



Universidad
Zaragoza

FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS EN EDAD PEDIÁTRICA

PHARMACOVIGILANCE OF MEDICINES IN PEDIATRIC AGE

Autor:

Isabel Colina Alejandre

Directores:

Dra M^a Cristina Navarro Pemán

Javier Pueyo Val

Curso académico: 6º (2022-2023)

Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CONTENIDO

ÍNDICE.....	1
RESUMEN.....	2
PALABRAS CLAVE.....	3
INTRODUCCIÓN	
• Introducción	3
• Uso de medicamentos fuera de indicación.....	4
• Ensayos de farmacología clínica pediátrica en fase inicial.....	5
• Farmacocinética del paciente pediátrico	6
• Farmacovigilancia.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVO.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS	
• Búsqueda bibliográfica.....	10
• Análisis descriptivo.....	10
RESULTADOS	
• Notificaciones registradas.....	13
• Análisis descriptivo.....	13
- Datos generales de los pacientes.....	13
- Datos generales de las notificaciones.....	15
- Datos de las RAM contenidas en las notificaciones.....	18
- Datos de los fármacos contenidos en las notificaciones.....	20
- Relaciones fármaco-reacción.....	23
DISCUSIÓN.....	26
LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	32
CONCLUSIONES.....	32
ANEXOS.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	40

RESUMEN

Para asegurar que un fármaco una vez está en el mercado sea seguro y eficaz, es importante que se realicen estudios previos a su comercialización en una población similar a aquella a la que van a ir dirigidos. Durante muchos años, la escasez de ensayos clínicos que incluyeran a pacientes pediátricos ha derivado en una excesiva administración de fármacos fuera de indicación en esta población. La diferente farmacocinética y farmacodinámica que existe en estos grupos de edad los convierte en una población especialmente vulnerable a la aparición de reacciones adversas graves a medicamentos (RAM). Dada la importancia de esta situación clínica y ante la escasez de estudios que incluyan una revisión suficientemente extensa sobre los efectos adversos graves de los medicamentos en la población infantil, se ha intentado mediante este proyecto conocer mejor el perfil de seguridad de los fármacos en nuestro entorno. Esto se ha llevado a cabo a través de un análisis descriptivo utilizando la base de datos del Servicio Español de Farmacovigilancia para Medicamentos de Uso Humano, cotejando los resultados con lo publicado en la literatura médica relacionada a este respecto hasta ahora. En nuestro estudio, las reacciones adversas más frecuentes fueron aquellas relacionadas con el estado general y el lugar de administración del fármaco, el sistema nervioso, la piel y tejido celular subcutáneo y el sistema gastrointestinal. Los fármacos que con más frecuencia se relacionan con estas RAM son, con mucho, los antiinfecciosos, donde destacan el subgrupo de las vacunas, seguidos de fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, así como aquellos que actúan sobre el sistema nervioso.

To ensure that a drug is safe and effective once it is on the market, it is important that pre-marketing studies are conducted in a population similar to the one it will be targeting. For many years, the scarcity of clinical trials involving pediatric patients has led to an excessive off-label drug administration in this population. The different pharmacokinetics and pharmacodynamics in these age groups make them particularly vulnerable to the appearance of serious adverse drug reactions (ADRs). Given the importance of this clinical situation and the lack of studies including a sufficiently extensive review of serious adverse effects of drugs in the pediatric population, this project has attempted to better understand the safety profile of drugs in our setting. This was achieved through a descriptive analysis using the database of the Spanish Pharmacovigilance System for Human Use Medicines, comparing the results with the literature published on this topic so far. In our study, the most frequent adverse reactions were those related to the general condition and site of drug administration, the nervous system, the skin and subcutaneous tissue and the gastrointestinal system. The drugs most frequently associated with these ADRs are predominantly anti-infectives, with vaccines standing out, followed by antineoplastic and immunomodulatory drugs, as well as those affecting the nervous system.

PALABRAS CLAVE

Población pediátrica; Niños; Uso fuera de indicación; Reacciones adversas graves a medicamentos; Farmacovigilancia; Vacunas.

