dos grandes tragedias (la intoxicación masiva por dietilenglicol en 1937 y el desastre de la talidomida de 1962), aparecerían las primeras normativas orientadas a garantizar la seguridad de los fármacos.

La intoxicación por dietilenglicol presente en el elixir de sulfanilamida, motivaría en 1938 la creación de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos mediante la cual se establecía por primera vez la obligación de realizar una evaluación científica de la seguridad de un fármaco antes de su comercialización, así como de presentar a la “*Food and Drug Administration*” (FDA) las solicitudes de autorización de nuevos medicamentos<sup>26</sup>.

El desastre de la Talidomida, motivó la reforma de la Ley impulsada en 1938, incorporando exigencias fundamentales para el control de la seguridad de los fármacos: Las obligaciones de realizar ensayos en animales, de retirar de forma inmediata del mercado aquellos fármacos que demostrasen ser un peligro para la salud y el requisito

de que las empresas farmacéuticas mantuvieran registros de los efectos secundarios de los fármacos<sup>27</sup>.

A pesar de todo esto, las condiciones “artificiales” sobre las que se asienta la comercialización de los medicamentos (ensayos clínicos), no permiten en muchos casos detectar problemas de seguridad, sobre todo cuando la frecuencia de aparición de ellos es baja. Así, y fundamentalmente para poder monitorear estos problemas en condiciones reales de utilización de los fármacos, la farmacovigilancia se torna una herramienta fundamental.

### **1.3. FARMACOVIGILANCIA EN ESPAÑA**

La primera aparición de un sistema de farmacovigilancia en España no va a tener lugar hasta 1973. El 12 noviembre de ese año, el Ministerio de Gobernación publicó una Orden<sup>28</sup> mediante la cual se indicaba la obligatoriedad de notificar RAM al centro Nacional de Farmacobiología. Esta orden, de aplicación no solo para laboratorios farmacéuticos, sino también para personal sanitario no trajo consigo grandes resultados<sup>29</sup>. Habría que esperar una década para que, en 1982, gracias a los resultados arrojados por la iniciativa del servicio de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), que puso en marcha el pilotaje de un sistema de notificación voluntaria por medio de tarjetas amarillas y, junto al informe elaborado por la Dra. Inga Lunde de la Oficina Regional para Europa de la OMS, se creará un sistema descentralizado y colaborativo<sup>29-31</sup>.

Así, en 1984, el Ministerio de Sanidad y Consumo asume esta iniciativa y diseña un plan de actuación que daría origen a lo que hoy conocemos como Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H), que implicó la puesta en práctica de este programa de notificación y la creación de una Comisión Nacional de Farmacovigilancia, que comenzaría a operar en 1985<sup>29</sup>.

Cinco años más tarde, en 1990, el Instituto de Salud Carlos III va a ser designado como Centro Coordinador (CC) del sistema y como administrador de la base de datos FEDRA®, en la que se resumió toda la información sobre notificaciones de sospechas de RAM que habían tenido lugar desde 1982. Además, a partir de este momento el CC inicia los trabajos de evaluación, codificación y registro de sospechas de RAM que la

industria farmacéutica había comenzado a enviar al SEFV-H. Esta actividad de notificación por parte de la industria, se establece como una obligación en 1995<sup>29</sup>.

La Agencia Española del Medicamento, inicialmente conocida como AGEMED, aparecerá en 1997<sup>32</sup> y tan solo dos años más tarde, por orden del Real decreto 520/1999 de 26 de Marzo<sup>33</sup>, se publica el Estatuto de la Agencia Española del medicamento que determina su estructura organizativa y régimen jurídico.

En 2003, con la incorporación de los productos sanitarios, cosméticos y productos de higiene y biocidas de uso clínico y personal a las competencias de la agencia, esta pasa a denominarse Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

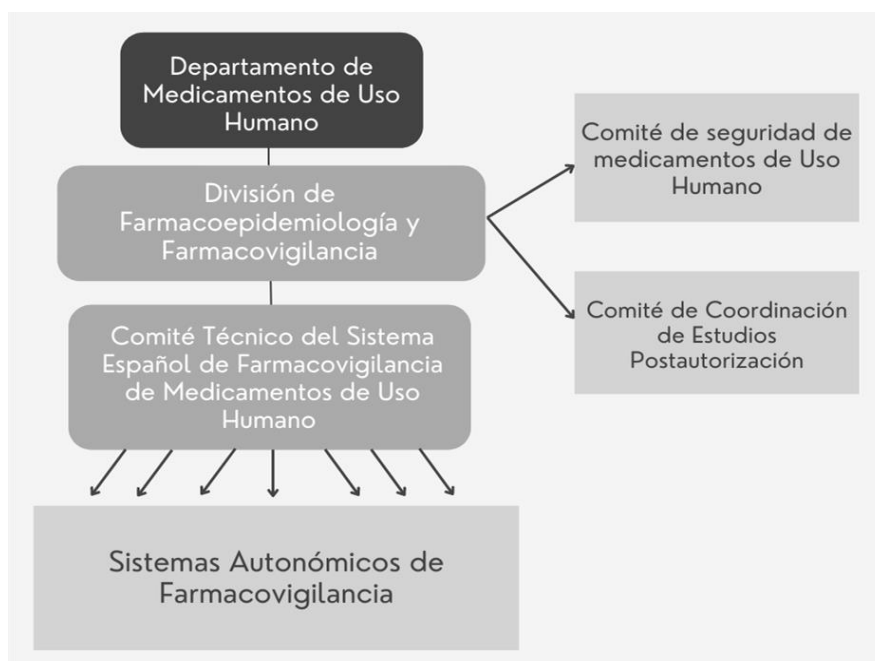
En la actualidad, este organismo se encuentra adscrito al Ministerio de Sanidad y desarrolla un amplio abanico de actividades relacionadas con la evaluación y autorización de medicamentos, la autorización de ejecución de ensayos clínicos, el seguimiento continuado de la seguridad y eficacia de los medicamentos y productos sanitarios, del control de la calidad de los mismos, las funciones de control de los estupefacientes y psicotrópicos, la lucha contra la falsificación de medicamentos, productos sanitarios y cosméticos, la supervisión del suministro y abastecimiento de los medicamentos y la información de ciudadanos y profesionales sanitarios en lo relativo a cualquiera de estos aspectos<sup>34</sup>.

Asimismo, entre sus funciones se encuentra la de coordinar y evaluar el funcionamiento del SEFV-H, de acuerdo a las normas de buena práctica del Sistema Español de Farmacovigilancia<sup>8</sup>.

### **1.3.1.FLUJO DE INFORMACIÓN EN EL SEFV-H**

Para entender el flujo que sigue la información en el SEFV-H, es preciso entender previamente su estructura. Este, se encuentra integrado por la AEMPS y 17 centros autonómicos de farmacovigilancia. Estos centros, que se encuentran distribuidos de forma heterogénea en hospitales, universidades, consejerías y otros departamentos de sanidad de las comunidades autónomas, son unidades especializadas en farmacovigilancia que van a recibir, analizar y evaluar las notificaciones de RAM que se reciben través del portal [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es) en su ámbito geográfico. Una vez que han realizado la evaluación de esta información, van a codificar y registrar en FEDRA® todas las señales o riesgos identificados que fueran desconocidos previamente, o aquellos conocidos en los que se hayan producido cambios en su gravedad y frecuencia.

Toda la información se traslada al Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (CTSEFVH), integrado en la división de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia del Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS. Este comité técnico, se encargará de evaluarla y tomar decisiones para prevenir los problemas identificados<sup>35,36</sup>.



**Figura 2:** Estructura básica del Sistema Español de Farmacovigilancia<sup>8</sup>.

#### 1.4. MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA

Los ensayos clínicos requeridos para la comercialización de los medicamentos normalmente se realizan en tamaños muestrales ajustados puesto que, desde el punto de vista ético, es inadecuado incluir más sujetos de los necesarios en un estudio para poder obtener conclusiones. En este sentido, aunque las muestras sean “suficientes” para poder definir, en términos generales, el perfil de seguridad del medicamento, no lo son para detectar RAM raras o poco frecuentes. La duración de los estudios, por otra parte, que normalmente no excede los 7 años desde que se inicia la “fase clínica”, es demasiado corta para identificar RAM que aparecen con el uso prolongado del fármaco (“Tipo C” o “Chronic”). Por último, las condiciones en las que se realizan están sumamente controladas por lo que la información que se genera no es representativa del uso en condiciones reales del medicamento.

Para poder suplir este vacío de información sobre la seguridad de los medicamentos y en última instancia, proteger a la población, se han desarrollado programas de detección

de RAM con enfoques y metodología variable<sup>11</sup>. Probablemente, la mayor parte de la información, una vez que los medicamentos han sido comercializados, sea obtenida gracias a los programas de Notificación espontánea de RAM, a través de los Estudios Observacionales Postautorización (EPA), los Ensayos Clínicos de Fase III o de eficacia comparada (en los que también se documentan RAM) y de las Bases de datos autonómicas y nacionales para el registro de información farmacoepidemiológica.

Un ejemplo de este último recurso, es la base de datos nacional BIFAP<sup>37</sup> (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público). Este soporte, nutrido a partir de los datos registrados por médicos de familia y pediatras de atención primaria en la Historia Clínica Electrónica (HCE-AP) aportados por las comunidades autónomas (CCAA) que participan de forma voluntaria, permite estudiar los patrones de uso de los medicamentos, su seguridad y efectividad.

Por otra parte, los programas de Notificación espontánea o voluntaria probablemente sean el sistema de farmacovigilancia más reconocido y ampliamente utilizado a nivel internacional. Este sistema, desarrollado en el año 1968 como un programa piloto y puesto en marcha definitivamente en 1970 por la OMS, se basa en la recogida y posterior evaluación de sospechas de RAM comunicadas tanto por profesionales sanitarios como por los propios pacientes. En España, su utilización y desarrollo se va a llevar a cabo a partir del periodo 1982-1983 mediante la introducción del sistema de tarjetas amarillas y constituye la base del SEFV-H<sup>38</sup>. Hoy en día, el arcaico método de notificación por tarjetas, ha sido sustituido por el portal electrónico [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)<sup>39</sup>.

En el caso de algunos medicamentos que requieren un control particularmente riguroso, la notificación voluntaria de RAM adquiere una relevancia aún mayor. El habilitar una vía para que la notificación no se limite únicamente a las empresas farmacéuticas y a los profesionales sanitarios, sino que incluya a la población general permite recabar un volumen de información considerablemente mayor. Para facilitar la identificación de este tipo de medicamentos, la European Medicines Agency (EMA) implementó en 2012 una medida conocida como “Seguimiento adicional de medicamentos”<sup>40,41</sup>. Esta dispone la obligatoriedad de incluir en los envases y prospectos un triángulo negro invertido ▼ y la frase “*Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional*” en cualquier medicamento que cumpla una de las siguientes premisas:

- Principio activo de nueva autorización

- Medicamento biológico autorizado después de 2011 en la UE
- Autorización de comercialización condicional o autorización en circunstancias excepcionales.
- Obligación del fabricante de realizar más estudios para aportar información sobre el uso a largo plazo del medicamento o sobre un evento adverso poco frecuente observado en los EE.CC previos a su autorización.

El seguimiento adicional, por tanto, es una herramienta que ayuda a promover la notificación voluntaria de eventos adversos postcomercialización de medicamentos en los que es preciso afinar, todavía más, el perfil de seguridad.

Los estudios observacionales postautorización (EPA), por otro lado, después de las bases de datos, probablemente sean la herramienta más eficaz para completar la información que se dispone de los fármacos cuando estos se utilizan en condiciones reales, así como para determinar cuál es su perfil de eficacia y seguridad cuando son utilizados en dichas condiciones. En este sentido, se tornan un útil ideal para perfilar la evaluación o balance del beneficio-riesgo de estos productos, y en consecuencia, tomar decisiones sobre su posicionamiento terapéutico<sup>42</sup>.

Este tipo de estudios pueden emplear metodología variable y de acuerdo con ello, se distinguen: Estudios descriptivos (prospectivos o retrospectivos) que al igual que los sistemas de notificación voluntaria van a limitarse a describir los problemas de seguridad hallados en la observación de la utilización de los fármacos y estudios analíticos, que van a ir más allá y permitirán establecer relaciones causales.

En el caso de los Ensayos Clínicos de Fase III o de eficacia comparada, medicamentos ya comercializados van a ser comparados entre sí, por lo que se genera nuevamente información sobre su seguridad y teóricamente, se afina la relativa a su eficacia en indicaciones concretas. Por ello, al igual que en el caso de los estudios observacionales destinados a evaluar la efectividad de los medicamentos, los EE.CC pragmáticos son herramientas de gran eficacia tanto en la toma de decisiones políticas como en la prescripción de medicamentos, aunque en algunas ocasiones, problemas parecidos a los EE.CC precomercialización.

## 1.5. PATOGENIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Históricamente la clasificación de RAM más empleada, en función de su mecanismo de producción, ha sido la propuesta por Rawlins y Thompson<sup>43</sup> que dividen estas en dos grandes grupos:

- RAM Tipo A (Augmented): Relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco y por tanto, esperables. Se originan por una actividad aumentada o exagerada del fármaco (dosis-dependientes).
- RAM Tipo B (Bizarre): No están relacionadas con el mecanismo de acción del medicamento y, por tanto, no son esperables. Aparecen en individuos susceptibles y no están relacionadas con la dosis (dosis-independientes). Habitualmente son más graves que las anteriores pero su frecuencia de aparición es menor. Este tipo de reacciones comprende aquellas de hipersensibilidad o alergia, alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas o intolerancias.

Considerando la definición propuesta, la aparición del primer grupo de RAM (Tipo A) podría deberse a<sup>44</sup>:

- Causas Farmacocinéticas: Las alteraciones en los procesos ADME pueden ocasionar diferencias en la cantidad de fármaco que alcanza el lugar de acción y en consecuencia, motivar la aparición de RAM
- Causas Farmacodinámicas: El grado de afinidad del fármaco por el receptor así como, las variaciones en el número de receptores entre individuos condicionan la posible aparición de RAM.
- Causas Farmacéuticas: El tipo de presentación farmacéutica y la velocidad de liberación del principio activo, determinan la cantidad y velocidad de absorción del producto y, en consecuencia, la posibilidad de aparición de RAM.

Por otra parte, en el caso de las RAM tipo B, cuya aparición es independiente de la dosis de fármaco administrada, podemos señalar las siguientes causas de presentación:

- Causas Farmacocinéticas: Algunos pacientes, como consecuencia de variaciones genéticas, pueden presentar alteraciones en el metabolismo de los medicamentos que susciten la aparición de RAM. Frecuentemente, a las RAM que acontecen por este motivo se les conoce como “Idiosincráticas”.

- Causas Farmacodinámicas: Las características genéticas e inmunológicas del paciente condicionan una respuesta al medicamento diferente, desde el punto de vista fisiológico, que influye en la aparición de RAM
- Causas Farmacéuticas: La presencia de excipientes y aditivos, o el modo en cómo se descomponen los componentes activos del medicamento también puede influir en el desarrollo de RAM.

Con el paso del tiempo, esta clasificación ha evolucionado gracias a las aportaciones de Page y Colb<sup>45</sup>, Edwards y Aronson<sup>46</sup> y otros autores. Actualmente, la clasificación ha incorporado 4 nuevas categorías: C, D, E y F.

- RAM Tipo C (Chronic): Este tipo de reacciones aparecen con el tratamiento continuado de un fármaco. Habitualmente son RAM esperables y suelen producirse como resultado de la adaptación celular a la sustancia. Se podrían clasificar dentro de este grupo las reacciones de dependencia o taquifilaxia.
- RAM Tipo D (Delayed): Este tipo de reacciones aparecen en el paciente o en sus descendientes, tiempo después (incluso años después) del inicio de la administración del fármaco, aunque el problema comienza a desarrollarse desde el inicio de la administración del mismo. Habitualmente son dosis-dependientes y esperables. Se podrían incluir en esta categoría las RAM teratogénicas y carcinogénicas.
- RAM Tipo E (End of Use): Este tipo de reacciones aparecen como consecuencia de la supresión brusca del tratamiento. Tienen una incidencia baja y son habitualmente esperables.
- RAM Tipo F (Failure of Therapy): Este tipo de RAM son aquellas en las que los efectos farmacológicos esperados no aparecen tras el tratamiento prescrito como consecuencia, habitualmente, de interacciones con otros productos.

Todas las características anteriormente mencionadas, se encuentran resumidas en la siguiente tabla:

**Tabla 1:** Tipología y características de las reacciones adversas a medicamentos.

TIPO	MECANISMO	CARACTERÍSTICAS
TIPO A	Dosis-dependientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frecuentes.</li> <li>- Relacionadas con el mecanismo de acción.</li> </ul>

TIPO	MECANISMO	CARACTERÍSTICAS
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esperables.</li> <li>- Baja mortalidad.</li> <li>- Alta morbilidad.</li> </ul>
<b>TIPO B</b>	Dosis- independientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poco frecuentes</li> <li>- No relacionadas con el mecanismo de acción.</li> <li>- No predecibles.</li> <li>- Alta mortalidad.</li> <li>- Baja morbilidad.</li> </ul>
<b>TIPO C</b>	Dosis y Tiempo - Dependientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poco frecuentes.</li> <li>- Relacionadas con la dosis del medicamento.</li> <li>- Esperables.</li> <li>- Alta morbilidad.</li> <li>- Baja mortalidad.</li> </ul>
<b>TIPO D</b>	Dosis y tiempo- dependientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poco frecuentes.</li> <li>- Relacionadas con la dosis del fármaco.</li> <li>- Aparecen tiempo después del inicio del tratamiento.</li> <li>- Esperables.</li> <li>- Alta morbilidad.</li> <li>- Alta mortalidad.</li> </ul>
<b>TIPO E</b>	Supresión y abstinencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poco frecuentes.</li> <li>- Aparecen inmediatamente después del inicio del tratamiento.</li> <li>- Esperables.</li> <li>- Alta morbilidad</li> <li>- Alta mortalidad.</li> </ul>
<b>TIPO F</b>	Dosis- dependientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poco Frecuentes.</li> <li>- Habitualmente causadas por interacciones farmacológicas.</li> <li>- No predecibles.</li> </ul>

Dado el carácter inespecífico de la aparición de las RAM, el diagnóstico de estas se torna complejo en muchos casos. Además, es frecuente que solo se relacione la aparición del evento con la administración del medicamento cuando este se produce temporalmente muy próximo a la misma o cuando el evento constituye una reacción de

hipersensibilidad o alergia. Asimismo, si el evento no ha sido descrito previamente en la bibliografía o en la FT del fármaco o, por ejemplo, la aparición de este ha tenido lugar mucho tiempo después de la administración del medicamento, todavía existe más recelo para imputar el problema al medicamento<sup>8</sup>.

Además, algo muy importante en medicina, como señaló Bradford Hill en 1945, es considerar que la asociación entre dos eventos o variables, no necesariamente implica una relación causal<sup>47</sup>, por lo que la duda sobre la relación entre la aparición del evento y el fármaco muchas veces persiste.

Así, para poder facilitar esta imputabilidad y brindar una herramienta eficaz que ayude a los profesionales a discernir si el evento constituye, por tanto, una RAM, se han desarrollado algoritmos que evalúan la causalidad, analizando aspectos como la secuencia temporal, el conocimiento previo existente sobre la RAM, los factores favorecedores de la relación causal, el efecto de la retirada del fármaco o de la reexposición al mismo si existiese.

## **1.6. EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD DE LAS RAM**

La evaluación de la causalidad de una RAM va a estar condicionada por el contexto en el que esta tenga lugar. Los distintos agentes interesados en realizar este tipo de evaluaciones (industria farmacéutica, autoridades sanitarias y profesionales) no siempre contarán con la misma cantidad de información para llevarla a cabo y, por tanto, la elección del método de evaluación será diferente.

Los profesionales sanitarios disponen generalmente de mucha información clínica para realizar esta evaluación. Éstos, tienen capacidad de acceder tanto a la información proporcionada por los propios pacientes como a los datos de su historia clínica. Por ello, a la hora de realizar la evaluación, requieren herramientas estructuradas, basadas en algoritmos validados que faciliten esta tarea.

Entre estas herramientas, podemos destacar:

- El Método de Naranjo y cols<sup>48</sup>: Consiste en un método sencillo de evaluación, que se compone de diez preguntas y tres opciones de respuesta (Sí, No, No se sabe). Este método evalúa distintos aspectos como el conocimiento existente en bibliografía sobre la RAM que se estudia, la secuencia temporal existente entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción, los

antecedentes de aparición del mismo evento en el paciente, el efecto de la retirada del fármaco o de la administración de un antagonista específico, el efecto de la reexposición al fármaco o a un placebo, la intensidad de la RAM en relación con la dosis del fármaco sospechoso de causarla, la existencia de pruebas de laboratorio que confirmasen una sobredosificación del producto y la presencia de evidencias objetivas.

La puntuación obtenida en estas preguntas otorgará a la relación causal las categorías de: cierta, probable, posible o dudosa.

- El Algoritmo de Karch-Lasagna<sup>49</sup>: A diferencia del método de Naranjo y cols, este algoritmo estudia 7 categorías, pero incluye más opciones de respuesta para cada una de ellas. Así, se evalúan la secuencia temporal, la plausibilidad o conocimiento previo en la bibliografía y FT del medicamento sobre la RAM, el efecto de la retirada y de la reexposición al fármaco (si la hubiese), la presencia de causas alternativas al medicamento que podrían explicar la aparición del evento, la existencia de factores que podrían haber favorecido la relación causal y exploraciones complementarias que refuercen ésta.

La suma de la puntuación obtenida en cada una de las categorías que se evalúan permite sentar la causalidad como: Definitiva, Probable, Posible, Condicional/no clasificada, Improbable o No Evaluable/Inclasificable.

El resto de agentes implicados en las evaluaciones, a menudo disponen de un volumen muy inferior de información para realizar esta evaluación, si bien dada la obligatoriedad de notificar las RAM a las autoridades hace que estas reciban un volumen muy elevado de notificaciones, tanto por parte de la industria como por los profesionales sanitarios. En este sentido, necesitan métodos rápidos y eficaces que les permitan operar de forma diligente en el análisis

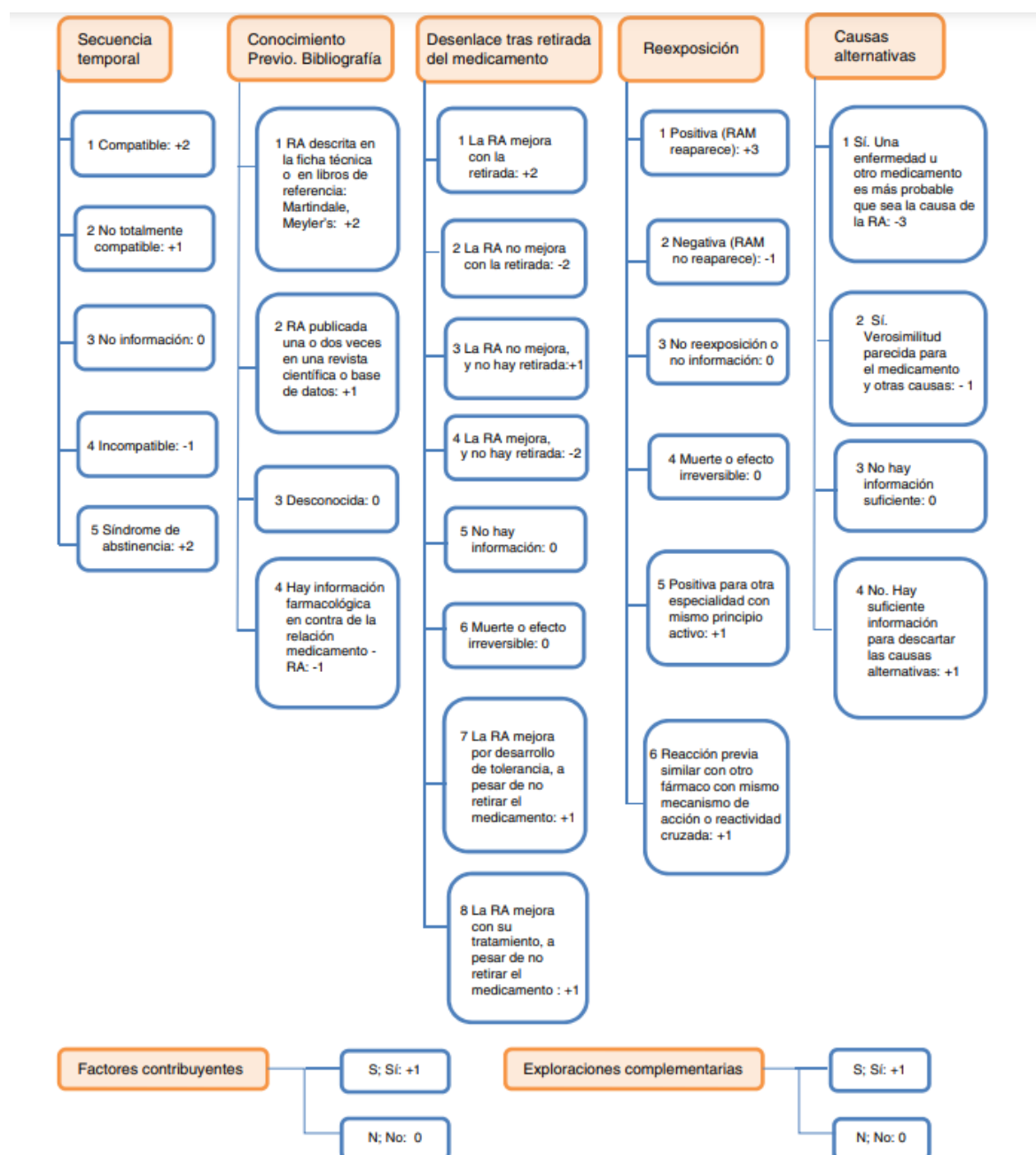
Así, algunas instituciones como la Organización Mundial de la Salud han desarrollado algoritmos propios<sup>50</sup> (Tabla 2):

**Tabla 2:** Algoritmo de Causalidad de la OMS.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN	CATEGORÍA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evento clínico o anomalía existente en las pruebas de laboratorio, con una relación temporal plausible tras la ingesta del fármaco.</li> <li>- El evento no puede ser explicado por otro medicamento o enfermedad.</li> <li>- Respuesta plausible a la retirada del fármaco.</li> <li>- Debe ser definido usando un procedimiento de readministración si es necesario.</li> <li>- Evento definitivo farmacológica o fenomenológicamente (es decir, trastorno médico objetivo y específico o un fenómeno farmacológico conocido).</li> </ul>	<p><b>Cierta</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evento clínico o anomalía existente en una prueba de laboratorio, con relación temporal razonable tras la ingesta del medicamento.</li> <li>- Es poco probable que el evento sea ocasionado por una enfermedad u otro fármaco.</li> <li>- Respuesta a la retirada del medicamento clínicamente razonable.</li> <li>- La readministración del fármaco no es necesaria.</li> </ul>	<p><b>Probable</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evento clínico o anomalía existente en una prueba de laboratorio, con relación temporal razonable tras la ingesta del medicamento.</li> <li>- El evento podría ser explicado también por una enfermedad o por otro medicamento.</li> </ul> <p>No se dispone de información sobre la retirada del medicamento o esta es poco clara.</p>	<p><b>Posible</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evento clínico o anomalía existente en una prueba de laboratorio, con un tiempo desde la administración del fármaco que hace improbable (pero no imposible) una relación.</li> <li>- Enfermedades u otros medicamentos brindan explicaciones plausibles.</li> </ul>	<p><b>Improbable</b></p>

Además de la Organización Mundial de la Salud, las agencias reguladoras de muchos países han desarrollado métodos propios de evaluación.

El sistema español de farmacovigilancia (SEFV) también dispone de un algoritmo<sup>47</sup> para facilitar la evaluación de las notificaciones recibidas a través de la web [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es) y que consiste en una adaptación del algoritmo diseñado por Karch-Lasagna.



**Figura 3:** Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. (Tomada de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450163/>).

En Francia, la “*French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products*” (ANSM), así como los centros regionales y la industria farmacéutica, emplean el método de Bégaud et al. Este método, publicado por primera vez en 1978 y actualizado posteriormente en 1985, evalúa tres categorías principalmente: la cronología (C), la semiótica (S) y los datos disponibles en la bibliografía<sup>51</sup>.

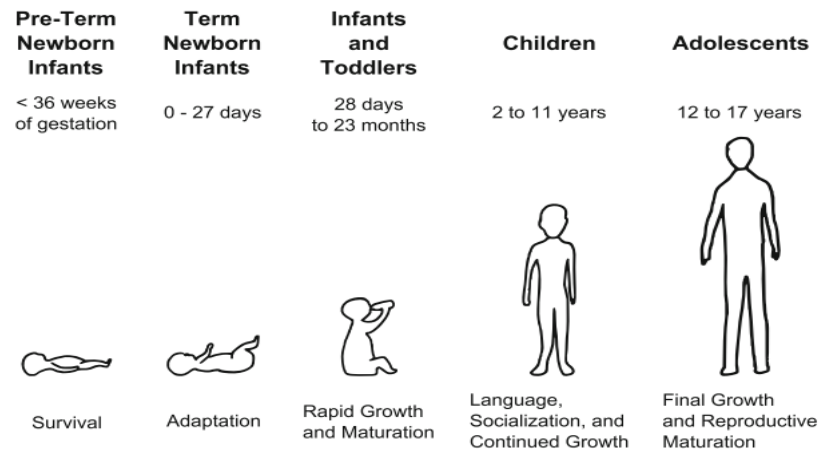
Otras administraciones sanitarias como la “*Food and Drug Administration*” (FDA) norteamericana, también disponen de un método propio de evaluación. El método de la FDA, más rápido de aplicar que los anteriormente mencionados, también realiza la evaluación de tres aspectos: la relación temporal, el efecto de la retirada del fármaco y la reaparición del evento con la readministración del fármaco<sup>52,53</sup>.

La industria farmacéutica, por otra parte, desde hace varios años está integrando en sus equipos fuertes departamentos de farmacovigilancia. Éstos, han desarrollado sistemas que permiten simplificar y sintetizar la información para evaluar la causalidad, recabada previamente por los clínicos en los ensayos clínicos. Ciba-Geigy, Glaxo o Sandoz, son ejemplos de laboratorios que desarrollaron sus propios sistemas<sup>8</sup>.

### **1.7. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RAM EN PEDIATRÍA**

Las poblaciones especiales, como la de los ancianos o los niños, son especialmente vulnerables a los problemas relacionados con el consumo de medicamentos. En el caso de la población pediátrica, este grupo presenta diferencias respecto de los adultos en el perfil farmacocinético y farmacodinámico como consecuencia de las diferencias en los procesos ADME de los fármacos<sup>54,55</sup>.

Además, la población pediátrica, no constituye un único grupo en sí mismo, sino que, dentro de ella se pueden diferenciar varios grupos diferentes. Según Seyberth y Kauffman<sup>56</sup> la población pediátrica se puede dividir a su vez en: recién nacidos pretérmino, recién nacidos a término, bebés y niños pequeños, niños y adolescentes. Estas diferencias entre grupos, también se traducen en diferencias en los procesos anteriormente mencionados.



**Figura 4:** Estadíos en el desarrollo del niño<sup>56</sup>.

Además, el hecho de que, por un lado, existan muchas limitaciones éticas y legales para la inscripción de niños en los ensayos clínicos y, por otro, el de que la industria conduzca pocas investigaciones en este grupo basándose en que los niños implican una cuota de mercado demasiado baja para algunos medicamentos<sup>57</sup>, produce un vacío de información que impide establecer con claridad los efectos de los fármacos en ellos. Así, para suplir esta carencia de información, la tendencia que se ha seguido a lo largo de los años ha sido la de considerar a los niños como “pequeños adultos” estableciéndose pautas terapéuticas con dosis ajustadas al peso o a la edad<sup>55</sup>. Como consecuencia de ello, tragedias como el síndrome gris del recién nacido, el kernícterus por sulfamidas o las sorderas acontecidas en niños tratados con aminoglucósidos han tenido lugar<sup>8</sup>.

Por todo ello, las RAM se relacionan con una importante morbilidad en los niños, causando ingresos hospitalarios, prolongación de los tiempos de hospitalización y en casos más graves, discapacidades e incluso la muerte<sup>54</sup>. Sin embargo, del mismo modo que para la población adulta, la estimación de la incidencia difiere mucho de unas publicaciones a otras.

La mayoría de estudios farmacoepidemiológicos conducidos en pediatría en los últimos años, se han basado en los datos reportados por Impicciatore<sup>58</sup>. Este autor, sitúa la incidencia de RAM en pacientes hospitalizados en el 9,53% y en 2,09% los ingresos hospitalarios acontecidos por esta causa. Sin embargo, el resto de estudios identificados, evidencian cifras ligera o significativamente más altas. Un estudio<sup>8</sup> conducido en el mismo centro que el nuestro (HCSC) entre 2012 y 2013, en una unidad de cuidados neonatales, identificó una incidencia de RAM ligeramente más alta (16,6%). Tan solo

un año antes, en 2011, Aagaard et al<sup>59</sup>. llevan a cabo una revisión sistemática en la que reportan una incidencia de RAM del 42% para pacientes hospitalizados, del 14% en pacientes ambulatorios y sugieren, además, que las RAM motivan cerca del 9% de los ingresos hospitalarios. Por otro lado, en esta publicación cabe señalar que se identifica un porcentaje de RAM graves próximo al 30%. Otros autores como Thiesen et al<sup>60</sup>. también reportan cifras superiores a las de Impicciatore, pero no tan elevadas como las Aagaard, detectando un 32,7% de incidencia en pacientes hospitalizados y un 15,9% de ingresos ocasionados por este motivo.

### **1.8. USO DE MEDICAMENTOS FUERA DE INDICACIÓN AUTORIZADA (off-label) EN PEDIATRÍA.**

La utilización de los fármacos normalmente se realiza dentro de las indicaciones, edades, posologías y vías de administración autorizadas por la AEMPS en la FT de los mismos. Sin embargo, en ocasiones, es necesario emplear el medicamento fuera de las instrucciones descritas en la misma. A este uso se le conoce como “*off-label*” o uso fuera de indicación<sup>61</sup>.

En este sentido, el uso “*off-label*” de un fármaco, excluye de su definición cualquier uso inadecuado, ilegal, contraindicado o con fines de investigación<sup>62</sup>.

En los últimos 20 años, la legislación europea se ha ido adaptando a estas necesidades de uso, fundamentalmente para el tratamiento de patologías crónicas, gravemente debilitadoras o que son consideradas sugestivas de poner en peligro la vida del paciente, para las cuales, el abordaje con fármacos autorizados no constituye una opción. Esta circunstancia, ha sido definida como “*uso compasivo*” de un medicamento<sup>63</sup>.

En el Estado Español, en consonancia con lo dispuesto en la legislación europea y por medio de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, se recoge la posibilidad de prescribir y aplicar medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender como uso compasivo necesidades especiales de tratamiento en situaciones clínicas concretas, siempre que se cumpla en todo momento con la legislación vigente en materia de autonomía del paciente y los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica<sup>64</sup>.

La publicación de ambos ordenamientos (Reglamento Europeo 726/2004 y Ley 29/2006) sugirió la necesidad de que se operase de acuerdo con un enfoque común, para los distintos Estados Miembros, en lo relativo a los criterios y condiciones para el uso compasivo de los medicamentos. Para ello, se insta al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos a elaborar protocolos de utilización que garanticen la equidad en el acceso en toda la Unión Europea<sup>65</sup>.

Como resultado, el 20 de Julio de 2009, se publica en el Boletín Oficial del Estado el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales<sup>65</sup>. En este documento se aportan dos argumentos clave para comprender por qué algunas indicaciones no figuran en la FT a pesar de que los datos clínicos avalen la utilización del fármaco en ellas.

- Por un lado: En algunas áreas la actividad investigadora es mayor y el conocimiento científico precede los trámites para incorporar la indicación en la FT.
- Por otro: En la práctica habitual se dan casos en los que algunas condiciones de uso específicas no han sido recogidas en la FT del fármaco, puesto que no se han conducido las investigaciones oportunas para su incorporación, como consecuencia del bajo interés comercial.

Este último punto adquiere especial relevancia en el campo de la pediatría debido a la ya mencionada falta de información.

Como consecuencia de esta situación, no es descabellado sospechar que el uso de fármacos fuera de indicación, en esta población, sea elevado. Dicha suposición es avalada por la bibliografía.

Una revisión sistemática realizada en 2014<sup>66</sup> sobre el uso de fármacos *off-label* en pacientes pediátricos hospitalizados, en las que se incluyeron 34 artículos publicados entre 1998 y 2013 concluyó que entre el 12,2% y el 70,6% de las prescripciones se realizaban fuera de indicación. Así mismo, señaló que el porcentaje de pacientes que recibieron al menos un fármaco en un uso fuera de indicación se encontró entre el 42% y el 100% de los casos.

Blanco-Reina et al. publican un año más tarde, un estudio observacional y transversal<sup>67</sup> en el que estudian la prescripción de fármacos *off-label* y *unlicensed* en dos unidades de cuidados intensivos (neonatales y pediátricos). El estudio, reveló que un 52% de las

prescripciones fueron realizadas de forma *off-label* y que la proporción de niños que había recibido al menos un medicamento *off-label* fue del 89%.

Los datos sobre el uso de fármacos fuera de indicación en población pediátrica de atención primaria también pusieron de manifiesto cifras similares. Una revisión sistemática<sup>68</sup> publicada en el año 2020 situó la proporción de fármacos en uso *off-label* entre el 29,5%-51,7% del total de prescripciones activas en niños.

Las cifras, por tanto, colocan a la población pediátrica a una situación de “orfandad terapéutica” que supone a los profesionales sanitarios un importante dilema ético si consideramos la FT del medicamento como el estándar de buena praxis en el uso racional de los de medicamentos<sup>57</sup>.

## **1.9. FACTORES MODIFICADORES DEL EFECTO DE LOS FÁRMACOS EN NIÑOS**

Como se explica en apartados anteriores, los niños representan un grupo poblacional, compuesto a su vez por distintos subgrupos, con características fisiológicas y morfológicas que difieren entre ellos y que, a su vez, también difieren considerablemente de las del adulto.

Por ello y, como consecuencia de estas diferencias, los procesos ADME y algunos otros factores que condicionan la biodisponibilidad y respuesta a los fármacos<sup>69</sup>, también son distintos en la población pediátrica.

Las principales diferencias relacionadas con los procesos ADME<sup>69-74</sup> que se encuentran en la población pediátrica, entre los distintos subgrupos que la conforman y el adulto son:

### **1.9.1.RELATIVAS AL PROCESO DE ABSORCIÓN**

- La función gastrointestinal varía de forma significativa hasta alcanzar los dos años. Se producen variaciones en el pH y el tiempo de vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal, la formación de sales biliares, o la longitud y superficie absorbiva y efectiva del intestino. Además, las enzimas metabolizadoras de fármacos (DMEs) y los transportadores de entrada y salida de fármacos presentes en el intestino, también son variables entre los distintos subgrupos que conforman esta población.

- Por otro lado, hasta los dos años en el niño no se alcanza una flora bacteriana intestinal estable y definitiva. Parte de esta flora está implicada en los procesos de metabolización de algunos fármacos, influyendo en la absorción de los mismos<sup>75</sup>.

### 1.9.2.RELATIVAS AL PROCESO DE DISTRIBUCIÓN

- La composición corporal varía: El porcentaje de grasa corporal tiende a aumentar conforme lo hace la edad, observándose variaciones que oscilan entre el 6% del RN pretérmino y el 30% objetivado en el anciano. En cambio, la proporción de agua extracelular disminuye progresivamente conforme la edad aumenta, pudiéndose observar una disminución de ésta del 80% del RN pretérmino al 54 % del anciano. Además, el cociente entre la superficie corporal y el peso es mayor conforme la edad aumenta<sup>76</sup>.
- Por otro lado, la hidratación de la piel en el niño también es mayor que la del adulto, y a su vez, mayor en los subgrupos pediátricos de menor edad. Esto se debe fundamentalmente a que, por un lado, el volumen de agua es mayor, pero también a que el estrato córneo se encuentra menos desarrollado en el lactante y la piel presenta una capacidad mayor de absorber agua que la del adulto<sup>77</sup>.
- La concentración de proteínas plasmáticas totales se encuentra disminuida y, por tanto, la unión de los fármacos a dichas proteínas también. En consecuencia, mayores fracciones libres de fármaco circulan, pudiendo penetrar en los receptores.

**Tabla 3:** Comparativa de unión a proteínas plasmáticas en poblaciones pediátricas frente a los valores de referencia en adultos. (Modificado de Batchelor HK y Marriott JF<sup>69</sup>).

Parámetro	Neonato	Entre 0 y 1 año	Más de 3 años
<b>Proteínas Totales</b>	Disminuido	Disminuido	Equivalente
<b>Albúmina plasmática</b>	Disminuido	Equivalente	Equivalente
<b>Globulinas Plasmáticas</b>	Disminuido	Disminuido	Equivalente
<b>Alfa-1-Glicoproteína ácida</b>	Disminuido	Sin datos disponibles	Equivalente
<b>Ácidos grasos libres</b>	Aumentado	Equivalente	Equivalente
<b>Bilirrubina Indirecta</b>	Aumentado	Equivalente	Equivalente

- La barrera hematoencefálica, además, aún no ha alcanzado su madurez, por lo que presenta una mayor permeabilidad y, por tanto, puede ser atravesada por una cantidad mayor de fármaco<sup>78,79</sup>.

### **1.9.3.RELATIVAS AL METABOLISMO**

Muchos fármacos y sustancias hidrosolubles pueden ser eliminadas del organismo sin necesidad de ser sometidas a transformaciones. Sin embargo, existen algunos fármacos que precisan transformarse en compuestos más polares, denominados metabolitos, para eliminarse del organismo<sup>80</sup>.

Dentro de las reacciones precisas para generar estos compuestos existen reacciones de Fase I en las que la incorporación de los grupos polares tiene lugar por medio de procesos como la oxidación, la reducción o la hidrólisis mediados por citocromos y, por otro lado, reacciones de Fase II donde el fármaco se conjuga con un compuesto endógeno (sulfato, ácido glucurónico, glicina, etc.) mediante un enlace covalente<sup>79</sup>.

