

# Aspectos de la farmacoterapia pediátrica

## AUTORAS

### **Margarita Ruano Encinar**

Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital La Paz

### **Ester Pérez Andreu**

Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital La Paz

## AUTORA DE CORRESPONDENCIA

### **Margarita Ruano Encinar:**

Email: [margarita.ruano@salud.madrid.org](mailto:margarita.ruano@salud.madrid.org)

### **Ester Pérez Andreu:**

Email: [ester.perez@salud.madrid.org](mailto:ester.perez@salud.madrid.org)

## FECHA DE PUBLICACIÓN

**Diciembre 2021**

## Resumen

Los cambios fisiológicos durante el crecimiento, la composición corporal y la maduración de los distintos sistemas y órganos, conducen a diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en el paciente pediátrico respecto a los adultos, que van a condicionar el tratamiento farmacológico. En este documento se recogen los principales aspectos relacionados con la farmacoterapia pediátrica resaltando la importancia de la formulación magistral para cubrir las necesidades de esta población y consideraciones sobre las vías de administración más adecuadas.

Existen situaciones especiales en pediatría que implican una dificultad añadida en el manejo de fármacos al no existir mucha información disponible al respecto, como son los medicamentos fuera de indicación autorizada, medicamentos huérfanos o bien si se trata de medicamentos de alto riesgo. Asimismo, las características de ciertas poblaciones como: neonatos, adolescentes, obesos o pacientes crónicos complejos, implican unas consideraciones a tener en cuenta para garantizar el uso seguro de medicamentos. En esta línea se ha abordado también la seguridad en el proceso farmacoterapéutico. El conocimiento de los factores de riesgo propios de la población infantil contribuye a establecer estrategias específicas dirigidas a minimizar los errores potenciales relacionados con la medicación en un grupo de edad tan vulnerable.

**Palabras clave:** Farmacoterapia, pediatría, formulación magistral, errores medicación, uso fuera de indicación.

## Abstract

Physiological changes during growth, body composition and maturation of the different systems and organs lead to pharmacokinetic and pharmacodynamic differences in pediatric patients compared to adults, which will condition drug treatment.

This document includes the main aspects related to pediatric pharmacotherapy, highlighting the importance of compounding to cover the needs of this population and considerations on the most appropriate routes of administration.

There are special situations in pediatrics which add difficulty in drug management because there is not much information available in this regard, such as off-label drugs, orphan drugs or high-risk drugs. As well, characteristics of certain populations such as: neonates, adolescents, obese or complex chronic patients, mean some considerations to take into account to guarantee the safe use of medications.

Safety in the pharmacotherapeutic process has also been addressed. Knowledge of the risk factors inherent to the child population contributes to establishing specific strategies aimed at minimizing potential medication errors in this vulnerable age group.

**Key words:** Pharmacotherapy, pediatrics, compounding, medication errors, off-label use.

## Estructura

1. [Particularidades de la farmacoterapia pediátrica](#)
  - 1.1. [Influencia de la farmacocinética, farmacodinamia y farmacogenética en la farmacoterapia pediátrica](#)
  - 1.2. [Formulación magistral](#)
  - 1.3. [1.3 Consideraciones en la administración medicamentos](#)
2. [Farmacoterapia en situaciones especiales](#)
  - 2.1. [Medicamentos fuera de condición autorizada](#)
  - 2.2. [Medicamentos huérfanos](#)
  - 2.3. [Medicamentos de Alto Riesgo \(M.A.R\)](#)
3. [Farmacoterapia en poblaciones especiales](#)
  - 3.1. [Neonatos](#)
  - 3.2. [Obesos](#)
  - 3.3. [Adolescentes](#)
  - 3.4. [Pacientes crónicos complejos](#)
4. [Seguridad en el proceso farmacoterapéutico de pediatría](#)
5. [Conclusiones](#)
6. [Bibliografía](#)

## 1. Particularidades de la farmacoterapia pediátrica.

### 1.1. Influencia de la farmacocinética, farmacodinamia y farmacogenética en la farmacoterapia pediátrica.

El tratamiento farmacológico del paciente pediátrico viene determinado por los cambios fisiológicos durante el crecimiento, composición corporal y la maduración de los distintos sistemas y órganos, especialmente la función renal y hepática, lo cual conduce a diferencias farmacocinéticas respecto a la población adulta. Al no existir una correlación directa entre las pautas posológicas de adultos y niños, no se debería prescribir proporcionalmente la dosis del adulto ajustando el peso o la superficie corporal. Hay aspectos claves farmacocinéticos y farmacodinámicos diferenciales que pueden conducir a sobredosificaciones con riesgo de toxicidad o, por el contrario, a infradosificaciones con riesgo de ineficacia.

Es necesario, por tanto, una adaptación de los regímenes posológicos en función del peso, edad y además, en neonatos, edad gestacional al nacimiento y crecimiento intrauterino, fijando una especial atención sobre los medicamentos de estrecho margen terapéutico. También hay que tener en cuenta que ciertas patologías como fibrosis quística, grandes quemados, ductus arterioso persistente, hipoxia neonatal pueden afectar al perfil farmacocinético de los fármacos, aumentando o disminuyendo, principalmente, el aclaramiento plasmático o el volumen de distribución.

Por todo ello, se hace necesaria la monitorización de fármacos que presenten una elevada variabilidad interindividual, una buena correlación entre las concentraciones plasmáticas con el efecto terapéutico/tóxico, rangos terapéuticos definidos y una técnica analítica que permita su implantación en práctica clínica. Dicha monitorización nos permite individualizar la posología y detectar ineficacia o toxicidad en función de las concentraciones de referencia<sup>1</sup>.

### **1.1.1. Factores farmacocinéticos.**

Los cambios que se producen en la secreción gástrica, motilidad intestinal, vaciamiento gástrico, superficie de absorción, enzimas metabolizadoras, función renal y hepática, durante el desarrollo en un niño, desde recién nacido hasta la adolescencia, juegan un papel muy importante en cualquiera de las etapas que sufre cualquier fármaco administrado por vía oral (liberación, absorción, distribución, metabolismo-eliminación y excreción).