Pediatric population; Children; Off-Label use; Serious adverse drug reactions; Pharmacovigilance; Vaccines

INTRODUCCIÓN

Para que un medicamento de uso humano pueda comercializarse en España este debe contar con la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (1). Para ello debe haber pasado por numerosas etapas de investigación y haber sido objeto de múltiples estudios, entre los que se incluyen la investigación básica, los ensayos preclínicos y los ensayos clínicos en humanos y animales, con el objetivo de garantizar su calidad, seguridad y eficacia (1,2). Del mismo modo, la forma en que los ensayos clínicos se llevan a cabo debe ser supervisado por comités éticos de investigación clínica, que se encargarán del diseño de estos para asegurar el respeto de los derechos y bienestar de los participantes (1).

Es importante que estos estudios de precomercialización se lleven a cabo en una población representativa de aquella a la que van a ir dirigidos posteriormente. Sin embargo, durante muchos años los medicamentos administrados en la población pediátrica y sus posibles efectos adversos no han sido estudiados específicamente en este grupo de edad, utilizando a menudo dosis ajustadas por peso de medicamentos autorizados en adultos (3,4).

Este hecho ha supuesto un peligro para la población infantil, ya que su distinta farmacocinética y farmacodinamia hace que los resultados obtenidos en investigación clínica con adultos no sean, en muchas ocasiones, extrapolables a esta población (5).

Pese a esta situación, no es hasta diciembre del año 2006 cuando el Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea publica el primer documento regulador sobre el uso de medicamentos en pediatría a nivel europeo. En este reglamento se recogen una serie de obligaciones que se deben exigir a las empresas farmacéuticas, con un plan de recompensas e incentivos para estas, como la concesión de derechos de exclusividad de mercado o una prórroga de seis meses del certificado complementario de protección, entre otras. Igualmente, crea un comité científico denominado Comité Pediátrico en el seno de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que se encargará de todos los aspectos relativos a los medicamentos para la población pediátrica. Del mismo modo en este reglamento se instaura la figura de Autorización de Comercialización para Uso

Pediátrico (ACUP) que supone 10 años de exclusividad de mercado para nuevas indicaciones pediátricas a medicamentos no protegidos por patente (6).

La creación de este reglamento junto las garantías que ofrece la legislación actual han sido un punto importante en el desarrollo de investigación farmacológica en el ámbito de la pediatría.

Diez años después de la publicación del Reglamento, en el año 2017, la Comisión Europea emitió un informe exponiendo el impacto de este en un documento llamado “La situación de los medicamentos pediátricos en la UE a los diez años del Reglamento pediátrico” (7). De todo lo que en el se expone resulta especialmente llamativo que la proporción de ensayos clínicos que incluían a menores en la base de datos europea de ensayos clínicos EudraCT aumentó un 50%, pasando del 8,25% al 12,4% a finales de 2016. También cabe destacar que entre 2007 y 2016 se autorizaron más de 260 nuevos medicamentos pediátricos, aumentando igualmente el número de planes de investigación pediátrica (PIP) aprobados hasta alcanzar más de 1000 en el año 2017.

Con estos datos puede afirmarse que el Reglamento pediátrico ha tenido un impacto considerable en el desarrollo de medicamentos para la población infantil.

USO DE MEDICAMENTOS FUERA DE INDICACIÓN

El uso fuera de indicación supone la administración de un fármaco a unas dosis y/o duración superiores o inferiores a su intervalo terapéutico normal, su uso para indicaciones no aprobadas, en poblaciones distintas a aquellas para la que van dirigidos o incluso su prescripción en un paciente con una contraindicación conocida (8).

El gran desfase que sigue existiendo hoy en día entre las necesidades clínicas y la cantidad de fármacos aprobados específicamente para niños, hace que el uso de medicamentos “Off-Label” sea extremadamente frecuente en esta población. Concretamente, algunas revisiones sistemáticas realizadas el pasado año reflejan una incidencia del uso de fármacos fuera de indicación en diferentes centros sanitarios que oscila entre el 3,2 y el 95% en niños y entre un 26 y un 95% en neonatos, siendo este último grupo especialmente vulnerable (9). En términos generales se puede afirmar que cuanto menor es la edad del niño y más rara es su enfermedad, más probable es que este reciba un tratamiento off-label.