De acuerdo con esto, en la población pediátrica y, en lo relativo a estas reacciones, se presentan varias diferencias respecto de la población adulta:

- El potencial metabólico de los citocromos se desarrolla con el tiempo por lo que es menor en el recién nacido. Pese a ello, algunas isoformas concretas presentan una mayor capacidad para metabolizar los fármacos en la edad preescolar que en la población adulta<sup>78,79</sup>.
- Las reacciones de conjugación con ácido glucurónico no alcanzan el nivel del adulto hasta los 2-4 años, a diferencia de las reacciones de sulfatación que se encuentran pronunciadas en el recién nacido<sup>74</sup>.

### **1.9.4.RELATIVAS AL PROCESO DE ELIMINACIÓN**

Aunque existen otros órganos implicados en la excreción de los fármacos, la eliminación de los mismos en el organismo se realiza fundamentalmente a través del riñón.

Para este cometido, adquieren especial importancia, por un lado, los procesos de filtración glomerular y, por otro, los relacionados con la reabsorción y secreción que se producen en el túbulo<sup>55</sup>.

En la población pediátrica, la función renal no alcanza su madurez hasta que se cumple el año de edad. La tasa de filtración glomerular iguala los niveles del adulto aproximadamente a los 5 meses y la de secreción tubular, lo realizará un poco más tarde. Además, también existen diferencias en la estabilización de esta función entre los recién nacidos a término y los pretérmino<sup>81</sup>.

De acuerdo con las diferencias expuestas, los procesos ADME que afectan a los medicamentos difieren considerablemente de los que se producen en el adulto y, por tanto, van a repercutir sobre las acciones del fármaco en el organismo de los niños.

#### **1.10. ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA**

Las diferencias fisiológicas y fisiopatológicas de esta población condicionan que la respuesta de los fármacos, en términos de eficacia y seguridad, varíe significativamente a la del adulto e, incluso, entre las distintas subpoblaciones que la conforman. Por ello, desarrollar investigaciones específicas sobre cómo actúan los medicamentos y qué problemas se derivan de su utilización en esta población, se torna una necesidad.

Pese a esto, son muchos los motivos que han dificultado el desarrollo de ensayos clínicos con medicamentos en pediatría. Por un lado, la industria farmacéutica es reticente a ejecutar estudios en esta población, al no ver compensadas las inversiones realizadas, para conducir las investigaciones requeridas para su comercialización. Por otra parte, los ensayos clínicos pediátricos, habitualmente presentan dificultades para el reclutamiento de pacientes, plantean diseños complejos con varias cohortes de edad y donde, además, el seguimiento suele ser más largo que el que se realiza en los adultos<sup>82</sup>.

La consideración de esta población, como grupo vulnerable de especial protección, impone también importantes trabas éticas para la conducción de estudios<sup>57</sup>.

Por otra parte, es de destacar el hecho de que las agencias reguladoras no aceptan la inclusión de un posible uso en poblaciones específicas, en la FT de los fármacos, si éstos no se ha ensayado directamente en ellas<sup>57</sup>.

Las consecuencias de esto han sido que durante mucho tiempo, los niños se han visto en una situación de “orfandad terapéutica”, en las que les ha sido negado el acceso a medicamentos sostenidos por investigaciones correctamente ejecutadas para su grupo de edad, con formulaciones adaptadas a los mismos y autorizados en sus FT para esta población<sup>57</sup>.

Para dar respuesta a esta situación, tratando de promover la disponibilidad de medicamentos de uso pediátrico y de velar porque los fármacos que se usen en esta población estén sustentados en investigaciones éticas y de calidad, el Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea han establecido un reglamento (CE), que entró en vigor el 26 de enero de 2007<sup>57</sup>.

### **1.11. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RAM EN EL ÁMBITO DE LA CIRUGÍA**

La importancia de conocer el impacto de las RAM no solo radica en la morbi-mortalidad asociada a las mismas sino que, determinar su magnitud representa una tarea imprescindible desde el punto de vista epidemiológico ya que existe mucha heterogeneidad en las cifras. La bibliografía señala que la incidencia de las RAM en pacientes hospitalizados oscila entre en 1 y el 31%<sup>8,83-85</sup> y que estas, son responsables de entre el 6 y 8% de los ingresos hospitalarios<sup>86,87</sup>. Esta variabilidad se debe en gran medida a las diferentes poblaciones que se estudian, las distintas definiciones de RAM elegidas por los autores, los países en los que se han llevado a cabo los estudios, las diferencias en el método de identificación y evaluación y los tipos de medicamentos implicados<sup>88</sup>.

Otro elemento importante, teniendo en cuenta las características de nuestro sistema sanitario, es el coste que se detrae de todo esto, cuya estimación resulta una tarea compleja. La metodología que emplean los estudios que evalúan el impacto económico de las RAM es muy dispar y, mientras que la mayoría analiza los costes directos sanitarios, prácticamente ninguno analiza los costes directos no sanitarios, los costes indirectos o los intangibles<sup>88</sup>.

El ámbito quirúrgico presenta una serie de elementos en el que las RAM hallan un escenario ideal para su aparición. El elevado número de fármacos que se emplea de forma concomitante antes, durante y después de la intervención o el mecanismo de acción de muchos de los principios activos implicados en el acto anestésico podría justificarlo.

Los estudios que analizan la magnitud y trascendencia de las RAM en este ámbito también aportan cifras muy variables. Algunos de ellos<sup>87,89,90</sup> señalan cifras de incidencia bastante bajas (entre 1:20000 y 1:3000) mientras que otros, como el estudio conducido por Rodríguez-Terrones et al<sup>91</sup>, señalan que el 45,5% de los pacientes habrían presentado una RAM durante la intervención.

Por otra parte, la mortalidad general asociada a las RAM perioperatorias, se situó en el 9%, oscilando entre el 13% y el 3%, cuando se evaluó el grupo terapéutico implicado en la misma<sup>92</sup>.

Esta dificultad para estimar la incidencia de RAM quirúrgicas se relaciona, por un lado, con el hecho de que la mayoría de las investigaciones que se conducen en este ámbito analizan objetos de estudio más concretos. De hecho, la mayor parte de ellas se centran en las RAM alérgicas o de hipersensibilidad a anestésicos y obvian todos los demás problemas sistémicos que podrían estar causando estos fármacos, incluso cuando la literatura parece señalar que la mayoría de las reacciones perioperatorias son las de etiología no alérgica<sup>92,93</sup>. Y, por otro lado, tampoco es posible realizar estimaciones a partir de los sistemas de notificación voluntaria porque, frecuentemente, los profesionales eluden la notificación. A menudo, éstos obvian muchos de los efectos adversos de los medicamentos ya sea porque son esperables (p.e: RAM tipo A) y el tratamiento está muy interiorizado desde la perspectiva clínica, porque sean efectos buscados (p.e: administración de fármacos que interaccionan entre sí para potenciar el efecto), o porque su frecuencia de aparición sea alta y no llame la atención del clínico.

## **1.12. JUSTIFICACIÓN**

Como se ha expuesto, el contexto de la cirugía y la anestesia sitúa al paciente en una situación de especial vulnerabilidad para el desarrollo de problemas relacionados con la utilización de medicamentos debido, en gran medida, al elevado número de fármacos que se administran de forma concomitante durante el acto quirúrgico y al hecho de que, en general, los medicamentos que se administran poseen una farmacocinética y una farmacodinámica similar. Además, es frecuente que se ejecuten técnicas anestésicas como la “anestesia balanceada” para prevenir los riesgos derivados de la utilización de dosis elevadas de estos fármacos pero que, aunque sea de forma deliberada, suponen la interacción de los productos, magnificando sus efectos y planteando al clínico dificultades para anticipar eventos adversos.

Además, si la que va a ser sometida al proceso quirúrgico es la población pediátrica, sobre la que apenas se conducen estudios de eficacia y seguridad de medicamentos, es evidente que nos encontramos ante una población especialmente vulnerable.

Finalmente, esta población, no puede ser considerada homogénea, sino que debe ser analizada como un conjunto de “subpoblaciones” debido a sus diferencias fisiológicas y del desarrollo. Por lo que la escasez de información se ve todavía más acuciada y, en consecuencia, la susceptibilidad del grupo para sufrir una RAM probablemente magnificada.

Por todo ello, realizar estudios que aporten una aproximación sobre la magnitud epidemiológica de las RAM en este grupo etario y en concreto, en unas circunstancias que facilitan tanto su aparición, resulta indispensable para poder emprender medidas preventivas y tomar decisiones sobre la utilización o retirada de los fármacos.



## **2. OBJETIVOS**



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar las características e incidencia de RAM que tienen lugar en pacientes pediátricos sometidos a una intervención quirúrgica, en la unidad de cirugía pediátrica de un hospital de tercer nivel (Hospital Clínico San Carlos, Madrid) entre 2019 y 2021.

### **2.2. OBJETIVOS OPERATIVOS**

1. Identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de RAM en este grupo poblacional.
2. Caracterizar los medicamentos más utilizados en el periodo operatorio y perioperatorio en pacientes pediátricos.
3. Describir cuáles de los fármacos empleados durante todo el periodo operatorio y perioperatorio están más frecuentemente relacionados con el desarrollo de RAM.
4. Estimar la proporción de fármacos que se emplean fuera de los usos autorizados en sus FT (*off-label*).
5. Estimar la incidencia de RAM que acontezcan como resultado de la utilización de fármacos fuera de los usos autorizados en sus fichas técnicas (*off-label*).
6. Determinar la posible evitabilidad de las RAM detectadas.
7. Evaluar la imputabilidad de cada RAM detectada a los fármacos administrados por medio del uso de dos algoritmos de decisión.
8. Comparar la concordancia entre los resultados obtenidos en los dos algoritmos utilizados para evaluar la causalidad.
9. Evaluar la gravedad de las RAM.
10. Identificar cuáles son los principales sujetos que identifican la aparición de RAM (padres, profesionales a cargo del paciente o investigador/observador externo).



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo sobre las RAM y el uso fuera de indicación de los medicamentos que tiene lugar en una unidad de cirugía pediátrica de un hospital de nivel terciario (IIIb), entre agosto de 2019 y octubre de 2021. Este, fue realizado en una cohorte de paciente pediátricos, por medio de un programa de monitorización intensiva con un protocolo estructurado que incluyó la recogida de datos por medio de entrevistas con los padres/tutores, entrevistas con los profesionales a cargo de los niños y la revisión de las historias clínicas de estos.

#### **3.2. POBLACIÓN**

La población diana del estudio fueron pacientes con edades comprendidas entre 1 y 16 años que fueron intervenidos en la unidad de cirugía pediátrica del Hospital Clínico San Carlos, cuyos padres/tutores legales dieron su consentimiento para participar en el estudio.

##### **3.2.1. SELECCIÓN DE PACIENTES**

Para realizar el reclutamiento de los pacientes, se llevó a cabo un muestreo por conveniencia entre agosto de 2019 y octubre de 2021. De manera secuencial, empezando por el lunes, cada semana se realizó el reclutamiento de pacientes en un día diferente.

Probablemente, como consecuencia de la pandemia ocasionada por la COVID-19, la duración del reclutamiento se vio aumentada ya que se produjo una suspensión en las cirugías programadas, con la consecuente reducción de pacientes reclutables. En conjunto, el total de pacientes intervenidos durante la duración del estudio fue de 1699.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que ingresaron en el servicio de cirugía pediátrica en los días de reclutamiento seleccionados, cuyos padres/tutores legales dieron su consentimiento por escrito para participar. El seguimiento de todos ellos se realizó desde el momento de la firma del consentimiento hasta el alta de la intervención.

En el caso de que el paciente ingresara varias veces, este fue considerado un paciente nuevo ya que habían cambiado las circunstancias tanto de la intervención (cirugías diferentes), como las del paciente (edad diferente, tratamientos distintos...) y el consentimiento para participar volvió a ser recabado.

### **3.2.2.CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN**

#### **3.2.2.1. Criterios de inclusión**

- Paciente con edad comprendida entre 1 y 16 años.
- Pacientes que ingresen en la Unidad de Pediatría del HCSC para ser sometidos a una intervención quirúrgica de cualquier índole y/o que ingresen para ser sometidos a un procedimiento diagnóstico en el quirófano bajo anestesia.
- Pacientes cuyo padre/madre/tutor haya firmado previamente el consentimiento informado para participar en el estudio.

#### **3.2.2.2. Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio todos los pacientes en los que no pudo ser recabada información suficiente por pérdida de seguimiento.

### **3.2.3.TAMAÑO MUESTRAL**

Ante la ausencia de estudios con características similares al nuestro, para realizar la estimación del tamaño muestral, el cálculo se basó en la incidencia de RAM detectada en un estudio llevado a cabo previamente en nuestro centro sobre RAM en neonatología<sup>8</sup> en el que se detectó una incidencia de RAM del 17%.

Ya que nuestra población de estudio hace referencia al conjunto de los pacientes sometidos a cirugía pediátrica en España, se decidió asumir una población infinita, con un nivel de confianza del 95%, una precisión de +/-5% y un porcentaje de pérdidas que previsiblemente sería del 30%, se estableció que serían necesarios 310 pacientes para estimar la incidencia de RAM.

## **3.3. DEFINICIONES**

### **3.3.1.REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)**

La definición de Reacción adversa a Medicamentos (RAM) proporcionada en el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia<sup>94</sup> señala: “Las reacciones adversas a medicamentos son cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento”. Amparándose, por tanto, bajo esta acepción, cualquier consecuencia clínica derivada de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los fármacos, así como su uso fuera de las condiciones autorizadas en la FT y las causadas por errores de medicación.

La Organización Mundial de la salud, matiza la definición denominando a las RAM como: “Respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que tiene lugar cuando este se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica”<sup>1</sup>.

### **3.3.2.USO DE MEDICAMENTOS FUERA DE FT (*off-label*)**

El uso de medicamentos fuera de FT (*off-label*) se define como: “La utilización de los medicamentos en condiciones distintas a las incluidas en la FT autorizada y publicada por la AEMPS”<sup>65</sup>.

## **3.4. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN**

Los menores eran ingresados en la Unidad de Pediatría por las enfermeras de la unidad a su cargo. La sistemática de ingreso incluía una entrevista con los padres para recopilar información sobre ayuno, sospechas de enfermedad en los días previos y alergias tanto alimenticias como medicamentosas. Asimismo, se realizaba una medición de peso y temperatura.

Una vez que estas comprobaciones estaban realizadas, procedían al acomodamiento de los pacientes y los padres en las habitaciones. Así, una vez que tanto los niños como los padres estaban listos y la situación permitía un acercamiento con ellos, se procedía a la presentación del estudio.

En primer lugar, la investigadora principal, tras presentarse a los progenitores, explicaba el motivo de la visita, exponiendo los motivos por los cuáles se estaba llevando a cabo el estudio y qué se realizaría con los resultados obtenidos.

Así, se informaba tanto a los padres, como a los menores que tenían capacidad para comprender la información, de la libre voluntad de participación en el proyecto y del carácter observacional del estudio, aclarando que el mismo carecía de intervención experimental.

Una vez explicado esto, se procedía a entregar a los padres de los menores una Hoja de Información y Consentimiento Informado (ANEXO 1), mediante la cual, expresaban por escrito su voluntad de participar en el proyecto, de acuerdo a lo dispuesto en el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano<sup>42</sup> y a lo dispuesto en la Declaración de Helsinki<sup>95</sup>.

Asimismo, el consentimiento garantizaba la confidencialidad de los datos de los participantes de acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales<sup>96</sup>.

Una vez recabado el consentimiento, se procedía al inicio de la recogida de los datos.

### **3.4.1.SISTEMÁTICA DE LA RECOGIDA DE DATOS.**

Todos los datos fueron recabados por personal sanitario (enfermeros y médicos) debidamente cualificados y formados tanto en farmacovigilancia como en pediatría. Asimismo, todo el personal “reclutador” fue debidamente entrenado previa participación en el estudio.

Para facilitar la recogida de información, reducir la variabilidad interobservador, garantizar la calidad de los datos y evitar la pérdida de estos, se elaboraron dos formularios y protocolos de actuación orientados tanto a la recogida de la información como al análisis de las reacciones detectadas.

Los formularios fueron programados en formato electrónico: CRDe para recoger las características generales y otro CRDe para sintetizar la información relativa a la RAM, a los que solo tenían acceso (por medio de usuario y contraseña) los investigadores del estudio. Dichos CRDe se encontraban almacenados en el servidor de la FIB del HCSC que cuenta con las garantías suficientes y necesarias para contener datos de investigación.

#### **3.4.1.1. FORMULARIOS**

##### **3.4.1.1.1. FORMULARIO DE CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Este formulario se estructuró en 3 grandes bloques:

1. Características generales del paciente: Datos sociodemográficos y antecedentes personales relevantes.
2. Características de la intervención quirúrgica: Patología o causa que motiva la intervención y diagnóstico al alta.
3. Información sobre los tratamientos: Tratamiento habitual del paciente, fármacos prescritos durante todo el episodio (quirófano y hospitalización) y presencia de fármacos con uso fuera de FT (*off-label*).

Asimismo, el formulario se diseñó para garantizar la disociación entre los datos personales y el código asignado del estudio.

Para ello la investigadora principal elaboró un documento que permitía correlacionar este código con los datos de carácter personal (nombre, número de historia clínica), separado del resto de información, que fue almacenado en un lugar seguro al que solo ella podía acceder.

La asignación del código de participante se realizó de forma consecutiva conforme cada uno firmaba el consentimiento informado.

El orden de recogida de información se describe a continuación:

1. Características generales del paciente y anamnesis farmacológica.

- ID/Código asignado al participante.
- Fecha de firma del consentimiento informado.
- Peso del participante.
- Sexo.
- Edad.
- Número de fármacos que tomaba el participante de forma habitual en caso de tener tratamiento habitual.
- Antecedentes personales relevantes.
- Historia de RAM previas.
- Nombre de los fármacos que tomaba el participante como tratamiento habitual.
- Tratamientos recibidos en los últimos 6 meses.

2. Características de la intervención quirúrgica

- Tipo de Intervención
- Tipo de patología que había motivado la intervención.
- Diagnóstico que figuraba en el informe de alta.
- Duración de la Hospitalización.
- Presencia de RAM en el episodio actual
- Apartado para realizar una breve descripción clínica de la RAM en caso de haberse detectado, donde detallar los datos subjetivos (síntomas), objetivos (signos) y las pruebas de laboratorio.

3. Información sobre los tratamientos:

- Fármacos administrados durante la cirugía: Nombre, dosis, vía de administración, pauta, uso off-label (si/no) y tipo de uso *off-label*.
- Fármacos administrados tras la intervención, con el retorno del participante a la planta de hospitalización: Nombre, dosis, vía de administración, pauta, uso off-label (si/no) y tipo de uso *off-label*.

#### **3.4.1.1.2. FORMULARIO DE CARACTERÍSTICAS DE LA RAM**

En los casos en los que el investigador detectó una reacción adversa susceptible de haber sido ocasionada por uno de los fármacos administrados, se recogió en un formulario la siguiente información:

1. Fecha de Inicio y de Fin de la RAM.
2. Sujeto que identificó la reacción: Enfermera, Médico, Auxiliar, Madre/Padre/tutor, Paciente o Investigador.
3. El aparato o sistema en el que apareció la reacción:
  - Cardiológico: Alteraciones acontecidas en el corazón.
  - Respiratorio: Alteraciones aparecidas en pulmones y vías respiratorias.
  - Piel y Mucosas.
  - Neurológico: Alteraciones en el sistema nervioso central y periférico
  - Endocrino/ Metabólico: Alteraciones metabólicas y en el conjunto de órganos y tejidos.
  - Hematológico: Alteraciones de la sangre
  - Digestivo/Hepatobiliar: Trastornos gastrointestinales
  - Psiquiátrico: Alteraciones psíquicas.
  - Musculoesquelético: Alteraciones en el aparato locomotor
  - Reproductor: Alteraciones en el conjunto de órganos sexuales.
  - Urinario: Alteraciones del tracto urinario y riñones.
  - Sensorial: Auditivo/ojos
  - Vascular: Alteraciones del aparato circulatorio.
  - Renal
  - Inmunológico
4. Presentación de la RAM: Forma en cómo aparece la reacción adversa. De acuerdo con esto, la reacción puede presentarse de forma:

- Gradual: El evento aparece de forma leve o apenas significativa y evoluciona progresivamente hasta instaurarse como un problema mayor.
  - Aguda: Aparición súbita de la reacción.
  - Desconocida: El evento se relaciona con el fármaco bastante tiempo después de la aparición del mismo, por lo que se carece de información suficiente para estudiar como este inició y evoluciono en el momento que se va a analizar.
5. Duración de la RAM: Tiempo comprendido desde que aparece por primera vez el evento hasta que este finaliza. De acuerdo con esto, la duración se clasificó en:
    - Menos de 1 día (incluido)
    - Un día
    - Más de una semana
  6. Fármaco o fármacos que se consideran responsables de haber ocasionado la RAM y clasificación ATC: Una vez que se realizó la evaluación de causalidad para cada uno de los fármacos administrados, aquel o aquellos fármacos que hubieran presentado mayor puntuación en la evaluación, se registraron como posibles causantes de la misma. En este apartado se registró
  7. Nombre del principio activo y código de clasificación anatómica-terapéutica-química asignado por el Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS. La consulta de este código se realizó en la propia FT del fármaco.
  8. Otros fármacos que podrían haber causado la RAM con menor puntuación en la evaluación de causalidad: En este apartado se registraron aquellos fármacos que, tras la realización de la evaluación de causalidad, hubieran presentado una puntuación alta en la misma, pero que, sin embargo, existiera otro u otros con una puntuación todavía mayor. En todos los fármacos del apartado, del mismo modo que en el apartado anterior, se registró el principio activo y su clasificación ATC.
  9. Número total de fármacos relacionados con la RAM: Se registró el número total de fármacos que posiblemente estarían relacionados con la reacción. El número se correspondió con la suma de los fármacos anotados en el apartado

“Fármacos que se consideran responsables” + los anotados en el apartado “Otros fármacos que podrían haber causado la reacción”.

10. Frecuencia teórica de aparición de la RAM según la FT:

Incidencia descrita para la reacción con el fármaco considerado responsable de acuerdo con lo especificado en la FT actualizada y revisada del medicamento. Así, la incidencia de aparición se clasificó en:

- Muy Frecuente ( $\geq 1/10$ ): Se considera que la reacción aparece en más de 1 paciente de cada 10 tratados con el fármaco.
- Frecuente (1/10-1/100): Su frecuencia se encuentra entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 tratamientos realizados con el fármaco.
- Poco frecuente (1/100 – 1/1000): Su frecuencia se encuentra entre 1 de cada 100 y 1 de cada 1000 tratamientos realizados con el fármaco.
- Rara (1/1000 – 1/10000): Su frecuencia se encuentra entre 1 de cada 1000 y 1 de cada 10000 tratamientos realizados con el fármaco.
- Muy rara ( $>1/10000$ ): Su frecuencia de aparición es menor de 1 paciente por cada 10000 tratados con el fármaco.
- Frecuencia desconocida/ no descrita.

11. Patogenia de la reacción:

Aunque en la actualidad la clasificación de Edwards y Aronson<sup>46</sup> resulte más adecuada para evaluar la patogenia de las reacciones, los apartados ampliados: Reacciones Tipo C (*Chronic*), Tipo D (*Delayed*), Tipo E (*End of use*) y Tipo F (*Foreign*) no se ajustaban al estudio de episodios de ingreso con una duración media de 1 día (los más frecuentes en nuestro centro). Así pues, se decidió clasificar las RAM mediante el método de Rawlins y Thompson<sup>46</sup>:

- Clasificación según Rawlins y Thompson: De acuerdo con esta clasificación y con las RAM identificadas, éstas se dividieron en:
  - ✓ Tipo A (*Augmented*) o farmacológicas: Son el tipo de RAM que se observa con más frecuencia y son las consideradas dosis-dependientes. Este tipo de reacciones son esperadas de acuerdo con el mecanismo de acción del fármaco.
  - ✓ Tipo B (*Bizarre*) o raras: Son aquellas que no guardan relación o que no son coherentes con la farmacocinética del medicamento.

12. Por otro lado, las RAM también se clasificaron de acuerdo con el mecanismo de producción sospechado:

- Mecanismo de producción de RAM:

- ✓ Idiosincrasia metabólica: En el contexto de las RAM, la idiosincrasia hace referencia a las características específicas del propio paciente. En este sentido, una RAM que se sospecha producida por idiosincrasia metabólica es la que se atribuye al metabolismo del propio paciente.
- ✓ Efecto farmacológico: Reacción relacionada con la propia farmacodinámica del medicamento cuando este es administrado a dosis terapéuticas.
- ✓ Sobredosificación: Reacción relacionada con la propia farmacodinámica del medicamento cuando este es administrado a dosis superiores a las terapéuticas.
- ✓ Hipersensibilidad alérgica: Tienen su origen en una causa inmunológica. En este sentido, se incluyen dentro de esta clasificación las reacciones de hipersensibilidad y alergia a medicamentos que ocasionan síntomas específicos como: alteraciones respiratorias, angioedema, fiebre, erupciones cutáneas, alteraciones hematológicas, shock anafiláctico, etc.
- ✓ Interacción: Reacción acontecida como resultado de la administración concomitante de dos fármacos, ya sea porque estos actúan sinérgicamente potenciando el efecto o de forma antagónica.
- ✓ Otros: Esta clasificación se escogió cuando la aparición de la reacción no era justificable por alguno de los motivos anteriores.

13. Factores favorecedores de la aparición de la RAM: Se seleccionaron 4 posibles causas que podrían haber favorecido la aparición de la reacción:

- Presencia de comorbilidad: Enfermedad asociada que podría influir en la aparición de la RAM.
- Número de medicamentos: Número elevado de medicamentos que podrían haber predisuesto al paciente a tener una RAM.

- Pluripatología: Paciente con múltiples patologías que podrían situarle en una posición de vulnerabilidad para experimentar una RAM.
- Otros.

14. Acciones emprendidas una vez que se identifica la RAM:

Las acciones emprendidas por los profesionales, una vez que la RAM fue detectada, se clasificaron en:

- Suspensión del fármaco sospechoso: El medicamento causante de la RAM se retira.
- Reducción de la dosis/Disminución de la velocidad de infusión: El fármaco sospechoso no se retira, pero se reduce su dosis o se alarga el tiempo de administración.
- Tratamiento de la RAM: Se emprenden medidas encaminadas a revertir la RAM, como la administración de fármacos, fluidos, etc.
- Desconocido/Ninguna: No se emprende ninguna acción para revertir la reacción.

15. Desenlace de la RAM: Se entiende por desenlace de la RAM, el modo en cómo se resolvió el evento. De acuerdo con esto, los desenlaces se clasificaron en:

- Recuperado/Resuelto: La reacción ha sido solucionada antes del alta del paciente.
- En recuperación/Resolución: En el momento del alta el evento continúa, pero se prevé su resolución.
- No recuperado/Resuelto con secuelas: La reacción ha finalizado, pero ha causado alguna anomalía/discapacidad en el participante.
- Mortal: La RAM es la causa del fallecimiento del paciente.
- Desconocido: No hay información suficiente para evaluarlo.

16. Causas Alternativas a fármacos que han podido desencadenar la reacción:

Para poder favorecer el análisis de causalidad o imputabilidad de la RAM al fármaco, siempre se recogió la ausencia o existencia de causas alternativas al medicamento que pudieran haber ocasionado la RAM.

### 3.4.2.EVALUACIÓN DE LA EVITABILIDAD

#### 3.4.2.1. Evitabilidad de la RAM según los criterios de Hallas et Al<sup>97</sup>

Siempre que se detectó una posible reacción adversa, se estudió la potencial evitabilidad de esta. Así, las RAM se clasificaron en: Definitivamente evitables, Posiblemente evitables, No evitables y No valorables, de acuerdo con los criterios descritos en la Tabla 4.

**Tabla 4:** Clasificación de la evitabilidad de las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo con los criterios de Hallas et al.

GRADO DE EVITABILIDAD	DESCRIPCIÓN
DEFINITIVAMENTE EVITABLE	La RAM se debió a un procedimiento relacionado con el medicamento (Prescripción, administración...) incompatible con el conocimiento de la buena práctica médica o fue claramente poco realista teniendo en cuenta las circunstancias conocidas.
POSIBLEMENTE EVITABLE	La prescripción del fármaco no era errónea pero la RAM podría haberse evitado con un mayor esfuerzo por parte de los profesionales.
NO EVITABLE	La RAM no pudo haber sido evitada por ningún medio razonable o se produjo en el transcurso de un tratamiento totalmente de acuerdo con la buena práctica médica.
NO VALORABLE	Los datos para la valoración no se pudieron obtener o la evidencia fue contradictoria.

### 3.4.3.EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA RAM:

La gravedad objetiva de las RAM se evaluó de acuerdo con dos métodos:

#### 3.4.3.1. Según los criterios de Venulet<sup>98</sup>

De acuerdo con los criterios de Venulet, la gravedad de las RAM se catalogó como leve, moderada o grave según se describe en la Tabla 5.

**Tabla 5:** Clasificación de la gravedad de las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo con los criterios de Venulet.

GRADO DE GRAVEDAD DE LA RAM	DESCRIPCIÓN
LEVES	No complica la enfermedad primaria.
	No requieren tratamiento.
	El medicamento sospechoso no debe suspenderse obligatoriamente.
MODERADAS	Existen signos y síntomas claros, pero no están afectados órganos vitales.
GRAVES	Riesgo vital o fallecimiento.
	Disminución de la expectativa vital.
	Disfunción de algún órgano vital.
	Persistencia de más de un mes.

#### 3.4.3.2. Según los criterios del SEFV<sup>8</sup>

De acuerdo con los criterios empleados por el SEFV en su programa “*NotificaRAM*”, la gravedad de las reacciones se clasificó en grave o no grave de acuerdo con los criterios que se detallan en la Tabla 6.

**Tabla 6:** Clasificación de la gravedad de las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo con los criterios del SEFV.

GRADO DE GRAVEDAD DE LA RAM	DESCRIPCIÓN
GRAVES	Mortal
	Pone en peligro la vida del paciente
	Precisa ingreso hospitalario
	Prolonga la hospitalización
	Produce discapacidad / incapacidad persistente o significativa
	Ocasiona anomalía o déficit congénito
	Enfermedad o síndrome medicamento significativo o importante
NO GRAVES	Resto

### 3.4.4.EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD

Cada vez que se detectó la sospecha de una posible RAM, se evaluó la causalidad o imputabilidad del evento al medicamento o medicamentos administrados. Esta evaluación de causalidad se realizó con la intención, por una parte, de mejorar la evaluación científica clasificando las relaciones de probabilidad y por otro lado, para disminuir el desacuerdo entre los evaluadores.

Así, cada uno de los fármacos que fueron administrados en el periodo previo al evento, con una secuencia temporal lógica que permitiese sospechar que podrían haber sido causantes de este, fueron evaluados por dos métodos distintos.

#### 3.4.4.1. Algoritmo de Naranjo y cols<sup>48</sup>

Este algoritmo, se compone de 10 preguntas sencillas, en las cuales, en función de la respuesta proporcionada (afirmativa, negativa o dato desconocido), se asignan puntuaciones que oscilan entre -1 y +2 puntos. Las preguntas que componen el método se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7:** Algoritmo de Naranjo y colaboradores.

<b>PREGUNTAS</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NO SABE</b>
1. ¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0
3. ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿Aparece la reacción de nuevo al administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0

PREGUNTAS	SI	NO	NO SABE
8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis, o menos severa cuando la dosis disminuyó?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una reexposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0

La suma total de las puntuaciones en el cuestionario permite establecer las siguientes categorías causales:

- Cierta: Cuando la puntuación obtenida es igual o mayor a 9 puntos.
- Probable: Cuando la puntuación obtenida se encuentra entre 5 y 8 puntos.
- Posible: Cuando la puntuación obtenida se encuentra entre 1 y 4 puntos.
- Dudosa: Cuando la puntuación es menor a 1 punto.

#### 3.4.4.2. 2. Método de Karch-Lasagna modificado<sup>49</sup>

Al igual que el algoritmo de Naranjo y cols., este método se emplea para evaluar la causalidad o imputabilidad de la RAM al fármaco sospechoso de haberla generado. Este instrumento, está compuesto por 6 apartados que indagan sobre:

- La secuencia temporal: ¿Existe relación temporal entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción?
- La plausibilidad o conocimiento previo: ¿Existe información previa en la bibliografía o en la FT del medicamento sobre esta reacción?
- El efecto que tiene sobre el paciente la retirada del fármaco: ¿Qué sucede cuando se retira el medicamento al paciente si se retira? ¿Y si no se retira?
- El efecto que tiene la reexposición al mismo: ¿Presenta el paciente de nuevo el evento cuando se vuelve a administrar el fármaco?
- La posibilidad de existencia de causas alternativas que hayan podido ocasionar el evento: ¿Existen otras posibles explicaciones, distintas a la administración del fármaco, que justifiquen la aparición del evento?

- La existencia de factores favorecedores de la relación causal: ¿Existen exploraciones complementarias que apoyen la hipótesis de que el medicamento ocasionó el evento? ¿Y factores que favorezcan la relación causal?

Así, el formulario permite asignar puntuaciones que oscilan desde +3 puntos hasta -3 e incluye las opciones de respuesta que se indican en la Tabla 8:

**Tabla 8:** Algoritmo de Karch-Lasagna modificado.

<b>OPCIONES DE RESPUESTA</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>SECUENCIA TEMPORAL</b>	
Compatible: Aparece tras la administración del fármaco.	+2
Compatible no coherente: Aparece tras la administración del fármaco, pero no es coherente con la farmacocinética del medicamento.	+1
No hay información: No se conoce momento exacto del inicio de la RAM y/o tratamiento.	0
Incompatible: El inicio de la RAM no es compatible con la toma del fármaco.	-1
RAM aparecida tras la retirada del fármaco.	-2
<b>PLAUSIBILIDAD O CONOCIMIENTO PREVIO</b>	
RAM bien conocida: Definida en FT	+2
RAM conocida con referencias ocasionales en la bibliografía.	+1
RAM desconocida.	0
Existe información en contra de la relación.	-1
<b>EFEECTO DE LA RETIRADA DEL FÁRMACO</b>	
La RAM mejora.	+2
La RAM no mejora.	-2
No se retira el fármaco y la RAM no mejora.	+1
No se retira el fármaco y la RAM mejora.	-2
No hay información de cuándo finalizó la RAM o el tratamiento.	0
RAM mortal o irreversible.	0

<b>OPCIONES DE RESPUESTA</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>SECUENCIA TEMPORAL</b>	
Sin retirar el fármaco la mejora por tolerancia.	+1
Sin retirar el fármaco la mejora con el tratamiento.	+1
<b>EFFECTO DE LA REEXPOSICIÓN</b>	
Positivo: Existe reexposición y reaparece la RAM.	+3
Negativo: Existe reexposición, pero no aparece la RAM.	-1
Sin datos: No existe reexposición.	0
RAM mortal o irreversible.	0
Reacción similar con otra especialidad farmacéutica.	+1
Reacción similar con otro fármaco.	+1
<b>CAUSAS ALTERNATIVAS</b>	
Existe una explicación alternativa más verosímil.	-3
Existe una explicación alternativa de igual o menor verosimilitud.	-1
No hay información para establecerla.	0
Hay información suficiente para descartarla.	+1
<b>FAVORECEDORES DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD</b>	
Existen factores favorecedores.	+1
Exploraciones complementarias.	+1

La suma total de las puntuaciones en el cuestionario permite establecer las siguientes categorías causales:

1. Definitiva: Cuando la puntuación obtenida es igual o mayor a 8 puntos.
2. Probable: Cuando la puntuación obtenida se encuentra entre 6 y 7 puntos.
3. Posible: Cuando la puntuación obtenida se encuentra entre 4 y 5 puntos.
4. Condicional: Cuando la puntuación obtenida se encuentra entre 1 y 3 puntos.
5. Improbable: Cuando la puntuación es menor o igual a 0.

### **3.4.5.EVALUACIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

En cada uno de los participantes incluidos en el estudio, se llevó a cabo un análisis de las posibles interacciones farmacológicas a efectos de determinar si la causa de la RAM se había producido como consecuencia de una interacción entre ellos. Para ello, se empleó el módulo de evaluación de interacciones de IBM-Micromedex®.

Micromedex®, constituye una herramienta basada en la inteligencia artificial de IBM Watson, que incluye información médica, farmacológica y toxicológica procedente de más de 30 bases de datos a nivel mundial y cuya información se encuentra validada por la AEMPS.

Ésta, permite evaluar las interacciones: Drug-Drug; Drug-Allergy; Drug-Food; Drug-Ethanol; Drug-Laboratory; Drug-Tabaco; Drug-Pregnancy y Drug-Lactation.

### **3.4.6.EVALUACIÓN DEL USO FUERA DE INDICACIÓN (off-label)**

Para cada paciente incluido en el estudio, el equipo investigador estudió si las prescripciones existentes, tanto en el periodo perioperatorio como durante la hospitalización, se estaban realizando de acuerdo con las condiciones especificadas en la FT aprobada, publicada y revisada por la AEMPS.

Así, se consideró que un medicamento estaba prescrito para un uso *off-label* siempre que se cumplió uno de los siguientes supuestos:

1. La edad del paciente es distinta a las autorizadas dentro de la FT o bien, constituye uno de los grupos etarios recogidos dentro del apartado de contraindicaciones de la FT. Dentro de este apartado, se dan distintas posibilidades que cabe diferenciar adecuadamente:
  - El fármaco se prescribió pese a que la edad del participante figurase como contraindicada dentro de la FT.
  - El fármaco se prescribió pese a que no existe información de seguridad ni posología definida en la FT para el grupo de edad del paciente.
2. La dosis prescrita no se ajusta a la establecida en la FT del medicamento.
  - En la FT se especificaban las dosis máximas para cada edad (en administración única o dosis máxima diaria) y estas no fueron respetadas.
  - En la FT se especificaban dosis ajustadas por peso para el grupo de edad y estas no fueron respetadas (se superan).
3. La vía de administración utilizada no se encuentra dentro de las recogidas en la FT para el medicamento empleado.

4. El diagnóstico o evento por el cual se prescribe el medicamento no está recogido dentro del listado de indicaciones autorizadas en la FT del producto.

Así, una vez que era contrastada la FT y la prescripción de cada uno de los fármacos para cada uno de estos aspectos, en el CRD de cada paciente se respondía a la pregunta: ¿Existen fármacos empleados con un uso *off-label*? En caso afirmativo, se clasificó a esos fármacos como *off-label*.

### 3.5. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

#### 3.5.1. PROCESAMIENTO PRIMARIO DE LA INFORMACIÓN

Todos los datos recogidos fueron volcados en un CRD electrónico diseñado específicamente para el estudio, mediante el software electrónico REDCap® (Research Electronic Data Capture).

El software, fue diseñado por la universidad de Vanderbilt para prestar soporte informático a investigadores clínicos y fomentar una red colaborativa de investigadores institucionales. Su uso carece de coste, pero el acceso está restringido únicamente para propósitos de investigación no comerciales.

Para agrupar los datos, se crearon dos formularios:

Nombre del Instrumento	Campo	Ver PDF	Acciones sobre el ir
CARACTERÍSTICAS GENERALES	40		Choose action
CARACTERÍSTICAS REACCIÓN	67		Choose action

**Figura 5:** Cuaderno de Recogida de datos Electrónico.

Una vez que toda la información había sido revisada y depurada para corregir errores en la entrada de datos, ambos formularios fueron exportados en un documento en formato Excel (.xml), protegido frente a cambios, para proceder a su análisis.

### 3.5.2.PROCESAMIENTO SECUNDARIO DE LA INFORMACIÓN VARIABLES Y CODIFICACIÓN

Prácticamente la totalidad de las variables fueron codificadas. Sin embargo, se incluyeron campos de texto libre en el formulario en las ocasiones en las que resultó imposible la codificación de estas.

En el primer formulario, "*Características generales*", se recogieron las siguientes variables:

1. Número de tres cifras coincidente con el código identificativo del paciente dentro del estudio.
2. Presencia de RAM (Si/No): Variable cualitativa dicotómica expresada en las categorías No (0) y Si (1)
3. RAM hallada en el paciente durante el episodio estudiado: Variable cualitativa politómica.
4. Sexo: Variable cualitativa dicotómica expresada en las categorías Hombre (0) y Mujer (1)
5. Edad: Variable cuantitativa discreta (número entero comprendido entre los valores 1 y 16).
6. Peso: Variable cuantitativa continua (número de dos cifras y un decimal).
7. Presencia de tratamiento habitual en el domicilio (Si/No): Variable cualitativa dicotómica expresada en las categorías No (0) y Sí (1).
8. ¿El paciente toma tratamiento de forma habitual en su domicilio? (Si/No): Variable cualitativa dicotómica expresada en las categorías No (0) y Sí (1).
9. Antecedentes personales: Campo de texto libre para recoger los antecedentes médico-quirúrgicos del participante.
10. RAMC (Sí/No): Histórico de reacciones alérgicas medicamentosas previas: Variable cualitativa dicotómica expresada en las categorías No (0) y Sí (1).
11. Fármacos causantes de las RAMC previas: Campo de texto libre para indicar los fármacos causantes de RAMC previamente.
12. Tipo de Cirugía: Variable cualitativa politómica con 80 categorías.