- **Absorción**

Desde el nacimiento se originan cambios significativos en el tracto gastrointestinal que afectan a la absorción de un fármaco: la acidez y tiempo de vaciado gástrico, motilidad intestinal, área de superficie intestinal, enzimas y transportadores gastrointestinales, secreción de ácidos biliares y lipasas pancreáticas, metabolismo de primer paso, recirculación enterohepática y colonización bacteriana del intestino. Otros factores determinantes son la vía de administración, las características fisicoquímicas del fármaco y la forma farmacéutica. De este modo, la velocidad y el grado de absorción gastrointestinal de los medicamentos se ve afectada, y es importante tenerlo en cuenta puesto que la vía oral es la que se utiliza con más frecuencia en pediatría.

En relación a otras vías de administración poco frecuentes, en niños se encuentra la vía rectal que únicamente se emplea como alternativa en el caso de convulsiones, náuseas o vómitos puesto que tiene una biodisponibilidad errática respecto a la oral. En el caso de la vía intramuscular debe limitarse el volumen a administrar dado que los niños tienen poca masa muscular.

Además, ante la ausencia de contracciones musculares en neonatos y lactantes, la velocidad de absorción y difusión del fármaco se ven afectadas intentando compensarse con la mayor perfusión tisular.

Respecto a la absorción percutánea, en los primeros meses de vida es muy rápida debido a la ausencia de queratinización y alta hidratación de la piel y elevada relación superficie corporal-peso, que en neonatos puede triplicar a los adultos<sup>2</sup>.

- **Distribución**

La distribución de los fármacos en el organismo puede verse afectada por: la composición corporal (proporción de grasa, proteínas y agua extracelular que pasa de constituir un 90% del peso en el niño a un 60% en el adulto); las propiedades fisicoquímicas del fármaco como: la lipofilia (tabla 1), peso molecular o estado de ionización; el grado de unión a proteínas plasmáticas disminuido en neonatos y detección de bilirrubina libre que puede desplazar a los fármacos de la unión a albúmina; volumen de líquido cefalorraquídeo que alcanza el valor del adulto a los cuatro años y, por último, la distribución también se ve afectada por la permeabilidad de la membrana hematoencefálica que es mayor cuanto menor es el niño.

El volumen de distribución (Vd) de fármacos hidrofílicos como los aminoglucósidos es superior en neonatos y lactantes respecto a adultos. Así, Vd mayores requieren mayor dosis por kg de peso para alcanzar una concentración pico similar. Por el contrario, se puede ver un menor volumen de distribución en medicamentos lipofílicos como el diazepam.

**Tabla 1. Ejemplos de fármacos según su solubilidad.**

MEDICAMENTOS HIDROFÍLICOS	MEDICAMENTOS LIPOFÍLICOS
<b>Antibióticos</b>	<b>Antibióticos</b>
Beta lactámicos: Penicilina, Cefalosporinas, Carbapenems Vancomicina Aminoglucósidos Daptomicina Colistina Fosfomicina	Fluorquinolonas Macrólidos Tetraciclinas, Tigeciclina Clindamicina Metronidazol Cotrimoxazol Rifampicina Linezolid
<b>Vasopresores</b>	
Dopamina Adrenalina, Noradrenalina	
	<b>Benzodiazepinas</b>
<b>Opioides</b>	<b>Opioides</b>
Morfina, hidromorfona	Fentanilo, Alfentanilo
Beta bloqueantes	<b>Beta bloqueantes</b>
Atenolol	Propranolol, timolol, metoprolol

- **Metabolismo**

El aclaramiento corporal total de muchos medicamentos depende fundamentalmente del metabolismo hepático seguido por la excreción de los mismos y sus metabolitos. La mayoría de los fármacos para su eliminación, son transformados en compuestos más hidrosolubles que, generalmente, son más fáciles de eliminar mediante reacciones enzimáticas que tienen lugar principalmente en el hígado.

La actividad enzimática tiene una estrecha relación con la edad del paciente. Durante las primeras semanas de vida se desencadenan importantes cambios en la circulación hepática que afectan a su funcionamiento; en el nacimiento las reacciones de fase I (reacciones oxidativas, reductoras o hidrolíticas) y fase II (conjugación metabólica del sustrato a compuestos más polares como ácido glucurónico, sulfato o glicina) son inmaduras y su evolución en prematuros es más lenta. Hasta los dos meses de edad, la inmadurez de las enzimas influye en la capacidad metabólica, prolongándose la semivida de eliminación. Por ello, se recomienda administrar dosis bajas de fármacos a esta edad para evitar toxicidad, mientras que entre el periodo de uno a dos años de edad la capacidad de metabolizar y eliminar fármacos es mayor.

- **Excreción**

La capacidad funcional del riñón viene determinada por una filtración glomerular que aumenta en las primeras semanas de vida debido al incremento del flujo sanguíneo renal y que a los dos años de edad alcanza tasas similares a las del adulto; una secreción tubular reducida en el momento del nacimiento que precisa al menos un año de maduración; y una reabsorción cuyo proceso de maduración es progresivo hasta la adolescencia<sup>2</sup>.

### **1.1.2. Factores farmacodinámicos.**

Se debe tener en cuenta que para muchos fármacos existe una relación proporcional entre concentración plasmática y respuesta farmacológica, pero en los niños las enzimas y los receptores no están siempre presentes, ni son siempre funcionales, variando continuamente con el desarrollo, lo que hace que la respuesta del organismo al fármaco pueda ser diferente de la esperada.

Así, se han documentado cambios en receptores de opioides, prostanoïdes, angiotensina II, catecolaminas o GABA-A, de tal modo que puede detectarse una mayor incidencia de depresión respiratoria y bradicardia por opioides o cambios funcionales en los sistemas cardiovascular, renal y neuronal. En niños pequeños puede ocurrir una sensibilidad o toxicidad aumentada a fármacos como reacciones distónicas o convulsiones por metoclopramida, hiperpirexia por anticolinérgicos o aumento del riesgo de paro cardiaco por verapamilo<sup>2</sup>.

### **1.1.3 Factores farmacogenéticos.**

El desarrollo de la farmacogenética proporciona la identificación del mejor tratamiento farmacológico posible según el genotipo individual de cada paciente.