La prescripción no autorizada de medicamentos esta únicamente justificada cuando existe un alto nivel de evidencia que lo respalde, basándose fundamentalmente en una farmacología clínica conocida o, muchas veces, en la experiencia personal del prescriptor. Este requisito es muchas veces insuficiente cuando hablamos de tratamiento farmacológico en niños.

En un estudio realizado por la revista médica Clinical Pharmacology & Therapeutics en el año 2022 se observó que la evidencia subyacente es deficitaria en todas las edades pediátricas y clases de fármacos (10). Este estudio muestra que el nivel de evidencia para la farmacoterapia pediátrica fuera de indicación es bajo: sólo para el 14% de los registros fuera de indicación se dispone de estudios de alta calidad. El 37% de los registros off-label no están respaldados por ningún estudio clínico en absoluto.

Si bien es cierto que el uso de medicamentos fuera de indicación ofrece algunas ventajas, como pueden ser la mayor accesibilidad de los pacientes a los tratamientos adecuados, ofrecer tratamientos innovadores en patologías poco estudiadas o proporcionar una alternativa terapéutica cuando no existan otras opciones, la evidencia científica demuestra que la eficacia y seguridad de estos fármacos es menor en comparación con aquellos que han superado todo el proceso de aprobación para su uso. Del mismo modo estos medicamentos off-label pueden tener incrementado el riesgo de toxicidad y de efectos adversos (11,12).

ENSAYOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA EN FASE INICIAL

Históricamente, la industria farmacéutica ha financiado una menor proporción de ensayos clínicos en niños que en adultos. Este hecho se debe no solo al aumento del riesgo inherente a este tipo de ensayos y a su complejidad, si no también a un menor beneficio e interés comercial para estas empresas (13).

Los ensayos clínicos de fase I o ensayos de farmacocinética son aquellos que evalúan la seguridad de un fármaco por primera vez. Antes de iniciar estos estudios se debe disponer de datos de ensayos preclínicos sobre seguridad y eficacia.

Generalmente esta desaconsejada la inclusión de niños en estos ensayos en fases tempranas, por los efectos desconocidos que puede tener esta intervención. Esta exclusión, si bien se hace con el objetivo de proteger a los niños de la exposición a daños innecesarios, esta basada en una mayor percepción de riesgo en niños fundada predominantemente en conceptos sociales, ya que faltan datos que respalden un mayor riesgo de estos estudios en edad pediátrica (13,14). En oncología pediátrica, debido a la naturaleza distintiva de los cánceres pediátricos y de su diferente tratamiento frente a los adultos, hace que definir la eficacia y la seguridad de estos medicamentos en los niños sea algo inevitable. Lo mismo ocurre en aquellos niños con afecciones potencialmente mortales en los que no existe un tratamiento probado o han fracasado las terapias estándar (13).

Los datos muestran que el número de ensayos clínicos pediátricos en fase inicial sigue siendo pequeño en comparación con el de adultos, pero ha ido en aumento en los últimos años, especialmente en la última década, con relativamente pocos efectos

adversos graves observados. Existen multitud de razones que justifican la realización de estudios farmacológicos tempranos en niños en lugar de extrapolar los datos de los ensayos clínicos en adultos. Entre ellas se incluyen las diferencias en la farmacocinética de los fármacos entre adultos y niños, e incluso entre las distintas etapas de la infancia y la susceptibilidad de esta población a acontecimientos adversos que no serían comunes o posibles en adultos, como los efectos de los medicamentos sobre el crecimiento o el desarrollo (15,16).

En un protocolo prospectivo de farmacovigilancia llevado a cabo por la British Journal of Clinical Pharmacology en el año 2002, el uso de fármacos no indicados se asoció significativamente con reacciones adversas (riesgo relativo 3,44; IC del 95%, 1,26-9,38), especialmente cuando se debía a una indicación diferente de la definida en el Resumen de las Características del Producto (riesgo relativo 4,42; IC del 95%, 1,60-12,25). En conjunto, esto sugiere que los ensayos clínicos pediátricos tempranos pueden proporcionar beneficios a los niños, ayudando a mejorar la dosificación y detectando acontecimientos adversos específicos pediátricos (17).