Dado que las intervenciones practicadas en la unidad eran limitadas, para facilitar el posterior análisis de los datos, todas fueron listadas. De acuerdo con esto, fueron codificadas como se muestra en la Tabla 9:

**Tabla 9:** Codificación de la variable “Tipo de Intervención”.

<b>CODIFICACIÓN DEL TIPO DE INTERVENCIÓN</b>	
(1) Adenoidectomía	(41) Implante de distractor mandibular
(2) Administración intracorneana de corticoide	(42) Implante DTT
(3) Amigdalectomía	(43) Implante osteointegrado auditivo
(4) Apendicectomía	(44) Injerto cutáneo
(5) Artrodesis	(45) Inserción de bomba de baclofeno
(6) Biopsia	(46) Inyección intraarticular de corticoide
(7) Blefaroplastia	(47) Mastectomía
(8) Cambio sutura ojo	(48) Meatotomía
(9) CENS	(49) Membranectomía
(10) Ciclodestrucción laser de cuerpo ciliar	(50) Microcirugía laringea
(11) Cierre fistula oronasal	(51) Miringotomía
(12) Circuncisión	(52) Mucolectomía
(13) Cirugía de refuerzo escleral	(53) Nefrectomía total o parcial
(14) Clitoroplastia cutánea	(54) Ninfoplastia
(15) Colocación de válvula o tubo en el ojo	(55) Onicectomía-unguectomía
(16) Corrección de pabellón auditivo	(56) Orquidopexia
(17) Corrección quirúrgica de estrabismo	(57) Orquiectomía
(18) Corrección quirúrgica de mandíbula	(58) Ortoplastia hipospadias
(19) Cross-linking corneal	(59) Osteosíntesis/Corrección quirúrgica de fractura
(20) Dilatación esofágica	(60) Otoplastia
(21) Escisión chalazión	(61) Polectomia
(22) Escisión de tumoración	(62) Prepucioplastia
(23) Escisión de vaina tendinosa	(63) Pupiloplastia
(24) Escisión tejido conjuntivo	(64) Queratoplastia lamelar
(25) Escisión tejido mamario	(65) Relajación cicatriz
(26) Exodoncia	(66) Reparación cicatriz/fibrosis
(27) Exploración oftalmológica bajo anestesia	(67) Reparación dehiscencia ojo
(28) Extirpación cuerpo extraño	(68) Resección de quiste
(29) Extracción de material de osteosíntesis (emo)	(69) Resección hemangioma
(30) Fistulorrafia	(70) Retirada DTT
(31) Erenectomía	(71) Reversión de hemorragia postquirúrgica
(32) Gastrostomía	(72) Somnoscopia o DISE
(33) Goniotomía	(73) Sondaje conducto lacrimal
(34) Herniorrafia inguinal	(74) Sondaje conducto nasolacrimal

CODIFICACIÓN DEL TIPO DE INTERVENCIÓN	
(35) Herniorrafia umbilical	(75) Timpanoplastia
(36) Herniorrafia ventral	(76) Trabeculotomía
(37) Hidrocelectomía	(77) Ureterectomía
(38) Implantación de stent aortoileofemoral	(78) Vaginoscopia diagnóstica
(39) Implante coclear	(79) Varicocelectomía
(40) Adenoidectomía	(80) Vitrectomía

13. Patología que ha motivado la intervención: Del mismo modo que en la variable “Tipo de Intervención”, el número de patologías que motivaron el ingreso también fue limitado por lo que, a fin de facilitar el posterior análisis de los datos, éstas se listaron y se codificaron como se describe en la Tabla 10:

**Tabla 10:** Codificación de la variable “Patología que ha motivado la Intervención”.

CODIFICACIÓN DE LA PATOLOGÍA CAUSANTE DE LA INTERVENCIÓN	
(1) Amígdalas Hipertróficas	(17) Hernia inguinal
(2) Hipertrofia Adenoidea	(18) Hernia umbilical
(3) Glaucoma	(19) Otro
(4) Estrabismo	(20) Otitis media crónica
(5) Fimosis	(21) Quiste
(6) Prepucio redundante	(22) Hidrocele
(7) Criptorquidia	(23) Hiperplasia temporomandibular
(8) Apendicitis	(24) SAOS
(9) Tejido mamario ectópico	(25) Anquiloglosia
(10) Endometriosis	(26) Hipertrofia Labios menores
(11) Uña encarnada	(27) Anomalías oído
(12) Hipospadias	(28) Tumoración
(13) Infección oído medio/Drenaje	(29) Hellix valgus
(14) Patología timpánica	(30) Alteración riñón y ureter
(15) Bulto piel	(31) Nevus
(16) Enfermedad renal	(32) Varicocele

14. Diagnóstico al alta: Variable cualitativa politómica con 35 categorías (Tabla 11).

**Tabla 11:** Codificación de la variable “Diagnóstico al alta”

<b>CODIFICACIÓN DEL NOMBRE DEL DIAGNÓSTICO QUE FIGURA EN EL INFORME DE ALTA.</b>	
(1) Amígdalas Hipertróficas	(19) Hidrocele
(2) Hipertrofia Adenoidea	(20) Frenulectomía
(3) Glaucoma	(21) Frenillo prepucial corto y retractil
(4) Estrabismo	(22) Timpanoplastia
(5) Fimosis	(23) Exéresis quiste
(6) Prepucio redundante	(24) Hiperplasia temporomandibular
(7) Criptorquidia	(25) Drenaje trastimpánico
(8) Apendicitis	(26) SAOS
(9) Tejido mamario ectópico	(27) Anquiloglosia
(10) Endometriosis	(28) Otro
(11) Uña encarnada	(29) Hipertrofia labios menores
(12) Hipospadias	(30) Deformidad pabellón auricular
(13) Infección oído medio/Drenaje	(31) Granuloma anular
(14) Patología timpánica	(32) Hellix 88algas
(15) Bulto piel	(33) Ureterectomía
(16) Enfermedad renal	(34) Nevus
(17) Hernia inguinal	(35) Varicocele
(18) Hernia umbilical	

15. Duración de la hospitalización (en días): Variable cuantitativa discreta.

En esta variable, la duración menor a un día se consideró que representaba el valor “0”.

16. Duración de la hospitalización (categórica): Variable cualitativa politómica con 9 categorías (Tabla 12).

**Tabla 12:** Codificación de la variable “Duración de la hospitalización”

<b>CODIFICACIÓN DE LA DURACIÓN DEL EPISODIO DE HOSPITALIZACIÓN</b>
0: Menos de 1 día
1: Un día
2: Dos días
3: Tres días

<b>CODIFICACIÓN DE LA DURACIÓN DEL EPISODIO DE HOSPITALIZACIÓN</b>	
4: Cuatro días	
5: Cinco días	
6: Seis días	
7: Siete días	
8: Más de una semana	

17. Tratamiento recibido en los últimos 6 meses (Si/No): Variable cualitativa dicotómica, expresada en las categorías: No (0); Sí (1)
18. Medicación habitual en el domicilio (Si/No): Variable cualitativa dicotómica expresada en las categorías: No (0); Sí (1).
19. Tratamiento previo al episodio de hospitalización (desde los 6 meses antes): Variable cualitativa politómica con 42 categorías (Tabla 13).

**Tabla 13:** Codificación de la variable “Tratamiento previo al episodio de hospitalización”

<b>CODIFICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS POR EL PACIENTE PREVIOS AL EPISODIO DE HOSPITALIZACIÓN ESTUDIADO</b>	
(1) Paracetamol	(2) Ácido Acetilsalicílico
(3) Ibuprofeno	(4) Dorzolamida /Timolol
(5) Metamizol	(6) Dexametasona (oftálmica)
(7) Apiretal (Paracetamol pediátrico)	(8) Fosfato de dexametasona (oftálmico)
(9) Metalgial (Metamizol pediátrico)	(10) Bimatoprost
(11) Amoxicilina	(12) Latanoprost
(13) Amoxicilina/Ác. Clavulánico	(14) Brinzolamida/Timolol
(15) Budesonida	(16) Timolol
(17) Salbutamol	(18) Adapaleno/ Peróxido de Benzoilo
(19) Sulfato de Terbutalina	(20) Brinzolamida
(21) Budesonida/Formoterol Fumarato	(22) Macrogol
(23) Furoato de mometasona	(24) Ebastina
(25) Fludocortison	(26) Somatropina
(27) Furoato de Fluticasona	(28) Ciclosporina
(29) Acetilcisteína	(30) Piridoxina hidrocloreuro
(31) Carbocisteína	(32) Risperidona

CODIFICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS POR EL PACIENTE PREVIOS AL EPISODIO DE HOSPITALIZACIÓN ESTUDIADO	
(33) Ambroxol hidrocloreuro	(34) Aripiprazol
(35) Cloperastina fendizoato	(36) Fluoxetina
(37) Omeprazol	(38) Citalopram
(39) Lansoprazol	(40) Metilfenidato
(41) Acetato de ciproterona/Etinilestradiol	(42) Levetiracetam

20. Fármacos administrados durante la cirugía: Variable cualitativa politómica con 40 categorías (Tabla 14).

**Tabla 14:** Codificación de la variable “Fármacos administrados durante la cirugía”

CODIFICACIÓN DE TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS DURANTE LA CIRUGÍA	
(1) Ác. Tranexámico	(21) Mepivacaína
(2) Adrenalina	(22) Metamizol
(3) Amoxicilina	(23) Metilprednisolona
(4) Amoxicilina/Ác. Clavulánico	(24) Metilprednisolona
(5) Atropina	(25) Metoclopramida
(6) Bupivacaína	(26) Midazolam
(7) Cefazolina	(27) Omeprazol
(8) Ciclopentolato Hidrocloreuro	(28) Ondansetrón
(9) Cisatracurio	(29) Óxido Nitroso
(10) Cloruro Mórfico	(30) Paracetamol
(11) Dexametasona	(31) Prednisona
(12) Dexketoprofeno	(32) Propofol
(13) Fentanilo	(33) Ranitidina
(14) Fibrinógeno	(34) Remifentanilo
(15) Gentamicina	(35) Rocuronio
(16) Haloperidol	(36) Salbutamol
(17) Ibuprofeno	(37) Sevoflurano
(18) Ketamina	(38) Sugammadex
(19) Levobupivacaína	(39) Tiopental
(20) Lidocaína	(40) Vancomicina

21. Fármacos prescritos durante la hospitalización: Variable cualitativa politómica con 64 categorías (Tabla 15).

**Tabla 15:** Codificación de la variable “Fármacos prescritos durante la hospitalización”

<b>CODIFICACIÓN DE TRATAMIENTOS PRESCRITOS EN LA UNIDAD DE HOSPITALIZACIÓN.</b>	
(1) Ác. Tranexámico	(33) Ketorolaco
(2) Adrenalina	(34) Levetiracetam
(3) Amoxicilina	(35) Levobupivacaína
(4) Amoxicilina/Ác. Clavulánico	(36) Lidocaína
(5) Atropina	(37) Lorazepam
(6) Betametasona/Gentamicina	(38) Mepivacaína
(7) Bimatoprost	(39) Meropenem
(8) Brinzolamida/Timolol	(40) Metamizol
(9) Budesonida	(41) Metilfenidato Hidrocloruro
(10) Bupivacaína	(42) Metilprednisolona
(11) Cefazolina	(43) Metoclopramida
(12) Cefuroxima	(44) Midazolam
(13) Ciclopentolato Hidrocloruro	(45) Neostigmina
(14) Ciprofloxacino	(46) Omeprazol
(15) Cisatracurio	(47) Ondansetrón
(16) Clindamicina	(48) Oxibutinina
(17) Clopidogrel	(49) Paracetamol
(18) Clorazepato de Dipotasio	(50) Piperacilina/Tazobactam
(19) Cloruro Mórfico	(51) Prednisona
(20) Dexametasona	(52) Propofol
(21) Dexametasona/Tobramicina	(53) Ranitidina
(22) Dexketoprofeno	(54) Remifentanilo
(23) Dexmedetomidina	(55) Risperidona
(24) Enoxaparina	(56) Rocuronio
(25) Fentanilo	(57) Salbutamol
(26) Fibrinógeno	(58) Sevoflurano
(27) Gentamicina	(59) Succinilcolina
(28) Haloperidol	(60) Sugammadex
(29) Heparina	(61) Tiopental
(30) Hidrocortisona	(62) Triamcinolona
(31) Ibuprofeno	(63) Tropicamida
(32) Ketamina	(64) Vancomicina

22. Número total de fármacos recibidos a lo largo de todo el episodio: Variable cuantitativa discreta.
23. Administración de fármacos off-label (Sí/No): Variable cualitativa dicotómica.
24. Expresada en las categorías: No (0); Sí (1)
25. Número de fármacos prescritos de forma off-label: Variable cuantitativa discreta.
26. Nombre de los fármacos prescritos o administrados en un uso fuera de FT (off-label): Variable cualitativa politómica que fue codificada como se indica en la Tabla 16.

**Tabla 16:** Codificación de la variable “Fármacos prescritos o administrados en un uso fuera de FT (*off-label*)”.

<b>CODIFICACIÓN DEL NOMBRE DE LOS TRATAMIENTOS PRESCRITOS O ADMINISTRADOS EN UN USO “<i>off-label</i>”.</b>	
(1) Ác. Tranexámico	(33) Ketorolaco
(2) Adrenalina	(34) Levetiracetam
(3) Amoxicilina	(35) Levobupivacaína
(4) Amoxicilina/Ác. Clavulánico	(36) Lidocaína
(5) Atropina	(37) Lorazepam
(6) Betametasona/Gentamicina	(38) Mepivacaína
(7) Bimatoprost	(39) Meropenem
(8) Brinzolamida/Timolol	(40) Metamizol
(9) Budesonida	(41) Metilfenidato Hidrocloruro
(10) Bupivacaína	(42) Metilprednisolona
(11) Cefazolina	(43) Metoclopramida
(12) Cefuroxima	(44) Midazolam
(13) Ciclopentolato Hidrocloruro	(45) Neostigmina
(14) Ciprofloxacino	(46) Omeprazol
(15) Cisatracurio	(47) Ondansetrón
(16) Clindamicina	(48) Oxibutinina
(17) Clopidogrel	(49) Paracetamol
(18) Clorazepato de Dipotasio	(50) Piperacilina/Tazobactam
(19) Cloruro Mórfico	(51) Prednisona
(20) Dexametasona	(52) Propofol
(21) Dexametasona/Tobramicina	(53) Ranitidina
(22) Dexketoprofeno	(54) Remifentanilo

CODIFICACIÓN DEL NOMBRE DE LOS TRATAMIENTOS PRESCRITOS O ADMINISTRADOS EN UN USO “off-label”.	
(23) Dexmedetomidina	(55) Risperidona
(24) Enoxaparina	(56) Rocuronio
(25) Fentanilo	(57) Salbutamol
(26) Fibrinógeno	(58) Sevoflurano
(27) Gentamicina	(59) Succinilcolina
(28) Haloperidol	(60) Sugammadex
(29) Heparina	(61) Tiopental
(30) Hidrocortisona	(62) Triamcinolona
(31) Ibuprofeno	(63) Tropicamida
(32) Ketamina	(64) Vancomicina

27. Nombre de los fármacos administrados off-label (Fuera del listado anterior):

Campo de texto libre para describir los nombres de los fármacos usados fuera de indicación, no codificados previamente.

28. Tipo de off-label: Variable cualitativa politómica con 4 categorías:

- (0): Indicación
- (1): Edad
- (2): Dosis
- (3): Vía de administración

29. Fármacos con posibilidad de interacción (Sí/No): Variable cualitativa dicotómica expresada en las categorías: No (0); Sí (1)

30. Nombre de los fármacos con posibilidad de interacción: Campo de texto libre para describir los nombres de los fármacos con posibilidad de interacción en el análisis de interacciones ejecutado con Micromedex®

En el segundo formulario, “*Características de la RAM*”, se recogieron las siguientes variables:

1. Persona implicada en la detección de la RAM: Variable cualitativa politómica codificada como:

- (0) Médico
- (1) Enfermera
- (2) Auxiliar

- (3) Padre/Madre/tutor
  - (4) Paciente
  - (5) Investigador
2. Sistema o aparato corporal en el que aparece la RAM: Variable cualitativa politómica que fue codificada como se indica en la Tabla 17:

**Tabla 17:** Codificación de la variable “Sistema en el que aparece la RAM”.

<b>CODIFICACIÓN DE SISTEMAS Y APARATOS CORPORALES EN LOS QUE ACONTECIERON LAS RAM</b>	
(1) Cardiológico	(21) Musculoesquelético
(2) Respiratorio	(22) Reproductor
(3) Piel y Mucosas	(23) Urinario
(4) Neurológico	(24) Sensorial (Auditivo/Ocular)
(5) Endocrino/ Metabólico	(25) Vascular
(6) Hematológico	(26) Inmunológico
(7) Digestivo/Hepatobiliar	(27) Trastornos generales
(8) Psiquiátrico	

3. Presentación de la RAM: Variable cualitativa politómica codificada en las categorías:
- (0) Gradual
  - (1) Aguda
  - (2) Desconocido
4. Duración de la RAM: Variable cuantitativa discreta.
5. Duración de la RAM (Categórica): Variable cualitativa politómica codificada en las categorías:
- (0) Menos de 1 día (incluido)
  - (1) Menos de una semana
  - (2) Más de una semana
6. Nombre del fármaco o fármacos responsables de la aparición de la RAM: Variable cualitativa politómica codificada como se muestra en la Tabla 18:

**Tabla 18:** Codificación de la variable “Nombre del fármaco o fármacos responsables de la aparición de la RAM”.

<b>CODIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS RELACIONADOS CON LAS RAM</b>	
(0) Ácido Tranexámico	(22) Ketorolaco
(1) Amoxicilina	(23) Levo-bupivacaína
(2) Amoxicilina/Ácido Clavulánico	(24) Lidocaína
(3) Atropina	(25) Mepivacaína
(4) Besilato de Cisatracurio	(26) Metamizol
(5) Bromuro de Rocuronio	(27) Metilprednisolona
(6) Budesonida	(28) Midazolam
(7) Bupivacaína	(29) Neostigmina
(8) Cefazolina	(30) Omeprazol
(9) Cefuroxima	(31) Ondansetrón
(10) Ciclopentolato hidrocloreuro.	(32) Óxido Nitroso
(11) Clindamicina	(33) Paracetamol
(12) Cloruro Mórfico	(34) Propofol
(13) Dexametasona	(35) Ranitidina
(14) Dexketoprofeno	(36) Remifentanilo
(15) Fentanilo	(37) Salbutamol
(16) Fibrinógeno	(38) Sevoflurano
(17) Gentamicina	(39) Succinilcolina
(18) Heparina	(40) Sugammadex
(19) Hidrocortisona	(41) Tiopental
(20) Ibuprofeno	(42) Triamcinolona Acetónido
(21) Ketamina	(43) Ketorolaco

7. Causalidad Naranjo y cols.: Variable cualitativa politómica codificada en las categorías:

- (0) Dudosa
- (1) Posible
- (2) Probable
- (3) Cierta

8. Causalidad Karch-Lasagna modificado: Variable cualitativa politómica codificada en las categorías:
- (0) Condicional
  - (1) Posible
  - (2) Probable
  - (3) Definitiva
  - (4) Improbable
9. Evitabilidad Hallas et al.: Variable cualitativa politómica codificada en las categorías:
- (0) No valorable
  - (1) No Evitable
  - (2) Posiblemente evitable
  - (3) Definitivamente evitable
10. Número total de fármacos relacionado con la RAM: Variable cuantitativa discreta.
11. Frecuencia teórica de aparición de la RAM según la FT: Variable cualitativa politómica codificada como:
- (0) Muy frecuente
  - (1) Frecuente
  - (2) Poco frecuente
  - (3) Rara
  - (4) Muy rara
  - (5) Frecuencia desconocida / No descrita
12. Tipología de la RAM: Variable cualitativa dicotómica codificada como:
- (0) Tipo A
  - (1) Tipo B
13. Mecanismo de producción de la RAM: Variable cualitativa codificada como:
- (0) Idiosincrasia metabólica
  - (1) Efecto farmacológico
  - (2) Sobredosificación
  - (3) Hipersensibilidad alérgica
  - (4) Interacción

- (5) Otros
14. Factores favorecedores de la aparición de la RAM: Variable cualitativa politómica codificada en las categorías:
- (0) Presencia de comorbilidad
  - (1) Número de medicamentos elevado
  - (2) Pluripatología
  - (3) Otros
15. Acciones emprendidas tras la detección de la RAM: Variable cualitativa politómica codificada en las categorías.
- (0) Suspensión del fármaco
  - (1) Reducción de la dosis/disminución de la velocidad de infusión
  - (2) Tratamiento de la RAM
  - (3) Desconocido/Ninguna
16. Desenlace de la RAM: Variable cualitativa codificada en las categorías:
- (0) Recuperado/Resuelto
  - (1) En recuperación/ Resolución
  - (2) No recuperado/resuelto con secuelas
  - (3) Mortal
  - (4) Desconocido
17. Existencia de causas alternativas a fármacos (SI/NO): Variable cualitativa dicotómica.

### **3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis de la información se llevó a cabo por medio del Software estadístico SPSS versión 20.0.

#### **3.6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA**

Las variables categóricas recogidas se presentan resumidas por medio de porcentajes y distribuciones de frecuencias. Asimismo, para la descripción de las variables cuantitativas se han empleado medidas de posición: Tendencia central (media) y de dispersión (desviación típica). En los casos en los que hubo mucha dispersión (considerándose a tal efecto una desviación típica superior a la media) también se proporcionó la mediana.

### **3.6.2. ANÁLISIS INFERENCIAL**

Se llevó un análisis inferencial para el que fueron empleadas técnicas de análisis bivariante y multivariante.

Se realizaron contrastes de hipótesis por medio de pruebas bivariadas: Chi-cuadrado para la comparación de variables categóricas. Asimismo, se compararon las medias de las variables cuantitativas por medio del uso de la T-student y el test ANOVA de una vía. En todos los casos fue aceptado un nivel de significación inferior a 0,05 en contraste bilateral. La normalidad fue estudiada por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Finalmente, con la intención de determinar cuáles fueron los principales factores de riesgo asociados a la aparición de RAM se realizó un modelo de regresión logística en el que se incluyeron las variables: Número total de fármacos administrados, número total de prescripciones *off-label*, peso del paciente, sexo, edad y duración de la estancia.

### **3.7. EQUIPO INVESTIGADOR**

El equipo de trabajo estuvo formado por profesionales sanitarios de distintas disciplinas: 2 enfermeras, 2 farmacólogos clínicos, 1 Intensivista pediátrica, y 1 Anestesiólogo.

Antes de iniciarse la recogida de información, la investigadora principal informó a los distintos profesionales sobre las características del proyecto y la planificación y previsión de duración de este.

La recogida de los datos fue ejecutada por la investigadora principal, que acudió a diario al servicio de pediatría para informar a los padres de los menores previstos para intervención, ofrecer el consentimiento informado e iniciar el seguimiento del episodio. Tras una valoración inicial de las sospechas de RAM, esta fue puesta en conocimiento del resto del equipo investigador a fin de confirmar dichas sospechas y evaluar conjuntamente los casos acordados.

La evaluación por todo el equipo de las sospechas de RAM detectadas tuvo lugar periódicamente en el servicio de Farmacología clínica, conforme éstas iban siendo detectadas.

Para clarificar las dudas relativas a anestesia o pediatría, la investigadora principal se desplazaba a estas unidades y exponía los casos, o contactaba por email, con los profesionales. Asimismo, tras haber sido evaluadas todas las sospechas de RAM, se

concertó una reunión con ambos servicios para someter a su criterio la plausibilidad de las mismas.

La elaboración de la base de datos diseñada para el proyecto, así como el registro de los datos en la misma, la exportación, limpieza y posterior tabulación de la información fue realizada por la investigadora principal. Los análisis estadísticos, en cambio, fueron realizados por la investigadora principal con ayuda de los demás miembros del equipo investigador.

### **3.8. ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo con las recomendaciones éticas internacionales dispuestas en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo, así como, según lo dispuesto en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano y el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, y el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano en el Estado Español, el estudio fue presentado al Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Clínico San Carlos, el cual emitió dictamen favorable el 25 de julio de 2019 para la realización del presente proyecto.

Todos los datos recogidos, así como cualquier información relativa a los participantes y su historia clínica, se trataron de acuerdo con lo dispuesto en la ley 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de datos Personales y garantía de derechos digitales.

Así mismo, todos los padres/tutores de los menores incluidos fueron informados de las características y finalidad del estudio, poniendo en su conocimiento que el empleo de los datos recogidos estaba destinado a publicarse como parte de los resultados de la presente tesis doctoral.

Para dejar constancia de la conformidad a colaborar de forma libre y voluntaria, respetando el principio bioético de autonomía y la legislación arriba mencionada, se recogió el consentimiento informado por escrito de todas/os las madres/padres o tutores legales de los menores.



## **4. RESULTADOS**



## 4. RESULTADOS

### 4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

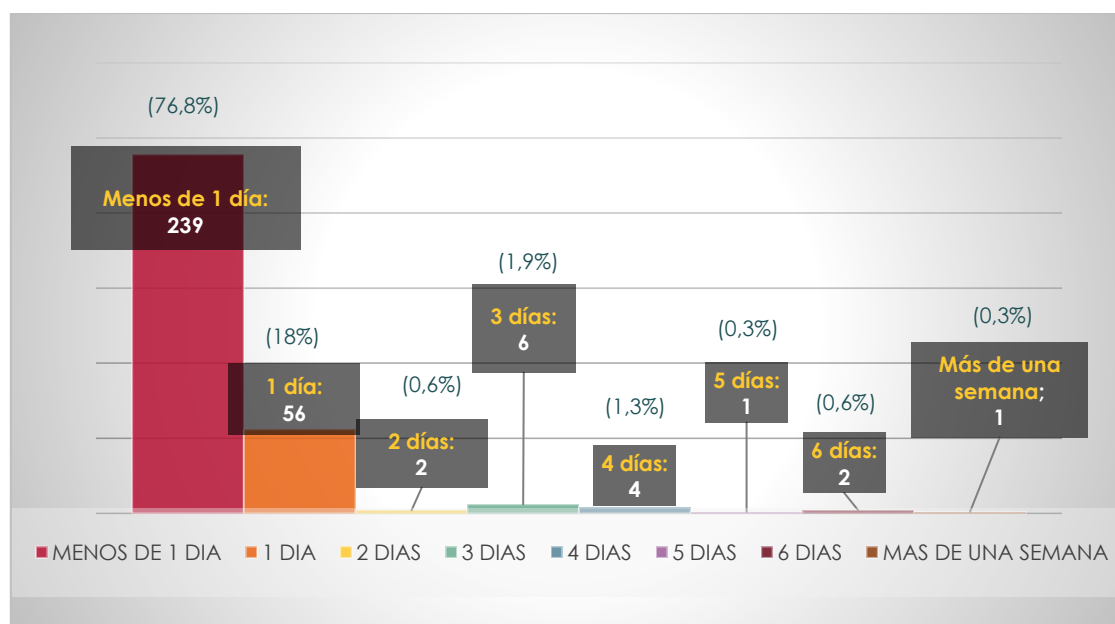
Entre el 12 de agosto de 2019 y el 14 de octubre de 2021 se seleccionaron un total de 313 episodios quirúrgicos. De ellos fueron analizados 311, dos pacientes fueron excluidos del análisis porque fueron erróneamente incluidos al no darse cumplimiento con el criterio de inclusión relativo a la edad: 1 de los pacientes era menor de 1 año y uno mayor de 16.

#### 4.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

En lo concerniente a la duración de la estancia, las hospitalizaciones menores de un día de duración fueron las más frecuentes, situándose en este grupo el 76,8% (N=239) de los episodios. Le siguieron las estancias de duración igual a 1 día, que representaron el 18% (N=56) de los ingresos.

Las duraciones de hospitalización superiores a un día tuvieron menor representación. Así, en el caso de 2 pacientes (0,6%) la duración fue igual a 2 días; en el caso de 6 pacientes (1,9%), la duración de la hospitalización se prolongó 3 días; 4 pacientes (1,3%) estuvieron ingresados durante 4 días; 1 paciente (0,3%) estuvo hospitalizado 5 días y 2 pacientes (0,6%), estuvieron 6 días.

Tan solo en un paciente la duración de la estancia se prolongó más allá de una semana, permaneciendo ingresado en el servicio de pediatría durante 8 días (Figura 6).



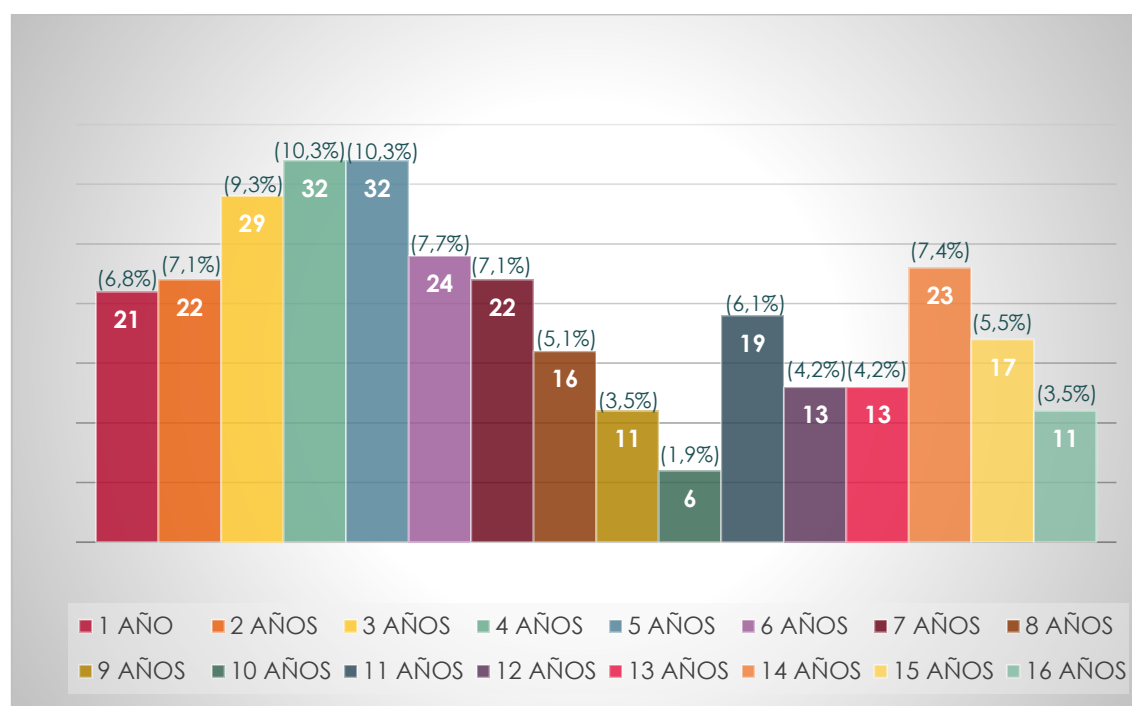
**Figura 6:** Distribución del número de episodios en función de la duración de la hospitalización (Fuente: Elaboración propia).

De acuerdo con esto, la duración media de la estancia, se situó en los  $0,38 \pm 0,98$  días (IC 95%: 0,28-0,49) habiendo sido considerado el valor “0” para duraciones de estancia menores de un día.

En lo relativo al sexo, la muestra estuvo integrada mayoritariamente por hombres, con un porcentaje de representación del 62,4% (N=194) frente al 37,6% (N=117) de mujeres.

La edad de todos los pacientes incluidos se encontró entre 1 y 16 años, situándose la edad media en los 7,4 años con una desviación típica de 4,6; asimismo la mediana se situó en los 6 años.

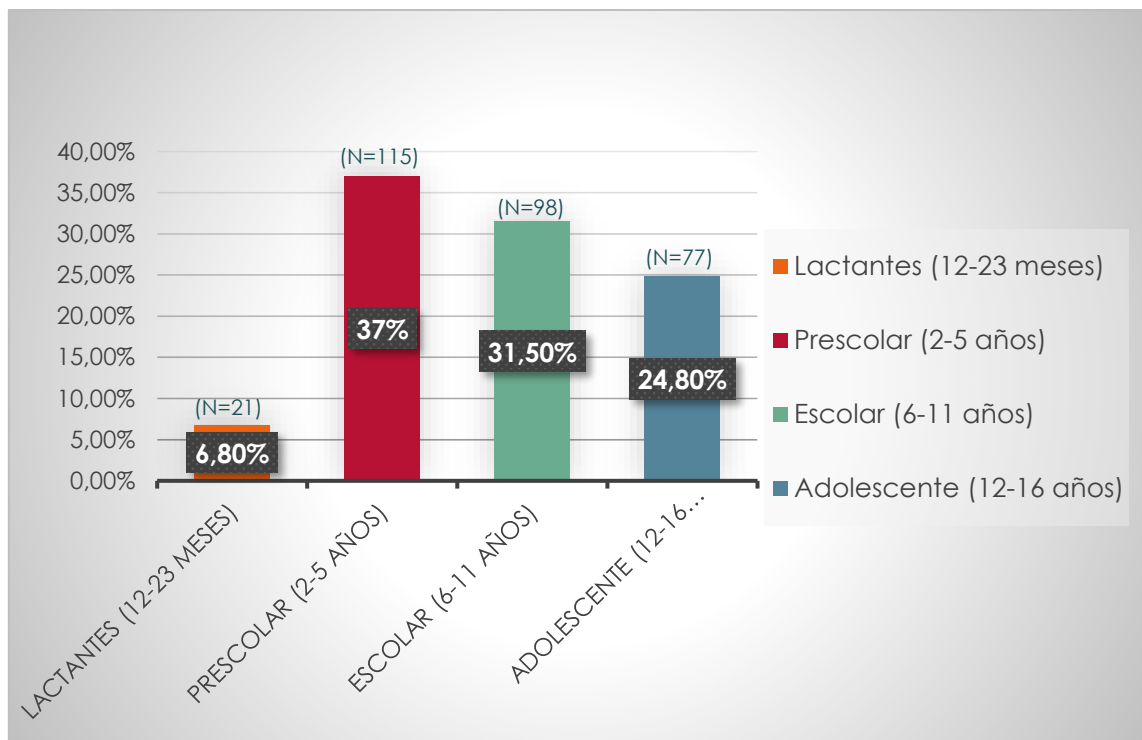
Las edades más frecuentes fueron los 4 y 5 años, representando ambos grupos el 10,3% (N=32) de la muestra cada uno (Figura 7).



**Figura 7:** Distribución del número de pacientes de acuerdo con su edad (Fuente: Elaboración propia).

Asimismo, de acuerdo con la clasificación de la OMS para los distintos subgrupos poblacionales pediátricos, la muestra se distribuyó como se indica en la Figura 8.

De acuerdo con esta clasificación, un 37% (N=115) pacientes se encontraron dentro del grupo de “Prescolares (2-5 años)”; Un 31,55 (N=98) dentro del grupo de “Escolares (6-11 años); El 24,8% (N=77) dentro del grupo de “Adolescentes” y el 6,8% (N=21) dentro del grupo de los “Lactantes (12-23 meses)”.



**Figura 8:** Distribución de la muestra de acuerdo con el subgrupo de población pediátrica al que pertenecen (Fuente: Elaboración propia).

En lo relativo a las características antropométricas de los participantes, solo fue recogido el peso por ser la única medida requerida por la comisión de expertos para la evaluación de la adecuación de las dosis administradas y la interpretación del mecanismo de producción de la RAM. En este sentido, la distribución de los participantes en función del intervalo de peso se puede ver resumida en la Tabla 19.

**Tabla 19:** Distribución de los participantes en función del intervalo de peso.

INTERVALO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
5 kg - 9,99 kg	7	2,3%
10 kg - 19,99 kg	104	33,4%
20 kg - 29,99 kg	74	23,8%
Mayor de 30 Kg	126	40,5%
<b>Total</b>	<b>N=311</b>	<b>100%</b>

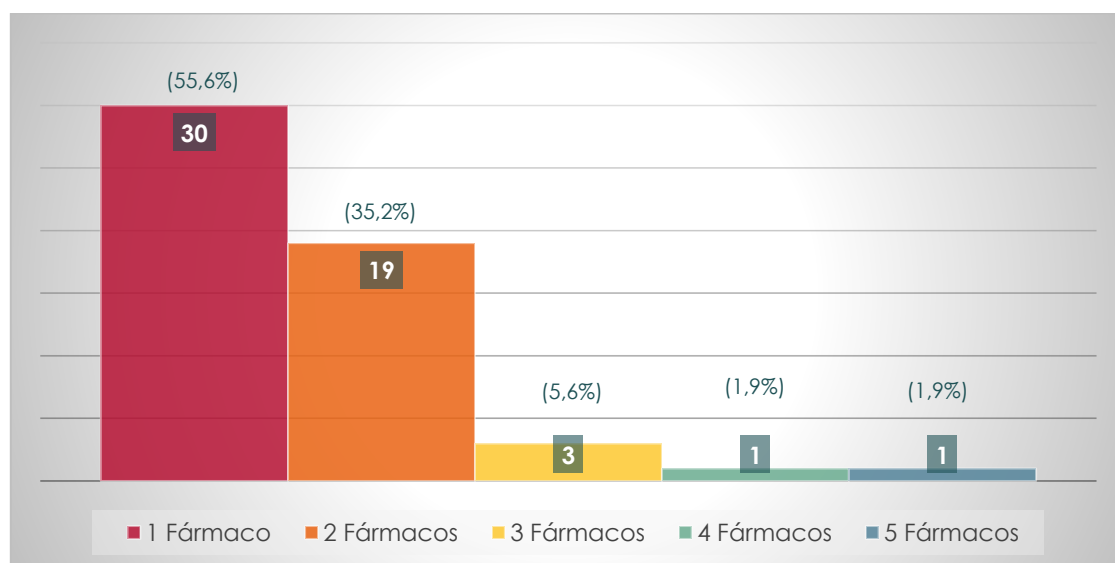
El peso medio de los participantes se encontró en los 32,1 kg, con una desviación típica de 19,5; (mínimo: 7,5 kg; máximo: 96,4 kg).

## 4.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDICAMENTOS

### 4.1.2.1. Descriptivo del tratamiento previo al ingreso.

De los 311 pacientes incluidos, un 17,4% (N=54) estaba en tratamiento antes del episodio de intervención, frente al 82,6% (N=257) que no presentaba tratamiento previo.

Del 17,4% de los pacientes que presentaba tratamiento previo al ingreso, un 55,6% (N=30) tenía prescrito un fármaco, el 35,2% (N=19) estaban en tratamiento con dos medicamentos, un 5,6% (N=3) tomaba 3 medicamentos, el 1,9% (N=1) tenía prescritos 4 y el 1,9% (N=1) se encontraba polimedocado con 5 fármacos (Figura 9).



**Figura 9:** Distribución del número de pacientes en función del número de fármacos prescritos de forma crónica (Elaboración propia).

Entre los pacientes que tenían prescrito tratamiento habitual el promedio ( $\bar{X}$ ) de fármacos se situó en 1,5 con una desviación típica de 0,8.

Asimismo, dentro de este grupo de pacientes con tratamiento habitual, se identificaron un total de 20 prescripciones diferentes que se muestran en la Tabla 20.

**Tabla 20:** Nombre de las prescripciones activas en los participantes antes del ingreso.

NOMBRE DEL FÁRMACO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LATANOPROST (OFTÁLMICO)	15	18,1%
BRINZOLAMIDA/TIMOLOL (OFTÁLMICO)	13	15,7%
METILFENIDATO HIDROCLORURO	8	9,6%
TIMOLOL (OFTÁLMICO)	6	7,2%

NOMBRE DEL FÁRMACO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SALBUTAMOL	5	6,0%
DEXAMETASONA (OFTÁLMICA)	4	4,8%
BUDESONIDA	3	3,6%
DORZOLAMIDA/TIMOLOL (OFTÁLMICO)	3	3,6%
LEVETIRACETAM	3	3,6%
ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	3	3,6%
BIMATOPROST (OFTÁLMICO)	2	2,4%
FOSFATO DE DEXAMETASONA (OFTÁLMICO)	2	2,4%
ACETATO DE CIPROTERONA/ETINILESTRADIOL	1	1,2%
ADAPALENO/PEROXIDO DE BENZOILO	1	1,2%
BIMATOPROST/TIMOLOL (OFTÁLMICO)	1	1,2%
BRINZOLAMIDA	1	1,2%
BRINZOLAMIDA/TARTRATO DE BRIMONIDINA (OFTÁLMICA)	1	1,2%
BUDESONIDA/FORMOTEROL FUMARATO	1	1,2%
CICLOSPORINA	1	1,2%
EBASTINA	1	1,2%
FLUDROCORTISONA	1	1,2%
FUROATO DE MOMETASONA	1	1,2%
LANSOPRAZOL	1	1,2%
MACROGOL	1	1,2%
OMEPRAZOL	1	1,2%
PIRIDOXINA HIDROCLORUO	1	1,2%
SOMATROPINA	1	1,2%
SULFATO DE TERBUTALINA	1	1,2%
<b>TOTAL</b>	<b>83</b>	<b>100,0%</b>

#### **4.1.2.1.1. Problemas relacionados con la utilización de medicamentos previos al episodio de intervención**

##### Reacciones alérgicas medicamentosas conocidas

Cuando se interrogó a los padres de los menores acerca de si éstos habían experimentado alguna reacción alérgica a fármacos en el pasado, tan solo el 5,1% (N=16) de los pacientes incluidos habían presentado algún episodio con anterioridad, frente al 94,9% (N=295) de los menores que no presentaban alergias conocidas a fármacos.

Entre los 16 pacientes que afirmaron haber presentado una reacción alérgica a medicamentos con anterioridad, 14 (87,5%) refirieron ser alérgicos a un único fármaco o grupo farmacológico y 2 (12,5%), manifestaron ser alérgicos a dos fármacos/familias diferentes.

La distribución de los principales fármacos implicados en la aparición de una reacción alérgica, con anterioridad al episodio estudiado, se muestran en la Tabla 21.

**Tabla 21:** Distribución de la frecuencia de fármacos causantes de las reacciones alérgicas medicamentosas previas al episodio estudiado.

NOMBRE DEL FÁRMACO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CICLOPENTOLATO HIDROCLORURO	4	22,2%
AMOXICILINA	2	11,1%
DORZOLAMIDA/TIMOLOL	2	11,1%
AINEs (GENERAL)	1	5,6%
APIRETAL	1	5,6%
AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO	1	5,6%
BETALACTÁMICOS (GENERAL)	1	5,6%
BRINZOLAMIDA/TARTRATO DE BRIMONIDINA	1	5,6%
GENTAMICINA	1	5,6%
MONTELUKAST SÓDICO	1	5,6%
PENICILINA	1	5,6%
POVIDONA YODADA	1	5,6%
SALBUTAMOL	1	5,6%
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>100%</b>

#### Reacciones adversas a medicamentos (no alérgicas) previas

En el caso de 9 pacientes (2,9%), aunque no habían experimentado una reacción de etiología alérgica antes del episodio de ingreso estudiado, si manifestaron haber experimentado una reacción adversa a algún medicamento en el pasado. Por el contrario, la mayor parte de los pacientes incluidos (97,1%; N=302) nunca habían experimentado una RAM antes del episodio estudiado.