Los polimorfismos genéticos en las enzimas metabolizadoras de fármacos como el CYP-450 condicionan una variabilidad entre diferentes individuos que permiten clasificarlos en:

- Metabolizadores extensivos o normales (metabolización farmacológica eficiente)
- Metabolizadores lentos (metabolización deficiente por mutación o delección de ambos alelos) que puede causar reacciones adversas, toxicidad o, si es profármaco, pérdida de eficacia
- Metabolizadores rápidos o ultra-rápidos (sobreexpresión del gen) que puede derivar en infradosificación o bien, si es profármaco en sobredosis.



Otra enzima con una actividad sujeta a variabilidad interindividual y polimorfismo genético, es la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), fundamental en el metabolismo del fluorouracilo (5-FU). Recientemente se ha emitido una nota de seguridad dirigida a recomendar pruebas de genotipo y/o fenotipo a deficiencia DPD en pacientes candidatos a 5-FU, flucitosina (antifúngico que se metaboliza parcialmente a 5-FU) y profármacos como capecitabina y tegafur para evitar riesgo de reacciones adversas muy graves<sup>3</sup>.

Otro polimorfismo genético es el que afecta a los fármacos tiopurínicos (6-mercaptopurina, azatioprina y tioguanina) que son metabolizadas en parte por la enzima tiopurina-metil- transferasa (TPMT). Un genotipado previo al inicio de la terapia contribuye a optimizar la eficacia y disminuir la toxicidad asociada.

En el caso del metotrexato (MTX), al inhibir competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), los diferentes polimorfismos en el transportador de folatos expresado en el hígado se pueden asociar a variaciones de eliminación de MTX y en consecuencia a toxicidad del mismo.

También son objeto de estudio los reordenamientos genéticos que afectan a las diferentes vías de la tirosin-kinasa para definir la sensibilidad de los fármacos inhibidores de esta proteína.

## 1. 2. Formulación magistral.

Se define fórmula magistral como el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico<sup>4</sup>.

Uno de los problemas de la terapéutica en pediatría es la falta de disponibilidad de medicamentos comerciales en forma farmacéutica y/o concentración adecuada. Las medidas para intentar resolver esta situación o minimizar su impacto se basan en primer lugar en adaptar las formas farmacéuticas comercializadas a las necesidades de dosificación (tabla 1) con ciertas limitaciones. En segundo lugar, elaborar fórmulas magistrales y promover la disponibilidad de formulaciones pediátricas.

**Tabla 1. Adaptación de las presentaciones comerciales disponibles a la dosificación pediátrica**

Forma farmacéutica de origen	Precauciones
F.F efervescentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pueden contener altas concentraciones de sodio y/o potasio</li> <li>• Eliminar completamente CO<sub>2</sub> antes de administrar</li> </ul>
Gránulos, polvos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gránulos entéricos o liberación sostenida; tragar enteros</li> </ul>
Comprimidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar fraccionamiento si son de estrecho margen terapéutico</li> <li>• Formas retardadas, liberación sostenida, entéricas se altera su biodisponibilidad</li> </ul>
Cápsulas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cápsulas duras abrir y mezclar con alimento compatible y</li> <li>• Cápsulas blandas pinchar para vaciar contenido o disolver con agua o leche templada</li> </ul>
Inyectables por vía oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar tipo de sal, excipiente, pH, sabor</li> </ul>

Si las opciones anteriores no son factibles, la formulación magistral por parte de los servicios de farmacia resulta de gran importancia en el ámbito pediátrico, ya que cubre lagunas terapéuticas, facilita la administración y el cumplimiento terapéutico y permite la individualización del tratamiento. Muchas de estas fórmulas han sido aprobadas por la AEMPS y quedan recogidas en el Formulario Nacional<sup>5</sup> que expresamente tiene el apartado “Fórmulas magistrales tipificadas pediátricas”.

En formulaciones pediátricas es preciso tener en cuenta las siguientes consideraciones: que una sola fórmula sea útil para todos o la mayoría de los intervalos de edad; mínimo intervalo posológico; mínimo impacto en estilo de vida; mínimos excipientes y seguros en todos los grupos de edad; forma de administración fácil y segura; eficaz, sencilla de elaborar y estable con características organolépticas adecuadas.

Respecto a las vías de administración, la vía oral es la más habitual en pediatría lo cual exige una disponibilidad de formulaciones líquidas y sólidas para que sea útil en los diferentes intervalos de edad. Las formulaciones líquidas como soluciones, jarabes y suspensiones son las más apropiadas para los pacientes pediátricos hasta los 8 años de edad, pues suelen tener dificultad para tragar fórmulas sólidas. La dosis/ volumen es una de las cuestiones relevantes a tener en cuenta en este tipo de formulaciones. Por ejemplo, se aceptan volúmenes menores a 5 mL para edades inferiores a 5 años, y de 10 mL para el resto de los niños.

La palatabilidad es otro aspecto a considerar si el volumen a administrar es grande. Por el contrario, soluciones orales con dosis/ volumen muy pequeñas se recomienda diluir en otros líquidos para reducir riesgos de administración incompleta e infradosificación y mejorar el sabor. La limitación en muchos casos de las formulaciones líquidas es la estabilidad y por tanto su corta caducidad.