Los principios éticos de respeto a las personas, beneficencia, no maleficencia y justicia en los ensayos con niños son los mismos que para los adultos. Existen retos éticos adicionales porque los niños carecen de la capacidad de comprender los riesgos que implican los ensayos y dependen de los adultos para tomar decisiones por ellos (13). Los ensayos clínicos donde se comienzan a incluir con mayor frecuencia pacientes pediátricos son los ensayos de fase III, en los que se evalúan la eficacia, la aceptabilidad y los efectos adversos de una intervención.

FARMACOCINÉTICA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO

La edad es, junto con los factores genéticos, una de las circunstancias que más influye sobre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos y, por tanto, en sus efectos.

Durante la primera década de vida, estos cambios son dinámicos y pueden no ser lineales, haciendo que la estandarización de dosis, mediante los mg/kg/dosis o la superficie corporal, sea inadecuada para asegurar la efectividad y seguridad de un fármaco en la infancia. En el niño de un año, el aclaramiento hepático puede ser mayor que en el adulto, lo que determina que la dosis/kg del adulto, que puede provocar altos niveles de toxicidad en el neonato, pueda ser insuficiente en el niño (16,18).

Para entender porque la farmacocinética de los niños difiere de la de los adultos, se deben comprender los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) que se dan en esta población y como los cambios en la composición del cuerpo

y en la función de los distintos órganos implicados, entre otras muchas cosas, van a influir en ello.

ABSORCIÓN

La absorción de un fármaco hacia el organismo depende en gran medida de la vía de administración. En pediatría la mayoría de los fármacos se administran por vía oral, por lo que se debe tener presente la influencia de la nutrición en su efecto, por la interacción de algunos medicamentos con los componentes de los alimentos. Igualmente, en los neonatos debe tenerse en cuenta que el PH gástrico está elevado y el vaciado gástrico prolongado, por lo que se considera que la absorción está disminuida, salvo en aquellos fármacos con primer paso hepático, donde estará aumentada (19).

La absorción percutánea se halla aumentada en el neonato y en el lactante por la presencia de un estrato corneo engrosado e hipercelular. En el caso de la absorción por vía intramuscular se considera variable y en general pobre, debido a un flujo sanguíneo relativamente bajo y a la escasa masa muscular que presentan los niños pequeños (18).

Otra vía de administración utilizada habitualmente en pediatría es la rectal. La absorción rectal de fármacos suele aumentar en el neonato en comparación con los niños y los adultos. Sin embargo, la variabilidad en la profundidad de inserción o la retención del fármaco en la bóveda rectal pueden provocar variabilidad en esta absorción (20).

DISTRIBUCIÓN

El volumen de distribución depende del agua, la grasa y la unión a proteínas del organismo en el que se administra un fármaco. Cambios edad-dependientes en la composición corporal alteran los espacios fisiológicos en los que un fármaco puede ser distribuido.

La fracción de agua corporal total es muy alta en el feto y se va reduciendo a partir del nacimiento, en paralelo al aumento del porcentaje de grasa corporal. La unión a proteínas se encuentra reducida porque la concentración total de proteínas es menor y adicionalmente se observa una menor capacidad de unión a fármacos. De este modo en niños los fármacos hidrosolubles con poca unión a proteínas tendrán un volumen de distribución mayor, mientras que en aquellos liposolubles será menor. La permeabilidad de las membranas está aumentada en recién nacidos (18,20).

METABOLISMO

Al nacimiento son muchas las enzimas que tienen menor actividad. Sin embargo, algunas como la CYP3A7 tiene una importante actividad que desaparece en el adulto. Con la

madurez metabólica el niño puede tener una capacidad mayor que el adulto del CYP1A2, CYP2C9 o CYP3A4 (18).

EXCRECIÓN

El principal órgano excretor es el riñón. La maduración de la función renal es un proceso dinámico que comienza durante la organogénesis fetal y se completa en la infancia. La tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal son más bajos en el recién nacido en comparación con la población adulta, por lo que la capacidad de eliminación renal de medicamentos estará disminuida.