Entre los pacientes que sí habían padecido una RAM (no alérgica) previa al episodio de intervención, los principales fármacos responsables fueron: Sevoflurano, que ocasionó 7 de las 9 RAM detectadas (77,8%), Ibuprofeno y Dorzolamida/Timolol que produjeron 1 RAM (11,1%) cada uno de ellos respectivamente como se muestra en la Tabla 22.

**Tabla 22:** Distribución de la frecuencia de RAM previas al episodio de intervención de acuerdo con el fármaco responsable.

TIPO DE RAM	FARMACO RESPONSABLE DE LA RAM		
	SEVOFLURANO	IBUPROFENO	DORZOLAMIDA / TIMOLOL (COMBI.)
DELIRIO POSTOPERATORIO	6	0	0
ENROJECIMIENTO OCULAR	0	0	1
HIPERTENSIÓN OCULAR	0	1	0
VÓMITOS	1	0	0
TOTAL	N=7 (77,8%)	N=1 (11,1%)	N=1 (11,1%)

#### 4.1.2.2. Descriptivo de la utilización de medicamentos

A lo largo de todo el estudio se identificaron un total de 2873 prescripciones, con una media de  $9,24 \pm 4,18$  prescripciones por paciente. El paciente que más fármacos recibió, lo hizo con un total de 21 medicamentos y el que menos, tan solo recibió 1.

Por un lado, en la tabla 23 se muestra el total de prescripciones identificadas a lo largo de todo el estudio y el número de veces que cada fármaco fue prescrito de forma *off-label*.

**Tabla 23:** Distribución del total de principios activos prescritos y cuándo se prescribieron *off-label*.

NOMBRE DEL FÁRMACO	NÚMERO TOTAL DE PRESCRIPCIONES	NÚMERO TOTAL DE PRESCRIPCIONES OFF-LABEL	TIPO OFF-LABEL
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	1	0	-
ÁCIDO TRANEXÁMICO	16	0	-
ACTOCORTINA	1	0	-
ADRENALINA	1	0	-
AMOXICILINA	5	0	-
AMOXICILINA/ÁC. CLAVULÁNICO	116	0	-
ATROPINA	16	0	-
BETAMETASONA/GENTAMICINA (TÓPICA)	1	0	-
BIMATOPROST	1	0	-
BRINZOLAMIDA/TIMOLOL	1	0	-

NOMBRE DEL FÁRMACO	NÚMERO TOTAL DE PRESCRIPCIONES	NÚMERO TOTAL DE PRESCRIPCIONES OFF-LABEL	TIPO OFF-LABEL
BROMURO DE IPRATROPIO	1	0	-
BUDESONIDA	4	0	-
BUPIVACAÍNA	19	0	-
CEFAZOLINA	35	0	-
CEFTRIAXONA	1	0	-
CEFUROXIMA	1	0	-
CICLOPÉJICO	7	0	-
CIPROFLOXACINO	1	0	-
CISATRACURIO	4	0	-
CLINDAMICINA	3	0	-
CLOPIDOGREL	1	0	-
CLORAZEPATO DIPOTÁSICO	1	1	Edad
CLORURO MÓRFICO	2	0	-
DEXAMETASONA	218	0	-
DEXAMETASONA/ TOBRAMICINA (OFTÁLMICA)	3	0	-
DESKETOPROFENO	38	31	Edad
DEXMEDETOMIDINA	2	2	Edad
DOLANTINA	1	0	-
ENOXAPARINA	1	0	-
FENTANILO	237	13	Edad
FIBRINÓGENO	2	0	-
GENTAMICINA	1	0	-
HALOPERIDOL	4	3	Edad
HEPARINA	1	0	-
HIDROCORTISONA	2	0	-
IBUPROFENO	130	0	-
KETAMINA	3	0	-
KETOROLACO	10	10	Edad
LEVETIRACETAM	1	0	-
LEVOBUPIVACAÍNA	14	0	-
LIDOCAÍNA	28	0	-
LORAZEPAM	2	0	-
MEPIVACAÍNA	11	0	-
MEROPENEM	1	0	-
METAMIZOL	433	31	Dosis
METILFENIDATO	1	0	-
METILPREDNISOLONA	10	0	-
METOCLOPRAMIDA	2	0	-
MIDAZOLAM	64	0	-
NEOSTIGMINA	1	0	-

NOMBRE DEL FÁRMACO	NÚMERO TOTAL DE PRESCRIPCIONES	NÚMERO TOTAL DE PRESCRIPCIONES OFF-LABEL	TIPO OFF-LABEL
OMEPRAZOL	30	9	Vía de Administración
ONDANSETRÓN	282	0	-
OXIBUTININA	5	4	Edad
ÓXIDO NITROSO	5	0	-
PARACETAMOL	322	0	-
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	1	0	-
PROPOFOL	178	0	-
RANITIDINA	214	0	-
REMIFENTANILO	10	0	-
RISPERIDONA	1	1	Edad
ROCURONIO	46	3	Dosis
SALBUTAMOL	10	0	-
SEVOFLURANO	283	0	-
SUCCINILCOLINA	1	0	-
SUGAMMADEX	16	0	-
TIOPENTAL	3	3	Edad
TRAMADOL	3	0	-
TRIAMCINOLONA ACETÓNIDO	1	0	-
TROPICAMIDA	2	0	-
<b>TOTAL</b>	<b>2873</b>	<b>111</b>	-

Por otra parte, la tabla con la descripción de los principales fármacos organizados de acuerdo con la clasificación ATC, se muestra en el **ANEXO 2**.

Asimismo, para facilitar la comprensión de la información los datos recogidos sobre la utilización de medicamentos se han presentado divididos en dos partes: Por un lado, se ha realizado una descripción de los tratamientos administrados a los pacientes en el periodo intraoperatorio y, por otro lado, los prescritos durante la hospitalización (preintervención y postintervención).

#### **4.1.2.2.1. Descriptivo de los tratamientos utilizados durante la intervención**

Para facilitar la identificación de los distintos fármacos administrados durante la intervención, estos se presentan agrupados de acuerdo con su clasificación ATC. Así, los principales grupos farmacológicos administrados a los pacientes durante la cirugía se muestran en la Tabla 24. Por otra parte, la descripción del número de veces que fue prescrito cada uno, se encuentra indicado dentro de cada grupo terapéutico en las siguientes páginas.

**Tabla 24:** Descripción de las principales familias farmacológicas utilizadas en las cirugías de los pacientes de acuerdo con la clasificación ATC.

GRUPO ATC	SUBGRUPO ANATÓMICO	SUBGRUPO TERAPÉUTICO
<b>Grupo A de la clasificación ATC: Tracto alimentario y metabolismo.</b>	Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez <b>(Subgrupo A02)</b>	Fármacos para la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico <b>(A02B)</b>
	Fármacos para alteraciones funcionales gastrointestinales <b>(Subgrupo A03)</b>	Belladona y derivados, monofármacos <b>(A03B)</b>
	Antieméticos y antinauseosos <b>(Subgrupo A04)</b>	Antieméticos y antinauseosos <b>(A04A)</b>
<b>Grupo B de la clasificación ATC: Sangre y órganos hematopoyéticos:</b>	Antitrombóticos <b>(Subgrupo B01)</b>	Agentes antitrombóticos <b>(B01A)</b>
	Antihemorrágicos <b>(Subgrupo B02)</b>	Antifibrinolíticos <b>(B02A)</b> Vitaminas k y otros hemostáticos <b>(B02B)</b>
<b>Grupo H de la clasificación ATC: Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas.</b>	Corticoides sistémicos <b>(Subgrupo H02)</b>	Corticosteroides sistémicos, solos <b>(H02A)</b>
<b>Grupo J de la clasificación ATC: Antiinfecciosos para uso sistémico.</b>	Antibacterianos de uso sistémico <b>(Subgrupo J01)</b>	Antibacterianos Betalactámicos, Penicilinas <b>(J01C)</b>
		Otros antibacterianos betalactámicos <b>(J01D)</b>
		Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas <b>(J01F)</b>
		Aminoglucósidos Antibacterianos <b>(J01G)</b>
<b>Grupo M de la clasificación ATC: Sistema musculoesquelético.</b>	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos <b>(Subgrupo M01)</b>	Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos <b>(M01A)</b>
	Relajantes musculares <b>(Subgrupo M03)</b>	Agentes relajantes musculares de acción periférica <b>(M03A)</b>
<b>Grupo N de la clasificación ATC: Sistema nervioso.</b>	Anestésicos <b>(Subgrupo N01)</b>	Anestésicos generales <b>(N01A).</b>
		Anestésicos locales <b>(N01B)</b>
	Analgésicos <b>(Subgrupo N02)</b>	Opioides <b>(N02A)</b> Otros analgésicos y antipiréticos <b>(N02B)</b>
	Psicolépticos <b>(Subgrupo N05)</b> Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso <b>(Subgrupo N07)</b>	Hipnóticos y sedantes <b>(N05C)</b> Parasimpaticomiméticos <b>(N07A)</b>
<b>Grupo R de la clasificación ATC: Sistema respiratorio.</b>	Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias <b>(Subgrupo R03)</b>	Adrenérgicos inhalatorios <b>(R03A)</b>
		Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios <b>(R03B)</b>
<b>Grupo S de la clasificación ATC: Órganos de los sentidos.</b>	Oftalmológicos <b>(Subgrupo S01)</b>	Midriáticos y ciclopléjicos <b>(S01F)</b>
<b>Grupo V de la clasificación ATC*: Varios.</b>	Todo el resto de los grupos terapéuticos <b>(Subgrupo V03)</b>	Todo el resto de los productos terapéuticos <b>(V03A)</b>

### **Grupo A de la clasificación ATC: Tracto alimentario y metabolismo**

Dentro del grupo A de la clasificación ATC, fueron administrados fármacos de tres grandes subgrupos. La distribución de las frecuencias de utilización de cada principio activo se muestra en la Tabla 25.

Debido a su efecto gastroprotector y considerando el elevado número de fármacos empleados durante la cirugía, las prescripciones de antiulcerosos (antagonistas del receptor H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones) estuvieron presentes en la muestra estudiada. Dentro de estas dos subclases de fármacos, los únicos productos que fueron administrados fueron el Omeprazol [A02BC01] y la Ranitidina [A02BA02].

Este último fármaco fue el más frecuentemente administrado, estando presente en el 67,5% (N=210) de los pacientes. Omeprazol, en cambio, tan solo fue administrado al 2,9% (N=9) del total.

Asimismo, la presencia de antieméticos también tuvo una fuerte representación. Dentro de este grupo de fármacos el único producto administrado fue Ondansetrón [A04AA01] que estuvo presente en el 26% (N=81) del total de pacientes estudiados.

Por otro lado, la administración de Atropina [A03BA01] estuvo presente en el 4,5% (N=14) de los pacientes estudiados. Este fármaco, fue empleado tanto como medicación preanestésica para evitar las reacciones asociadas a la intubación, como para revertir algún caso de bradicardia intraoperatoria.

**Tabla 25:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo A de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.

GRUPO ATC	SUBGRUPO			NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%
<b>Grupo A de la clasificación ATC: Tracto alimentario y metabolismo.</b>	Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez (Subgrupo A02)	Fármacos para la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico (A02B)	Antiulcerosos: antagonistas del receptor H <sub>2</sub> (A02BA):	Ranitidina	210	67,5%
			Antiulcerosos: Inhibidores de la bomba de protones (A02BC):	Omeprazol	9	2,9%
	Fármacos para alteraciones funcionales gastrointestinales (Subgrupo A03)	Belladona y derivados, monofármacos (A03B)	Alcaloides de la belladona, derivados con amina terciaria (A03BA):	Atropina	14	4,5%

GRUPO ATC	SUBGRUPO			NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%
	Antieméticos y antinauseosos (Subgrupo A04)	Antieméticos y antinauseosos (A04A):	Antieméticos antagonistas de los receptores de serotonina (5HT3); (A04AA):	Ondansetrón	81	26%

N\* Número de pacientes

### **Grupo B de la clasificación ATC: Sangre y órganos hematopoyéticos**

Para tratar los sangrados de leves a moderados dentro del quirófano, se emplearon fármacos pertenecientes a la familia de los antihemorrágicos, entre los que se identificaron principalmente dos: Ácido tranexámico, en el 5,1% (N=16) del total de pacientes y Fibrinógeno Humano, que se registró en el 0,6% (N=2) de los pacientes, como se muestra en la Tabla 26.

La utilización de agentes antitrombóticos intraoperatoria fue muy limitada. Tan solo fue administrada heparina a un participante (0,3%; N=1) por requisitos de la propia intervención: Implantación de stent aórtico.

**Tabla 26:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo B de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.

GRUPO ATC	SUBGRUPO			NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%
<b>Grupo B de la clasificación ATC: Sangre y órganos hematopoyéticos</b>	Antitrombóticos (Subgrupo B01)	Agentes antitrombóticos (B01A):	Grupo de la heparina y derivados (B01AB):	Heparina	1	0,3%
	Antihemorrágicos (Subgrupo B02)	Antifibrinolíticos (B02A)	Aminoácidos (B02AA):	Ácido Tranexámico	16	5,1%
		Vitaminas k y otros hemostáticos (B02B)	Hemostáticos locales (B02BC):	Fibrinógeno	2	0,6%

N\* Número de pacientes

### **Grupo H de la clasificación ATC: Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas**

Dentro del conjunto de fármacos incluidos en el grupo H de la clasificación ATC, los únicos fármacos administrados pertenecieron a la subclasificación de los glucocorticoides (Tabla 27).

Entre estos, se administraron 3 tipos de fármacos por vía intravenosa: Dexametasona [H02AB02], Metilprednisolona [H02AB04] e Hidrocortisona [H02AB]. El más utilizado, fue Dexametasona que se registró en el 68,8% del total de los pacientes incluidos.

Por otro lado, Triamcinolona Acetónido, fue administrada por vía intramuscular a un único paciente (0,3%).

**Tabla 27:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo H de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.

GRUPO ATC	SUBGRUPO			NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%
<b>Grupo H de la clasificación ATC: Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas.</b>	Corticoides sistémicos (Subgrupo H02)	Corticosteroides sistémicos, solos (H02A)	Glucocorticoides (H02AB)	Dexametasona	214	68,8%
				Metilprednisolona	8	2,6%
				Hidrocortisona	2	0,6%
				Triamcinolona Acetónido.	1	0,3%

N\*: Número de pacientes

### **Grupo J de la clasificación ATC: Antiinfecciosos para uso sistémico**

La administración de antibióticos en el quirófano (Tabla 28) estuvo presente en el 37% (N=115) de los pacientes estudiados.

Entre las distintas familias que configuran este grupo de fármacos, los antibacterianos betalactámicos: penicilinas (J01C), fueron los administrados con mayor frecuencia. Dentro de este grupo el fármaco más administrado fue la combinación de Amoxicilina/Ácido clavulánico [ATC: J01CR02], que estuvo presente en el 25,7% (N=80) de los pacientes estudiados.

El segundo grupo con más representación fueron las Cefalosporinas de 1ª Generación (J01DB), entre las cuales, la Cefazolina fue el fármaco más frecuentemente utilizado, siendo administrado al 9,3% (N=29) del total de pacientes.

**Tabla 28:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo J de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.

GRUPO ATC	SUBGRUPO			NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%
<b>Grupo J de la clasificación ATC: Antiinfecciosos para uso sistémico.</b>	Antibacterianos de uso sistémico (Subgrupo J01)	Antibacterianos Betalactámicos, Penicilinas (J01C)	Penicilinas con espectro amplio (J01CA)	Amoxicilina	2	0,6%
				Amoxicilina/Ácido Clavulánico	80	25,7%
		Otros antibacterianos betalactámicos (J01D)	Cefalosporinas de 1ª Generación (J01DB)	Cefazolina	29	9,3%
			Cefalosporinas de 2ª Generación (J01DC)	Cefuroxima	1	0,3%
		Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas (J01F)	Lincosamidas (J01FF)	Clindamicina	2	0,6%
		Aminoglucósidos Antibacterianos (J01G)	Otros Aminoglucósidos (J01GB)	Gentamicina	1	0,3%

N\* Número de pacientes

### **Grupo M de la clasificación ATC: Sistema musculoesquelético**

Incluidos en esta clasificación (Tabla 29), se realizó la administración de antiinflamatorios no esteroideos como profilaxis del dolor postoperatorio. Dentro de este grupo, y más concretamente dentro del subgrupo de los AINEs derivados del ácido propiónico, el fármaco que fue administrado con más frecuencia fue Ibuprofeno [M01AE01], que estuvo presente en el 10% (N=31) de los pacientes incluidos. Asimismo, dentro de los derivados del ácido acético, tan solo fue administrado Ketorolaco [M01AB15], en un único paciente (0,3%).

Por otro lado, la administración de agentes relajantes musculares de acción periférica se realizó para facilitar la intubación traqueal de los pacientes durante la inducción anestésica y para conseguir la relajación de la musculatura lisa del paciente durante la intervención.

Dentro de este grupo, la administración de los bloqueadores neuromusculares despolarizantes fue más frecuente que la de los “no despolarizantes” como la Succinilcolina.

Entre todos estos, el fármaco más utilizado fue el Bromuro de Rocuronio, presente en el 14,5% (N=45) de los pacientes incluidos.

**Tabla 29:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo M de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.

GRUPO ATC	SUBGRUPO		NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%	
<b>Grupo M de la clasificación ATC: Sistema musculoesquelético.</b>	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos (Subgrupo M01)	Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos (M01A)	Antiinflamatorios derivados de ácido acético (M01AB)	Ketorolaco	1	0,3%
			Antiinflamatorios derivados de ácido propiónico (M01AE)	Ibuprofeno	31	10%
				Dexketoprofeno	28	9%
	Relajantes musculares (Subgrupo M03)	Agentes relajantes musculares de acción periférica (M03A)	Derivados de la colina (M03AB)	Succinilcolina	1	0,3%
			Otros compuestos de amonio cuaternario (M03AC)	Bromuro de Rocuronio	45	14,5%
				Besilato de Cisatracurio	4	1,3%

N\*: Número de pacientes

### **Grupo N de la clasificación ATC: Sistema nervioso.**

El grupo N de la clasificación ATC, fue el que tuvo una mayor representación dentro de la muestra estudiada ya que en este se incluyen, entre otros, todos los subgrupos de fármacos anestésicos y analgésicos.

La distribución de frecuencias de los distintos fármacos administrados, pertenecientes a los cuatro subgrupos que lo configuran, se muestra a continuación en la Tabla 30:

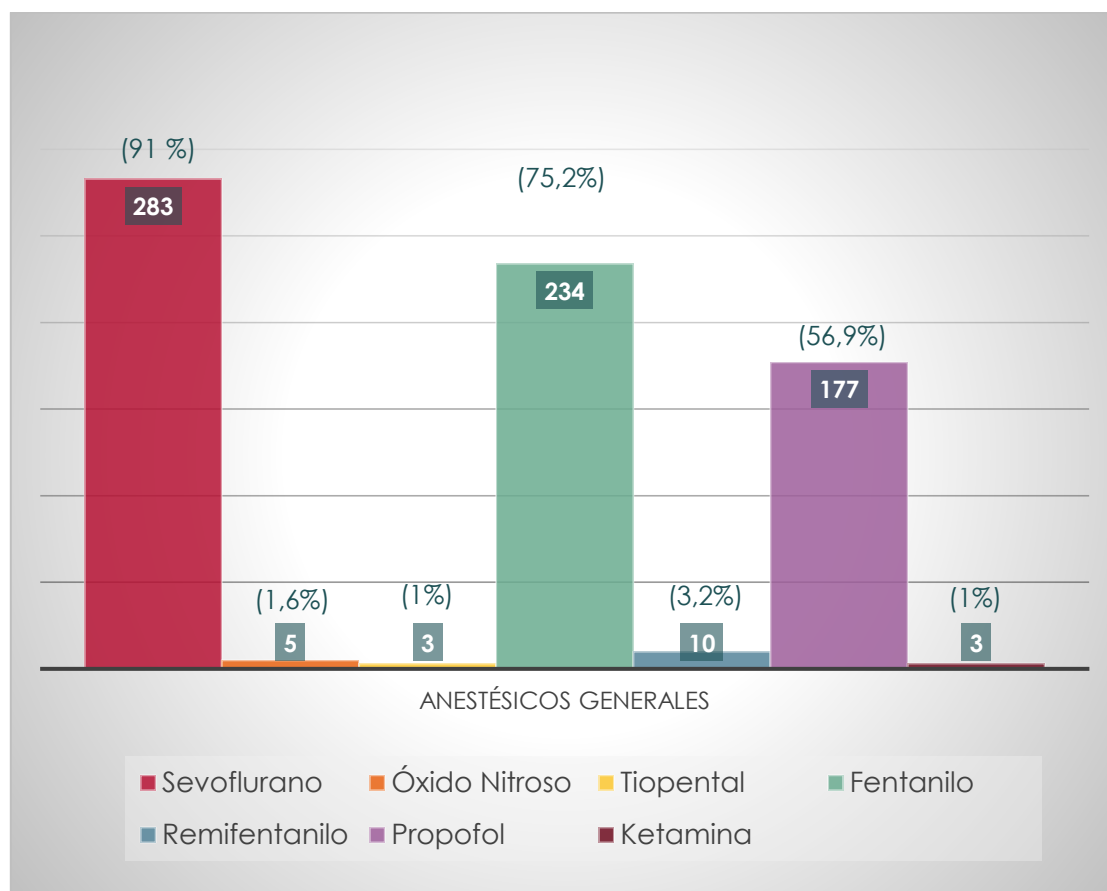
**Tabla 30:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo N de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.

GRUPO ATC	SUBGRUPO		NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%	
<b>Grupo N de la clasificación ATC: Sistema nervioso.</b>	<b>Anestésicos (Subgrupo N01)</b>	<b>Anestésicos generales (N01A)</b>	<b>Hidrocarburos Halogenados (N01AB)</b>	Sevoflurano	283	91%
			<b>Barbitúricos Monofármacos (N01AF)</b>	Tiopental	3	1%
			<b>Anestésicos opioides (N01AH)</b>	Fentanilo	234	75,2%
				Remifentanilo	10	3,2%
		<b>Otros anestésicos generales (N01AX)</b>	Propofol	177	56,9%	
			Ketamina	3	1%	
			Óxido Nitroso	5	1,6%	
		<b>Anestésicos locales (N01B)</b>	<b>Amidas (N01BB)</b>	Lidocaína	28	9%
				Bupivacaína	19	6,1%
				Mepivacaína	11	3,5%
	Levo-bupivacaína			11	3,5%	
	<b>Analgésicos (Subgrupo N02)</b>	<b>Opioides (N02A)</b>	<b>Alcaloides naturales del opio (N02AA)</b>	Cloruro Mórfico	1	0,3%
		<b>Otros analgésicos y antipiréticos (N02B)</b>	<b>Pirazolonas (N02BB)</b>	Metamizol	179	57,6%
			<b>Anilidas (N02BE)</b>	Paracetamol	63	20,3%
	<b>Psicolépticos (Subgrupo N05)</b>	<b>Hipnóticos y sedantes (N05C)</b>	<b>Derivados de las benzodiazepinas (N05CD)</b>	Midazolam	48	15,4%
<b>Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso (Subgrupo N07)</b>	<b>Parasimpatico-miméticos (N07A)</b>	<b>Inhibidores de la acetilcolinesterasa (N07AA):</b>	Neostigmina	1	0,3%	

N\* Número de pacientes

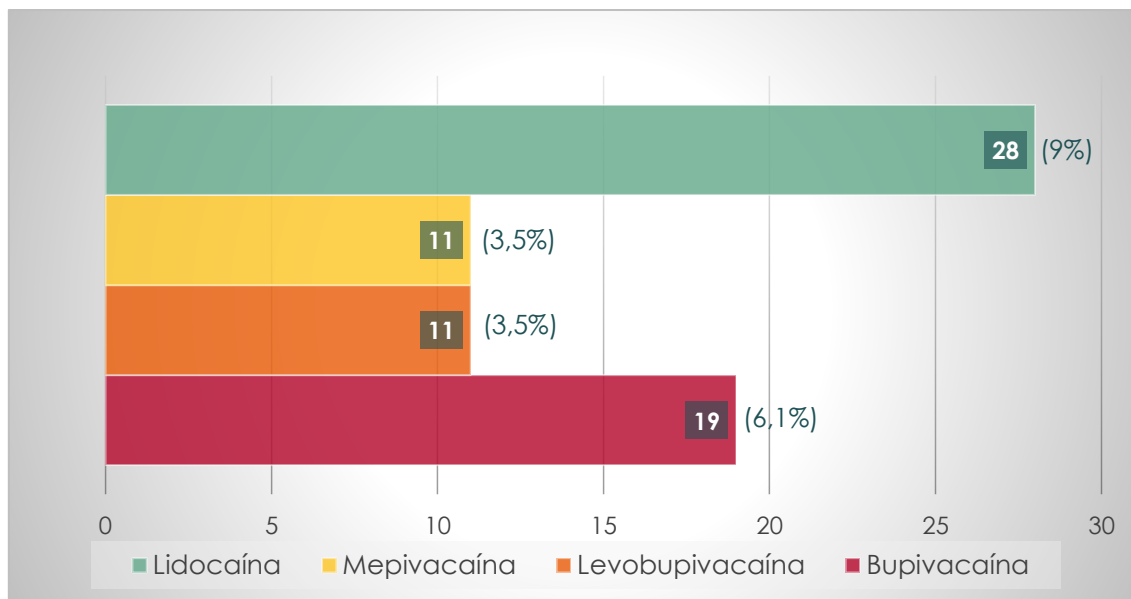
Dentro del grupo de los anestésicos generales, los fármacos más frecuentemente administrados fueron Sevoflurano [N01AB08], que estuvo presente en el 91% (N=283) de los pacientes; Fentanilo [N01AH01], que fue administrado 75,2% (N=234) y Propofol [N01AX10], que se encontró en el 56,9% (N=177) del total de pacientes.

Además de estos fármacos, también se detectó la utilización de: Remifentanilo [N01AH06], Ketamina [N01AX03] y Óxido Nitroso [N01AX13] como se muestra en el Figura 10.



**Figura 10:** Distribución de los participantes en función del tipo de anestésico general recibido. (Fuente: Elaboración propia).

Dentro del subgrupo de los anestésicos locales se detectaron únicamente fármacos pertenecientes a la familia de las Amidas. Entre ellos, el fármaco que se utilizó con más frecuencia fue la lidocaína [N01BB02]; que fue administrada al 9% del total de pacientes (N=28) como se muestra en la Figura 11.



**Figura 11:** Distribución de los pacientes en función del tipo de Amida recibida durante la cirugía. (Fuente: Elaboración propia).

La utilización de psicodélicos derivados de las benzodiazepinas también tuvo una representación importante, siendo administrado Midazolam [N05CD08] al 15,4% (N=48) del total de pacientes estudiados.

Por otra parte, en lo referente al grupo de los analgésicos, el Metamizol magnésico [N02BB] fue el producto más utilizado; encontrándose presente en el 57,6% (N=179) del total de pacientes estudiados. La frecuencia de utilización de Paracetamol [N02BE01] también fue elevada, siendo administrado al 20,3% (N=63) de los pacientes estudiados. Sin embargo, la utilización de analgésicos opioides estuvo bastante limitada; siendo administrado exclusivamente Cloruro mórfico [N02AA01] a 1 paciente (0,3%).

Incluida dentro de este grupo, también se identificó la administración de Neostigmina [N07AA01] a 1 paciente (0,3%) con la intención de revertir los efectos de Succinilcolina.

### **Grupo R de la clasificación ATC: Sistema respiratorio**

Dentro del grupo de fármacos dirigidos a tratar los padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, se identificó la administración tanto de fármacos agonistas  $\beta_2$  como glucocorticoides inhalados.

Entre éstos, se detectó la utilización de Salbutamol [R03AC02] en el 2,6% (N=8) del total de pacientes y de Budesonida [R01AD05] en el 0,3% (N=1) como se muestra en la Tabla 31.

**Tabla 31:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo R de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.

GRUPO ATC	SUBGRUPO	NOMBRE DEL FÁRMACO		N*	%	
<b>Grupo R de la clasificación ATC: Sistema respiratorio.</b>	Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias (Subgrupo R03)	Adrenérgicos inhalatorios (R03A)	Agonistas selectivos de receptores beta-2 adrenérgicos (R03AC)	Salbutamol	8	2,6%
		Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios (R03B)	Glucocorticoides (R03BA)	Budesonida.	1	0,3%

N\* Número de pacientes

### **Grupo S de la clasificación ATC: Órganos de los sentidos**

Dentro de este grupo, tan solo fueron empleados fármacos pertenecientes al subgrupo de los ciclopéjicos. Entre ellos, la administración de Ciclopentolato Hidrocloruro [S01FA04] dentro de quirófano solo estuvo presente en 0,6% (N=2) de los pacientes intervenidos de ojos como se describe en la Tabla 32.

**Tabla 32:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo S de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.

GRUPO ATC	SUBGRUPO	NOMBRE DEL FÁRMACO		N*	%	
<b>Grupo S de la clasificación ATC: Órganos de los sentidos.</b>	Oftalmológicos (Subgrupo S01)	Midriáticos y ciclopéjicos (S01F)	Anticolinérgicos (S01FA)	Ciclopentolato hidrocloruro.	2	0,6%

N\* Número de pacientes

### **Grupo V de la clasificación ATC: Varios**

Además de Neostigmina, incluida dentro del grupo N de la clasificación (Tabla 33), el Sugammadex [V03AB35] también se empleó para revertir los efectos de Rocuronio, al 5,1% (N=16) del total de pacientes.

**Tabla 33:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo V de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la intervención.

GRUPO ATC	SUBGRUPO		NOMBRE DEL FÁRMACO		N*	%
<b>Grupo V de la clasificación ATC: Varios.</b>	Todo el resto de los grupos terapéuticos (Subgrupo V03)	Todo el resto de los productos terapéuticos (V03A)	Antídotos (V03AB)	Sugammadex	16	5,1%

N\* Número de pacientes

#### **4.1.2.2.2. Descriptivo de los tratamientos utilizados durante la hospitalización:**

A su llegada a la unidad, los pacientes ingresaban en las camas de la unidad de pediatría. Si se preveía una duración corta de la estancia, de acuerdo con el tipo de intervención programada, éstos ingresaban en las camas del Hospital de día pediátrico. Si, por el contrario, el paciente ingresaba para una intervención en la que se esperaba un ingreso de duración mayor, estos eran ubicados en las camas de hospitalización.

A excepción de algunos pacientes con glaucoma, que requirieron la administración de Tropicamida [S01FA56] (0,6%; N=2) o Ciclopentolato hidrocloreuro [S01FA04] (1,6%; N=5) previos a la intervención, ningún participante recibió fármacos hasta llegar al quirófano. Siempre que fueron administrados antibióticos profilácticos, estos fueron administrados en la antesala de quirófano.

Tras la intervención, generalmente la mayor parte de los pacientes intervenidos pasaban por la REA/ UCI pediátrica, aunque en algunos casos, si la intervención había sido menor y el paciente no requería de reanimación posanestésica, este pasaba a la planta directamente.

Por ello, los fármacos que se describen a continuación fueron administrados durante la hospitalización de los pacientes durante todo el proceso posterior a la cirugía (estancia en REA y hospitalización en planta de pediatría).

Del mismo modo que con la descripción de la utilización de medicamentos durante la cirugía, las prescripciones activas durante la hospitalización se han agrupado de acuerdo con su clasificación ATC.

### **Grupo A de la clasificación ATC: Tracto alimentario y metabolismo**

Para prevenir el vómito y revertir las náuseas postoperatorias, se detectaron las prescripciones de Ondansetrón [A04AA01] y Metoclopramida [A03FA01]; siendo el fármaco más empleado el primero de estos, cuya prescripción se encontró activa en el 64,6% (N=201) de los pacientes.

Así mismo, por su efecto gastroprotector y debido al elevado número de fármacos utilizado, fueron utilizados fármacos antiulcerosos entre los que destacó Omeprazol [A02BC01], que se encontró prescrito en el 6,8% (N=21) de los pacientes.

Por otra parte, el uso de Atropina [A03BA01] fue muy limitado también y la prescripción del fármaco se encontró activa en el 0,6% (N=2) del total como se describe en la Tabla 34.

**Tabla 34:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo A de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.

GRUPO ATC	SUBGRUPO			NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%
<b>Grupo A de la clasificación ATC: Tracto alimentario y metabolismo.</b>	Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez (Subgrupo A02)	Fármacos para la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico (A02B)	Antiulcerosos: antagonistas del receptor H2 (A02BA):	Ranitidina	4	1,3%
			Antiulcerosos: Inhibidores de la bomba de protones (A02BC):	Omeprazol	21	6,8%
	Fármacos para alteraciones funcionales gastrointestinales (Subgrupo A03)	Belladona y derivados, monofármacos (A03B)	Alcaloides de la belladona, derivados con amina terciaria (A03BA)	Atropina	2	0,6%
		Procinéticos (A03F)	Procinéticos (A03FA)	Metoclopramida	2	0,6%
	Antieméticos y antinauseosos (Subgrupo A04)	Antieméticos y antinauseosos (A04A):	Antieméticos antagonistas de los receptores de serotonina (5HT3); (A04AA):	Ondansetrón	201	64,4%

N\* Número de pacientes

### **Grupo B de la clasificación ATC\*: Sangre y órganos hematopoyéticos**

En el caso de un paciente, intervenido de la implantación de un stent aórtico, se observaron activas las prescripciones de Clopidogrel [B01AC04] y Enoxaparina [B01AB05] (0,3%; N=1) (Tabla 35).

**Tabla 35:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo B de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.

GRUPO ATC	SUBGRUPO	NOMBRE DEL FÁRMACO		N*	%	
Grupo B de la clasificación ATC: Sangre y órganos hematopoyéticos	Antitrombóticos (Subgrupo B01)	Agentes antitrombóticos (B01A)	Grupo de la heparina y derivados (B01AB)	Enoxaparina	1	0,3%
			Inhibidores de la agregación plaquetaria (excl. Heparina) (B01AC)	Clopidogrel	1	0,3%

N\* Número de pacientes

### **Grupo C de la clasificación ATC\*: Sistema cardiovascular**

Incluida dentro del grupo C de la clasificación (Tabla 36), la prescripción de Epinefrina [C01CA24] solo fue identificada en un paciente (0,3%; N=1) de la muestra. La utilización del producto estuvo motivada por la aparición de un broncoespasmo.

**Tabla 36:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo C de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.

GRUPO ATC	SUBGRUPO	NOMBRE DEL FÁRMACO		N*	%	
Grupo C de la clasificación ATC*: Sistema cardiovascular.	Terapia cardiaca (Subgrupo C01)	Estimulantes cardiacos (excl. glucósidos) (C01C)	Adrenérgicos y Dopaminérgicos (C01CA)	Epinefrina	1	0,3%

N\* Número de pacientes

### **Grupo D de la clasificación ATC\*: Dermatológicos**

En el caso de una paciente (0,3%; N=1) sometida a una intervención de ninfoplastia se prescribió una pomada tópica compuesta por una combinación de antibiótico-corticoide (Betametasona/Gentamicina) [D07CC01] como se indica en la Tabla 37.

**Tabla 37:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo D de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.

GRUPO ATC	SUBGRUPO	NOMBRE DEL FÁRMACO			N*	%
<b>Grupo D de la clasificación ATC*: Dermatológicos</b>	Corticocosteroideos tópicos (Subgrupo D07)	Corticosteroides en asociación con antibióticos (D07C)	Corticosteroides potentes en asociación con antibióticos (D07CC)	Betametasona/Gentamicina.	1	0,3%

N\* Número de pacientes

### **Grupo G de la clasificación ATC\*:**

En algunos de los pacientes que fueron intervenidos de hipospadias, la prescripción de Oxibutinina [G04BD04] estuvo presente. Así, este fármaco se encontró prescrito en el 1,6% (N=5) del total de pacientes estudiados como se describe en la Tabla 38.

**Tabla 38:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo G de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.

GRUPO ATC	SUBGRUPO	NOMBRE DEL FÁRMACO			N*	%
<b>Grupo G de la clasificación ATC*: Sistema genitourinario y hormonas sexuales.</b>	Preparados urológicos (Subgrupo G04)	Otros preparados urológicos (G04B)	Antiespasmódicos Urinarios (G04BD)	Oxibutinina	5	1,6

N\* Número de pacientes

**Grupo H de la clasificación ATC: Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas.**

Durante la hospitalización, fueron prescritos 3 tipos de glucocorticoides de uso sistémico (Tabla 39): Dexametasona [H02AB02], que estuvo presente en el 1,3% (N=4) del total de pacientes. Metilprednisolona [H02AB04], que se encontró en el 0,6% (N=2) e Hidrocortisona [H02AB09], presente en el 0,3% (N=1).

**Tabla 39:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo H de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.

GRUPO ATC	SUBGRUPO			NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%
Grupo H de la clasificación ATC: Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas.	Corticoides sistémicos (Subgrupo H02)	Corticosteroides sistémicos, solos (H02A)	Glucocorticoides (H02AB)	Dexametasona	4	1,3%
				Metilprednisolona	2	0,6%
				Hidrocortisona	1	0,3%

N\* Número de pacientes

**Grupo J de la clasificación ATC: Antiinfecciosos para uso sistémico.**

La utilización de antibioterapia postquirúrgica estuvo presente en el 16,1% (N=50) de los pacientes incluidos. El grupo terapéutico más frecuentemente utilizado fueron las penicilinas de amplio espectro, encabezadas por la combinación de Amoxicilina y Ácido Clavulánico [J01CR02], cuya prescripción estuvo activa en el 11,6% (N=36) de los pacientes. El segundo grupo más utilizado fueron las cefalosporinas de 1ª generación, representadas por la cefazolina [J01DB04] (1,9%; N=6).

Además, tras la intervención se administraron fármacos pertenecientes a dos subgrupos terapéuticos que no estuvieron presentes en quirófano: Los derivados del Carbapenem y las Fluorquinolonas.

La descripción del uso de fármacos pertenecientes al Grupo J de la clasificación se muestra en la Tabla 40.

**Tabla 40:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo J de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.

GRUPO ATC	SUBGRUPO			NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%
<b>Grupo J de la clasificación ATC: Antiinfecciosos para uso sistémico.</b>	Antibacterianos de uso sistémico (Subgrupo J01)	Antibacterianos Betalactámicos, Penicilinas (J01C)	Penicilinas con espectro amplio (J01CA)	Amoxicilina	3	1%
				Amoxicilina/Ácido Clavulánico	36	11,6%
				Piperacilina/Tazobactam	1	0,3%
		Otros antibacterianos betalactámicos (J01D)	Cefalosporinas de 1ª Generación (J01DB)	Cefazolina	6	1,9%
			Cefalosporinas de 3ª Generación (J01DC)	Ceftriaxona	1	0,3%
			Derivados de carbapenem (J01DH)	Meropenem	1	0,3%
		Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas (J01F)	Lincosamidas (J01FF)	Clindamicina	1	0,3%
		Quinolonas antibacterianas (J01M)	Fluoroquinolonas (J01MA)	Ciprofloxacino	1	0,3%

N\* Número de pacientes

### **Grupo M de la clasificación ATC: Sistema musculoesquelético**

La prescripción de AINEs durante la hospitalización se dio con más frecuencia que en el periodo intraoperatorio como se muestra en la Tabla 41.

Dentro de este grupo de fármacos, el medicamento que fue prescrito más frecuentemente fue Ibuprofeno [M01AE01], que fue detectado en el 31,8% (N=99) del total de pacientes.

Asimismo, la prescripción de relajantes musculares de acción periférica fue realizada en una ocasión, en la que Rocuronio [M03AC09] fue empleado para facilitar la intubación de un paciente durante su permanencia en UCI tras la cirugía (0,3% de los casos).

**Tabla 41:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo M de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.

GRUPO ATC	SUBGRUPO		NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%	
<b>Grupo M de la clasificación ATC: Sistema musculoesquelético.</b>	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos (Subgrupo M01)	Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos (M01A)	Antiinflamatorios derivados de ácido acético (M01AB)	Ketorolaco	9	2,9%
			Antiinflamatorios derivados de ácido propiónico (M01AE)	Ibuprofeno	99	31,8%
				Dexketoprofeno	10	3,2%
	Relajantes musculares (Subgrupo M03)	Agentes relajantes musculares de acción periférica (M03A)	Otros compuestos de amonio cuaternario (M03AC)	Bromuro de Rocuronio	45	14,5%

N\* Número de pacientes

### **Grupo N de la clasificación ATC: Sistema nervioso**

Debido al hecho de que, en algunos pacientes, como resultado de su situación de salud o de la gravedad de la intervención realizada, se decidió su traslado a UCI tras la salida del quirófano, estuvo activa la prescripción de anestésicos generales para mantener la sedación del paciente.

Dentro de este grupo, se emplearon únicamente dos fármacos: Fentanilo, que fue administrado al 1% (N=3) de los pacientes y Propofol, cuya prescripción estuvo activa en el 0,3% (N=1) del total.

Por otro lado, para abordar el dolor postquirúrgico, en el caso de 3 pacientes (1%; N=3) estuvo presente la perfusión epidural continua de Levobupivacaína durante su estancia en UCI.

Asimismo, para tratar el mismo problema, así como la fiebre postoperatoria, la frecuencia de utilización de analgésicos-antipiréticos fue elevada. Entre ellos, los productos más utilizados fueron Paracetamol, cuya prescripción se mantuvo activa en el 83,3% (N=259) del total de pacientes y Metamizol magnésico, que estuvo presente en el 81,7% (N=254). La utilización de analgésicos opioides, en cambio, fue baja y tan solo fueron administrados Cloruro mórfico y Petidina Hidrocloruro en el el 0,3% (N=1) de los pacientes cada uno.

La aparición de deliro postoperatorio fue frecuente por lo que la utilización de psicodépticos sedantes como Midazolam fue reiterada. Así, este fármaco fue administrado al 5,1% (N=16) del total de pacientes incluidos.

Así mismo, para disminuir los estados de ansiedad postquirúrgica y ayudar al descanso de los niños, fueron administrados ansiolíticos, cuya frecuencia de utilización se muestra en la Tabla 42.