En tratamientos crónicos o ante líquidos sin palatabilidad, las cápsulas, pueden ser una alternativa ya que tienen la ventaja de una mayor estabilidad y portabilidad respecto a las formulaciones líquidas. Otro aspecto a tener en cuenta tanto en la composición de fórmulas como en medicamentos comercializados son los excipientes, pues no todos son adecuados para la edad pediátrica, especialmente en la etapa neonatal. A continuación se recogen algunas particularidades de los mismos<sup>6</sup>(**tabla 2**):

**Tabla 2. Precauciones con excipientes en pediatría.**

Excipiente	Precauciones
Etanol y propilenglicol	Evitar en neonatos y niños < 4 años La vía metabólica se encuentra limitada en neonatos. La actividad de la alcohol deshidrogenasa hasta los 5 años de edad es reducida respecto al adulto
Alcohol bencílico, ácido benzoico y benzoatos	Contraindicados en neonatos. Metabolismo inmaduro y no se pueden eliminar
Sorbitol	Contraindicados en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa
Aspartamo	Contraindicados en fenilcetonuria
Lactosa	Contraindicados en intolerantes a la lactosa o galactosemia
Conservantes	Evitar. Es preferible reducir el periodo de caducidad y conservar en frigorífico
Colorantes y saborizantes	Evitar. Pueden producir reacciones de sensibilización

Para mayor información sobre excipientes se puede consultar Safety and Toxicity Excipients for Pediatrics (STEP) la página de la European Pediatric Formulation Initiative <http://www.eupfi.org/step-database-info/>

### 1.3. Consideraciones en la administración medicamentos.

La capacidad para usar las diferentes formas de dosificación varía enormemente según la edad, el desarrollo físico, la capacidad para coordinar, la comprensión y el desarrollo psicológico. Asimismo, factores relacionados con la propia enfermedad como discapacidad física o mental grave, restricción de líquidos, polimedicación, incapacidad para tragar derivado de la patología, vómitos,...

Respecto a la vía parenteral, en pediatría la mayoría de las dosis que se precisan son una fracción del inyectable y si sólo está disponible en el mercado la presentación farmacéutica dirigida a pacientes adultos, el riesgo potencial de errores en la dosificación aumenta considerablemente (administración de 10 y 100 veces la dosis del paciente).

En la **tabla 3** se recogen las diferentes vías de administración con aspectos a resaltar que afectan a la población infantil.

**Tabla 3. Consideraciones en la administración de fármacos en pediatría.**

Vía de administración	Consideraciones
ORAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amplia variedad de formas de dosificación. Es la vía más útil en pediatría</li> <li>• Enseñar a tragar a partir de los 6 años aunque se puede instruir desde los 3</li> </ul>
SONDA NASOENTÉRICA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si es posible formula líquida</li> <li>• Tener en cuenta: Tamaño de partícula, la viscosidad, el volumen de aclarado, compatibilidad con el material de la sonda (Si excipiente etanol evitar poliuretano) y riesgo de obstrucción de la misma</li> <li>• En sonda transpilórica es importante pH, osmolaridad y contenido de sorbitol</li> </ul>
SUBLINGUAL y BUCAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Precisa cooperación y coordinación del niño para evitar riesgo de asfixia o que sea tragado o escupido</li> <li>• Precisa sabor agradable por el tiempo de contacto con la mucosa</li> </ul>
NASAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acceso directo a circulación sistémica y evita efecto de primer paso hepático</li> <li>• Mitad de dosis en cada narina maximiza la superficie de absorción</li> <li>• Mejor spray que gotas nasales</li> <li>• Vigilar irritación de mucosa o ineficacia si secreciones abundantes</li> </ul>
RECTAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternativa si vía oral contraindicada o difícil palatibilidad</li> <li>• Efecto sistémico inmediato pero la absorción es errática</li> </ul>

Vía de administración	Consideraciones
TÓPICA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevado riesgo de absorción en menores de 2 años. Aplicar en una zona limitada</li> <li>Corticoides: riesgo de exposición muy superior al adulto</li> </ul>
TRANSDÉRMICA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parches tipo membrana no se deben partir</li> <li>Parches de matriz monolítica se pueden partir para ajustar dosis</li> </ul>
INTRAVENOSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perfusión continua si se prescribe buscando la equivalencia entre la velocidad de infusión y la dosis/kg/tiempo conduce a múltiples concentraciones. Es más seguro estandarizar concentraciones y seleccionar la más adecuada según aporte de líquidos y ritmo para la edad y peso del niño sin sobrepasar concentración máxima recomendada</li> <li>Suelen ser Medicamentos de Alto Riesgo</li> <li>Revisar compatibilidad del fármaco con diluyentes y otros fármacos si administración concomitante</li> </ul>
SUBCUTÁNEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alternativa si dificultad para tragar, vómitos persistentes, problemas en la absorción por vía oral, obstrucción intestinal, disminución del nivel de consciencia o mala respuesta al tratamiento oral</li> <li>Poco invasiva y favorece la distribución del fármaco por toda la superficie corporal y sin efecto de primer paso</li> <li>En perfusión continua o bolos (máximo 3 ml en niños) sobre piel intacta</li> <li>Ventajas en control del dolor y otros síntomas en cuidados paliativos</li> <li>La biodisponibilidad se ve afectada por el estado de hidratación, obesidad, estado sistema cardiovascular</li> <li>De elección fármacos hidrosolubles, pH neutro, baja viscosidad, no irritantes. Las soluciones oleosas pueden producir abscesos</li> <li>Contraindicada en pacientes sometidos a radioterapia o disección de ganglios inguinales o hipoalbuminemia con edema (todo disminuiría la capacidad de absorción)</li> </ul>
INTRATECAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fármacos isoosmóticos y con un pH próximo al del LCR y sin conservantes (alcohol bencílico y metilparabenes o propilparabenes) y volumen 2-5 ml</li> <li>Preparación en campana flujo laminar</li> </ul>

Vía de administración	Consideraciones
INHALATORIA	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evita el efecto primer paso</li><li>• Dispositivos: nebulizadores, inhaladores presurizados e inhaladores polvo seco a seleccionar según la edad del niño y capacidad de respiratoria y de aprendizaje.</li><li>• Cámara espaciadora de plástico pueden producir precipitación de las partículas por efecto electrostático pero disminuye con uso y lavado con agua jabonosa. Las metálicas no tienen carga electrostática</li></ul>

## 2. Farmacoterapia en situaciones especiales.

La prescripción y dispensación de medicamentos no autorizados todavía en España a pacientes fuera del contexto de ensayo clínico, así como la prescripción y uso de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las autorizadas se establece en el RDL 1/2015<sup>4</sup>. También define la posibilidad de autorizar la importación de medicamentos no comercializados en España, siempre que estén autorizados en otros países. Con el fin de regular el acceso al uso de medicamentos en situaciones especiales y de adaptar nuestros protocolos a los fijados por el parlamento europeo se publicó el Real Decreto 1015/2009<sup>7</sup>. Por las características de estas situaciones, el uso compasivo se circunscribe al ámbito hospitalario con solicitud individualizada a la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) y para los medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, deja de exigirse autorización individual por parte de la AEMPS, si bien el médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento.