En cuanto a la farmacodinamia, a pesar de la importancia del comportamiento farmacodinámico de los fármacos en niños, los datos son escasos. En la edad pediátrica algunos medicamentos tienen un comportamiento farmacodinámico distinto a los adultos, lo que determina particularidades en sus efectos terapéuticos (21).

FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia es una actividad bien definida de salud pública encargada de la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de las reacciones adversas de fármacos que ya están en periodo de comercialización. El principal objetivo de los programas de farmacovigilancia es informar a pacientes y profesionales sanitarios de potenciales riesgos asociados a un medicamento mediante la creación de señales o alertas sobre reacciones adversas sospechadas.

En España esta labor la lleva a cabo desde hace más de 30 años por El Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H), el cual está integrado a su vez por los centros de las diferentes Comunidades Autónomas, coordinados por el Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), que actualmente se encuentra integrado en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia, regulado a su vez por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Los datos de sospechas de reacciones adversas a fármacos notificadas en España son registrados en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas), donde se integran además en las bases de datos europeas e internacionales, de las que España forma parte, con la garantía de protección de los datos de carácter personal exigida por la normativa vigente. Así el SEFV-H forma parte del Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Este sistema de notificación espontánea de RAM es una responsabilidad compartida entre todas las personas que, de alguna manera, están en contacto con un determinado

medicamento. Desde los profesionales sanitarios, incluyendo médicos, farmacéuticos y enfermería, entre otros, hasta el propio paciente, la industria farmacéutica o las autoridades sanitarias. El procedimiento se lleva a cabo a través de un cuestionario estandarizado conocido como “Tarjeta amarilla”.

Si bien es cierto que para que un fármaco pueda obtener la autorización para su comercialización debe ser objeto de múltiples pruebas y ensayos clínicos que prueben su seguridad, eficacia y fundamentalmente su riesgo-beneficio para el paciente, en la fase de postcomercialización muchas veces aparecen reacciones adversas que no habían sido detectadas en fases anteriores. El hecho de que los ensayos clínicos se realicen sobre un número más reducido de personas y frecuentemente más homogéneo que la población general, y durante un periodo de tiempo reducido, hace que en una fase de precomercialización no se pueda prever al 100% todas las circunstancias en las que un medicamento se va a tomar una vez salga al mercado.

Asimismo, estos estudios tienen lugar en muchas ocasiones en condiciones “ideales”, en las que los sujetos estudiados no toman otros fármacos. Esto da lugar a que muchas de las posibles interacciones farmacológicas del principio activo estudiado con otros fármacos disponibles en el mercado no se conozcan al comercializar el producto.

En esto radica la importancia de la farmacovigilancia, capaz de detectar en fases posteriores a la autorización de un fármaco algunas reacciones adversas de baja frecuencia o derivadas de un mal uso del medicamento, de modo que nos permite mantener actualizada la información sobre seguridad de los medicamentos disponibles en el mercado, así como hacer una evaluación continua de la relación beneficio/riesgo que aportan a los pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes en edad pediátrica son un grupo de población especial en cuanto a la administración de fármacos, en los cuales debe prestarse especial atención a la dosificación de medicamentos, por su diferente farmacocinética y farmacodinamia respecto al adulto.

Son pocos los ensayos clínicos que se llevan a cabo en la población infantil, al igual que son escasos los estudios descriptivos existentes si lo comparamos con la cantidad de reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas en este grupo de edad. Esta falta de estudios repercute directamente en la seguridad de los fármacos en los niños, convirtiéndolos en una población especialmente vulnerable, debiéndose considerar este hecho una preocupación de salud pública de primer orden.

En este contexto, la farmacovigilancia desempeña un papel fundamental en la fase de postcomercialización, para prevenir la aparición de estas reacciones potencialmente graves. Por todo esto se decide realizar el presente estudio, con el fin de conocer la incidencia real de esta situación clínica.