Por otro lado, en dos ocasiones, fue preciso administrar antipsicóticos en el periodo postoperatorio. Estos productos fueron administrados al mismo paciente, que ingresó hasta en 5 ocasiones para ser intervenido. Su prescripción estuvo motivada siempre por la aparición de una RAM (Delirio postoperatorio con agresividad).

Así, fueron administrados Haloperidol (0,3%; N=1) y Risperidona (0,3%; N=1) en una ocasión cada uno.

Dentro de la familia de los psicoestimulantes, la prescripción de Metilfenidato estuvo activa en un paciente con diagnóstico previo de TDAH (0,3%; N=1).

**Tabla 42:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo N de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.

GRUPO ATC	SUBGRUPO		NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%	
<b>Grupo N de la clasificación ATC: Sistema nervioso.</b>	<b>Anestésicos (Subgrupo N01)</b>	Anestésicos generales ( <b>N01A</b> )	Anestésicos opioides ( <b>N01AH</b> )	Fentanilo	3	1%
			Otros anestésicos generales ( <b>N01AX</b> )	Propofol	1	0,3%
		Anestésicos locales ( <b>N01B</b> )	Amidas ( <b>N01BB</b> )	Levo-bupivacaína	3	1%
	<b>Analgésicos (Subgrupo N02)</b>	Opioides ( <b>N02A</b> )	Alcaloides naturales del opio ( <b>N02AA</b> )	Cloruro Mórfico	1	0,3%
			Derivados de Fenilpiperidina ( <b>N02AB</b> )	Hidrocloruro de Petidina	1	0,3%
		Otros analgésicos y antipiréticos ( <b>N02B</b> )	Ácido salicílico y derivados ( <b>N02BA</b> )	Ácido Acetilsalicílico	1	0,3%
			Pirazolonas ( <b>N02BB</b> )	Metamizol	254	81,7%
			Anilidas ( <b>N02BE</b> )	Paracetamol	259	83,3%
		<b>Antiepilépticos (Subgrupo N03)</b>	<b>Antiepilépticos (N03A)</b>	Otros antiepilépticos ( <b>N03AX</b> )	Levetiracetam	1

GRUPO ATC	SUBGRUPO		NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%	
	Psicolépticos (Subgrupo N05)	Antipsicóticos (N05A)	Derivados de butirofenona (N05AD)	Haloperidol	1	0,3%
			Otros antipsicóticos (N05AX)	Risperidona	1	0,3%
		Ansiolíticos (N05B)	Derivados de las benzodiazepinas (N05BA)	Lorazepam	2	0,6%
				Clorazepato de Dipotasio	1	0,3%
		Hipnóticos y sedantes (N05C)	Derivados de las benzodiazepinas (N05CD)	Midazolam	16	5,1%
	Otros hipnóticos y sedantes (N05CM)		Dexmedetomidina	2	0,6%	
	Psicoanalépticos (Subgrupo N06)	Psicoestimulantes, agentes utilizados para la adhd y nootrópicos (N06B)	Simpaticomiméticos de acción central (N06BA)	Metilfenidato	1	0,3%

N\* Número de pacientes

### **Grupo R de la clasificación ATC: Sistema respiratorio**

Tan solo fue necesario administrar fármacos contra los padecimientos obstructivos de las vías respiratorias en un paciente (0,3%; N=1), en el que la prescripción de budesónida estuvo activa como se muestra en la Tabla 43.

**Tabla 43:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo R de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.

GRUPO ATC	SUBGRUPO		NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%	
<b>Grupo R de la clasificación ATC: Sistema respiratorio.</b>	Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias (Subgrupo R03)	Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios (R03B)	Glucocorticoides (R03BA)	Budesonida.	1	0,3%

N\* Número de pacientes

### Grupo S de la clasificación ATC: Órganos de los sentidos

Como se muestra en la Tabla 44, los productos pertenecientes a este grupo empleados con mayor frecuencia fueron los agentes anticolinérgicos, con propiedades midriáticas, que fueron administrados en el periodo prequirúrgico, con la intención de poder realizar una correcta exploración del fondo del ojo. De acuerdo con esto, el agente que más se utilizó fue el Ciclopentolato Hidrocloruro [S01FA04] que fue administrado al 1,6% (N=5) del total de pacientes.

En algunos pacientes con diagnóstico de glaucoma, en los que la intervención requirió de hospitalización con duración mayor a un día, algunas de sus prescripciones de base (tratamiento habitual) se mantuvieron durante este periodo. Así, Bimatoprost y Brinzolamida/Timolol, se detectaron cada uno, en las prescripciones 0,3% (N=1) de los pacientes.

Además, en el caso de 3 pacientes (1%; N=3) fue administrado un colirio que combinaba antibiótico y corticoide (Dexametasona/Tobramicina).

**Tabla 44:** Distribución de la frecuencia de utilización de los fármacos incluidos en el grupo S de la clasificación ATC sobre el total de pacientes durante la hospitalización.

GRUPO ATC	SUBGRUPO			NOMBRE DEL FÁRMACO	N*	%
Grupo S de la clasificación ATC: Órganos de los sentidos.	Oftalmológicos (Subgrupo S01)	Agentes antiinflamatorios y antiinfecciosos en combinación (S01C)	Corticosteroides y antiinfecciosos en combinación (S01CA)	Dexametasona/Tobramicina	3	1%
		Preparados contra el glaucoma y mióticos (S01E)	Análogos de prostaglandinas (S01EE)	Bimatoprost	1	0,3%
			Agentes betabloqueantes (S01ED)	Brinzolamida/Timolol	1	0,3%
		Midriáticos y ciclopléjicos (S01F)	Anticolinérgicos (S01FA):	Tropicamida	2	0,6%
				Ciclopentolato Hidrocloruro	5	1,6%

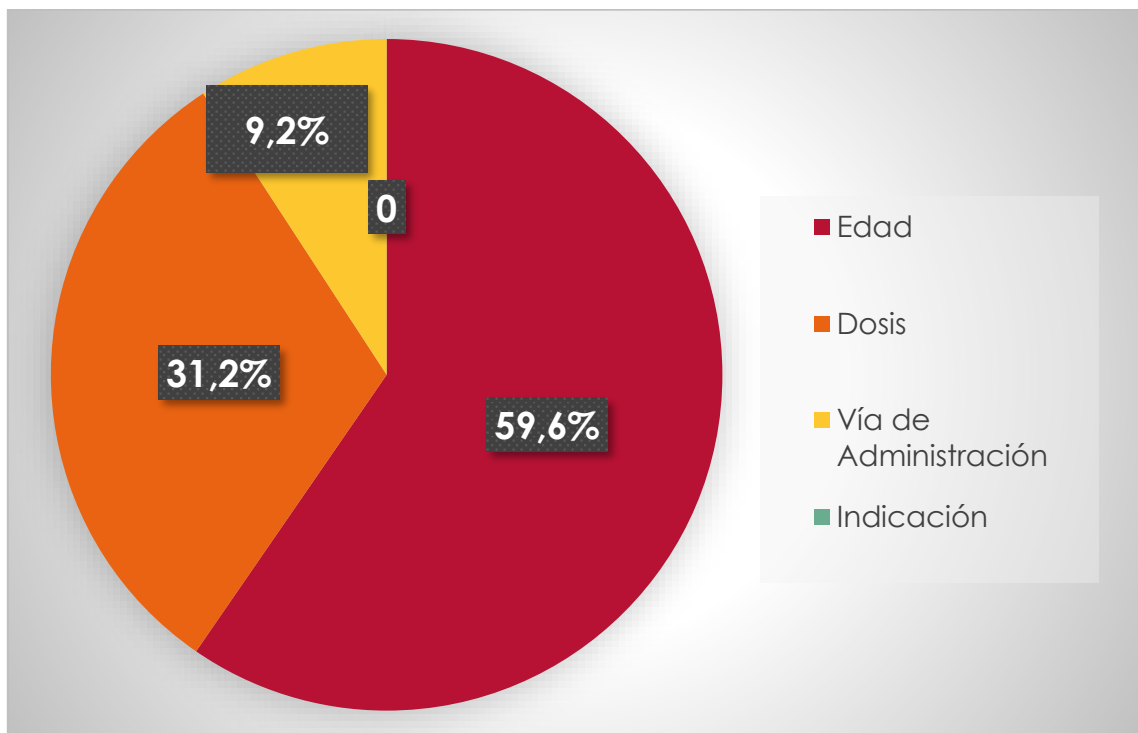
N\* Número de pacientes

#### 4.1.2.3. Descriptivo del uso off-label de los fármacos.

Tras comparar todas las prescripciones recibidas por los participantes a lo largo de todo el periodo (pre, intra y postquirúrgico) con sus fichas técnicas, se evidenció que el 28,6% (N=89) de los pacientes presentaban al menos un fármaco en un uso fuera de indicación, un 5,1% (N=16) presentaban dos y en el caso de 4 pacientes, se detectaron hasta 3 fármacos prescritos de manera *off-label* (1,3%; N=1) como se muestra en la Figura 18. Además, se detectó un total de 111 prescripciones *off-label* entre las 2873 prescripciones totales que se identificaron, lo que representó el 3,86% del total de prescripciones.

El tipo de *off-label* se clasificó en:

- Uso del fármaco para una indicación distinta de las autorizadas en la FT.
- Uso del fármaco en un grupo de edad no autorizado.
- Dosis del producto distinta de la autorizada en la FT para el grupo de edad.
- Vía de Administración distinta de la autorizada en la FT para la población estudiada.



**Figura 12:** Distribución del porcentaje de prescripciones *off-label* en función del tipo. (Fuente: Elaboración propia).

Dentro del conjunto de prescripciones analizadas, no se detectaron fármacos empleados en una indicación distinta de las autorizadas, sin embargo, se detectaron prescripciones *off-label* de dosis, de edad y de vía de administración.

De acuerdo con esto, se identificó que en el 20,9% (N=65) de los pacientes se habían prescrito medicamentos que no estaban autorizados para su grupo de edad. Entre los fármacos que fueron clasificados en esta categoría encontramos Dexketoprofeno y Ketorolaco, cuya seguridad y eficacia no ha sido estudiada en niños y adolescentes por lo que su utilización debería ser evitada. Pese a esto, Dexketoprofeno fue administrado en 31 pacientes (10%) y Ketorolaco en 10 (3,2%).

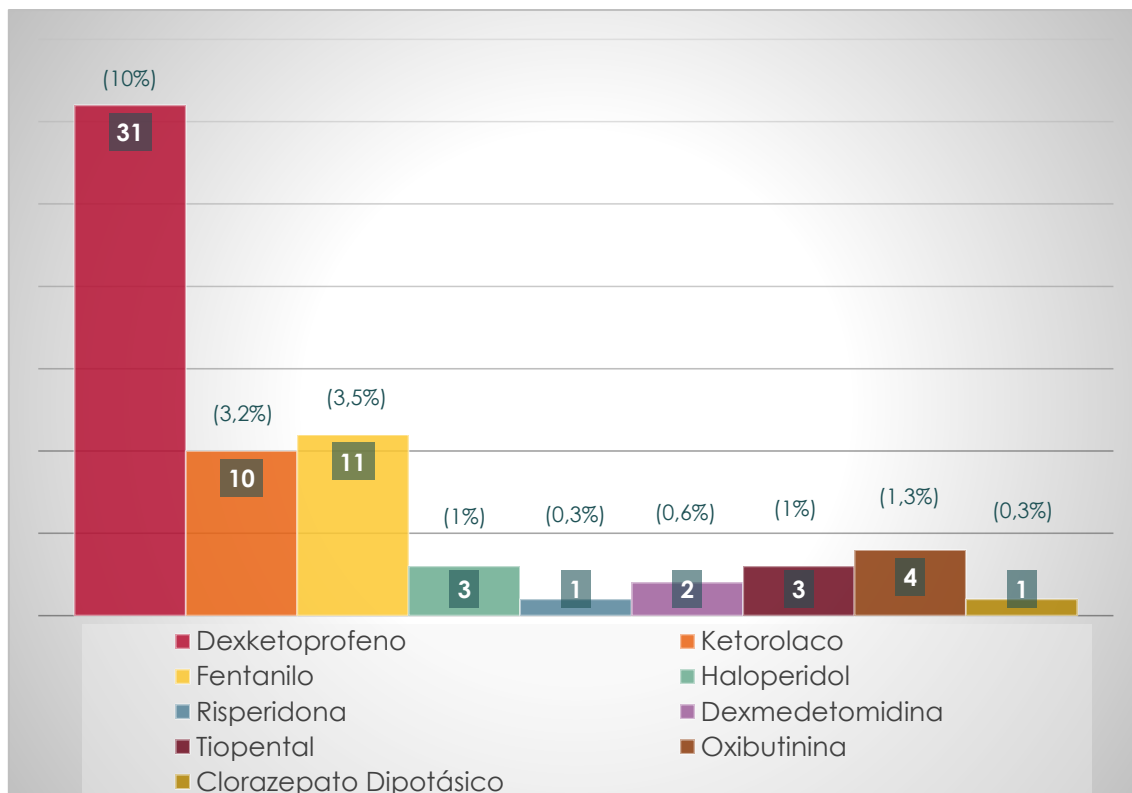
Lo mismo sucedió con Tiopental y Dexmedetomidina, fármacos en los cuales tampoco se encuentran autorizadas indicaciones para esta población. Sin embargo, se identificó que Tiopental fue administrado en 3 niños (N=1%) y Dexmedetomidina en 2 (0,6%).

El caso de Fentanilo fue un poco diferente. La indicación de uso de este medicamento, en menores de 2 años, no solo no figura en la FT, sino que se encuentra contraindicado debido a la ausencia de datos concluyentes sobre eficacia y seguridad. Sin embargo, fue administrado en 13 pacientes de 1 año (4,2%).

La utilización de Haloperidol, administrado conjuntamente con Ondansetrón y Dexametasona, se realizó en tres ocasiones (1%) como profiláctico para la náusea y el vómito postoperatorio. Esta indicación, para la que existe numerosa información que refrenda su uso, solo se encuentra autorizada en la FT del fármaco en mayores de 18 años.

Risperidona, fue administrada para tratar el Delirio Postoperatorio en un paciente (0,3%). De acuerdo con la FT de este medicamento, el fármaco no está autorizado para ser empleado en esta indicación en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos de eficacia. Por otro lado, lo mismo sucedió con Clorazepato dipotásico, que también fue administrado en un Delirio Postoperatorio (0,3%) con la intención de obtener ansiólisis en el menor.

Por último, la utilización de Oxibutinina no se encuentra autorizada en niños menores de 5 años. Sin embargo, este fármaco forma parte del tratamiento postquirúrgico de la ortoplastia de hipospadias, que frecuentemente se realiza antes de alcanzar esta edad. Por ello, la prescripción de este medicamento se encontró presente en 4 niños (1,3%) menores de 5 años.



**Figura 13:** Distribución de la frecuencia de pacientes que recibieron un fármaco no autorizado para su grupo de edad. (Fuente: Elaboración propia).

En lo relativo a las dosis de los productos, hubo dos medicamentos en los cuales la dosis empleada fue superior a la indicada en la FT para la edad y peso del menor: Metamizol y Rocuronio.

La dosis de Metamizol, en ocasiones superó hasta 3 veces el límite máximo para dosis única indicada en la FT del fármaco. Este medicamento, además, se encontró sobredosificado en el 10% (N=31) del total de pacientes estudiados.

En el caso de Rocuronio, este producto estuvo sobredosificado en 3 pacientes. En éstos, el fármaco fue empleado para ayudar a la intubación en cirugías de corta duración, en las que una dosis igual a 0,6 mg/Kg de peso hubiera sido suficiente. No obstante, se administraron dosis de hasta 1,3 mg/Kg de peso, que acarrearón bloqueos neuromusculares prolongados en los que fue preciso revertir la situación con Sugammadex.

La utilización de fármacos por una vía de Administración distinta de la autorizada en la FT fue el tipo de *off-label* menos habitual. No obstante, en el caso de 9 pacientes (2,9%) tuvo lugar en quirófano la administración por vía intravenosa de Omeprazol. Este medicamento, aunque presenta múltiples indicaciones autorizadas en la FT cuando es

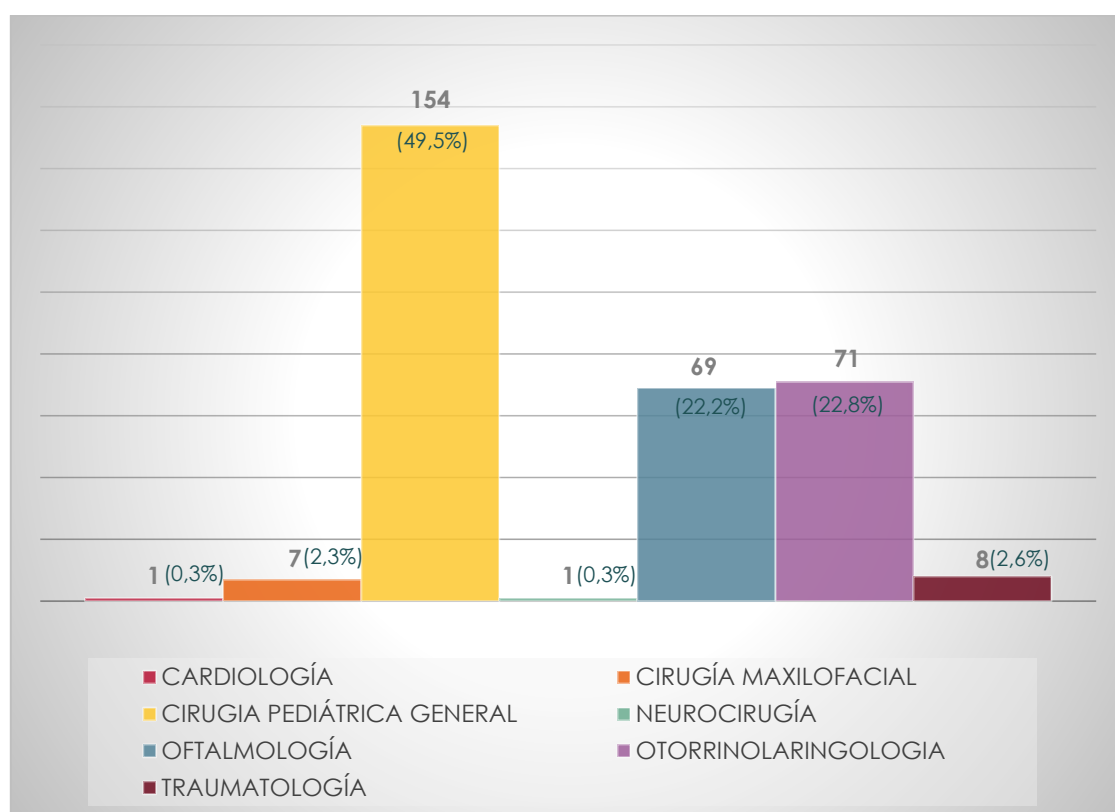
administrado por vía oral en niños mayores de 1 año, no está autorizado para administración intravenosa en población pediátrica.

#### 4.1.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS INTERVENCIONES:

La distribución de episodios en función del servicio a cargo de la intervención se muestra en el Figura 14.

De acuerdo con los resultados, la especialidad que más intervenciones llevó a cabo fue Cirugía Pediátrica general, que lideró el 49,5% (N=153) de las intervenciones, seguida de Otorrinolaringología que practicó el 22,8% (N=71).

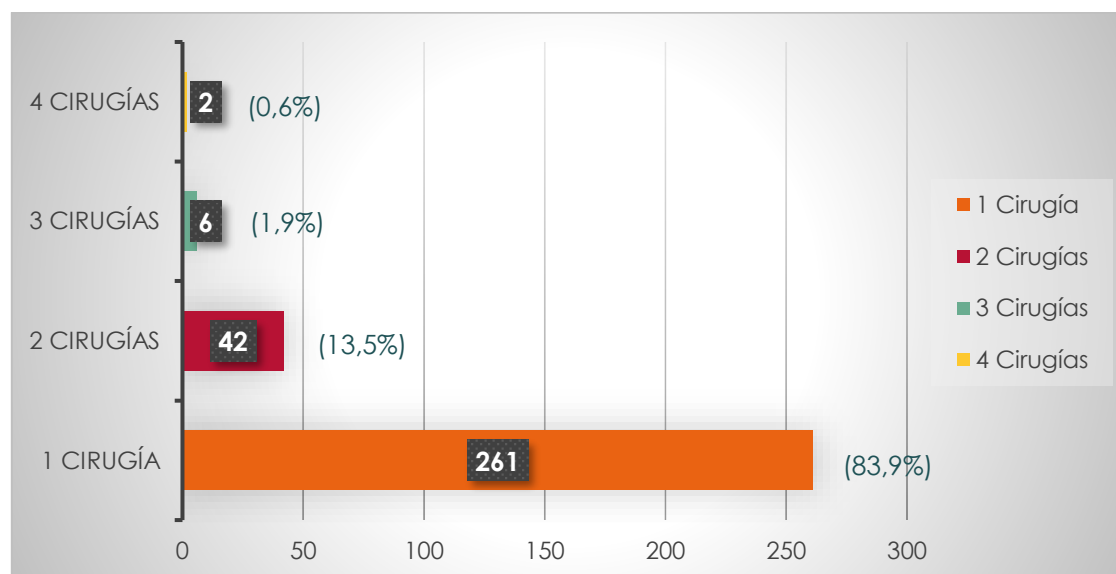
A continuación, en orden descendente de frecuencia siguió el servicio de Oftalmología que llevó a cabo el 22,2% (N=69). Traumatología intervino al 2,6% (N=8) del total de pacientes estudiados y Cirugía Maxilofacial al 2,3% (N=7). Los servicios de Cardiología y Neurocirugía intervinieron al 0,3% (N=1) respectivamente.



**Figura 14:** Distribución del número de episodios de intervención en función de la unidad asistencial responsable. (Fuente: Elaboración propia).

Aunque en la mayor parte de los episodios observados tuvo lugar una única cirugía (83,9%; N=261), en 50 episodios tuvieron lugar dos o más intervenciones: en 42 se

llevaron a cabo dos cirugías (13,5%), en 6 episodios (1,9%) tuvieron lugar tres intervenciones y en 2 ocasiones (0,6%) se practicaron 4 cirugías en la misma intervención. En total, se identificaron 371 cirugías en 311 episodios de hospitalización.



**Figura 15:** Distribución del número de cirugías realizadas en cada intervención. (Fuente: Elaboración propia).

En las 371 cirugías halladas dentro de las 311 intervenciones estudiadas, se identificaron 80 tipos de cirugías diferentes como se muestra en el **ANEXO 3**.

El tipo de cirugía más frecuente fue la adenoidectomía, sola o en combinación con otras intervenciones, que representaron el 12,1% del total de intervenciones (N=45). A ésta, le siguió la circuncisión, que representó el 10,2% del total de intervenciones (N=38). Después, las amigdalectomías, representaron el 8,1% de la muestra (N=30) y, al igual que en el caso de las adenoidectomías, también se practicaron solas o en combinación con otras cirugías.

En orden descendente, las correcciones quirúrgicas de estrabismo y las exploraciones oftalmológicas bajo anestesia fueron los siguientes tipos de cirugía más frecuente, representando el 4,6% (N=17) cada una de ellas. Las resecciones de quistes representaron el 4% (N=15), las frenectomías linguales el 3,8% (N=14), las miringotomías el 3,5% (N=13), herniorrafías umbilicales el 3,2% (N=12) y las escisiones tumorales el 3% (N=11) del total. Las implantaciones de drenajes transtimpánicos supusieron el 2,7% (N=10), onicectomías el 2,4% (N=9), orquidopexias

el 2,2% (N=8), las ortoplastias de hipospadias el 1,9% (N=7) y las trabeculotomías el 1,6% (N=6).

Siguiendo el orden, las goniotomías representaron el 1,3% (N=5) de todas las intervenciones. A continuación, las blefaroplastias, prepucioplastias, vitrectomías y la implantación de válvulas intraoculares que representaron el 1,1% (N=4) del total de cirugías cada una de ellas.

Con menor frecuencia, las intervenciones de osteosíntesis/corrección quirúrgica de fracturas, las otoplastias y las ninfoplastias tuvieron lugar en el 0,8% (N=3) de los casos estudiados.

Las apendicectomías, timpanoplastias, nefrectomías, queratoplastias lamelares, las escisiones de tejido mamario, correcciones quirúrgicas mandibulares, los cierres de fístulas oronasales y las escisiones de vainas tendinosas, supusieron el 0,5% (N=2) del total de cirugías monitoreadas

Por último, las siguientes intervenciones tuvieron una frecuencia igual a 1 (0,3%):

Administración intracorneana de corticoides, artrodesis de rodilla, cambio de sutura intraocular, cirugía endoscópica nasosinusal (CENS), ciclodestrucción laser del cuerpo ciliar, cirugía de refuerzo escleral, clitoroplastia cutánea, corrección de pabellón auditivo, cross-linking corneal, escisión de chalazión, escisión de tejido conjuntivo, extirpación de cuerpo extraño, extracción de material de osteosíntesis (emo), fistulorrafia, gastrostomía, herniorrafia ventral, implantación de stent aortoileofemoral, implante coclear, implante de distractor mandibular, implante osteointegrado auditivo, injerto cutáneo, inserción de bomba de baclofeno, inyección intraarticular de corticoide, mastectomía, meatotomía, membranectomía, microcirugía laríngea, mucoclectomía, orquiectomía, polectomía, pupiloplastia, relajación de cicatriz, reparación de cicatriz/fibrosis, reparación de dehiscencia intraocular, resección de un hemangioma, reversión de hemorragia postquirúrgica, somnoscopia o dice, sondaje conducto lacrimal, y sondaje del conducto nasolacrimal.

Algunos pacientes, fueron sometidos a cirugías múltiples o combinadas en el mismo episodio de intervención, en estos casos, las cirugías que más frecuentemente se combinaron fueron la Adenoidectomía y la Amigdalectomía, que representaron el 48% (N=24) del total de intervenciones múltiples. Así mismo, como se muestra en la Tabla 45 se detectaron 20 tipos de intervenciones con cirugía múltiple.

**Tabla 45:** Distribución de la frecuencia de la combinación de intervenciones.

<b>INTERVENCIONES MÚLTIPLES IDENTIFICADAS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
ADENOIDECTOMIA + AMIGDALECTOMIA	24	48%
ADENOIDECTOMIA + AMIGDALECTOMIA + IMPLANTE DTT	1	2%
ADENOIDECTOMIA + AMIGDALECTOMIA + MIRINGOTOMIA	2	4%
ADENOIDECTOMIA + AMIGDALECTOMIA + MIRINGOTOMIA + IMPLANTE DTT	2	4%
ADENOIDECTOMIA + MIRINGOTOMIA	3	6%
ADENOIDECTOMIA + MIRINGOTOMIA + IMPLANTE DTT	2	4%
CIRCUNCISION + HERNIORRAFIA UMBILICAL	1	2%
CIRCUNCISION + HERNIORRAFIA VENTRAL	1	2%
CIRCUNCISION + PREPUCIOPLASTIA	1	2%
HERNIORRAFIA INGUINAL + HIDROCELECTOMIA	1	2%
HERNIORRAFIA UMBILICAL + PREPUCIOPLASTIA	1	2%
HIDROCELECTOMIA + VARICOCELECTOMIA	1	2%
INJERTO CUTANEO + RELAJACION CICATRIZ	1	2%
MEMBRANECTOMIA + PUPILOPLASTIA	1	2%
MIRINGOTOMIA + IMPLANTE DTT	3	6%
NEFRECTOMIA TOTAL O PARCIAL + URETERECTOMIA	1	2%
NINFOPLASTIA + CLITOROPLASTIA CUTANEA	1	2%
ORTOPLASTIA HIPOSPADIAS + REPARACION CICATRIZ/FIBROSIS	1	2%
QUERATOPLASTIA LAMELAR + CAMBIO DE SUTURA OJO	1	2%
RESECCION DE QUISTE + HERNIORRAFIA INGUINAL + HIDROCELECTOMIA	1	2%
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100%</b>

Se identificaron un total de 378 diagnósticos causantes de intervención en 311 pacientes debido a que, en el caso de 57 pacientes (N=18,3%) fueron dos o más los diagnósticos que habían motivado la intervención.

De acuerdo con esto, en el 81,7% (N=254) de los pacientes incluidos, la cirugía estuvo propiciada por un único diagnóstico. En el 15,8% (N=49) fueron dos los motivos/diagnósticos que condujeron a la intervención. En el 1,9% (N=6) de los

pacientes fueron 3 los motivos/patologías por los que el paciente fue intervenido y en el 0,6% (N=2) fueron 4 diagnósticos los que motivaron la intervención.

Así, entre los 378 diagnósticos detectados en los 311 pacientes estudiados, se identificaron un total de 85 patologías por las cuales los pacientes fueron intervenidos que se muestran en el **ANEXO 4**.

El tipo de patología más frecuente fue la fimosis que representó el 10,1% (N=38) del total de diagnósticos detectados. Tras la fimosis, la patología más frecuente fue la hipertrofia adenoidea que supuso el 9,5% (N=36) del total. A continuación, el diagnóstico de glaucoma representó el 8,5% (N=32) del total y el de amígdalas hipertróficas el 5,3% (N=20).

El prepucio redundante y el estrabismo representaron el 4,8% (N=18) del total de diagnósticos detectados cada uno. A continuación, la otitis media serosa supuso el 4,5% (N=17) de los casos y las tumoraciones el 4,2% (N=16). La anquiloglosia y el síndrome de Apnea Obstructiva del sueño supusieron el 3,7% (N=14) del total de diagnósticos identificados cada uno. Siguiendo el orden, los diagnósticos de hernia umbilical y otitis media serosa representaron el 3,2% (N=12) del total. El diagnóstico de uña encarnada se identificó en el 2,4% (N=9) del total de diagnósticos; Los de Criptorquidia e Hipospadias en el 2,1% (N=8) respectivamente y, los diagnósticos de Hidrocele y Hernia Inguinal en el 1,9% (N=7) cada uno.

El diagnóstico de nevus representó el 1,6% (N=6) de los casos y los problemas en la erupción dentaria el 1,3% (N=5).

La estenosis esofágica, las fracturas, la hipoacusia de transmisión y la ptosis parpebral supusieron el 1,1% (N=4) del total de diagnósticos identificados cada uno.

Asimismo, los diagnósticos de hipertrofia de labios menores, quiste y desprendimiento de retina, representaron el 0,8% (N=3) del total de diagnósticos.

Las apendicitis, el labio leporino, las otitis agudas de repetición, las otitis crónicas, el tejido mamario ectópico o los dedos en resorte/gatillo representaron, cada uno, el 0,5% (N=2) del total de diagnósticos identificados.

Finalmente, con una frecuencia igual a 1 (0,3%) se identificaron los diagnósticos de: alteración en riñón y uréter, amigdalitis de repetición, arrugamiento macular, atrofia testicular, buftalmia, chalazión, cicatriz queloides, cofosis, conjuntivitis vernal, cuerpo

extraño escrotal, dedo rizado, dehiscencia de sutura corneal, disección aorta tipo b, distrofia corneal hereditaria, duplicidad renoureteral, faringoamigdalitis de repetición, fistula oronasal, fistula uretral, ginecomastia, granuloma conjuntival, hemorragia, hernia ventral, hiperplasia temporomandibular, malformación vascular, mediastinitis, megalocórnea, microsomía facial, microtia, mucocele, neoplasia benigna, orejas procidentes, osteocondroma, paladar hundido, papilomatosis, parálisis cerebral, perforación ocular accidental, perforación timpánica, policaries, pólipo antrocoanal, queratocono, restos radiculares, roncopatía, sindactilia, síndrome de Duane, sinovitis, sinus pilonidal, sospecha de útero bicorne, tenosinovitis, trauma ocular y varicocele

De los 57 pacientes que presentaron dos o más diagnósticos causantes de intervención, las patologías que se presentaron en conjunto más frecuentemente se muestran en la Tabla 46.

**Tabla 46:** Distribución los diagnósticos causantes de intervención que se presentaron conjuntamente con más frecuencia.

<b>DIAGNÓSTICOS MÚLTIPLES CAUSANTES DE INTERVENCIÓN</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
AMIGDALAS HIPERTROFICAS + HIPERTROFIA ADENOIDEA	13	22,8%
AMIGDALAS HIPERTROFICAS + HIPERTROFIA ADENOIDEA + SAOS	4	7%
AMIGDALAS HIPERTROFICAS + OTITIS MEDIA SEROSA	1	1,8%
AMIGDALAS HIPERTROFICAS + SAOS	1	1,8%
ANOMALIA PABELLON AUDITIVO + MICROTIA + HIPOACUSIA DE TRANSMISION	1	1,8%
FIMOSIS + CRIPTORQUIDIA	1	1,8%
FIMOSIS + HERNIA UMBILICAL	1	1,8%
FIMOSIS + HERNIA VENTRAL	1	1,8%
FIMOSIS + HIPOSPADIAS	1	1,8%
FIMOSIS + PREPUCIO REDUNDANTE	13	22,8%
FISTULA ORONASAL + LABIO LEPORINO	1	1,8%
GLAUCOMA + MEGALOCORNEA	1	1,8%
HERNIA INGUINAL + TUMORACION	1	1,8%
HIDROCELE + VARICOCELE	1	1,8%
HIPERTROFIA ADENOIDEA + OTITIS MEDIA SEROSA	2	3,5%

<b>DIAGNÓSTICOS MÚLTIPLES CAUSANTES DE INTERVENCIÓN</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
HIPERTROFIA ADENOIDEA + OTITIS MEDIA SEROSA + HIPOACUSIA DE TRANSMISION	1	1,8%
HIPERTROFIA ADENOIDEA + OTITIS MEDIA SEROSA + OTITIS MEDIA AGUDA REPETICION + PERFORACION TIMPANICA	1	1,8%
HIPERTROFIA ADENOIDEA + SAOS	1	1,8%
LABIO LEPORINO + PALADAR HUNDIDO	1	1,8%
OTITIS MEDIA CRONICA + HIPOACUSIA DE TRANSMISION	1	1,8%
OTITIS MEDIA SEROSA + HIPOACUSIA DE TRANSMISION	1	1,8%
OTITIS MEDIA SEROSA + OTITIS MEDIA AGUDA REPETICION	1	1,8%
OTITIS MEDIA SEROSA + SAOS	1	1,8%
OTITIS MEDIA SEROSA+ HIPERTROFIA ADENOIDEA + AMIGDALAS HIPERTROFICAS + SAOS	1	1,8%
POLICARIES + RESTOS RADICULARES	1	1,8%
PREPUCIO REDUNDANTE + HERNIA UMBILICAL	1	1,8%
SAOS + OTITIS MEDIA SEROSA	1	1,8%
SINOVITIS + TENOSINOVITIS	1	1,8%
TRAUMA OCULAR + PERFORACION OCULAR ACCIDENTAL	1	1,8%
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>100%</b>

Al alta de los pacientes, los diagnósticos que figuraron en el informe con más frecuencia se muestran en el **ANEXO 5**.

#### **4.1.4.DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS**

Se detectaron un total de 103 reacciones que tuvieron lugar en 80 pacientes, lo que supone el 25,7% del total de episodios estudiados.

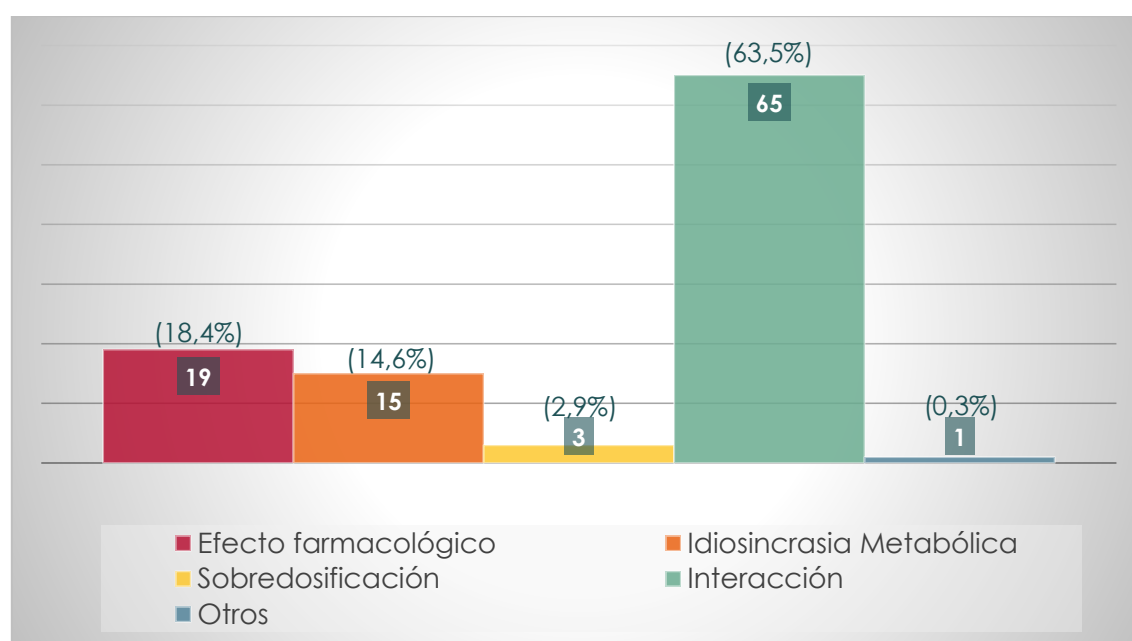
De los 80 pacientes que presentaron RAM, el 77,5% (N=62) presentaron 1 RAM, el 16,2% (N=13) presentaron 2 RAM y el 6,3% (N=5) presentaron 3 RAM durante el episodio de intervención. La media de RAM por paciente se situó en  $0,33 \pm 0,64$ .

Asimismo, dentro del grupo de pacientes que presentaron RAM, el promedio de fármacos administrados se situó en  $8,63 \pm 2,7$  (IC 95%: 8,14 - 9,17). Siendo el número máximo de fármacos administrados 15 y el mínimo 1.

De acuerdo con el contexto del acto anestésico, donde se produce la administración concomitante de múltiples fármacos, en la mayoría de las reacciones analizadas, estuvieron implicados varios medicamentos. Muchos de estos productos, además, describen la misma frecuencia para la RAM en sus FT y puntuaciones idénticas en las evaluaciones de causalidad.

En este sentido, la decisión de situar a un medicamento en primer lugar o como primer sospechoso de la RAM, se realizó de acuerdo con criterios clínicos, como la capacidad para inducir alteraciones hemodinámicas.

Debido a esto, en la mayoría de los pacientes analizados la RAM no fue imputada a un único fármaco, sino que, el grueso de las RAM identificadas se produjeron a causa de una interacción farmacológica (63,5%; N=65), el 18,4% (N=19) se produjeron como consecuencia de un efecto aumentado del fármaco, un 14,6% (N=15) fueron resultado de la idiosincrasia metabólica del paciente, el 2,9% (N=3) fueron resultado de una sobredosificación y en el caso de una RAM (0,3%) el mecanismo de producción otorgado fue “OTRO”, al producirse el evento como consecuencia de la técnica de administración (inyección subconjuntival) del producto (Figura 16).



**Figura 16:** Distribución de las RAM en función del mecanismo de producción.

De acuerdo con esto, cuando la RAM estuvo ocasionada por un único fármaco, los principales fármacos implicados fueron: Sevoflurano [N01AB08] que ocasionó el 14,6% del total de RAM (N=15), seguido de Fentanilo [N01AH01] y Rocuronio [M03AC09] que ocasionaron el 2,9% (N=3) del total de RAM cada uno. A continuación, Remifentanilo [N01AH06], Baclofeno [M03BX01] y Triamcinolona Acetonido [H02AB08] ocasionaron un 2,9% de las RAM cada uno de ellos (N=1).

En los casos en los que la aparición de la RAM se imputó a una interacción farmacológica, esta pudo verse motivada por la interacción de dos, tres, cuatro y cinco fármacos como se muestra en la Tabla 47.

Cuando la RAM estuvo ocasionada por una combinación de dos fármacos, las combinaciones que motivaron la aparición de la RAM más frecuentemente fueron:

La mezcla de Sevoflurano [N01AB08] + Fentanilo [N01AH01] ocasionó el 31,1% (N=32) del total de RAM detectadas. Seguidamente, la combinación de Propofol [N01AX10] + Sevoflurano [N01AB08] ocasionó el 1,9% (N=2) de las RAM detectadas. La combinación de Sevoflurano [N01AB08] + Metamizol [N02BB02] ocasionó el 1% (N=1).

En las ocasiones en las que la RAM aconteció como consecuencia de la combinación de 3 fármacos, las mezclas que más frecuentemente ocasionaron reacciones fueron:

La combinación de Sevoflurano [N01AB08] + Fentanilo [N01AH01] + Propofol [N01AX10] ocasionó el 12,6% (N=13) del total de RAM, asimismo, la mezcla de Sevoflurano [N01AB08] + Metamizol [N02BB02] + Fentanilo [N01AH01] generó el 3,9% (N=4) de las reacciones. El conjunto de Propofol [N01AX10] + Metamizol [N02BB02] + Sevoflurano [N01AB08] ocasionaron el 2,9% (N=3) del total de RAM detectadas. Por último, las combinaciones de Propofol [N01AX10] + Sevoflurano [N01AB08] + Metamizol [N02BB02] y Sevoflurano [N01AB08] + Midazolam [N05CD08] + Fentanilo [N01AH01] generaron, cada una, el 1% (N=1) de las RAM identificadas.

Cuando la RAM se produjo como resultado de la interacción de 4 medicamentos, las combinaciones que ocasionaron RAM con más frecuencia fueron;

La combinación de Propofol [N01AX10] + Metamizol [N02BB02] + Sevoflurano [N01AB08] + Fentanilo [N01AH01] causó el 9,7% (N=10) del total de RAM; A continuación, la mezcla de Sevoflurano [N01AB08] + Propofol [N01AX10] + Fentanilo

[N01AH01 + Lidocaína [N01BB02] generó el 1,9% (N=2) de total de RAM. Por último, el 1% (N=1) del total de RAM fue motivado respectivamente por las combinaciones:

- Sevoflurano [N01AB08] + Fentanilo [N01AH01] + Metamizol [N02BB02] + Lidocaína [N01BB02]
- Sevoflurano [N01AB08] + Propofol [N01AX10] + Lidocaína [N01BB02] + Metamizol [N02BB02]
- Sevoflurano [N01AB08] + Fentanilo [ATC: N01AH01] + Remifentanilo [N01AH06] + Propofol [N01AX10]
- Sevoflurano [N01AB08] + Midazolam [N05CD08] + Óxido nitroso [N01AX13] + Fentanilo [N01AH01]

Tan solo en 3 ocasiones, la RAM se produjo como consecuencia de la interacción de 5 medicamentos. Los 3 grupos de interacciones que generaron, cada uno de ellos, el 1% (N=1) RAM fueron:

Sevoflurano [N01AB08] + Midazolam [N05CD08] + Propofol [N01AX10] + Remifentanilo [N01AH06] + Fentanilo [N01AH01]; Propofol [N01AX10] + Metamizol [N02BB02] + Sevoflurano [N01AB08] + Fentanilo [N01AH01] + Remifentanilo [N01AH06] y Propofol [N01AX10] + Metamizol [N02BB02] + Sevoflurano [N01AB08] + Lidocaína [N01BB02] + Fentanilo [N01AH01].