Hay que diferenciar:

- **Uso compasivo de medicamentos en investigación:** utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida, y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos, o bien deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización.
- **Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas:** el uso de medicamentos en condiciones distintas de las contempladas en la ficha técnica autorizada.
- **Acceso a medicamentos no autorizados en España (extranjeros):** utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados en España, cuando no cumplan con la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación.

## 2.1 Medicamentos fuera de condición autorizada.

También definido por consenso, *Off-label use*, como cualquier uso de un fármaco comercializado y no detallado en ficha técnica, incluyendo indicación, grupo de edad sobre el que se va a emplear, dosis, forma farmacéutica o vía de administración. Uno de los problemas más frecuentes a la hora de prescribir fármacos en pediatría, es el empleo de medicamentos fuera de indicación por falta de estudios en niños. El uso no autorizado de fármacos en la población pediátrica siempre ha conllevado un riesgo para los pacientes debido a ausencia de datos sobre eficacia y seguridad en los mismos. Además, hay que añadir que al no estar autorizados para la población infantil o, tan solo para ciertos grupos de edad, implica que no están comercializados en las formas farmacéuticas adecuadas para pediatría. A pesar de los esfuerzos de pediatras, investigadores y políticas sanitarias a nivel internacional, siguen existiendo obstáculos para proporcionar medicamentos de forma segura a niños y adolescentes. No solo influye una falta de conocimiento médico, sino también debilidades en prácticas éticas, legales, médicas, farmacológicas y políticas alrededor del uso *off-label* en pediatría<sup>8</sup>. Según la Agencia Europea de Medicamentos, más del 50% de los fármacos que se usan en niños no tienen indicación pediátrica aprobada, estimándose que esta cifra asciende al 90% en unidades neonatales, y su empleo se basa en la práctica clínica.

Ello se debe a que son escasos los ensayos clínicos sobre el desarrollo de fármacos pediátricos a causa de las barreras que complican la investigación en este grupo de población: dificultad de diseñar estudios randomizados y controlados, la menor proporción de pacientes, mayor heterogeneidad en las enfermedades infantiles, dificultad para identificar y validar variables en los estudios, así como dificultades éticas<sup>9</sup>.

Con la publicación por el Parlamento Europeo y entrada en vigor en 2007 del reglamento pediátrico<sup>10</sup>, marco jurídico para aumentar la disponibilidad de medicamentos diseñados y autorizados para niños, se pretendió facilitar el desarrollo y el acceso a los medicamentos de uso en la población pediátrica, asegurar que estuvieran sujetos a una investigación ética de calidad y que fueran autorizados para su uso en la infancia.

En resumen, los motivos por los que un fármaco se considera que se emplea en condiciones distintas a las autorizadas pueden ser: indicación, dosis, edad, vías de administración, contraindicación, cambio en las condiciones de uso de un producto autorizado (uso de cápsulas, comprimidos para preparar suspensiones orales) o productos químicos utilizados como medicamentos, siendo las dos primeras el motivo principal en la población infantil.

## 2.2 Medicamentos huérfanos.

Los medicamentos huérfanos (MMHH) son todos aquellos productos medicinales destinados al diagnóstico, la prevención o el tratamiento de enfermedades raras (EERR) o minoritarias. Se considera enfermedad rara a aquella enfermedad debilitante, crónica o potencialmente mortal, que afecta a menos de 5 de cada 10.000 personas en la Unión Europea (UE)<sup>11</sup>. En la mayoría de ellas, los signos pueden observarse desde el nacimiento o la infancia, como es el caso de la atrofia muscular espinal, la neurofibromatosis, la osteogénesis imperfecta, el síndrome de Prader-Willi o el retinoblastoma.

Los criterios para definir los MMHH están recogidos en el Reglamento (CE) n° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999. En el caso de los MMHH, las dificultades inherentes al desarrollo de fármacos se ven incrementadas por el escaso conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, la falta de modelos preclínicos específicos, el infradiagnóstico, el reducido número de expertos clínicos y la dificultad en realizar ensayos clínicos por el reducido tamaño muestral o la falta de variables clínicas validadas. Por ello, este Reglamento estableció incentivos para fomentar la investigación, desarrollo y comercialización de dichos fármacos<sup>12</sup>.



Ante la débil evidencia científica disponible para este tipo de medicamentos, gran número de MMHH se encuentren comercializados bajo autorizaciones condicionales o bajo circunstancias excepcionales. Incluso, muchas de las EERR no disponen de tratamientos comercializados por lo que es necesario recurrir a la formulación de principios activos siendo ésta la única alternativa posible para tratar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En otras ocasiones, los MMHH comercializados no están disponibles en las formas farmacéuticas adecuadas, principalmente cuando se trata de pacientes pediátricos, por lo que en muchos casos nos encontramos con la necesidad de hacer dosificaciones, o adaptaciones a formas farmacéuticas diferentes a la del MMHH original en los servicios de farmacia hospitalaria. Respecto a las fórmulas magistrales que se emplean en el tratamiento de enfermedades raras, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ha creado una plataforma que las recopila. Se puede consultar en:

<https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/formulas-eerr>

La escasa evidencia en la práctica real de los MMHH, hace necesario realizar el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes y de los resultados en salud que ofrecen los nuevos tratamientos y obtener así datos de experiencia del fármaco.

### **2.3. Medicamentos de Alto Riesgo (M.A.R).**

Son aquellos medicamentos que, si se utilizan incorrectamente, presentan gran probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes. Esto no significa que los errores con estos medicamentos sean más frecuentes, sino que en caso de producirse las consecuencias pueden resultar más graves. Estos medicamentos son objetivo prioritario de muchas de las estrategias de mejora de la seguridad del paciente y se recomienda que los profesionales sanitarios los conozcan y que se establezcan prácticas para mejorar su seguridad en todos los procesos de su utilización. Por ello, el Instituto para el uso Seguro del Medicamento (ISMP) elaboró en 2007 un documento de prácticas para mejorar la seguridad de medicamentos de alto riesgo<sup>13</sup> y en 2012 actualizó la relación de M.A.R en hospitales entre los que se encuentran entre otros: Heparinas y anticoagulantes orales, opiáceos, insulinas y antidiabéticos orales, antiarrítmicos IV, inotrópicos IV, citostáticos.