**Tabla 47:** Distribución de las RAM en función del fármaco o grupo de fármacos causantes de la misma.

FÁRMACO O COMBINACIÓN DE FÁRMACOS CAUSANTES DE RAM	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Baclofeno	1	1%
Fentanilo	3	2,9%
Sevoflurano	15	14,6%
Rocuronio	3	2,9%
Remifentanilo	1	1%
Triamcinolona Acetónido	1	1%
Sevoflurano + Fentanilo	32	31,1%
Propofol + Sevoflurano	2	1,9%
Sevoflurano + Metamizol	1	1%

FÁRMACO O COMBINACIÓN DE FÁRMACOS CAUSANTES DE RAM	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Fentanilo + Remifentanilo + Sevoflurano	3	2,9%
Propofol + Sevoflurano + Metamizol	1	1%
Sevoflurano + Fentanilo + Propofol	13	12,6%
Sevoflurano + Metamizol + Fentanilo	4	3,9%
Sevoflurano + Midazolam + Fentanilo	1	1%
Propofol + Metamizol + Sevoflurano	3	2,9%
Sevoflurano + Fentanilo + Metamizol + Lidocaína	1	1%
Propofol + Metamizol + Sevoflurano + Fentanilo	10	9,7%
Sevoflurano + Propofol + Fentanilo + Lidocaína	2	1,9%
Sevoflurano + Propofol + Lidocaína + Metamizol	1	1%
Sevoflurano + Fentanilo + Remifentanilo + Propofol	1	1%
Sevoflurano + Midazolam + Óxido nitroso + Fentanilo	1	1%
Sevoflurano + Midazolam + Propofol + Remifentanilo + Fentanilo	1	1%
Propofol + Metamizol+ Sevoflurano + Fentanilo + Remifentanilo	1	1%
Propofol + Metamizol + Sevoflurano+ Lidocaína + Fentanilo	1	1%
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>100,0%</b>

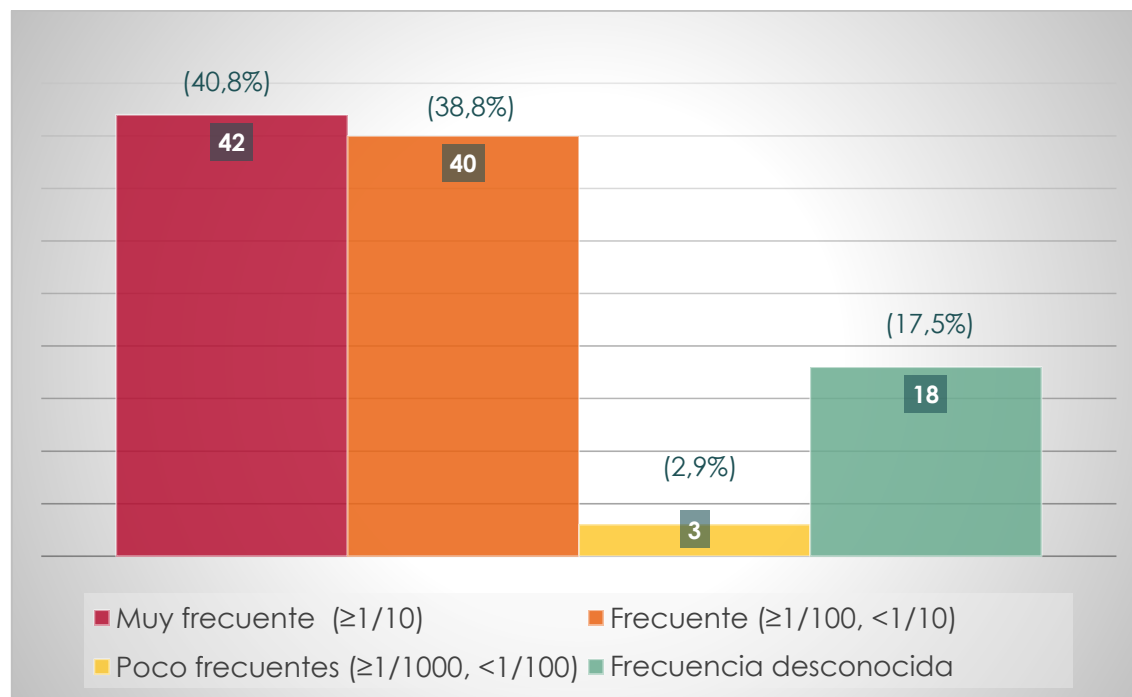
Por otra parte, se estimó que la proporción de pacientes que presentaron una RAM como consecuencia de un uso *off-label* de un fármaco se situó en el 13,8% (N=43). Asimismo, la proporción de RAM acontecidas como resultado de un uso *off-label* sobre el total de prescripciones se estimó en el 2% (N=57).

Según el conocimiento previo existente y las frecuencias de aparición descritas en las fichas técnicas de los fármacos estudiados, se identificaron 42 reacciones muy frecuentes, 40 frecuentes, 3 poco frecuentes y en el caso de 18 la frecuencia era desconocida o no podía ser estimada a partir de los datos disponibles como se muestra en la Figura 17.

Dentro de las 18 RAM en las que la frecuencia era desconocida o no podía ser estimada, 16 constituyeron el mismo tipo de RAM (Delirio Postoperatorio). Esta RAM si había

sido descrita previamente y figuraba en la FT del fármaco como una “Reacción paradójica” en pediatría, pero su frecuencia no estaba descrita.

Las dos RAM restantes, correspondieron con alteraciones en el sistema respiratorio: Un broncoespasmo y una desaturación de oxígeno.

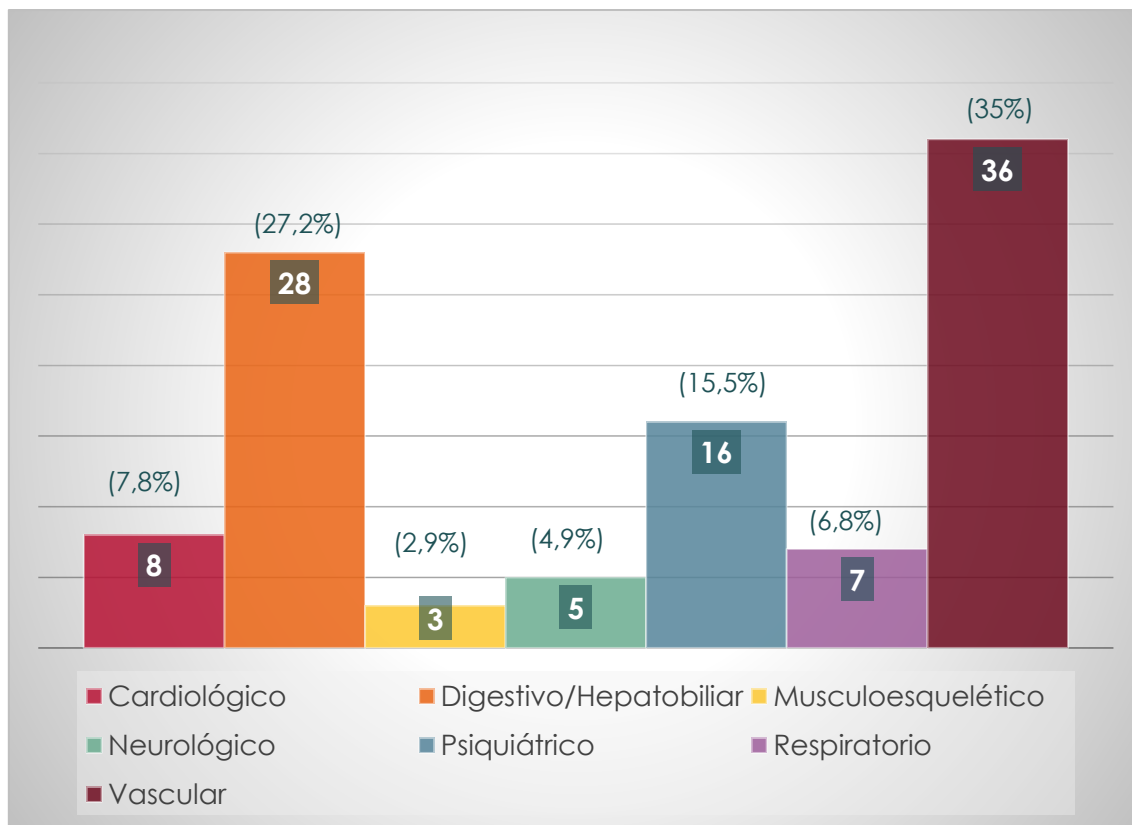


**Figura 17:** Distribución de las RAM en función de su frecuencia descrita en la FT. (Fuente: Elaboración propia)

Al analizar la distribución de las RAM en función del sistema o aparato corporal afectado (Figura 18), las principales RAM observadas fueron las vasculares, que constituyeron el 35% (N=36) del total de RAM detectadas. A éstas, le siguieron las Digestivas/Hepatobiliares que representaron 27,2% (N=28) del total de RAM. Las RAM psiquiátricas también tuvieron una representación importante suponiendo el 15,5% (N=16) del total de RAM detectadas.

A continuación, las RAM ocurridas en el sistema cardiológico supusieron el 7,8% (N=8) del total de RAM identificadas, que precedieron, en orden descendente de frecuencia a las respiratorias que supusieron el 6,8% (N=7) del total de RAM.

Las RAM que aparecieron en el sistema neurológico representaron el 4,9% (N=5) del total y, por último, las que tuvieron lugar en el aparato musculoesquelético, el 2,9% (N=3).



**Figura 18:** Distribución del número de RAM en función del aparto/sistema del organismo afectado.

Las principales RAM detectadas se muestran en la Tabla 48 y en orden descendiente, de acuerdo con su frecuencia de aparición, se identificaron: La hipotensión, que supuso el 35% (N=36) del total de RAM; Las náuseas y el delirio postoperatorio que supusieron cada una el 15,5% (N=16) y los vómitos que representaron el 11,7% (N=12).

Con menor frecuencia se presentaron las taquicardias (4,9%; N=5) y siguiendo el orden descendiente, la desaturación de oxígeno que representó el 3,9% (N=4) de las RAM identificadas.

El bloqueo neuromuscular prolongado y las bradicardias supusieron el 2,9% (N=3) y los mareos, la somnolencia y la depresión respiratoria aguda que se presentaron en el 1,9% (N=2) del total de RAM.

Las RAM que aparecieron con menor frecuencia, fueron el broncoespasmo y la cefalea, que representaron cada una de ellas el 1% (N=1) del total de RAM.

**Tabla 48:** Distribución de la frecuencia de aparición de las distintas RAM identificadas.

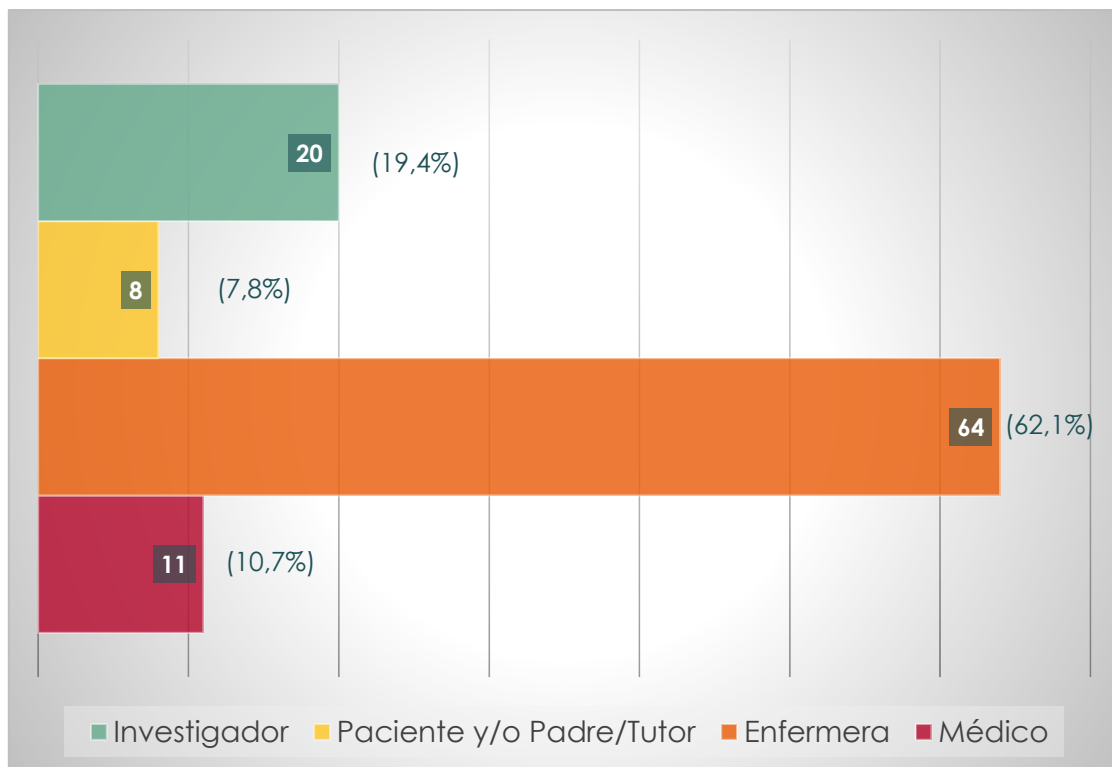
PRINCIPALES RAM DETECTADAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HIPOTENSIÓN	36	35%
NÁUSEAS	16	15,5%
DELIRIO POSTOPERATORIO	16	15,5%
VÓMITOS	12	11,7%
TAQUICARDIA	5	4,9%
DESATURACIÓN DE OXÍGENO	4	3,9%
BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROLONGADO	3	2,9%
BRADICARDIA	3	2,9%
MAREO	2	1,9%
SOMNOLENCIA	2	1,9%
DEPRESIÓN RESPIRATORIA AGUDA	2	1,9%
BRONCOSPASMO	1	1%
CEFALEA	1	1%
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>100%</b>

En lo relativo al tipo de presentación de la RAM, es decir, en función de si la instauración de la reacción fue aguda o gradual, el 100% (N=103) de las RAM identificadas tuvo un establecimiento agudo.

En la mayoría de los casos, la duración de la RAM fue inferior a un día (N=101; 98,1%). Sin embargo, en el 1,9% (N=2) de los casos, la RAM se encontraba en resolución en el momento del alta y no se dispuso de información suficiente para conocer cuándo finalizó.

Con arreglo al individuo implicado en la detección de la RAM (Figura 19), un 7,8% (N=8) fueron identificadas por el propio paciente o su padre/tutor.

Un 72,8% (N=75) RAM fueron detectadas por el personal sanitario a cargo del paciente; habiendo sido detectadas el 10,7% (N=11) por el personal médico y el 62,1% (N=64) por el personal de enfermería a cargo de los cuidados del paciente. Por otro lado, el 19,4% (N=20) de las RAM fueron identificadas por el equipo investigador.

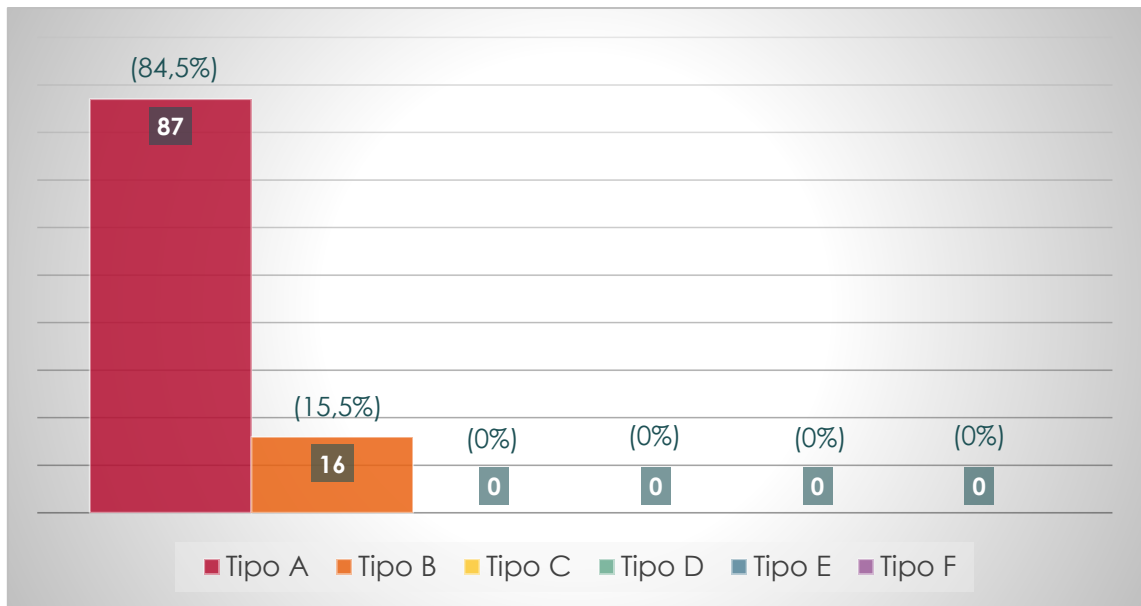


**Figura 19:** Distribución de la frecuencia de RAM en función del sujeto implicado en su detección.

En lo que respecta al mecanismo de producción de las RAM, el 85,4% (N=88) fueron producidas por un único mecanismo. Sin embargo, en el 14,6% restante, además del mecanismo principal que motivó su aparición, se consideró que un segundo mecanismo podía estar implicado.

En el 14,6% (N=15) de las RAM que tuvieron un segundo mecanismo de producción implicado en su aparición, este fue la sobredosificación de al menos uno de los fármacos administrados.

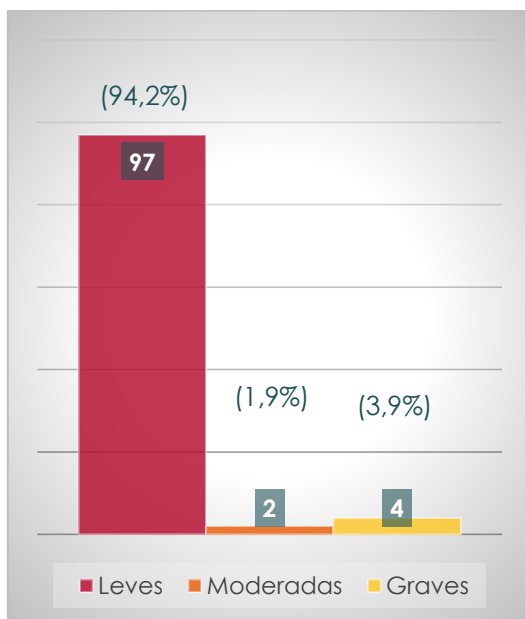
Todas las RAM detectadas se clasificaron de acuerdo con los criterios de Edwards y Aronson (Figura 20), sin embargo, tan solo fueron detectadas RAM Tipo A (N=87; 84,5%) y Tipo B (N=16; 15,5%).



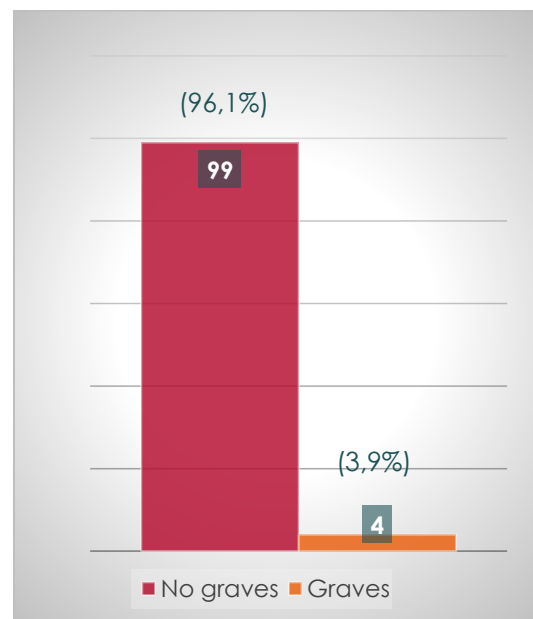
**Figura 20:** Distribución de la frecuencia de RAM en función de su patogenia.

En lo relativo a la intensidad objetiva o gravedad de las RAM, está fue clasificada de acuerdo con los criterios de Venulet (Figura 21) y del SEFV (Figura 22).

De acuerdo con los criterios de Venulet, un 94,2% (N=97) de las RAM fueron consideradas leves, el 1,9% (N=2) moderadas y el 3,9% (N=4) graves. Asimismo, cuando la intensidad fue evaluada de acuerdo con los criterios del SEFV, el 3,9% (N=4) fueron consideradas graves y el 96,1% (N=99) no graves.



**Figura 21:** Intensidad objetiva según Venulet.



**Figura 22:** Intensidad objetiva según los criterios del SEFV

Por otra parte, no siempre que fueron identificadas RAM fueron emprendidas medidas correctivas fundamentalmente por dos motivos: Por un lado, algunas RAM no fueron detectadas por el personal sanitario a cargo del paciente, sino por el investigador, y por otro lado, no siempre fue preciso emprender medidas para revertir la reacción.

De acuerdo con esto, en el 56,3% (N=58) de los casos se emprendió tratamiento para la reacción, en un 42,7% (N=44) no fue emprendida ninguna medida y tan solo en el 1% (N=1) de los casos, fue suspendido el fármaco sospechoso de la reacción.

Según su desenlace, la mayor parte de las RAM se encontraban resueltas en el momento del alta del paciente (98,1%; N=101). Sin embargo, en el caso de dos pacientes (1,9%), la RAM se encontraba “en resolución” cuando fueron dados de alta.

A la hora de evaluar la imputabilidad de las RAM a los fármacos sospechosos de haberlas causado, se consideró que en 14 casos (13,6%) existía una causa alternativa al medicamento, que podría haber ocasionado la reacción.

Además, en el 76,7% (N=79) de los casos, el número de medicamentos fue considerado un factor favorecedor de la aparición de RAM. Sin embargo, aparte del número de fármacos, no fue detectado ningún factor más que favoreciera la aparición de reacciones en la muestra estudiada.

El análisis de la causalidad o de la imputabilidad de la reacción a los fármacos administrados se realizó por medio de dos algoritmos de decisión: El Algoritmo de Karch-Lasagna modificado y el Algoritmo de Naranjo y cols.

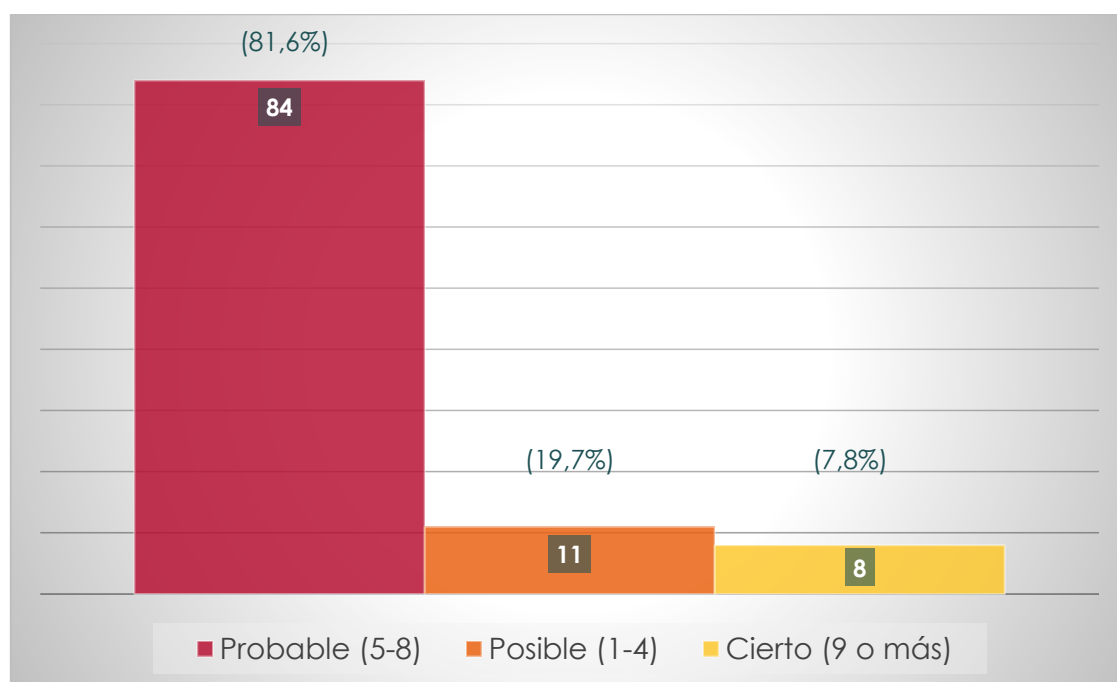
Todos los medicamentos que, en la evaluación de causalidad, obtuvieron una puntuación correspondiente con las categorías “Dudoso” o “Improbable” no fueron asociados con la RAM evaluada.

En la mayor parte de las RAM estudiadas, varios fármacos obtuvieron la misma puntuación en la evaluación de causalidad. Además, presentaban la misma frecuencia de aparición en sus fichas técnicas por lo que, la discriminación o decisión de cuál de éstos debía situarse en primer lugar, no podía realizarse en base a ninguno de los dos criterios. En este sentido, la decisión de cuál de los medicamentos era el más “sospechoso” de haber generado la RAM, se estableció en base a criterios de experiencia clínica.

#### 4.1.4.1. Valoración de la causalidad de acuerdo con el algoritmo de Naranjo y cols.:

De acuerdo con los resultados obtenidos en la evaluación de causalidad realizada por medio del Algoritmo de Naranjo y cols. (Figura 23), las puntuaciones situadas entre 5 y 8 puntos fueron las más habituales (81,6%, N=84). En este sentido, la relación de “Probable” fue la imputada con más frecuencia. Asimismo, el 19,7% (N=11) de las RAM obtuvieron una puntuación en el algoritmo comprendida entre 1 y 4 puntos lo que supuso la asignación de la categoría de “Posible”.

Tan solo en el 7,8% (N=8) de los casos, las reacciones fueron consideradas “Ciertas”.



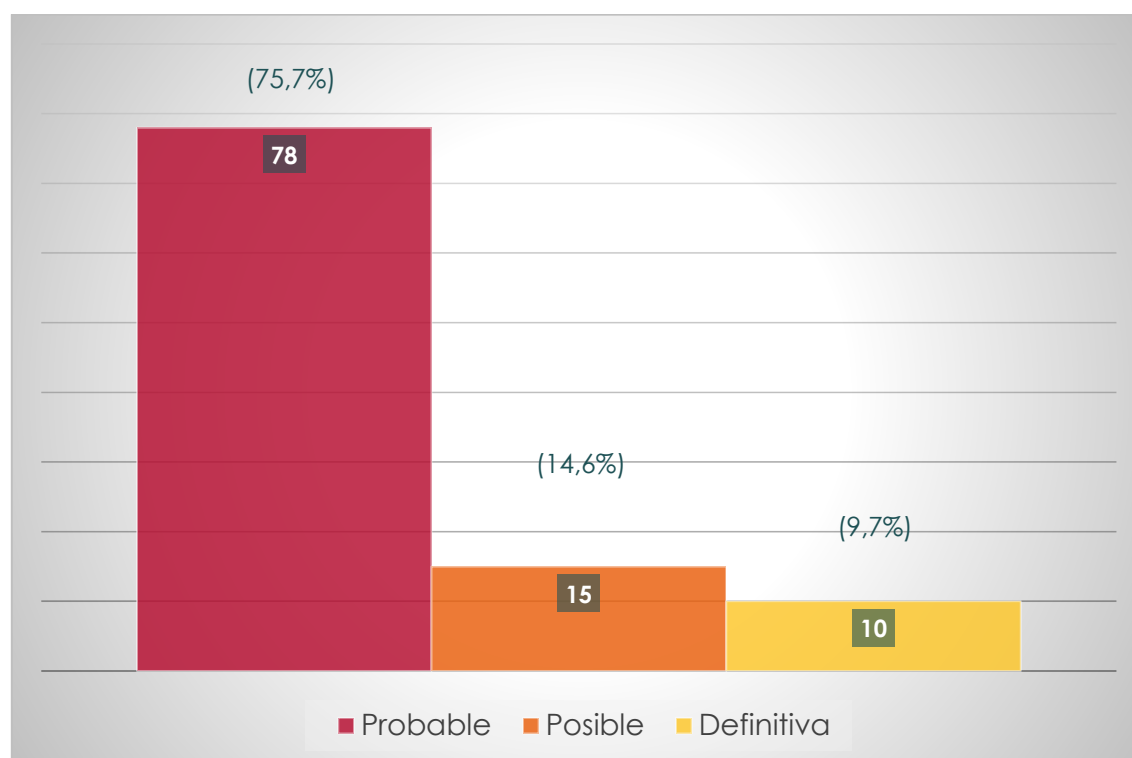
**Figura 23:** Distribución de las RAM de acuerdo con la puntuación obtenida en el algoritmo de Naranjo y cols.

#### 4.1.4.2. Valoración de la causalidad de acuerdo con el algoritmo de Karch & Lasagna modificado:

Las puntuaciones más frecuentemente obtenidas en la evaluación de causalidad de acuerdo con el algoritmo de Karch-Lasagna modificado (Figura 24), se encontraron entre los 6 y los 7 puntos (75,7%; N=78), por lo que la categoría de “Probable” fue la imputada más frecuentemente.

A continuación, un 14,6% (N=15) de las RAM obtuvieron una puntuación situada entre los 4 y los 5 puntos por lo que la categoría que más frecuentemente se asignó, fue la de

“Posible”. Finalmente, en el 9,7% (N=10) de las RAM se consideró que la relación era “Definitiva”.



**Figura 24:** Distribución de las RAM de acuerdo con la puntuación obtenida en el algoritmo de Karch-Lasagna.

#### 4.1.4.3. Evaluación de la evitabilidad de las RAM de acuerdo con los criterios de Hallas et al.

De acuerdo con los criterios de Hallas et al. para valorar la posible evitabilidad de las RAM detectadas, se identificó que la mayor parte de ellas fueron consideradas “No evitables” (90,3%; N=93). Sin embargo, 8 reacciones (7,8%) fueron consideradas “Definitivamente Evitables” y 2 (1,9%) podrían haber sido evitadas con un mayor esfuerzo por parte de los profesionales.

#### 4.2. ANÁLISIS INFERENCIAL: ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE RAM:

Cuando se comparó el número de prescripciones con la presencia o no de RAM, observamos una relación estadísticamente significativa entre ambas variables ( $p < 0,001$ ). De acuerdo con esto, se observó que la media de prescripciones en el grupo de pacientes que habían sufrido al menos una RAM se encontraba 3 puntos por encima

[IC95%: (1,98; 4,02)]. por encima de la de los pacientes que no la había experimentado (Tabla 49).

**Tabla 49:** Comparación de la media de prescripciones activas según la presencia de reacción adversa a medicamentos.

	MEDIA DE PRESCRIPCIONES	DESVIACIÓN TÍPICA	Intervalo de confianza al 95% para la media	
			Inferior	Superior
PACIENTES CON RAM	11,46	3,42	10,73	12,22
PACIENTE SIN RAM	8,46	4,157	7,95	8,99

$p < 0,001$ ;  $[\bar{X}_1 - \bar{X}_2 = 2,99$ ; IC95%: (1,98; 4,02)].

Asimismo, cuando se analizó la relación entre la existencia de prescripciones *off-label* y la aparición de RAM sobre el total de pacientes, se observó que en el 53,8% del total de pacientes que habían experimentado una reacción, existía al menos una prescripción *off-label* activa (Tabla 50). Además, cuando evaluamos el riesgo de padecer RAM en el grupo de pacientes que habían recibido un fármaco *off-label* frente al grupo de pacientes que no, obtuvimos que la posibilidad de presentar una RAM en el primer grupo era 4,7 veces mayor [OR: 4,674; IC95% (2,709-8,064)].

**Tabla 50:** Tabla de contingencia de pacientes que presentaron reacción adversa y prescripción *off-label*.

		Número de pacientes		Total
		SIN RAM	CON RAM	
Prescripción <i>off-label</i>	NO	185 (80,1%)	37 (46,2%)	222 (71,40%)
	SI	46 (19,9%)	43 (53,8%)	89 (28,6%)
Total		231(100%)	80 (100%)	311 (100%)

Chi-cuadrado= 33,304;  $p < 0,001$ ; OR=4,674 [IC95% (2,709-8,064)].

La fuerza de esta asociación todavía se ve más reforzada cuando aumenta el número de prescripciones *off-label* en el paciente. De acuerdo con los resultados que se muestran en la Tabla 51, al aumentar el número de fármacos *off-label*, también aumenta la ocurrencia de RAM.

**Tabla 51:** Tabla de contingencia de aparición de reacciones adversas a medicamentos según el número de prescripciones *off-label*.

		Número de pacientes		Total
		SIN RAM	CON RAM	
Número de fármacos <i>off-label</i>	0	185 (83,3%)	37 (16, 7%)	222 (100%)
	1	39 (54,2%)	33 (45,8%)	72 (100%)
	2	6 (50,0%)	6 (50,0%)	12 (100%)
	3	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5 (100%)

Chi-cuadrado=36,181;  $p < 0,001$ .

Cuando analizamos la relación entre la presencia de prescripciones *off-label* y la aparición de RAM sobre la totalidad de las prescripciones registradas, observamos que el 55,3% (N=57) de las prescripciones que habían ocasionado una RAM eran *off-label* (Tabla 52). Además, tan solo un 1,9% (N=54) de las prescripciones que no habían ocasionado una RAM, se habían empleado en un uso *Off-label*. La relación entre ambas variables fue significativa cuando se realizaron pruebas bivariadas ( $p < 0,001$ ). Además, la fuerza de esta asociación se vio más acuciada cuando se calculó el riesgo padecer una RAM con prescripción *off-label* frente a una prescripción dentro de un uso autorizado [OR: 62,324; IC95% (38,847-99,988)].

**Tabla 52:** Distribución del número de prescripciones según si estuvieron relacionadas con reacciones adversas a medicamentos y prescritas en un uso *off-label*.

		Número de prescripciones		Total
		CON RAM	SIN RAM	
Prescripción <i>off-label</i>	SI	57 (55,3%)	54 (1,9%)	111 (3,9%)
	NO	46 (44,7%)	2716 (98,1%)	2762 (96,1%)
Total		103 (100%)	2770 (100%)	2873 (100%)

Chi-cuadrado=762,13;  $p < 0,001$ ; [OR: 62,324; IC95% (38,847-99,988)]

Dado que muchos de los fármacos empleados no se encontraban autorizados para el grupo de edad en sus fichas técnicas, sus posologías no se encontraban indicadas. De acuerdo con esto, en muchos casos, el ajuste de la dosis se hizo por peso, por lo que nos planteamos que posiblemente el peso fuera un factor de riesgo para el desarrollo de

RAM. Las pruebas bivariadas (T-student) confirmaron que el peso, efectivamente, podía ser considerado un factor de riesgo para el desarrollo de RAM (p-valor=0,035), situando el peso medio de los pacientes que habían presentado RAM, 4,65 Kg [IC95% (0,340-8,968)] por debajo de los que no lo habían presentado (Tabla 53).

**Tabla 53:** Comparación del peso medio de los que presentaron reacción adversa a medicamentos frente a los que no.

	N*	Media de peso (Kg)	Desviación típica	Intervalo de confianza al 95% para la media	
				Inferior	Superior
<b>PACIENTES CON RAM</b>	80	28,61	15,33	25,63	31,94
<b>PACIENTE SIN RAM</b>	231	33,26	20,63	30,59	35,91

p-valor<0,05 (p-valor=0,035); [ $\bar{X}_1 - \bar{X}_2 = 4,654$ ; IC95%: (0,340-8,968)].

Los cambios madurativos y en el desarrollo que tienen lugar en la infancia, nos hicieron sospechar una posible relación entre las variables “RAM” y “edad”. Sin embargo, al comparar ambas variables, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en las pruebas bivariadas (p-valor=0,826).

Al analizar el influjo de la duración de la estancia sobre la existencia de RAM en los pacientes estudiados, se evidenció que no existía relación entre ambas variables. Para ello, se compararon las medias de duración de la estancia entre el grupo de pacientes que había presentado RAM, frente al de pacientes que no lo había presentado mediante el uso de la T-Student. Los resultados obtenidos en el modelo bivariante se muestran en la Tabla 54:

**Tabla 54:** Comparación de la duración de la estancia entre los pacientes que presentaron reacción adversa a medicamentos y los que no la presentaron.

	N*	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza al 95% para la media	
				Inferior	Superior
<b>PACIENTE CON RAM</b>	80	0,39	0,921	0,21	0,60
<b>PACIENTE SIN RAM</b>	231	0,38	1,001	0,26	0,51

p-valor=0,959: [ $\bar{X}_1 - \bar{X}_2 = 0,007$  IC95%: (-0,244-0,257)].

A fin de conocer si existía una mayor agrupación de casos de RAM en una duración determinada de estancia, esta última variable (“duración de la estancia”) fue categorizada y ambas contrastadas por medio de la prueba de chi-cuadrado (Tabla 55):

**Tabla 55:** Agrupación de reacciones adversas a medicamentos en función del número de días de estancia.

		RAM	
		SIN RAM	CON RAM
<b>Duración de la estancia</b>	<b>Menos de un día</b>	180 (77,9%)	59 (73,8%)
	<b>1 día</b>	38 (16,5%)	18 (22,5%)
	<b>2 días</b>	2 (0,9%)	0 (0%)
	<b>3 días</b>	5 (2,2%)	1(1,2%)
	<b>4 días</b>	3 (1,3%)	1(1,2%)
	<b>5 días</b>	1 (0,4%)	0 (0%)
	<b>6 días</b>	1 (0,4%)	1(1,2%)
	<b>7 días</b>	0 (0%)	0 (0%)
	<b>8 días</b>	1 (0,4%)	0 (0%)
<b>Total</b>		231 (100%)	80 (100%)

Chi-cuadrado= 3,603; p-valor=0,824

Pese a no haber sido detectada relación entre las variables “duración de la estancia” y presencia de “RAM”, se decidió realizar un modelo ANOVA de una vía (Tabla 56) para comprobar si la relación se producía cuando el número de RAM aumentaba. Los resultados obtenidos en el modelo evidenciaron que tampoco existía relación de acuerdo con esta premisa.

**Tabla 56:** Comparación de medias de la duración de la estancia según el número de reacciones adversas a medicamentos.

Número de RAM	N*	Media de duración de la estancia	Desviación típica	Intervalo de confianza al 95% para la media	
				Inferior	Superior
0	231	0,38	1,001	0,26	0,51
1	62	0,34	0,723	0,18	0,52
2	13	0,62	1,660	0,00	1,69
3	5	0,40	0,548	0,00	1,00
<b>Total</b>	311	0,38	0,980	0,28	0,49

N\*= Número de pacientes  
Anova; p=0,836.

Cuando se comparó la duración media de la estancia entre los pacientes que presentaban prescripciones *off-label* y aquellos que no, mediante la utilización de la T-student, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas como se muestra en la Tabla 57.

**Tabla 57:** Comparación de la duración media de la estancia entre los pacientes que presentaban prescripciones *off-label* y los que no.

	N*	Media de duración de la estancia	Desviación típica	Intervalo de confianza al 95% para la media	
				Inferior	Superior
<b>PRESCRIPCIÓN <i>off-label</i></b>	89	0,74	1,327	0,49	1,05
<b>SIN PRESCRIPCIÓN <i>off-label</i></b>	222	0,24	0,756	0,15	0,34

P-valor=0,001 [ $\bar{X}_1 - \bar{X}_2 = 0,503$ ; IC95%: (0,267-0,738)].

Al realizar el modelo ANOVA de una vía, la diferencia se vio todavía más reforzada cuando el número de prescripciones *off-label* era mayor a 2 fármacos (Tabla 58).

**Tabla 58:** Comparación de medias de la duración de la estancia según el número de prescripciones *off-label*.

Número de Prescripciones <i>off-label</i>	N*	Media de duración de la estancia	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
0	222	0,24	0,756	0,14	0,34
1	73	0,49	0,930	0,28	0,71
2	12	1,92	1,975	0,66	3,17
3	4	1,75	2,872	-2,82	6,32
<b>Total</b>	311	0,38	0,980	0,27	0,49

N\*= Número de pacientes  
Anova; p<0,001.

Al analizar la posible influencia de la variable independiente “sexo”, categorizada en los valores “hombre” y “mujer”, sobre la variable dependiente “RAM”, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 59).

**Tabla 59:** Tabla de contingencia de aparición de reacciones adversas a medicamentos en función del sexo.

		RAM		Total
		SIN RAM	CON RAM	
Sexo	Hombre	141 (72,7%)	53 (27,3%)	194 (100%)
	Mujer	90 (76,9%)	27 (23,1%)	117 (100%)

Chi-cuadrado=0,688; p-valor=0,425. [OR: 0,798; IC95% (0,468-1,361)]

Se realizó un modelo de regresión logística (Tabla 60) para comparar los resultados obtenidos en las pruebas bivariadas y conocer de forma conjunta qué variables podían ser predictoras de la aparición de RAM. De acuerdo con esto, las variables: número de fármacos, número de prescripciones *off-label*, sexo, edad, peso y duración de la estancia fueron incluidas en el modelo; Encontramos que, las variables “número de fármacos”, “número de prescripciones *off-label*” y “peso” continuaron siendo un factor de riesgo para la aparición de RAM, pero además, las variables “duración de la estancia” y “edad”, que no habían presentado significación en las pruebas bivariadas, introducidas

conjuntamente con otras variables, si parecieron ser predictoras de la aparición de RAM. De todas ellas, el número de prescripciones *off-label* es la que ha resultado tener un mayor peso en el efecto [OR: 2,992; IC95% (1,734-5,163)].