En el ámbito pediátrico, se han publicado listas complementarias que incluyen aquellos medicamentos con alta percepción de riesgo por parte de los profesionales sanitarios que pueden afectar a los niños<sup>14</sup> como por ejemplo: ganciclovir, paracetamol, antiepilépticos, antihipertensivos, inmunosupresores, diuréticos y antibióticos.

Estandarizar su prescripción, almacenamiento, preparación y administración; incorporar alertas en los sistemas de ayuda a la prescripción electrónica como dosis máximas, duración de tratamiento, interacciones; proporcionar información específica sobre los medicamentos a los pacientes o cuidadores, son algunas de las medidas dirigidas a mejorar la seguridad en el manejo de los M.A.R.

Para consultar información de Medicamentos de Alto Riesgo:

<http://www.ismp-espana.org/documentos/view/39>

### **3. Farmacoterapia en poblaciones especiales.**

Entre la población pediátrica existen ciertos subgrupos de pacientes, como los neonatos, los obesos, los adolescentes o los pacientes crónicos complejos, que precisan de consideraciones especiales para garantizar el uso seguro de los medicamentos.

#### **3.1. Neonatos.**

Los neonatos son especialmente vulnerables a los errores de medicación y a que éstos tengan consecuencias más graves en caso de que se produzcan. La inmadurez de sus órganos, sus características fisiológicas (pH gástrico menos ácido, tránsito intestinal más lento, menor contenido de grasa corporal, mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, menor unión a proteínas plasmáticas, inmadurez metabolismo hepático, menor filtración glomerular y menor reabsorción tubular) y la complejidad de pautas de tratamiento condicionados a la edad gestacional y postnatal contribuyen a que las unidades de neonatología sean uno de los ámbitos hospitalarios con más riesgo de que se produzcan errores de medicación.

### 3.2. Obesos.

Los síndromes genéticos y/o endocrinológicos representan el 1% de la obesidad infantil, correspondiendo el 99% restante al concepto de obesidad nutricional, simple o exógena. La obesidad se asocia a cambios fisiopatológicos, que pueden influir en la farmacocinética y farmacodinamia de algunos medicamentos aunque hay pocos estudios en niños y las extrapolaciones de la población adulta pueden inducir a predicciones farmacocinéticas alejadas de la realidad. Los principales grupos farmacológicos en los que se tiene que considerar un ajuste de dosis en pacientes obesos son los antimicrobianos, anticoagulantes, citostáticos, antiepilépticos, anestésicos y sedantes, y los fármacos relacionados con el sistema cardiovascular. Algunos son fármacos con un estrecho margen terapéutico y en el caso de fármacos hidrófilos (tabla 1), en pacientes con sobrepeso, se debe utilizar el peso ideal para el cálculo de dosis en lugar del peso real<sup>15</sup>.

### 3.3. Adolescentes.

Los cambios físicos, psicológicos y sociales que aparecen durante la adolescencia pueden condicionar la adherencia al tratamiento y el uso seguro de los medicamentos. Asimismo, hay que tener presente que en estos pacientes (>40kg) la dosificación no debe calcularse por kg de peso para la mayoría de los fármacos, pues no se debe superar nunca la dosis del adulto.

### 3.4. Pacientes crónicos complejos.

Pacientes polimedicados, con pautas complejas de administración y cambios frecuentes en los regímenes de medicación, reingresos y prolongada estancia hospitalaria que contribuyen a sufrir errores potencialmente evitables o efectos secundarios derivados de interacciones farmacológicas y del uso de medicación en condiciones *off label*, de alto riesgo o de estrecho margen terapéutico.

## 4. Seguridad en el proceso farmacoterapéutico de pediatría.

La población infantil constituye un grupo especialmente vulnerable, susceptible de sufrir errores de medicación y efectos adversos derivados del uso de medicamentos. Se sabe que la probabilidad de que ocurra un error en este grupo de población es superior al de la población adulta y que tiene consecuencias potencialmente más graves. Los errores de medicación en el ámbito hospitalario pueden ser de diversa índole y, al igual que en la población adulta, en pediatría la mayoría de ellos suceden en la fase de prescripción, aunque también son frecuentes en la fase de administración.

El análisis y la identificación de las causas que desencadenan los errores de medicación (EM) son fundamentales para adoptar estrategias y medidas correctoras con el fin de evitar riesgos para futuros pacientes. La mejor forma de entender por qué suceden y cómo prevenirlos es considerar su etiología y clasificación, ya que puede haber múltiples factores implicados como son: la organización, los procedimientos, las condiciones de trabajo y los factores humanos relacionados con los profesionales.

A los factores que aumentan el riesgo de errores de medicación en adultos, se unen otros propios de la infancia. Así, por ejemplo, la dosificación en la población pediátrica es más compleja, aspectos como cálculos matemáticos añadidos, confusión en la conversión de unidades de medida, el uso de cifras decimales, dosis máximas diferentes según la edad, etc., potencian el riesgo de estos fallos. Además, la utilización frecuente de formas líquidas orales exige un mayor conocimiento en el manejo de las distintas concentraciones para un mismo principio activo que muchas veces supone la manipulación del medicamento. Por otro lado, la falta de estandarización de pautas posológicas prescritas a niños, el uso *off-label* sin que la ficha técnica ofrezca información sobre su uso en pediatría y su limitada capacidad de comunicación, elevan más aún las posibilidades de error, unido a la menor capacidad para contrarrestar las consecuencias derivadas del error por la inmadurez de sus órganos<sup>24,16</sup>.

Tampoco son los mismos fármacos los relacionados con los EM en adultos (anticoagulantes, antihiper glucémicos, sedantes, analgésicos, antibióticos, antipsicóticos y citostáticos) y en la edad pediátrica (antibióticos, mórnicos, corticoides, broncodilatadores, AINEs, paracetamol). El conocimiento de estas diferencias es importante a la hora de adecuar a la población infantil las estrategias de prevención de errores en los hospitales que atienden a ambos tipos de población<sup>17</sup>.