**Tabla 60:** Modelo de regresión Logística con “al menos una reacción adversa” como variable dependiente

Variables	B	Significación	Exp B (Odds-Ratio)	IC 95% para Odds-Ratio	
				Inferior	Superior
Sexo	0,067	0,815	1,070	0,575	1,992
Edad	0,232	0,008	1,261	1,065	1,494
Peso	-0,081	0,001	0,922	0,880	0,966
Número de fármacos prescritos	0,233	0,000	1,263	1,131	1,410
Número de Prescripciones <i>off-label</i>	1,096	0,000	2,992	1,734	5,163
Duración de la estancia	-0,751	0,000	0,472	0,314	0,709
Constante	-2,845	0,000	0,058		

En lo relativo a la causalidad de las RAM y de acuerdo con las diferencias entre los dos algoritmos de decisión empleados, se decidió estudiar la concordancia existente entre los resultados obtenidos en la evaluación realizada por medio de ambos métodos.

La comparativa de las puntuaciones obtenidas en ambos algoritmos se muestra en la Tabla 61:

**Tabla 61:** Tabla de contingencia entre las puntuaciones obtenidas con ambos algoritmos de causalidad.

		Puntuación obtenida con karch- lasagna modificado.			Total
		Posible	Probable	Definitiva	
Puntuación obtenida con Naranjo y Col	Posible	9	2	0	11
	Probable	6	76	2	84
	Cierta	0	0	8	8
Total		15	78	10	103

Así, se obtuvo un valor para el estadístico Kappa de Cohen igual a 0,73 ( $\kappa = 0,73$ ). Este valor de kappa, de acuerdo con los criterios de Landis y Koch<sup>99</sup>, reveló una muy alta concordancia entre ambas mediciones, otorgándole la categoría de “Considerable” (*Substantial*).



## **5. DISCUSIÓN**



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Incidencia de RAM

La proporción de pacientes con RAM identificada en nuestro estudio (25,7%; N=80) fue relevante ya que supuso la cuarta parte del total de pacientes estudiados. Además, parte de las publicaciones<sup>100,101</sup> consultadas, proponen cifras semejantes a la hallada por nosotros.

Si bien es cierto que tras realizar una revisión exhaustiva de la bibliografía, no fue posible recuperar ningún estudio que analizase las RAM en el contexto perioperatorio en su conjunto (preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio) en la misma población que la incluida en nuestro estudio (ámbito quirúrgico pediátrico), una investigación publicada en 2020 por Dittrich et al<sup>100</sup>, llevada a cabo en pacientes pediátricos hospitalizados, fue capaz de detectar una proporción de pacientes con RAM del 26%. Sin embargo, aunque la proporción de pacientes con RAM identificada en esta publicación sea muy similar a la nuestra, la metodología empleada por los autores del estudio no. Estos, recabaron la información de manera retrospectiva y por tanto, cabría la posibilidad de que la cifra hubiera sido infraestimada.

Por otra parte, el estudio publicado en 2015 por Rivas et al<sup>101</sup>, desarrollado en la unidad neonatal ubicada en nuestro hospital, señaló que el 17% de los neonatos estudiados habían presentado al menos una reacción. Además, señalaron que la cifra de incidencia aumentaba al 27,1% cuando los pacientes se encontraban hospitalizados en la UCI neonatal. Este último dato coincide significativamente con el nuestro y la razón de tal coincidencia podría ser el tipo de fármacos empleados. Normalmente, en las unidades de cuidados intensivos se emplean fármacos “potencialmente susceptibles” de inferir complicaciones como son los anestésicos. Sin embargo, habría que analizar porqué se halló una cifra tan parecida dadas las diferencias entre las poblaciones estudiadas. Estos autores incluyeron población neonatal, en la que se dan unas características fisiológicas aún más predisponentes para la aparición de RAM y nuestro estudio no incluyó ningún paciente menor de 1 año.

La búsqueda de bibliografía no solo arrojó publicaciones con resultados coincidentes a los nuestros; otros estudios mostraron cifras marcadamente superiores. Una investigación publicada en 2013 por Rodríguez-Terrones et al<sup>91</sup>, en la que se analizaba la frecuencia y características de las RAM en el seno del acto anestésico y que además,

se diseñó con una metodología similar a la empleada por nosotros, detectó una incidencia de RAM del 45,5%. La diferencia, sin embargo, entre la cifra hallada por estos autores y la nuestra, podría radicar en el hecho de que su estudio solo incluyó un 3,1% de pacientes entre 1-20 años y al hecho de que la mayor parte de las RAM que hallaron (60,7%) fueron identificadas en el grupo etario mayor de 50 años. Por otra parte, pese a que su estudio no fue conducido en población pediátrica exclusivamente, su estimación fue muy similar a la proporcionada por Aagard et al<sup>59</sup> en una revisión sistemática publicada en 2010 en el *British Journal of Clinical Pharmacology*.

Esta publicación, en la que se analizó la frecuencia y características de las RAM en una población situada en la misma franja de edad que la incluida en nuestro estudio (1-16 años), va a coincidir con los autores anteriores identificando una incidencia promedio de RAM del 42% en las publicaciones que analizaron.

En otro orden de ideas, cuando comparamos la distribución de pacientes en función del número de RAM, todos estos estudios coincidieron con el nuestro en que la mayor parte de los pacientes experimentaron una única RAM. Sin embargo, nosotros no fuimos capaces de identificar la aparición de más de tres reacciones en un mismo paciente, frente a las 7-8 máximas de otros estudios<sup>100,101</sup>. Probablemente esto se debiese al poco tiempo de seguimiento ya que el 76,8% (N=239) de los pacientes incluidos permaneció hospitalizado menos de un día.

Además, la media de duración de la estancia de nuestros pacientes también podría explicar en parte la diferencia detectada en la tasa de incidencia que proponen los estudios anteriores<sup>59,91,101</sup>. Un mayor tiempo de hospitalización, en el que el periodo de observación del paciente es mayor, normalmente se relaciona con una mayor facilidad para identificar RAM. Así, en el estudio conducido por Rivas et al. se hace referencia a que la duración media de los tratamientos con múltiples dosis se situó en los 8,1 días, lo que hace sospechar, que un porcentaje significativo de pacientes fueron seguidos durante más de una semana.

Probablemente el estudio más grande que fuimos capaces de recuperar en la bibliografía, que analizase la incidencia, características y factores de riesgo relacionados con el desarrollo de RAM en pediatría fue el conducido por Thiesen et al<sup>60</sup>. En esta cohorte prospectiva, en la que fueron incluidos un total de 5118 pacientes pediátricos admitidos

en un hospital pediátrico de Liverpool, se adujo una incidencia (17,7%) muy por debajo de las reportadas, tanto en los estudios anteriores, como en el nuestro. El hecho de que estos autores, consideraran la definición de RAM propuesta por Edwards y Aronson<sup>102</sup>, en vez de la proporcionada por la OMS<sup>6</sup>, podría justificar la diferencia en la estimación. En todo caso, la sistemática del estudio y el seguimiento de los pacientes fue claramente diferente al nuestro.

## **5.2. Tipología de las RAM identificadas**

La corta duración de la estancia de los pacientes hizo que fuera más adecuado clasificar las RAM según los ítems de Rawlins y Thompson<sup>43</sup> que con la clasificación propuesta por Edwards y Aronson<sup>46</sup>. El hecho de que la mayor parte de los pacientes incluidos fueran dados de alta el mismo día del ingreso, nos impidió, por ejemplo, detectar reacciones tardías (“Delayed”) o aquellas que se producen como resultado del uso continuado del fármaco (“Chronicle”). De acuerdo con esto, nuestro estudio identificó un 84,5% de reacciones tipo A (“Augmented” o dosis-dependientes) y un 15,5% de RAM tipo B (“Bizarre” o dosis-independientes).

Estos resultados, parecen encontrarse en la media de los hallazgos realizados por otros estudios. Los resultados obtenidos en el estudio realizado por Rodríguez-Terrones et al.<sup>91</sup> en el que se evaluaron pacientes tanto pediátricos como adultos, sometidos a cirugía programada, fueron prácticamente idénticos a los nuestros; estos autores identificaron un 84,1% de reacciones Tipo A y un 15,9% de RAM tipo B.

Por otro lado, al cotejar las principales RAM identificadas, observamos que el estudio realizado por Rodríguez-Terrones et Al<sup>91</sup>, coincidió en identificar como principales RAM las cardiovasculares, encabezadas por la hipotensión. Resultados muy similares a los nuestros: La hipotensión fue observada en 35 pacientes de los 311 seguidos en nuestro estudio y en 40 de los 319 seguidos por estos autores.

Sin embargo, cuando analizamos cuáles fueron las principales RAM identificadas por los otros autores discutidos, encontramos que existía una dicotomía en los resultados obtenidos:

Por un lado, los estudios realizados por Dittrich<sup>100</sup>, Farrokhi<sup>103</sup>, Feitosa<sup>102</sup> y Thiesen et al<sup>60</sup>., identificaron las alteraciones gastrointestinales (náuseas y vómitos) como el tipo

de RAM más frecuente. Este resultado se asemeja mucho al nuestro que, aunque no situase las alteraciones gastrointestinales en primer lugar, sí que halló una frecuencia elevada de este tipo de eventos. Así, en nuestra investigación, la náusea y el vómito, de forma conjunta, representaron el segundo tipo de RAM más frecuente, representando el 27,2% del total de reacciones identificadas.

Por otro, el estudio observacional liderado por Priyadharsini<sup>59</sup> y las revisiones sistemáticas realizadas por Aagard<sup>59</sup>, y Obebi<sup>59</sup> identificaron las RAM dermatológicas, y más concretamente el rash y la urticaria, como las más frecuentes. Nuestro estudio, en cambio, no fue capaz de identificar ninguna reacción infusional que cursara con manifestaciones dermatológicas como el rash y la urticaria, probablemente como consecuencia del abandono de la observación del paciente en el momento de su entrada en el quirófano.

Durante este periodo, toda la información del proceso se obtuvo a partir de entrevistas con los profesionales y de los registros clínicos, por lo que podría haberse producido infranotificación de reacciones.

Dentro del total de RAM que identificamos, la elevada tasa de delirio postoperatorio también merece ser discutida. Es curioso que no se disponga de la frecuencia de aparición de este evento en ninguna de las FT de los fármacos estudiados, cuando un gran volumen de publicaciones en la bibliografía y las sociedades científicas de pediatría han descrito el evento en repetidas ocasiones.

Las publicaciones que versan sobre la magnitud del problema, indican que la incidencia de delirio postoperatorio en pediatría podría ubicarse entre el 2 y el 80% dependiendo de los tipos de agentes anestésicos empleados<sup>60,104</sup>. La Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos, estima una cifra muy similar, situando la frecuencia de aparición del evento entre el 25 y el 65% de los niños sedoanalgesiados ingresados en UCIs<sup>105</sup>.

El estudio conducido por Ramírez et al<sup>106</sup>, para establecer la prevalencia y factores de riesgo asociados a la aparición de Delirium en niños de entre 5 y 14 años ingresados en una unidad de cuidados intensivos, evidenció una cifra de incidencia muy próxima a la nuestra. Estos autores, detectaron un 18,6% de casos de delirio, cercano al 15,5% detectado por nosotros. Por otro lado, la mayor parte de las publicaciones encontradas<sup>107-110</sup>, también coinciden con nuestros resultados al situar los hidrocarburos

halogenados como los principales responsables de este tipo de RAM. De hecho, el 100% de los casos de delirio detectado por nosotros, fueron atribuidos en la evaluación de causalidad a la administración de Sevoflurano.

### **5.3. Gravedad de las RAM**

De acuerdo con la gravedad de las reacciones, la mayor parte de los estudios consultados, detectan un porcentaje de reacciones graves superior al 10%.

Dittrich<sup>93</sup> y Feitosa<sup>102</sup>, hallan una frecuencia bastante similar entre sí, identificando un 12% y un 13,3% respectivamente. Sin embargo, estos autores discrepan significativamente en el porcentaje de reacciones adversas moderadas. El primer estudio halla, tan solo, un 3% de reacciones moderadas, frente al 76,6% de Feitosa et al. Por otro lado, la revisión sistemática realizada por Aagaard<sup>102</sup>, no clasificó las RAM en tres categorías (leve, moderado y grave) como estos autores, sino que dividirá la gravedad de las mismas en: Graves y No graves. De acuerdo con este criterio, establece un porcentaje de RAM graves (26%) que multiplica por 6 veces el identificado por nosotros.

Algunas investigaciones desarrolladas previamente en nuestro centro como la conducida por Vargas et al<sup>93</sup>. en una unidad de cuidados intensivos de pacientes quirúrgicos o el estudio realizado por Rivas et al<sup>8</sup>, en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, identificaron cifras similares a las anteriores<sup>100,102</sup>. Estos autores, hallaron que el porcentaje de reacciones graves se encontraba en el 12,8% y en el 17% respectivamente. Ambos estudios, superaron en más de tres veces la cifra hallada por nosotros, no solo cuando lo evaluamos de acuerdo con los criterios de Venulet, sino también cuando realizamos la evaluación de acuerdo con los criterios del SEFV.

El motivo por el que nuestro estudio no fue capaz de hallar un porcentaje superior al 3,9% probablemente radique en la pérdida de observación del paciente durante el acto quirúrgico. Previsiblemente, nuestra cifra estaría infraestimada al no haber podido presenciar muchas de las reacciones que tuvieran lugar dentro del quirófano. Nuestra evaluación durante este periodo tuvo que basarse en la información reportada por los profesionales que asistieron al paciente y los registros clínicos, en los que podría no haberse dejado constancia de estos eventos por miedo a las posibles repercusiones, si

por ejemplo el producto hubiera sido empleado en un uso off-label o si hubiera sido empleado obviando complicaciones previas con el medicamento del historial clínico del paciente. En todo caso, un 4% de RAM graves es una cifra no despreciable que probablemente tenga un impacto sanitario y económico importante.

#### **5.4. Causalidad de las RAM**

La evaluación de causalidad de las RAM en nuestro proyecto probablemente fue una de las tareas más complejas. El diseño de los algoritmos que nos planteamos emplear para evaluarla no se adecúa a las características del contexto anestésico, en el que la administración de múltiples fármacos se realiza de forma concomitante y, además, la mayor parte de los fármacos se administran una única vez.

Prácticamente ningún estudio de los que analizamos estudió la causalidad de las reacciones por medio del algoritmo de Karch-Lasagna, a excepción del realizado por Rivas et al<sup>101</sup>. Los resultados obtenidos por estos autores distaron significativamente de los detectados por nosotros ya que fueron capaces de clasificar algunas de las RAM como “Condicionales”. Por otra parte, cuando nosotros aplicamos este algoritmo, todas las RAM que identificamos se clasificaron como “Probables”, “Posibles” y “Definitivas”. Las diferencias probablemente se puedan ver justificadas porque estos autores siguieron a los pacientes durante más tiempo y, por tanto, en muchas ocasiones pudieron valorar adecuadamente aspectos que para nosotros fue imposible, como es el efecto de la retirada del fármaco.

Son curiosos los hallazgos del estudio de Rodríguez-Terrones et al.<sup>91</sup> en el que se identifica, por medio del algoritmo de Naranjo y cols., un 34,5% de RAM catalogadas como “dudosas” si consideramos la estructura y baremación del algoritmo.

Para que una sospecha de RAM pueda estar relacionada con un medicamento, primero debería existir una “secuencia temporal” lógica, es decir, que la reacción hubiera aparecido tras la administración del fármaco. Entendemos que, al analizar las reacciones acontecidas en el seno del acto anestésico, todas las RAM identificadas se produjeron tras la administración del tratamiento.

De acuerdo con el algoritmo de Naranjo y cols. todas las reacciones que cumplen esta premisa (secuencia temporal lógica) parten de al menos 2 puntos en la evaluación de

causalidad. Esta puntuación, puede disminuir hasta alcanzar 0 puntos, si se dan al menos 2 de las siguientes circunstancias:

- El fármaco vuelve a ser administrado y la reacción no aparece (-1)
- Se administra un placebo y la reacción vuelve a aparecer (-1)
- Existen causas alternativas al fármaco que habrían ocasionado la reacción (-1).

Podría haberse asumido, por las circunstancias que rodean la cirugía, que en todas las ocasiones se hubiera considerado la existencia de causas alternativas al medicamento, pero que se hubiera dado esta premisa conjuntamente con cualquiera de los otros dos factores resulta poco plausible.

Por un lado, la posibilidad de que se haya administrado en el quirófano un placebo es remota; por otro, si se hubiera presenciado una RAM con la administración de uno de los fármacos y, pese a ello, se hubiera vuelto a administrar el producto, nos encontraríamos ante un importante dilema ético.

Debemos destacar, también, el alto valor obtenido en la evaluación de concordancia entre ambos algoritmos de decisión. Aunque no se identificó ningún estudio que realizase esta comparativa entre los mismos algoritmos estudiados por nosotros (Naranjo y cols. vs Karch-Lasagna), otros estudios que evalúan la concordancia<sup>111-113</sup> entre algoritmos de decisión no fueron capaces de obtener un valor tan alto.

### **5.5. Fármacos implicados en el desarrollo de RAM**

Referente a los fármacos implicados en el desarrollo de RAM, Rodríguez-Terrones et al<sup>91</sup> imputaron la reacción siempre a un único fármaco y no a la interacción de varios productos. Para ellos, Fentanilo, de forma independiente, fue el agente que más reacciones ocasionó (32,4%) mientras que, en nuestro estudio, las interacciones farmacológicas adquirieron mayor relevancia en el desarrollo de RAM. Así, la combinación de Fentanilo y Sevoflurano, fue la que causó RAM con mayor frecuencia, suponiendo el 31,1% del total. Por otra parte, cuando la reacción fue imputada a un único fármaco, los anestésicos opioides como Fentanilo no encabezaron el primer puesto en los fármacos responsables, sino que este fue ocupado por los hidrocarburos halogenados y más concretamente, por Sevoflurano.

Es curioso también, el hecho de no haber sido capaces de detectar ninguna RAM como consecuencia del uso de antibióticos, cuando la bibliografía señala este grupo terapéutico como el principal causante de RAM en niños<sup>54,59,100,101,114,115</sup>. No obstante, esto podría deberse a que este tipo de RAM suelen aparecer tras la repetición de dosis y no en pautas de administración única como la recogida en nuestro estudio.

De hecho, coincidiendo con nuestros hallazgos, el único estudio<sup>91</sup> que identificamos que exploraba las RAM durante el acto anestésico y que incluía una pequeña proporción de pacientes pediátricos, tampoco fue capaz de identificar ninguna RAM como consecuencia del uso de antibióticos.

### **5.6. Uso de Medicamentos off-label**

La información publicada hasta el momento<sup>66-68,116,117</sup>, sitúa el porcentaje de utilización de fármacos *off-label* en pediatría entre el 12% -73% con variaciones entre los estudios en función del ámbito en el que se realizan y la definición aportada por los autores del concepto “*off-label*”. Por otra parte, la mayoría de los autores coinciden en señalar al subgrupo neonatal como aquel en el que la prevalencia de uso de fármacos en una indicación *off-label* es mayor<sup>67,117</sup>. Sin embargo, todas estas publicaciones no evalúan la frecuencia de uso estratificando por las distintas subpoblaciones (neonatos, niños, adolescentes...), algo que complica la comparación con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el que solo incluimos pacientes pediátricos mayores de un año.

Un ejemplo es el estudio realizado por Blanco-Reina et al<sup>116</sup>, en el que se analizó el uso de medicamentos *off-label* en población pediátrica de atención primaria. Estos autores incluyeron niños entre 0 y 14 años, detectando que el 27,4% de las prescripciones activas en los menores eran *off-label*, no pudiendo conocerse si el porcentaje de OL era mayor en el grupo de 0 a 1 años o si era igual en la totalidad de la población. En nuestro estudio el porcentaje de prescripciones *off-label* fue significativamente menor al de estos autores, representando tan solo el 3,9% (N=111) del total de prescripciones. No obstante, el porcentaje de pacientes que recibieron un fármaco en un uso no autorizado se encontró en el 28,6% (N=89)

### 5.7. Factores de Riesgo para la aparición de RAM

A la hora de analizar qué variables podrían ser potencialmente influyentes en el desarrollo de RAM o, en otras palabras, cuáles podrían ser los factores de riesgo, tuvimos en cuenta fundamentalmente 6 posibles factores: El sexo del paciente, la edad de este, el peso, el número de fármacos prescritos, el número de prescripciones *off-label* que había recibido y la duración de la estancia hospitalaria.

Si bien la mayor parte de las publicaciones que analizan las características de las RAM en población adulta, han coincidido en situar el sexo femenino como un factor predisponente para el desarrollo de RAM<sup>118-120</sup>, de acuerdo con las diferencias existentes entre hombres y mujeres, por ejemplo, en la actividad enzimática del citocromo CYP450 o por la descompensación en la dosis génica entre los cromosomas X e Y, este factor parece no estar tan claro cuando se analiza la población pediátrica.

Thiesen et al<sup>60</sup> que evalúan la incidencia de RAM y los factores de riesgo para el desarrollo de las mismas, en una cohorte prospectiva de más de 5000 pacientes pediátricos, no consigue encontrar diferencias entre ambos sexos. Asimismo, el estudio conducido por Rashed et al<sup>121</sup> en una cohorte multicéntrica internacional, en la que se incluyeron algo más de 1200 pacientes, tampoco fue capaz de detectar tales diferencias. Los factores hormonales, psicológicos y el peso, que habitualmente se han relacionado con estas diferencias no están suficientemente desarrollados en este periodo vital, lo que justificaría que ambos grupos de autores no fuesen capaces de detectarlas.

En consonancia con estas investigaciones, cuando nuestro estudio evaluó la posible influencia del sexo sobre el desarrollo de RAM, no fue capaz de encontrar diferencias entre hombres y mujeres ni en las pruebas bivariadas, ni en el modelo de regresión logística en el que ajustamos por otras variables potencialmente confusoras.

A diferencia del sexo, todas las demás variables presentaron significación en el modelo. Entre ellas, las que presentaron un mayor peso en el efecto, en orden descendente, fueron el número de prescripciones *off-label*, el número de prescripciones en general y la edad del paciente.

Esta última variable (edad), no presentó significación cuando fue contrastada por medio de pruebas bivariadas sin embargo, al introducirse en el modelo de regresión, este indicó que por cada año que se aumentaba de edad, el riesgo de padecer una RAM se

aumentaba en 1,3 veces [OR:1,261; IC95% (1,065-1,494)]. Este dato, resultó sorprendente ya que la bibliografía normalmente ha señalado un mayor riesgo de padecer RAM en las edades más tempranas<sup>101,122</sup> como resultado de la inmadurez de muchos procesos fisiológicos. Una de las posibles explicaciones que podría respaldar este hallazgo en nuestro estudio, es el hecho de incluir población mayor de un año, donde las herramientas de comunicación están más desarrolladas y por tanto, la manifestación de sensaciones signo de RAM podría ser más frecuente.

El estudio conducido por Thiesen et al<sup>60</sup> coincidió con nuestros resultados. No obstante, estos autores aportaron una explicación que no se ajustaría a las características de nuestra muestra y, en consecuencia, resulta complejo explicar el porqué de nuestro hallazgo.

Coincidiendo con la bibliografía<sup>60,123-125</sup> que, habitualmente señala la polimedicación como uno de los factores de riesgo más asociado con el desarrollo de RAM, el número de prescripciones activas fue considerado un factor predisponente para la aparición de RAM en nuestro estudio [OR: 1,263; IC95% (1,131-1,410)]. Este resultado fue muy similar al detectado por otros autores que evaluaron la influencia de esta variable en el desarrollo de RAM en población pediátrica<sup>60</sup>.

Por otra parte, en consonancia con la mayoría de publicaciones<sup>66,126-130</sup> que analizaron la influencia de las prescripciones *off-label* sobre el desarrollo de RAM, nuestro estudio también identificó esta variable como un posible factor susceptible de ocasionar RAM. Las pruebas bivariadas permitieron, incluso, identificar una mayor fuerza en la asociación entre ambas variables conforme el número de prescripciones *off-label* aumentaba. Además, esta variable fue la que presentó mayor peso en el efecto, aumentando tres veces [OR: 2,992; IC95% (1,734-5,163) el riesgo de presentar una RAM conforme aumentó el número de prescripciones *off-label*. De hecho, cuando el cálculo del riesgo se realizó sobre la base del total de prescripciones que habían ocasionado RAM y no sobre el total de pacientes que las había presentado, este aumentó de manera significativa [OR: 62,324; IC95% (38,847-99,988)]. Sobre este aspecto, probablemente tenga impacto el hecho de que los medicamentos utilizados *off-label* dentro de nuestro estudio, son medicamentos con un efecto farmacológico más intenso y que además se utilizan en dosis relativamente altas para este tipo de pacientes.

La duración de la estancia pareció no presentar relación con el desarrollo de RAM cuando el contraste entre ambas variables se realizó por medio de pruebas bivariadas, sin embargo, cuando esta variable fue incluida en el modelo de regresión logística, resultó significativa aunque con poco peso en el efecto. Probablemente, el potencial efecto de la duración de la estancia se haya desplazado a otras variables al existir colinealidad con el “número total de prescripciones” y el “número de prescripciones *off-label*”. Aun así, resulta curioso comentar este resultado [OR: 0,472; IC95% (0,314-0,709)] ya que cabría esperar que una mayor duración de la estancia se relacionase con un mayor número de RAM, bien porque el tiempo de observación sea mayor, bien porque probablemente el paciente haya recibido más medicamentos. Sin embargo, el elevado número de pacientes en nuestra muestra cuya hospitalización no excedió el día 76,8% (N=239), podría justificar que el riesgo de RAM se relacione con duraciones de estancia más cortas. Otro elemento que previsiblemente también podría explicar este resultado, es que los medicamentos que presentaban mayor riesgo de inferir RAM (como son los anestésicos) se administraban en el primer día de ingreso (durante el periodo operatorio y perioperatorio).

### **5.1. Impacto sanitario e implicaciones éticas:**

Cuando se realizó la evaluación de la potencial evitabilidad de las RAM identificadas por medio del método de Hallas et al<sup>97</sup>, detectamos que el 7,8% (N=8) de las RAM alcanzaban la categoría de “Definitivamente evitables”.

La asignación de esta categoría en el método propuesto por estos autores implica, o bien que la prescripción del producto sea incompatible con el conocimiento de la práctica médica, o bien que sean conocidas las circunstancias del paciente (pe: eventos adversos previos con el medicamento) y que aún así el fármaco haya sido prescrito y administrado.

En todos los casos detectados por nosotros, la prescripción no había sido realizada erróneamente, sino que los profesionales tenían constancia de que la RAM había sucedido en el pasado como consecuencia de la administración del mismo medicamento.

La decisión de administrar fármaco a un paciente en el que sabemos que se puede producir una RAM es ética y moralmente cuestionable. Con la intención de tratar de analizar las causas que motivaron tal decisión, se interrogó a los profesionales

implicados, quienes clarificaron que bajo su consideración el balance beneficio-riesgo de la administración del fármaco continuaba siendo positiva. Esto se debe a que en el entorno quirúrgico pediátrico, existen circunstancias en las que aparecen dificultades (pe: aumento de la ansiedad prequirúrgica en el paciente por la canalización de vía venosa estando despierto), que pueden tener unas consecuencias peores para el niño que una RAM transitoria de poca gravedad.

En resumen, aunque en algunas ocasiones la decisión de utilizar un determinado producto no es adecuada, y efectivamente, evitarlo habría prevenido la aparición de la RAM, clínicamente existen otros motivos que avalan la toma de este tipo de decisiones.

## **5.2. Limitaciones:**

Las principales limitaciones que encontramos con la realización del estudio fueron, por un lado, la falta de una herramienta específica para evaluar la causalidad de las RAM en anestesia. Dado el contexto del acto anestésico en el que muchos fármacos son administrados de forma concomitante y en el que, la mayor parte de los productos presentan los mismos mecanismos de acción, la evaluación de la imputabilidad de la RAM se torna una tarea compleja. Por tanto, haber dispuesto de un algoritmo que facilitase esa discriminación entre medicamentos, hubiera ayudado a afinar más los resultados sobre los principales fármacos implicados.

El hecho de no poder entrar en las salas de quirófano para realizar la observación directa de los pacientes también se planteó como una limitación importante. Esto impidió que pudiéramos monitorizar de forma intensiva a los niños durante la cirugía y que tuviéramos que basar nuestras evaluaciones en la información obtenida a partir de entrevistas y de registros clínicos, habiendo podido ocasionar una infraestimación de la incidencia de RAM y una limitada caracterización de aspectos como su gravedad.

La corta duración de la mayoría de estancias y por tanto, del tiempo de seguimiento de los pacientes, probablemente haya influido en la capacidad para identificar RAM. En el caso de fármacos como los antibióticos, normalmente los eventos no aparecen en la primera administración sino que tienen lugar en dosis sucesivas. Dado el pequeño tiempo de observación, estas administraciones no han podido ser monitorizadas y no hemos sido capaces de identificar ningún evento pese que la bibliografía<sup>102,131</sup> señale una elevada incidencia de RAM asociada al uso de estos fármacos.

Relativo al reclutamiento de la muestra incluida, la principal limitación que nos encontramos fue la pandemia ocasionada por la COVID-19. Durante este periodo las cirugías programadas fueron suspendidas y el reclutamiento tuvo que frenarse. Sin embargo, no detectamos que este periodo intermedio pudiera tener consecuencias sobre los resultados ya que no se produjeron cambios ni en las características de las intervenciones (número de cirugías por día, cambios en el personal clínico, etc) ni en las características de los pacientes.



## **6. CONCLUSIONES**



## 6. Conclusiones:

1. Las RAM tienen una alta incidencia en los niños que son sometidos a una intervención quirúrgica ya que, una cuarta parte (25,7%; N=80) de los pacientes incluidos presentaron al menos una a lo largo del episodio de hospitalización.
2. El número de prescripciones off-label se relacionó significativamente con el desarrollo de RAM (OR:2,992). Asimismo, otros factores que también mostraron influir en él fueron el número de prescripciones activas (OR:1,263) y la edad del paciente (OR: 1,261).
3. Durante el periodo operatorio los grupos terapéuticos más frecuentemente utilizados fueron los hidrocarburos halogenados y los anestésicos opioides. Estos estuvieron representados cada uno, respectivamente, por Sevoflurano, cuya administración se realizó en el 91% (N=283) del total de pacientes y Fentanilo, que fue administrado al 75,2% (N=234).  
Durante el periodo perioperatorio (tiempo hospitalización en la unidad), los fármacos más utilizados fueron los analgésicos, representados fundamentalmente por Paracetamol (83,3%; N=259) y Metamizol magnésico (81,7%; N=254).
4. Hidrocarburos halogenados y anestésicos opioides, respectivamente, fueron los dos grupos terapéuticos más relacionados con el desarrollo de RAM.
5. Pese a que se detectara al menos un fármaco en un uso *off-label* en el 28,6% (N=89) del total de pacientes estudiados, el porcentaje de utilización de estos fue pequeño, ya que solamente el 3,9% del total de prescripciones se realizaron para un uso fuera de ficha técnica (*off-label*).
6. La incidencia de pacientes que presentaron una RAM como consecuencia de la utilización *off-label* de un fármaco superó el 10% de la totalidad de la muestra (13,8%; N=43). Asimismo, aunque la proporción de prescripciones *off-label* que ocasionaron RAM, sobre la totalidad de prescripciones identificadas, fue bajo (2%; N=57), se identificó que el riesgo de padecer una RAM utilizando un fármaco en un uso off-label frente a no utilizarlo fue 62,3 veces mayor.
7. Prácticamente la décima parte de las RAM identificadas podrían haber sido evitadas con un mayor esfuerzo por parte de los profesionales. De hecho, dado que la mayoría de ellas fueron consideradas “Definitivamente Evitables”, se evidencia una mala praxis por parte de los mismos.

8. En la mayoría de las ocasiones, la causalidad o imputabilidad de la RAM al medicamento sospechoso de haberla ocasionado, adquirió la categoría de “Probable” cuando fue evaluada por medio de dos algoritmos de decisión diferentes.
9. El grado de concordancia entre ambos algoritmos de decisión fue elevado, lo que evidencia que ambos algoritmos trataron idénticamente los casos. Sin embargo, pese a ello, es necesario que se desarrolle un algoritmo que permita evaluar la causalidad de las RAM en el contexto de la anestesia, en el que se produce la administración concomitante de múltiples fármacos.
10. Aunque la proporción de RAM graves no fue particularmente alta (4% del total de RAM identificadas adquirieron este nivel, cuando fue evaluadas en base a dos criterios diferentes), es una cifra que probablemente tenga un impacto sanitario y económico importante.
11. La mayor parte de las RAM fueron identificadas por el personal de Enfermería, el cual fue capaz de identificar el 62,1% del total reacciones.

## **7.BIBLIOGRAFÍA**



## 7. BIBLIOGRAFÍA:

1. WHO. Safety of medicines : a guide to detecting and reporting adverse drug reactions : why health professionals need to take action. [Internet]. Ginebra; 2002. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67378>
2. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. Med Clin (Barc) [Internet]. 2020;154(5):178-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta- analysis of prospective studies. J Am Med Assoc [Internet]. 15 de abril de 1998 [citado 20 de enero de 2020];279(15):1200-5. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/187436>
4. Esteban Jiménez Ó, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez FJ, Montesa Lou C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. Rev Esp Salud Publica [Internet]. 2017 [citado 20 de enero de 2020];91:1-18. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v91/1135-5727-resp-91-e201712050.pdf>
5. Carvajal García-Pando A. Farmacoepidemiología. 1.<sup>a</sup> ed. Valladolid: Ediciones Universidad de Valladolid; 1993. 162 p.
6. OMS Indicadores de Farmacovigilancia: Un manual práctico para la evaluación de los sistemas de Farmacovigilancia [WHO pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems] [Internet]. Ginebra; 2019 [citado 10 de abril de 2022]. Disponible en: <http://apps.who.int/>
7. Villegas JB, Pais MS. Importancia de la farmacovigilancia en la práctica del médico de familia. Semer Med Gen / Fam [Internet]. 2006;32(7):334-8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1138-3593\(06\)73285-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1138-3593(06)73285-3)
8. Rivas Paterna AB, Vargas Castrillón E, Arruza Gómez L. Reacciones adversas a medicamentos en neonatología [Internet]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2014 [citado 10 de abril de 2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/29018/1/T35879.pdf>

9. González Martín C. Del veneno al nanotóxico ¿Dosis Sola facit venenum? En Madrid: CEU Ediciones; 2017 [citado 4 de abril de 2022]. p. 47. Disponible en: [https://repositorioinstitucional.ceu.es/bitstream/10637/8783/1/LMagistral\\_CEU\\_SanPablo\\_CGonzalezMartin\\_2017.pdf](https://repositorioinstitucional.ceu.es/bitstream/10637/8783/1/LMagistral_CEU_SanPablo_CGonzalezMartin_2017.pdf)
10. Homero. Canto IV - Odisea. En: Odisea. Madrid: Espasa-Calpe; p. 228.
11. Castrillón EV. Monitorización Intensiva de Reacciones Adversas a Medicamentos en Pacientes Hospitalizados. Universidad Complutense de Madrid; 1990.
12. Laredo Velasco LM. Estudio de Utilización y Detección de Reacciones Adversas por Fármacos Cardiovasculares en el Medio Hospitalario [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 1994. Disponible en: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/19911996/D/0/AD0038701.pdf>
13. Kotsias BA. Sócrates y la cicuta. Med (Buenos Aires). 1999;59:211.
14. Platón. Diálogos III: Fedón, Banquete y Fedro. Gredos; 1988.
15. González-Martín C. La toxicología post-Paracelso: ¿dosis sola facit venenum? Apunt Cienc. 2017;7(3).
16. Monlau PF. Diccionario etimológico de la lengua castellana (ensayo): Precedido de unos rudimentos de etimología. [Internet]. Rivadeneyra M, editor. Imprenta y Estereotipia de M. Rivadeneyra; 1856 [citado 5 de abril de 2022]. 195-196 p. Disponible en: [https://books.google.es/books?id=itFoAAAaCAAJ&pg=PA196&lpg=PA196&dq=prohibición+antimonio+facultad+medicina+paris&source=bl&ots=j6OkHUtUtuLR&sig=ACfU3U3Ka73-hRk4njbth\\_IefByzDKvHDg&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjIscX80Pz2AhXhyYUKHcmoARgQ6AF6BAgLEAM#v=onepage&q=prohi](https://books.google.es/books?id=itFoAAAaCAAJ&pg=PA196&lpg=PA196&dq=prohibición+antimonio+facultad+medicina+paris&source=bl&ots=j6OkHUtUtuLR&sig=ACfU3U3Ka73-hRk4njbth_IefByzDKvHDg&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjIscX80Pz2AhXhyYUKHcmoARgQ6AF6BAgLEAM#v=onepage&q=prohi)
17. Roca AJ. Historia de los Medicamentos [Internet]. 2008 [citado 5 de abril de 2022]. 66 p. Disponible en: [http://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/PAT/HistoriaMedicamentosAJacomeR\\_LIBRO-HX\\_MedicamentosANMdecolombia.pdf](http://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/PAT/HistoriaMedicamentosAJacomeR_LIBRO-HX_MedicamentosANMdecolombia.pdf)
18. Herrera comoglio R, [Et.al.]. Farmacovigilancia: Hacia una mayor seguridad en

- el uso de medicamentos [Internet]. Raquel Herrera Comoglio, Luis Alesso, editores. Córdoba (Argentina): Universidad Nacional de Córdoba en colaboración con Uppsala Monitoring Centre; 2012 [citado 4 de abril de 2022]. Disponible en: [http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/Farmacovigilancia\\_ISBN\\_978\\_987\\_2810\\_4\\_0\\_5.pdf](http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/Farmacovigilancia_ISBN_978_987_2810_4_0_5.pdf)
19. Nogué Xarau S. Intoxicación medicamentosa aguda grave: patología respiratoria asociada [Internet]. [Barcelona]: Universitat de Barcelona; 1987. Disponible en: [www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)
  20. López Muñoz F, González E, Serrano M, Antequera R, Alamo C. Una visión histórica de las drogas de abuso desde la perspectiva criminológica (Parte I). Cuad Med Forense [Internet]. enero de 2011 [citado 6 de abril de 2022];17. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-76062011000100005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-76062011000100005)
  21. Boulton A, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall, G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet [Internet]. 2005;366(9498):1719-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605676982>
  22. Mann RD. The Role of Therapeutic Agents in Modern Medicine. En: Van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR, editores. Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology. 2ª. Amsterdam: IOS Press & Uppsala Monitoring Centre; 2010. p. 3-8.
  23. Roldán Guerrero R. El descubrimiento del cloroformo y su primer centenario. 1932 may 18 p. 17-23.
  24. Knight PR, Bacon DR. An Unexplained Death. Anesthesiology. 2002;96(5):1250-3.
  25. Illyse de Barkan J. Industry invites regulation: The passage of the Pure Food and Drug Act of 1906. Am J Public Health. 1985;75(1):18-26.
  26. Figueirinha Moital MI. Intoxicación por dietilenglicol en productos de uso medicinal: Análisis de episodios en el período 1990-2015 [Internet]. [Barcelona]: Universidad Autónoma de Barcelona; 2017 [citado 9 de abril de 2022].

Disponible en:  
[https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2017/hdl\\_10803\\_458130/mifm1de1.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2017/hdl_10803_458130/mifm1de1.pdf)

27. Kelsey FO. Thalidomide update: Regulatory aspects. *Teratology*. 1988;38(3):221-6.
28. Orden de 12 de noviembre de 1973 sobre Farmacovigilancia. Ministerio de la Gobernación. BOE-A-1973-1664; 1973.
29. Madurga M, Lázaro E, Martín-Serrano G, Quiroga M. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: su historia en cifras. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, Abajo F, editores. *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano* [Internet]. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2010. p. 31-46. Disponible en: <https://docplayer.es/86699034-Los-primeros-25-anos-del-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano.html>
30. Montpart Costa E. El Sistema Español de Farmacovigilancia. *Offarm* [Internet]. febrero de 2003 [citado 10 de abril de 2022];22(2):120-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-sistema-espanol-farmacovigilancia-13043205>
31. Serna Nuñez A, Lozano Estevan (Dir.) M del C, Lozano Fernández (Dir.) R. *Evolución de la farmacovigilancia: análisis de los resultados sobre el conocimiento de farmacovigilancia entre profesionales sanitarios y pacientes* [Internet]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2020. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/66076/1/T42412.pdf>
32. Ley 66/1997, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social. [Internet]. Jefatura del Estado. BOE-A-1997-28053; dic 31, 1999 p. 38517-616. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1997-28053>
33. Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento. [Internet]. Ministerio de la Presidencia. BOE-A-1999-7347; 1999 p. 12427-38. Disponible en: [https://boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-1999-7347](https://boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1999-7347)

34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ¿Quiénes somos? [Internet]. 2019 [citado 11 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/quienes-somos/>
35. (AEMPS) AE de M y PS. ¿Qué es el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano? | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/que-es-el-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>
36. (AEMPS) AE de M y PS. Estructura, departamentos y órganos de la AEMPS | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/estructura/>
37. (AEMPS) AE de M y PS. BIFAP Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria [Internet]. [citado 7 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.bifap.org/>
38. Capellá D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento [Internet]. MAason-Salvat; 1993. Disponible en: <https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/nram/notificacion-de-reacciones-adversas-a-medicamentos/>
39. Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.notificaram.es/Pages/CCAA.aspx#no-back-button>
40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Medicamentos sujetos a seguimiento adicional [Internet]. 2016. p. 1-5. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-sujetos-a-seguimiento-adicional/>

41. Manso G, Neira F, Ortega S, Martín LH, Sáinz M, Salgueiro E. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional en la Unión Europea. *Farm Hosp* [Internet]. 2019 [citado 22 de febrero de 2023];43(1):19-23. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-63432019000100019&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432019000100019&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
42. Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. [Internet]. BOE, BOE-A-2020-14960 Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes y Memoria Democrática; nov 26, 2020 p. 104907-25. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-14960>
43. Rawlins M, Thompson J. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davies D, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 18-45.
44. Pacheco del Cerro E. Comparación de dos sistemas de identificación de Reacciones Adversas basados en Enfermeros [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2008 [citado 14 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=128617>
45. Page CP. Seguridad Farmacológica y Farmacovigilancia. En: Page CP, Curtis MJ, Sutter MC, Walker MJ., Hoffman BB, editores. *Farmacología integrada (Spanish Edition)*. Harcourt Brace; 1998. p. 606.
46. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
47. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2016;147(10):461-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.06.012>
48. Naranjo C, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1981 [citado 13 de abril de 2022];30(2):239-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7249508/>

49. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1977 [citado 21 de enero de 2020];21(3):247-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/837643>
50. Upsala Monitoring Centre (OMS). Individual Case Safety Reports and VigiBase—the vital importance of quality [Internet]. 2012 mar [citado 13 de abril de 2022]. Disponible en: <https://who-umc.org/media/163807/vigibase-the-vital-importance-of-quality-2017.pdf>
51. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégau B. Imputabilité en pharmacovigilance: De la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapie*. 2016;71(2):171-8.
52. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies [Internet]. 2012 dic [citado 14 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> or <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm>
53. Grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (PAHO). Buenas prácticas de farmacovigilancia para las américas. En 2008 [citado 14 de abril de 2022]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/3\\_GT\\_VConferencia\\_Farmacovigilancia.pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/3_GT_VConferencia_Farmacovigilancia.pdf)
54. Priyadharsini R, Surendiran A, Adithan C, Sreenivasan S, Sahoo F. A study of adverse drug reactions in pediatric patients. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2(4):277-80.
55. González C. Pharmacology in the Pediatric Patient. *Rev Clínica Las Condes* [Internet]. 2016;27(5):652-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.09.010>

56. Seyberth HW, Kauffman RE. Basics and dynamics of neonatal and pediatric pharmacology. HW Seyberth et al., editor. Vol. 205, Handbook of Experimental Pharmacology. Springer-Verlag; 2011. 3-49 p.
57. Fernández-de Uzquiano E, Gil-aguado P, Lavilla-uriol A. Ensayos clínicos en pediatría ( I ). An Pediatría Contin. 2008;6(I):361-3.
58. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Br J Clin Pharmacol. 2001;52(1):77-83.
59. Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: A qualitative review of empirical studies. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(4):481-91.
60. Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA, et al. Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children - a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. BMC Med. 2013;11(1).
61. Off-Label Use. En: European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use#:~:text=Use of a medicine for,dosage%2C or route of administration>.
62. Neville KA, Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Paul IM, et al. Off-label use of drugs in children. Pediatrics. 2014;133(3):563-7.
63. Parlamento Europeo y del Consejo. Reglamento (CE) no 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea 2004 p. 1-33.
64. Jefatura del Estado. Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. Boletín Oficial del Estado 2006 p. 1-99. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/07/26/29/con>
65. Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. [Internet]. BOE, BOE-A-2009-12002 Ministerio de Sanidad y Política Social; jul 20, 2009 p. 60904-13. Disponible en:

<https://www.boe.es/eli/es/rd/2009/06/19/1015>

66. Magalhães J, Teixeira Rodrigues A, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;71(1):1-13.
67. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: Estudio de las prescripciones off-label. *Med Intensiva.* 2016;40(1):1-8.
68. Almeida Andrade SR, Nascimento de Moraes Santos PA, Santos Andrade PH, Barros da Silva W. Unlicensed and off-label prescription of drugs to children in primary health care: A systematic review. *J Evid Based Med.* 2020;13(4):292-300.
69. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: Key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):395-404.
70. Van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(May):S10-25.
71. Fomon J, Nelson E, Ziegler E. Body composition of reference birth to age 10 years<sup>1</sup> ' 2 children. *Am J Clin Nutr.* 2018;35(January):1169-75.
72. Alver Cruz JR, Fernández García JC, Barrera Expósito J, Álvarez Carnero E, Carrillo De Albornoz Gil M, Martín Fernández MC, et al. Composición corporal en niños y adolescentes. *Arch Med del Deport.* 2009;26(131):228-37.
73. MacLeod SM, Radde IC. *Textbook of Pediatric Clinical Pharmacology.* Littleton, Massachusetts: PSG Publishing Company; 1985. 467 p.
74. Yaffe SJ, Aranda J V. *Neonatal and Pediatric Pharmacology. Therapeutic principles in practice.* 3rd ed. Sydor AM, Deroski NT, editores. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 937 p.
75. Moreno Villares J. Flora bacteriana intestinal. En: *Anales de Pediatría - Monografías [Internet].* 1.<sup>a</sup> ed. 2006 [citado 13 de septiembre de 2022]. p. 9-12.

Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-pdf-13092362>

76. Bechard L, Puig M. Body Composition and Growth. En: WALKER W., WATKINS J, DUGGAN C, editores. Nutrition in Pediatrics. 3rd ed. Hamilton: BC Decker; 2003. p. 32-48.
77. Nikolovski J, Stamatias GN, Kollias N, Wiegand BC. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol.* 2008;128(7):1728-36.
78. Peiré García M. Importancia de la farmacología clínica en Pediatría. *An Pediatría* [Internet]. 2010 [citado 13 de septiembre de 2022];72(2):99-102. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-pdf-S1695403309006237>
79. González C. Pharmacology in the Pediatric Patient. *Rev Clínica Las Condes* [Internet]. 2016;27(5):652-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.010>
80. Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez MÁ, Portolés Pérez A, Velázquez. *Farmacología básica y clínica.* 19th ed. Panamericana EM, editor. Madrid; 2018.
81. Yaffe SJ, Aranda J V. Neonatal and Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice. 3rd ed. Sydor AM, Dermoski NT, editores. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 880 pages.
82. Martínez Nieto C, Abad Santos F, Aguado Menéndez C, Aguilar Ros A, Aguilar Ayanz M, Asensi Pallarés E, et al. *Ensayos Clínicos. Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías* [Internet]. 1ª. Merck S.A, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), editores. 2017 [citado 8 de diciembre de 2022]. 1-438 p. Disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos\\_clinicos.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf)
83. Sánchez Muñoz-torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitán M del C, Pacheco N, Vicente L, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:1257-64.
84. Esteban Jiménez Ó, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez FJ,

- Montesa Lou C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2017 [citado 15 de abril de 2022];91:1-18. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272017000100424#B6](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100424#B6)
85. Vargas E, Garcia-Arenillas M, Laredo L, Martinez M, Portoles A, Moreno A. Adverse drug reactions in a cardiology department. Cause of admission or appearance during hospitalisation. *Clin Drug Investig* [Internet]. 1996 [citado 21 de enero de 2020];12(1):46-52. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00044011-199612010-00006>
  86. Mitchell H, Yeong K, Barnett R, Stanford L, Honey L. Adverse drug reactions leading to hospital admissions. *Age Ageing*. 2016;45:18-9.
  87. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Papers Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Br J Med* [Internet]. julio de 2004 [citado 15 de abril de 2022];329. Disponible en: <http://www.bmj.com/>
  88. Vallano Ferraz A, Agustí Escasany A, Pedrós Xolvi C, Arnau de Bolós JM. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit* [Internet]. 2012 [citado 20 de enero de 2020];26(3):277-83. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv/v26n3/revision.pdf>
  89. Patton K, Borshoff D. Adverse drug reactions. *Anaesthesia*. 2018;73:76-84.
  90. Garvey LH. Perioperative Hypersensitivity Reactions: Diagnosis, Treatment and Evaluation. *Curr Treat Options Allergy* [Internet]. 2016;3(2):113-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40521-016-0078-0>
  91. Rodríguez-Terrones J, Aguilar-Armas J, Arana-Delgado J. Reacciones adversas medicamentosas durante el acto anestésico en pacientes sometidos a cirugía electiva en el centro quirúrgico del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de octubre 2008 – marzo 2009. *Rev cuerpo médico HNAAA* [Internet]. 20 de septiembre de 2013 [citado 8 de diciembre de 2022];6(3):9-16. Disponible en:

[https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/cuerpomedicohnaaa/v6n3\\_2013/pdf/a02v6n3.pdf](https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/cuerpomedicohnaaa/v6n3_2013/pdf/a02v6n3.pdf)

92. Holdcroft A. UK drug analysis prints and anaesthetic adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2007;16(June 2006):316-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16767795/>
93. Vargas E, Terleira A, Hernando F, Perez E, Cordón C, Moreno A, et al. Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units. *Crit Care Med* [Internet]. 1 de marzo de 2003 [citado 21 de enero de 2020];31(3):694-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12626971>
94. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. [Internet]. BOE, BOE-A-2013-8191 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; jul 27, 2013 p. 55066-92. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2013/07/26/577>
95. World Medical Association (WMA). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. En: Declaración de Helsinki de la AMM [Internet]. Helsinki; 1964 [citado 16 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
96. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. [Internet]. BOE Jefatura del estado; 2018 p. 119788-857. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>
97. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med*. 1990;228(2):83-90.
98. Venulet J. Methods of monitoring adverse reactions to drugs. Juscken E, editor. *Prog Drug Res*. 1977;233-74.
99. Landis J, Koch G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. marzo de 1977;33(1):159.
100. Dittrich ATM, Draaisma JMT, van Puijenbroek EP, Loo DMWM t. Analysis of Reporting Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients in a University Hospital

- in the Netherlands. *Pediatr Drugs* [Internet]. 2020;22(4):425-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00405-3>
101. Rivas AB, Arruza L, Pacheco E, Portoles A, Diz J, Vargas E. Adverse drug reactions in neonates: A prospective study. *Arch Dis Child* [Internet]. 1 de abril de 2016 [citado 21 de enero de 2020];101(4):371-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26819267>
  102. Feitosa Ramos S, De Castro Araújo-Neto F, Targino Aires-Moreno G, Souza Anacleto de Araújo DC, Da Costa Lima E, Pereira de Lyra D. Causality and avoidability of adverse drug reactions of antibiotics in hospitalized children: a cohort study. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2021;43(5):1293-301. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01249-8>
  103. Farrokhi S, Nahvi H, Pourpak Z, Moin M, Majdinasab P, Gholami K, et al. Adverse drug reactions in a department of pediatric surgery. *J Trop Pediatr.* 2006;52(1):72-3.
  104. Dahmani S, Delivet H, Hilly J. Emergence delirium in children: An update. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(3):309-15.
  105. Castilla C, Fernández F. Delirium pediátrico en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Asoc Española Pediatría.* 2020;(1):35-49.
  106. Ricardo Ramirez C, Álvarez Gómez ML, Agudelo Vélez CA, Zuluaga Penagos S, Consuegra Peña RA, Uribe Hernández K, et al. Clinical characteristics, prevalence, and factors related to delirium in children of 5 to 14 years of age admitted to intensive care. *Med Intensiva (English Ed.* 2019;43(3):147-55.
  107. Locatelli BG, Ingelmo PM, Emre S, Meroni V, Minardi C, Frawley G, et al. Emergence delirium in children: A comparison of sevoflurane and desflurane anesthesia using the Paediatric Anesthesia Emergence Delirium scale. *Paediatr Anaesth.* 2013;23(4):301-8.
  108. Lim BG, Lee IO, Ahn H, Lee DK, Won YJ, Kim HJ, et al. Comparison of the incidence of emergence agitation and emergence times between desflurane and sevoflurane anesthesia in children: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States).* 2016;95(38).

109. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM. Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: A comparison with propofol. *Paediatr Anaesth.* 2003;13(1):63-7.
110. Abu-Shahwan I. Effect of propofol on emergence behavior in children after sevoflurane general anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(1):55-9.
111. Kyonen M, Folate I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM): 2003-2009. *Rev Med Chil [Internet].* 1 de julio de 2015 [citado 14 de diciembre de 2022];143(7):880-6. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872015000700009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000700009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
112. Behera SK, Das S, Xavier AS, Velupula S, Sandhiya S. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm [Internet].* 2018;40(4):903-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0694-9>
113. Théophile H, André M, Miremont-Salamé G, Arimone Y, Bégau B. Comparison of three methods (an updated logistic probabilistic method, the Naranjo and Liverpool algorithms) for the evaluation of routine pharmacovigilance case reports using consensual expert judgement as reference. *Drug Saf.* 2013;36(10):1033-44.
114. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: Pediatric pharmacovigilance between present and future. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(1):95-105.
115. Cliff-Eribo KO, Sammons H, Choonara I. Systematic review of paediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(10):1321-8.
116. Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Drug prescriptions study in the outpatient setting: Assessment of off-label uses in children. *Aten Primaria.* 2015;47(6):344-50.
117. Camacho Arroyo MT, Rivas Paterna AB, Meneses Monroy A, Cabrera García L,

- Blázquez González, Mancebo Salas N, Rodríguez Leal L, et al. Off-label and unlicensed drug use in a pediatric intensive care unit of a tertiary care Spanish hospital. A descriptive study. *Arch Argent Pediatr*. 2022;4-11.
118. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(3):143-57.
  119. Watson S, Caster O, Rochon PA, den Ruijter H. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2019;17:100188. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10.001>
  120. Ruiz-Cantero MT, Blasco-Blasco M, Chilet-Rosell E, Peiró AM. Gender bias in therapeutic effort: From research to health care. *Farm Hosp*. 2020;44(3):109-13.
  121. Rashed AN, Wong ICK, Cranswick N, Hefele B, Tomlin S, Jackman J, et al. Adverse drug reactions in children international surveillance and evaluation (ADVISE): A multicentre cohort study. *Drug Saf*. 2012;35(6):481-94.
  122. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Janson C, Brune K, Hahn E, et al. Gender-based differences in drug prescription: Relation to adverse drug reactions. *Pharmacology*. diciembre de 2009;84(6):333-9.
  123. Nueva legislación sobre farmacovigilancia en la UE. *Europa al Día* [Internet]. 2011; Disponible en: [https://www.cgcom.es/europa\\_al\\_dia/2010/331](https://www.cgcom.es/europa_al_dia/2010/331)
  124. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Elsevier* [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2018]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605676957>
  125. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Graziano O. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med* [Internet]. 2021;12(3):463-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00481-9>
  126. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: A review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(5):703-18.

127. Barbosa Santos D, Clavenna A, Bonati M, Luna Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(11):1111-8.
128. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(6):665-70.
129. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: A one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(3):147-52.
130. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004;27(13):1059-67.
131. Muñoz Román C, Vilá Indurain B. Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2(1):297-314.

## **8.ANEXOS**



## 8. ANEXOS:

### 8.1. ANEXO 1: Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado.

#### Hoja de información al paciente

#### Título: ESTUDIO DE DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN UNA UNIDAD DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA.

Le invitamos a participar en una investigación sobre la identificación de reacciones adversas a medicamentos en población pediátrica. Antes de decidir si desea participar en este estudio, es importante que entienda por qué es necesaria esta investigación, lo que va a implicar su participación, cómo se va a utilizar la información y sus posibles beneficios, riesgos y molestias. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer atentamente la información proporcionada a continuación.

#### ¿CUÁL ES EL MOTIVO DEL ESTUDIO?

El estudio tiene el objetivo de medir las reacciones adversas asociadas a la utilización de medicamentos en el ámbito quirúrgico pediátrico. En este sentido, se pretende indagar sobre la frecuencia de las mismas y describir sus características, así como identificar los principales medicamentos implicados con el fin de disponer de más información para poder anticiparlas y prevenirlas en el futuro.

Actualmente, existen muy pocos estudios sobre reacciones adversas en niños en el ámbito quirúrgico y, por otro lado, se realizan pocos Ensayos clínicos con medicamentos en población infantil, por lo que predecir los acontecimientos adversos derivados de su utilización resulta muy difícil.

En este sentido, se plantea realizar un estudio en el Hospital Clínico San Carlos, que incluirá a 310 pacientes durante el plazo de un año.

#### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y RETIRADA DEL ESTUDIO

Debe saber que la participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con el médico y/o enfermeros, ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento. Si decidiese interrumpir su participación, le rogamos que informe a su médico y/o a la investigadora principal.

En caso de que se decidiera retirar al menor del estudio, todos los datos obtenidos hasta dicho momento serán empleados en el estudio.

#### ¿QUIÉN PUEDE PARTICIPAR?

El estudio se realizará con pacientes pediátricos (de entre 12 meses y 16 años) de ambos sexos que sean ingresados para intervención quirúrgica en el Hospital Clínico San Carlos.

#### ¿EN QUÉ CONSISTE ESTE ESTUDIO?

El paciente será seguido desde su ingreso en la planta. Una vez en ésta, el investigador/observador realizará una revisión diaria de los registros clínicos del paciente, así como, se entrevistará con los padres y con los profesionales a cargo del menor. Se recogerán datos sociodemográficos (como el sexo o la

edad), datos relacionados con la patología que motivó la intervención, medicamentos prescritos y en el caso de acontecer una reacción adversa a alguno de los fármacos empleados en el tratamiento habitual, se recogerá información necesaria para poder realizar la evaluación de la misma (duración, gravedad, fármacos implicados...).

Los padres de aquellos pacientes que sean dados de alta el mismo día de la intervención, podrán ser contactados telefónicamente al día siguiente, para obtener información sobre posibles eventos adversos que tuviesen lugar dentro de las 24 horas posteriores.

En ningún momento, se realizará ninguna intervención directa sobre el menor por parte del investigador.

## DESCRIPCIÓN DE RIESGOS E INCONVENIENTES PREVISIBLES. ¿QUÉ EFECTOS SECUNDARIOS O QUÉ RIESGOS CABE ESPERAR AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

La participación en el estudio no implica ningún riesgo para el menor, al tratarse de un estudio puramente observacional. No se realizará ninguna intervención, únicamente se revisará la historia clínica del menor y se realizarán entrevistas a padres y profesionales.

## BENEFICIOS ESPERADOS: ¿SE OBTIENE ALGÚN BENEFICIO AL PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Participar en este estudio no tendrá ningún beneficio directo sobre el menor, sin embargo, su participación sería de gran importancia para poder brindar una mejor asistencia a otros menores en el futuro.

## CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Le garantizamos la confidencialidad de todos los datos personales del historial médico del menor. Todas las personas que tienen acceso a sus historiales médicos (investigadores del estudio) tienen la obligación estricta de mantener el secreto médico. Todos los datos serán codificados y registrados en un formato informatizado en el que sólo se podrá conocer la fecha de nacimiento, el sexo y un código de identificación personal, lo que hace imposible que alguien pueda identificarle. Con la firma del presente documento, usted da su consentimiento para permitir que el menor participe en este estudio, otorgando la posibilidad de usar sus datos con fines de investigación.

A excepción del acceso por parte de las personas debidamente autorizadas (investigadores), los datos personales que figuran en su historial médico y toda la información contenida en el mismo se mantendrá en la más estricta confidencialidad. De acuerdo a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de Diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (LOPDGDD), usted podrá ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y supresión de datos, también tiene derecho a limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio, en la medida que sean aplicables. Para

ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio (*Carla Pérez Ingidua, Hospital Clínico San Carlos, Tlf: 913303413*). Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Este protocolo de investigación ha sido enviado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Clínico San Carlos. La misión de este comité es verificar que se respetan todas las condiciones respecto a su seguridad y sus derechos.

## PERSONAS DE CONTACTO

En caso de que se plantee algún problema o duda, su médico contestará gustosamente cualquier cuestión, y podrá ponerse en contacto con él atendiendo a los siguientes datos:

Nombre del investigador principal: Carla Pérez Ingidua  
Hospital: Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Farmacología Clínica.  
Teléfono: 913303413

Le rogamos que se tome el tiempo que necesite para considerar esta información y que no dude en preguntar a su médico/investigador ante cualquier duda que se le plantee. Usted tiene derecho a conservar una copia de este documento una vez que tanto usted como su médico lo hayan firmado.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

### “ESTUDIO DE DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN UNA UNIDAD DE REANIMACIÓN POSTANESTÉSICA PEDIÁTRICA”.

Al firmar este documento:

Yo, \_\_\_\_\_ Padre/Madre/Tutor de  
\_\_\_\_\_ con teléfono móvil \_\_\_\_\_  
(Nombre y apellidos del paciente)

Confirmando que \_\_\_\_\_  
(Nombre del investigador responsable del consentimiento informado)

Me ha informado con detalle sobre la naturaleza, significado y ámbito de este estudio clínico.

1. Confirmando que he leído y comprendido la hoja de información del estudio mencionado y se me ha proporcionado tiempo suficiente para formular preguntas y decidir si participar o no. En el caso de tener nuevas preguntas, sé con quién tengo que contactar.
2. Entiendo que se me pide consentimiento para que se recoja información de la historia clínica del menor, así como para que se nos realicen entrevistas a ambos.
3. Doy mi consentimiento para que se me contacte telefónicamente pasadas 24 horas tras la intervención.
4. Entiendo que toda la información obtenida en este estudio será considerada confidencial y será usada sólo a efectos de investigación.
5. Entiendo que los datos que se recojan se tratarán con los criterios establecidos en la Ley 3/2018 de 5 de Diciembre de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales y que podré atenerme a los derechos establecidos por la misma, y para ello me dirigiré a Carla Pérez Ingridua (Investigadora principal del estudio).
6. Comprendo que la participación es voluntaria y que podré retirar el consentimiento cuando quiera sin que esto repercuta en los cuidados médicos.
7. Presto mi conformidad para que el menor pueda participar en el estudio.

Madrid a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_

Firma del Padre/Tutor:

Firma de la Madre /Tutora:

Firma del profesional que recoge el consentimiento:

**8.2. ANEXO 2: Descripción de los principales fármacos identificados en la muestra estudiada de acuerdo con la clasificación ATC.**

GRUPO ATC	SUBGRUPO			NOMBRE DEL FÁRMACO
Grupo A de la clasificación ATC: Tracto alimentario y metabolismo.	Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez (Subgrupo A02)	Fármacos para la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico (A02B)	Antiulcerosos: antagonistas del receptor H2 (A02BA)	Ranitidina
			Antiulcerosos: Inhibidores de la bomba de protones (A02BC)	Omeprazol
	Fármacos para alteraciones funcionales gastrointestinales (Subgrupo A03)	Belladona y derivados, monofármacos (A03B)	Alcaloides de la belladona, derivados con amina terciaria (A03BA)	Atropina
	Antieméticos y antinauseosos (Subgrupo A04)	Antieméticos y antinauseosos (A04A)	Antieméticos antagonistas de los receptores de serotonina (5HT3); (A04AA)	Ondansetrón
Grupo B de la clasificación ATC: Sangre y órganos hematopoyéticos	Antitrombóticos (Subgrupo B01)	Agentes antitrombóticos (B01A)	Grupo de la heparina y derivados (B01AB)	Heparina
	Antihemorrágicos (Subgrupo B02)	Antifibrinolíticos (B02A)	Aminoácidos (B02AA)	Ácido Tranexámico
		Vitaminas k y otros hemostáticos (B02B)	Hemostáticos locales (B02BC)	Fibrinógeno
Grupo H de la clasificación ATC: Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas.	Corticoides sistémicos (Subgrupo H02)	Corticosteroides sistémicos, solos (H02A)	Glucocorticoides (H02AB)	Dexametasona,
				Metilprednisolona
				Hidrocortisona
				Triamcinolona Acetónido.
Grupo J de la clasificación ATC: Antiinfecciosos para uso sistémico.	Antibacterianos de uso sistémico (Subgrupo J01)	Antibacterianos Betalactámicos, Penicilinas (J01C):	Penicilinas con espectro amplio (J01CA)	Amoxicilina
				Amoxicilina/Ácido Clavulánico

GRUPO ATC	SUBGRUPO		NOMBRE DEL FÁRMACO		
		Otros antibacterianos betalactámicos (J01D)	Cefalosporinas de 1ª Generación (J01DB)	Cefazolina	
			Cefalosporinas de 2ª Generación (J01DC)	Cefuroxima	
		Macrólidos, Lincosamidas y Streptograminas (J01F)	Lincosamidas (J01FF)	Clindamicina	
		Aminoglucósidos Antibacterianos (J01G)	Otros Aminoglucósidos (J01GB)	Gentamicina	
Grupo M de la clasificación ATC: Sistema musculoesquelético.	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos (Subgrupo M01)	Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos (M01A)	Antiinflamatorios derivados de ácido acético (M01AB)	Ketorolaco	
			Antiinflamatorios derivados de ácido propiónico (M01AE)	Ibuprofeno Dexketoprofeno	
	Relajantes musculares (Subgrupo M03)	Agentes relajantes musculares de acción periférica (M03A)	Derivados de la colina (M03AB)	Succinilcolina	
			Otros compuestos de amonio cuaternario (M03AC)	Bromuro de Rocuronio Besilato de Cisatracurio	
	Grupo N de la clasificación ATC: Sistema nervioso.	Anestésicos (Subgrupo N01)	Anestésicos generales (N01A)	Hidrocarburos Halogenados (N01AB)	Sevoflurano
				Barbitúricos Monofármacos (N01AF)	Tiopental
Anestésicos opioides (N01AH)				Fentanilo	
				Remifentanilo	
Otros anestésicos generales (N01AX)				Propofol	
		Ketamina Óxido Nitroso			
Anestésicos locales (N01B)	Amidas (N01BB)	Lidocaína			

GRUPO ATC	SUBGRUPO			NOMBRE DEL FÁRMACO
				Bupivacaína
				Mepivacaína
				Levo-bupivacaína
	Analgésicos (Subgrupo N02)	Opioides (N02A):	Alcaloides naturales del opio (N02AA)	Cloruro Mórfico
		Otros analgésicos y antipiréticos (N02B)	Pirazolonas (N02BB)	Metamizol
			Anilidas (N02BE)	Paracetamol
	Psicolépticos (Subgrupo N05)	Hipnóticos y sedantes (N05C)	Derivados de las benzodiazepinas (N05CD)	Midazolam
Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso (Subgrupo N07)	Parasimpaticomiméticos (N07A)	Inhibidores de la acetilcolinesterasa (N07AA)	Neostigmina	
Grupo R de la clasificación ATC: Sistema respiratorio.	Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias (Subgrupo R03)	Adrenérgicos inhalatorios (R03A)	Agonistas selectivos de receptores beta-2 adrenérgicos (R03AC)	Salbutamol
		Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios (R03B)	Glucocorticoides (R03BA)	Budesonida.
Grupo S de la clasificación ATC: Órganos de los sentidos.	Oftalmológicos (Subgrupo S01)	Midriáticos y ciclopléjicos (S01F)	Anticolinérgicos (S01FA)	Ciclopentolato hidrocioruro.
Grupo V de la clasificación ATC*: Varios.	Todo el resto de los grupos terapéuticos (Subgrupo V03)	Todo el resto de los productos terapéuticos (V03A)	Antídotos (V03AB)	Sugammadex

### 8.3. ANEXO 3: Distribución de las cirugías identificadas

NOMBRE CIRUGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ADENOIDECTOMIA	45	12,1%
ADMINISTRACION INTRACORNEANA DE CORTICOIDE	1	0,3%
AMIGDALECTOMIA	30	8,1%
APENDICECTOMIA	2	0,5%
ARTRODESIS	1	0,3%
BIOPSIA	3	0,8%
BLEFAROPLASTIA	4	1,1%
CAMBIO SUTURA OJO	1	0,3%
CENS	1	0,3%
CICLODESTRUCCION LASER DE CUERPO CILIAR	1	0,3%
CIERRE FISTULA ORONASAL	2	0,5%
CIRCUNCISION	38	10,2%
CIRUGIA DE REFUERZO ESCLERAL	1	0,3%
CLITOROPLASTIA CUTANEA	1	0,3%
COLOCACION DE VALVULA O TUBO EN EL OJO	4	1,1%
CORRECCION DE PABELLON AUDITIVO	1	0,3%
CORRECCION QUIRURGICA DE ESTRABISMO	17	4,6%
CORRECCION QUIRURGICA DE MANDIBULA	2	0,5%
CROSS-LINKING CORNEAL	1	0,3%
DILATACION ESOFAGICA	4	1,1%
ESCISION CHALAZION	1	0,3%
ESCISION DE TUMORACION	11	3,0%
ESCISION DE VAINA TENDINOSA	2	0,5%
ESCISION TEJIDO CONJUNTIVO	1	0,3%
ESCISION TEJIDO MAMARIO	2	0,5%
EXODONCIA	4	1,1%
EXPLORACION OFTALMOLOGICA BAJO ANESTESIA	17	4,6%
EXTIRPACION CUERPO EXTRAÑO	1	0,3%
EXTRACCION DE MATERIAL DE OSTEOSINTESIS (EMO)	1	0,3%
FISTULORRAFIA	1	0,3%
FRENECTOMIA	14	3,8%
GASTROSTOMIA	1	0,3%
GONIOTOMIA	5	1,3%
HERNIORRAFIA INGUINAL	8	2,2%
HERNIORRAFIA UMBILICAL	12	3,2%

<b>NOMBRE CIRUGÍA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
HERNIORRAFIA VENTRAL	1	0,3%
HIDROCELECTOMIA	8	2,2%
IMPLANTACION STENT AORTOILEOFEMORAL	1	0,3%
IMPLANTE COCLEAR	1	0,3%
IMPLANTE DE DISTRACTOR MANDIBULAR	1	0,3%
IMPLANTE DTT	10	2,7%
IMPLANTE OSTEOINTEGRADO AUDITIVO	1	0,3%
INJERTO CUTANEO	1	0,3%
INSERCIÓN DE BOMBA DE BACLOFENO	1	0,3%
INYECCIÓN INTRAARTICULAR DE CORTICOIDE	1	0,3%
MASTECTOMIA	1	0,3%
MEATOTOMIA	1	0,3%
MEMBRANECTOMIA	1	0,3%
MICROCIRUGIA LARINGEA	1	0,3%
MIRINGOTOMIA	13	3,5%
MUCOCELECTOMIA	1	0,3%
NEFRECTOMIA TOTAL O PARCIAL	2	0,5%
NINFOPLASTIA	3	0,8%
ONICECTOMIA-UNGUECTOMIA	9	2,4%
ORQUIDOPEXIA	8	2,2%
ORQUIECTOMIA	1	0,3%
ORTOPLASTIA HIPOSPADIAS	7	1,9%
OSTEOSINTESIS - CORRECCION QUIRURGICA DE FRACTURA	3	0,8%
OTOPLASTIA	3	0,8%
POLECTOMIA	1	0,3%
PREPUCIOPLASTIA	4	1,1%
PUPILOPLASTIA	1	0,3%
QUERATOPLASTIA LAMELAR	2	0,5%
RELAJACION CICATRIZ	1	0,3%
REPARACION CICATRIZ/FIBROSIS	1	0,3%
REPARACION DEHISCENCIA OJO	1	0,3%
RESECCION DE QUISTE	15	4,0%
RESECCION HEMANGIOMA	1	0,3%
RETIRADA DTT	4	1,1%
REVERSION DE HEMORRAGIA POSTQUIRURGICA	1	0,3%
SOMNOSCOPIA O DISE	1	0,3%
SONDAJE CONDUCTO LACRIMAL	1	0,3%

<b>NOMBRE CIRUGÍA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
SONDAJE CONDUCTO NASOLACRIMAL	1	0,3%
TIMPANOPLASTIA	2	0,5%
TRABECULOTOMIA	6	1,6%
URETERECTOMIA	1	0,3%
VAGINOSCOPIA DIAGNOSTICA	1	0,3%
VARICOCELECTOMIA	1	0,3%
VITRECTOMIA	4	1,1%
<b>Total</b>	<b>N=371</b>	<b>100%</b>

**8.4. ANEXO 4: Frecuencia de las patologías que causaron intervención en la muestra estudiada.**

<b>PATOLOGÍA / DIAGNÓSTICO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
ALTERACION EN RIÑON Y URETER	1	0,3%
AMIGDALAS HIPERTROFICAS	20	5,3%
AMIGDALITIS DE REPETICION	1	0,3%
ANOMALIA CONGENITA EN VIAS LACRIMALES	2	0,5%
ANOMALIA PABELLON AUDITIVO	2	0,5%
ANQUILOGLOSIA	14	3,7%
APENDICITIS	2	0,5%
ARRUGAMIENTO MACULAR	1	0,3%
ATROFIA TESTICULAR	1	0,3%
BUFTALMIA	1	0,3%
CHALAZION	1	0,3%
CICATRIZ QUELOIDEA	1	0,3%
COFOSIS	1	0,3%
CONJUNTIVITIS VERNAL	1	0,3%
CRIPTORQUIDIA	8	2,1%
CUERPO EXTRAÑO ESCROTAL	1	0,3%
DEDO EN RESORTE O GATILLO	2	0,5%
DEDO RIZADO	1	0,3%
DEHISCENCIA DE SUTURA CORNEAL	1	0,3%
DESPRENDIMIENTO DE RETINA	3	0,8%
DISECCION AORTA TIPO B	1	0,3%
DISTROFIA CORNEAL HEREDITARIA	1	0,3%
DUPLICIDAD RENOURETRAL	1	0,3%
ESTENOSIS ESOFAGICA	4	1,1%
ESTRABISMO	18	4,8%
FARINGOAMIGDALITIS DE REPETICION	1	0,3%
FIMOSIS	38	10,1%
FISTULA ORONASAL	1	0,3%
FISTULA URETRAL	1	0,3%
FRACTURA	4	1,1%
GINECOMASTIA	1	0,3%
GLAUCOMA	32	8,5%
GRANULOMA CONJUNTIVAL	1	0,3%
HELLIX VALGUS	2	0,5%
HEMORRAGIA	1	0,3%
HERNIA INGUINAL	7	1,9%

<b>PATOLOGÍA / DIAGNÓSTICO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
HERNIA UMBILICAL	12	3,2%
HERNIA VENTRAL	1	0,3%
HIDROCELE	7	1,9%
HIPERPLASIA TEMPOROMANDIBULAR	1	0,3%
HIPERTROFIA ADENOIDEA	36	9,5%
HIPERTROFIA LABIOS MENORES	3	0,8%
HIPOACUSIA DE TRANSMISION	4	1,1%
HIPOSPADIAS	8	2,1%
LABIO LEPORINO	2	0,5%
MALFORMACION VASCULAR	1	0,3%
MEDIASTINITIS	1	0,3%
MEGALOCORNEA	1	0,3%
MICROSOMIA FACIAL	1	0,3%
MICROTIA	1	0,3%
MUCOCELE	1	0,3%
NEOPLASIA BENIGNA	1	0,3%
NEVUS	6	1,6%
OREJAS PROCIDENTES	1	0,3%
OSTEOCONDROMA	1	0,3%
OTITIS MEDIA AGUDA REPETICION	2	0,5%
OTITIS MEDIA CRONICA	2	0,5%
OTITIS MEDIA SEROSA	17	4,5%
PALADAR HUNDIDO	1	0,3%
PAPILOMATOSIS	1	0,3%
PARALISIS CEREBRAL	1	0,3%
PERFORACION OCULAR ACCIDENTAL	1	0,3%
PERFORACION TIMPANICA	1	0,3%
POLICARIES	1	0,3%
POLIPO ANTROCOANAL	1	0,3%
PREPUCIO REDUNDANTE	18	4,8%
PROBLEMA EN LA ERUPCION DENTARIA	5	1,3%
PTOSIS PARPEBRAL	4	1,1%
QUERATOCONO	1	0,3%
QUISTE	3	0,8%
RESTOS RADICULARES	1	0,3%
RONCOPATIA	1	0,3%
SAOS	14	3,7%
SINDACTILIA	1	0,3%
SINDROME DE DUANE	1	0,3%
SINOVITIS	1	0,3%

<b>PATOLOGÍA / DIAGNÓSTICO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
SINUS PILONIDAL	1	0,3%
SOSPECHA DE UTERO BICORNE	1	0,3%
TEJIDO MAMARIO ECTOPICO	2	0,5%
TENOSINOVITIS	1	0,3%
TRAUMA OCULAR	1	0,3%
TUMORACION	16	4,2%
UÑA ENCARNADA	9	2,4%
VARICOCELE	1	0,3%
<b>Total</b>	<b>N=378</b>	<b>100%</b>

**8.5. ANEXO 5: Principales diagnósticos identificados en el informe de alta de los pacientes distribuidos por frecuencia.**

<b>DIAGNÓSTICOS AL ALTA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
AMIGDALAS HIPERTROFICAS + HIPERTROFIA ADENOIDEA	8	2,6%
AMIGDALAS HIPERTROFICAS + HIPERTROFIA ADENOIDEA + HEMORRAGIA	2	0,6%
AMIGDALAS HIPERTROFICAS + HIPERTROFIA ADENOIDEA + SAOS	5	1,6%
AMIGDALAS HIPERTROFICAS + INFECCION OIDO MEDIO-DRENAJE	1	0,3%
AMIGDALAS HIPERTROFICAS + SAOS	1	0,3%
AMIGDALITIS DE REPETICION + HEMORRAGIA	1	0,3%
ANOMALIA CONGENITA VIAS LACRIMALES	2	0,6%
ANQUILOGLOSIA	14	4,5%
APENDICITIS	2	0,6%
ARRUGAMIENTO MACULAR	1	0,3%
ATROFIA TESTICULAR	1	0,3%
CHALAZION	1	0,3%
CICATRIZ QUELOIDEA	1	0,3%
COFOSIS	1	0,3%
CONJUNTIVITIS VERNAL	1	0,3%
CRIPTORQUIDIA	7	2,3%
CUERPO EXTRAÑO ESCROTAL	1	0,3%
DEDO EN RESORTE	1	0,3%
DEDO RIZADO	1	0,3%
DEFORMIDAD PABELLON AURICULAR	2	0,6%
DESCONOCIDO	1	0,3%
DESPRENDIMIENTO DE RETINA	3	1,0%
DISECCION AORTA TIPO B - FRACASO STENT	1	0,3%
DTT-RETIRADA DTT	2	0,6%
DUPLICIDAD RENOURETERAL	1	0,3%
ESCISION DE QUISTE	1	0,3%
ESTENOSIS ESOFAGICA	4	1,3%
ESTRABISMO	16	5,1%
ESTRABISMO + SINDROME DE BROWN	1	0,3%
EXODONCIA MULTIPLE	1	0,3%
FARINGOAMIGDALITIS DE REPETICION	1	0,3%
FIMOSIS	30	9,6%
FIMOSIS + CRIPTORQUIDIA	1	0,3%
FIMOSIS + HERNIA EPIGASTRICA	1	0,3%
FIMOSIS + HERNIA UMBILICAL	1	0,3%
FIMOSIS + HIPOSPADIAS	1	0,3%
FIMOSIS + PREPUCIO REDUNDANTE	6	1,9%
FISTULA MEDIO-PALATINA	1	0,3%

DIAGNÓSTICOS AL ALTA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
FISTULA ORONASAL	1	0,3%
FISTULA URETRAL	1	0,3%
FRACTURA	4	1,3%
FRENILLO PREPUICIAL CORTO Y RETRACTIL	1	0,3%
GINECOMASTIA	1	0,3%
GLAUCOMA	32	10,3%
GLAUCOMA + MEGALOCORNEA + DESCOMPENSACION CORNEAL SECUNDARIA	1	0,3%
GRANULOMA	1	0,3%
GRANULOMA ANULAR	1	0,3%
HELLIX VALGUS	2	0,6%
HEMORRAGIA	1	0,3%
HERNIA INGUINAL	5	1,6%
HERNIA INGUINAL + HIDROCELE	1	0,3%
HERNIA INGUINAL + HIDROCELE + TUMORACION	1	0,3%
HERNIA UMBILICAL	10	3,2%
HIDROCELE	6	1,9%
HIPERPLASIA TEMPOROMANDIBULAR	1	0,3%
HIPERTROFIA ADENOIDEA	12	3,9%
HIPERTROFIA ADENOIDEA + DTT-RETIRADA DTT	2	0,6%
HIPERTROFIA ADENOIDEA + INFECCION OIDO MEDIO-DRENAJE	1	0,3%
HIPERTROFIA ADENOIDEA + SAOS	2	0,6%
HIPERTROFIA LABIOS MENORES	3	1,0%
HIPOSPADIAS	6	1,9%
HIPOSPADIAS + CICATRIZ HIPERTROFICA	1	0,3%
INFECCION OIDO MEDIO-DRENAJE	8	2,6%
INFECCION OIDO MEDIO-DRENAJE + PERFORACION TIMPANICA	1	0,3%
INFECCION OIDO MEDIO-DRENAJE + SAOS	2	0,6%
MALFORMACION VASCULAR	1	0,3%
MEDIASTINITIS	1	0,3%
MICROSOMIA HEMIFACIAL	1	0,3%
MICROTIA	1	0,3%
MUCOCELE	1	0,3%
NEVUS	7	2,3%
OSTEOCONDROMA	1	0,3%
OSTEOTOMIA	1	0,3%
OTITIS MEDIA CRONICA	1	0,3%
OTRAS INTERVENCIONES CORNEA	1	0,3%
PAPILOMATOSIS	1	0,3%
PARALISIS CEREBRAL	1	0,3%
PERFORACION OCULAR ACCIDENTAL	1	0,3%
POLICARIES + RESTOS RADICULARES	1	0,3%

DIAGNÓSTICOS AL ALTA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
POLIPO ANTROCOANAL	1	0,3%
PREPUCIO REDUNDANTE	1	0,3%
PREPUCIO REDUNDANTE + HERNIA UMBILICAL	1	0,3%
PROBLEMA EN LA ERUPCION DENTARIA	3	1,0%
PTOSIS PARPEBRAL	4	1,3%
QUERATOCONO	1	0,3%
QUISTE	6	1,9%
SAOS	6	1,9%
SAOS + OTITIS MEDIA SEROSA	1	0,3%
SINDACTILIA	1	0,3%
SINDROME DE BROWN	1	0,3%
SINDROME DE DUANE	1	0,3%
SINOVITIS + TENOSINOVITIS	1	0,3%
SINUS PILONIDAL	1	0,3%
SOMNOSCOPIA O DISE	1	0,3%
TEJIDO MAMARIO ECTOPICO	2	0,6%
TENOSINOVITIS	1	0,3%
TIMPANOPLASTIA	1	0,3%
TUMORACION	10	3,2%
UÑA ENCARNADA	9	2,9%
URETERECTOMIA	1	0,3%
UTERO BICORNE	1	0,3%
VARICOCELE	1	0,3%
<b>TOTAL</b>	<b>311</b>	<b>100%</b>