Las principales instituciones sanitarias han impulsado la implantación de prácticas de seguridad para disminuir la incidencia de errores de medicación en pediatría. Así, la Academy of Pediatrics (AAP) ha publicado a lo largo de estos años unas guías dirigidas a mejorar la seguridad del paciente pediátrico y a la prevención de EM en niños hospitalizados<sup>18</sup> y en urgencias<sup>19</sup>. En ellas se indican, entre otras, medidas educacionales y recomendaciones sobre nuevas tecnologías, propias de pediatría y generales, que se deben aplicar a nivel de la institución, además de concienciar sobre la necesidad de comunicar efectos adversos dentro de una cultura no punitiva.

Entre las estrategias para la seguridad del paciente en el ámbito hospitalario se incluye el empleo de las nuevas tecnologías, en concreto la prescripción electrónica asistida. La implantación de este sistema se ha mostrado beneficioso en aspectos claves como la seguridad del paciente y la eficiencia del proceso farmacoterapéutico. La incorporación de esta herramienta ofrece numerosas ventajas como la información rápida y relevante sobre los fármacos, mediante herramientas que pueden mejorar la comunicación, ayuda con cálculos, monitorización y soporte de decisiones y son aplicables en todas las fases del circuito de utilización del medicamento.

Todo ello contribuye a una farmacoterapia más segura y eficiente. Además, facilita la comunicación entre profesionales sanitarios, favorece enlaces con otros programas que mejoran el conocimiento del paciente y su estado clínico, necesarios en la toma de decisiones sobre su tratamiento.

Por otro lado, también hay que tener en cuenta que, a pesar de las ventajas demostradas, el uso de la prescripción electrónica puede generar nuevos tipos de errores de medicación que con la prescripción manual no existían: selección incorrecta de un medicamento de la lista que ofrece el programa por orden alfabético, confusión en la introducción dosis en campo equivocado o uso incorrecto de texto libre sin estructurar que puede generar discrepancias con la prescripción, entre otros<sup>20</sup>. Una dificultad añadida en pediatría que es frecuente que los programas de prescripción electrónica no son específicos para esta población sino una adaptación de programas diseñados para adultos.

Los EM pueden estar relacionados con fallos en una o varias etapas del proceso de utilización de medicamentos dada la complejidad del mismo.

**Tabla 4. Errores de medicación y estrategias de prevención en el proceso farmacoterapéutico en pediatría.**

<b>POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN EN PEDIATRÍA</b>	<b>ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN</b>
<b>PRESCRIPCIÓN</b>	
Selección incorrecta del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de Tall Man Letters</li> </ul>
<p>Cálculos erróneos dosis</p> <p>Errores en decimales que multiplican por 10 la dosis</p> <p>Ceros innecesarios en números decimales "trailing ceros"</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmar peso del niño</li> <li>• Cálculo dosis por peso real (peso ideal si fármacos hidrófilos en obesos) y no superar dosis máxima del paciente adulto</li> <li>• Alertas dosis máximas</li> <li>• Prescripción electrónica con posibilidad dosis/kg/toma, dosis/kg/día</li> <li>• Doble chequeo en M.A.R</li> </ul>
Conversión incorrecta de unidades de medida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Especial atención en mg y mcg</li> </ul>
Fórmulas líquidas - prescripción por volumen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescribir siempre la dosis en mg, no en volumen (ml pueden ir asociados por equivalencia pero siempre que conste mg)</li> </ul>
Cálculos en Perfusiones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolizar diluciones a concentraciones fijas según requerimientos de volumen</li> </ul>
<b>VALIDACIÓN FARMACÉUTICA-DISPENSACIÓN</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisar adecuación de dosis, intervalo y presentación farmacéutica a edad y peso</li> <li>• Confirmar compatibilidad fármaco-diluyente y fármaco-nutrición enteral, interacciones</li> <li>• Conciliación de la medicación habitual</li> </ul>
Dispensación errónea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lectores de código de barras</li> <li>• Sistemas automatizados de dispensación</li> </ul>

POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN EN PEDIATRÍA	ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN
ADMINISTRACIÓN	
Omisión dosis, medicamento similar erróneo  Registro administración incorrecto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regla 5C: Comprobar paciente correcto, medicamento correcto, dosis correcta, vía de administración correcta y en el tiempo correcto</li> <li>• Registro electrónico de administración</li> <li>• Evitar transcripciones</li> <li>• Administración por código de barras</li> </ul>
Cálculos erróneos equivalencias dosis, ritmo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doble chequeo en cálculos complejos</li> <li>• Disponibilidad de bombas de infusión inteligentes con biblioteca de fármacos</li> </ul>
Interrupciones durante la preparación medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponer de protocolos de preparación y administración de medicamentos</li> </ul>

M.A.R.: medicamento alto riesgo; mg:miligramo; mcg:microgramo

Al analizar las causas de error en la fase de prescripción, se ha visto que habitualmente están relacionados con cálculos erróneos de dosis, decimales y la conversión incorrecta de las unidades de medida o a ambos. Además, se sabe que este riesgo se incrementa todavía más en la prescripción de tratamientos a niños, mientras en adultos constituyen un 27%, en pediatría alcanzan hasta un 92,3%<sup>21</sup>. En lo que respecta a la etapa de administración se han identificado como principales fuentes de error en pediatría los despistes o lapsus seguidos de errores provocados por la falta de conocimientos sobre protocolos en pediatría<sup>22</sup> o debidos a la ausencia de comunicación por escrito. Asimismo, se han encontrado otras causas como falta de disponibilidad del fármaco, problemas de funcionamiento de los equipos o interrupciones durante la administración.

No solo las características del paciente requieren consideraciones especiales a la hora de prescribir un tratamiento sino que también ciertas unidades de atención como urgencias, unidades de cuidados críticos y los momentos de transición asistencial en las que se encuentre el paciente pediátrico pueden implicar un mayor riesgo de sufrir efectos adversos. Un estudio multicéntrico reciente sobre incidentes por medicamentos en pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricas recoge que el 0,3% de los niños presentaron incidentes por medicamentos, especialmente los preescolares, siendo alrededor del 80% evitables<sup>23</sup>.

Las transiciones asistenciales son otro punto débil donde se generan nuevos errores. Merece especial atención tanto las transiciones intrahospitalarias desde urgencias o ámbito quirúrgico a hospitalización en las que es fundamental revisar la medicación previa para ajustar el tratamiento y la conciliación de la medicación habitual del paciente, como las transiciones entre niveles asistenciales. En éstas es esencial una buena comunicación entre hospital, farmacia comunitaria y médico, pues en muchas ocasiones información sobre la formulación, regímenes y requerimientos de monitorización no llega al ámbito comunitario e, incluso, en ocasiones, puede llegar a resultar confusa la prescripción al alta hospitalaria de medicación fuera de indicación, situación que con frecuencia se da en pediatría<sup>24</sup>.

## 5. Conclusiones.

Como conclusión, la farmacoterapia en pediatría requiere de unas consideraciones a nivel farmacocinético, farmacodinámico diferentes a los adultos, cubrir unas necesidades de formulación adaptadas a la edad o el acceso a fármacos sin indicación específica en niños. Todo ello dificulta el manejo de los mismos y puede contribuir a un mayor riesgo de sufrir errores de medicación y efectos adversos. El desarrollo de guías de dosificación, programas educativos e implantación de las tecnologías en el circuito de utilización de los medicamentos son algunas prácticas dirigidas a la seguridad del paciente pediátrico.



## 6. Bibliografía.

- <sup>1</sup> Valverde Molina E (editor). Farmacia Pediátrica Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid. Elsevier; 2011.
- <sup>2</sup> Cañete C, Cabañas MJ. Terapéutica farmacológica en pediatría. Aspectos generales. [en línea] [consultado 26-04-2021]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/gefp/>.
- <sup>3</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En: Notas de seguridad Referencia: MUH (FV), 8/2020 11 mayo 2020. [en línea] [consultado 20-05-2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/>
- <sup>4</sup> Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº177, 25 de julio 2015.
- <sup>5</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En: Notas informativas. [en línea] [consultado 20-05-2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2020/docs/formulario-nacional-tercera-edicion.pdf>
- <sup>6</sup> Cañete C, García Palomo P. Excipientes en formulaciones líquidas orales. En: Boletín Grupo Farmacotecnia SEFH, vol 4, Nº2, 2015. [en línea] [consultado 11- 05-2021]. Disponible en: [https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN\\_2\\_2015\\_.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2015_.pdf).
- <sup>7</sup> Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE nº174, 20 julio 2009.
- <sup>8</sup> Lenk C. Off-label drug use in paediatrics: a world-wide problem. Curr Drug Targets 2012;13:878-84.
- <sup>9</sup> Roldán T, Villamañán E, Ruano M, Larrubia Y, Gómez-Salcedo P, Herrero A. Analysis of Clinical Trials and off-label drug use in hospitalized pediatric patients. Arch Argent Pediatr 2014;112:249-53.
- <sup>10</sup> Reglamento 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre 2006, sobre medicamentos de uso pediátrico. DOUE nº 378, de 27 de diciembre de 2006.

<sup>11</sup> European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities 2000.18:1-5.

<sup>12</sup> European Medicines Agency. Orphan incentives [en línea][consultado 18-05-2021]. Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017)

<sup>13</sup> Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo, Ministerio Sanidad y Consumo, 2007. [en línea] [consultado 27-04-2021]. Disponible en:

<http://www.ismp-espana.org/ficheros/Practicas%20para%20mejorar%20la%20seguridad%20de%20los%20medicamentos%20de%20alto%20riesgo..pdf>

<sup>14</sup> Cotrina Luque J, Guerrero Aznar MD, Alvarez del Vayo Benito C, Jimenez Mesa E, Guzman Laura KP, Fernández Fernández L. Lista modelo de medicamentos de alto riesgo. An Pediatr (Barc). 2013;79:360-6.

<sup>15</sup> Eurne Fernández de Gamarra Martínez, Pau Riera y Armengol, Núria Solé Fabre. Dosificación de fármacos en pacientes obesos. Boletín de información terapéutica. Departamento Salud. Generalidad Cataluña Vol. 24, núm. 4. 2013.

<sup>16</sup> Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, MacKenna KJ, Clapp M, Federico F et al. Medication Errors and Adverse Drug Events in Paediatric Inpatients. JAMA 2001;285:2114-20.

<sup>17</sup> Ruano M, Villamañán E, Pérez E, Herrero A, Álvarez-Sala R. New technologies as a strategy to decrease medication errors: how do they affect adults and children differently? World J Pediatr 2016;12:28-34.

<sup>18</sup> Stucky ER. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs and Committee on Hospital Care. Prevention of Medication Errors in the Pediatric Inpatient Setting. Pediatrics 2003;112:431-6.

<sup>19</sup> American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement and Management and Committee on Hospital Care. Principles of Pediatric Patient Safety: Reducing Harm Due to Medical Care. Pediatrics 2011;127:1199-1210.

---

<sup>20</sup> Ruano M, Villamañán E, Álvarez-Sala R. Weaknesses of assisted electronic prescription in hospitalized pediatric inpatients. Arch Arg Pediatr 2015;113:102-4. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.eng.102>

<sup>21</sup> Lesar TS. Tenfold medication dose prescribing errors. Ann Pharmacother 2002; 36:1833-9.

<sup>22</sup> Keers RN, Williams SD, Cooke J, Ashcroft DM. Causes of Medication Administration Errors in Hospitals: a Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence. Drug Saf 2013;36:1045-67.

<sup>23</sup> Garrido-Corro B, Fernández-Llamazares CM, Rodríguez-Marrodán B, Pozas M, Solano-Navarro C, Otero MJ. Estudio multicéntrico de la incidencia y evitabilidad de los incidentes por medicamentos en pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricas. Farm Hosp. 2021;45(3):115-20.

<sup>24</sup> Wong ICK, Wong LYL, Cranswick NE. Minimising medication errors in children. Arch Dis Child 2009;94:161-4.