OBJETIVO

Estudio descriptivo de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas graves a fármacos en la edad pediátrica en España durante los últimos 10 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se ha llevado a cabo una revisión de la literatura médica disponible publicada hasta la fecha empleando la base de datos PubMed, así como otros motores de búsqueda tales como Alcorze o la National Library of Medicine, accediendo a aquellos artículos de visualización libre.

Como criterios de búsqueda se emplearon los términos “Off-Label use” AND “pediatrics”, “adverse drug reactions” AND “Children”.

Se estudiaron los abstracts de las publicaciones resultantes y se excluyeron todas aquellas que no cumplían los criterios de inclusión, tales como la antigüedad del artículo (01/01/1990 hasta 01/05/2023) y la disponibilidad de texto completo.

Entre los demás documentos empleados como guía de consulta para la realización de este proyecto destaca el documento “Buenas prácticas de Farmacovigilancia del SEFV-H” aprobado y actualizado por el Comité Técnico del SEFV-H en 2016, así como la “Guía de Farmacovigilancia del uso de medicamentos en la edad pediátrica” realizado por la Agencia Europea del Medicamento.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se ha realizado un estudio descriptivo, sobre las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas graves a fármacos incluidas en FEDRA® 3.0 en los últimos 10 años (desde el 01 de enero de 2013 al 01 de enero de 2023) durante la edad pediátrica.

En primer lugar, se solicitó permiso al Centro de farmacovigilancia de Aragón (CFVA) para acceder a los datos de la base de datos FEDRA® 3.0 por parte de alguien ajeno al SEFV-H.

El CFVA, siguiendo el procedimiento existente al efecto, comunicó al resto de centros autonómicos la utilización de datos de FEDRA® 3.0 por parte de una persona ajena al sistema para la realización de este proyecto. Posteriormente, estos centros dieron su conformidad para la utilización de los datos con fines de investigación.

Para codificar las diferentes RAM, el SEFV-H emplea MedDRA, un diccionario médico que codifica cada término con un código numérico de 8 dígitos que es exactamente el mismo en todas las traducciones posibles de ese término. De este modo facilita el intercambio de información relativa a productos médicos de uso humano en el ámbito internacional.

MedDRA presenta una estructura jerarquizada que permite una clasificación y recuperación flexible de los datos contenidos en las bases, permitiendo ir de mayor o menor especificidad según el nivel necesario por las demandas del investigador. Estas categorías en las que se clasifican los términos en MedDRA son:

- **Términos SOC:** Constituye el término más amplio y el nivel más elevado de la jerarquía. Por tanto, es el más sensible pero también el menos específico de todos.
- **Términos HLT (Término de nivel alto):** Permiten la agrupación de términos por importancia clínica, por lo que son de utilidad para la recuperación y presentación de los datos. Son descriptores supraordenados para los términos PT enlazados con el mismo y con los que se relaciona según anatomía, patología, fisiología o función. No están destinados para la codificación de los términos.
- **Términos HLGT (Términos de nivel alto agrupados):** Son un descriptor supraordenado de uno o más términos HLT relacionados según su anatomía, fisiología, patología, etiología o función.
- **Término PT (Término preferente):** Se relacionan con un solo concepto médico, por lo que son descriptores bien diferenciados, ya sea síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, terapéutica, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico, antecedentes médicos, familiares o sociales. Debe ser tan específico y descriptivo como sea posible.
- **Termino LLT (Término de bajo nivel):** Constituyen el nivel más bajo de la jerarquía y cada uno se relaciona tan solo con un término PT.

Del mismo modo, en MedDRA existe el concepto de Consulta Estandarizada (SMQ), dentro de la cual se agrupan diversos términos relacionados con una determinada

enfermedad o área de interés, que forman un conjunto, permitiendo ayudar en su identificación y en la recuperación de las notificaciones.

Por otro lado, para el estudio de los datos contenidos en las reacciones notificadas se realizó un análisis de estadística descriptiva para cada variable, utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics Subscription. De entre todas las variables disponibles, se tuvieron en consideración las siguientes:

- **Datos generales de los pacientes:** Se procedió a analizar la edad, sexo y grupo de edad de la notificación. Con respecto a los grupos de edad, los criterios seguidos por la base de datos para codificarlos son los siguientes:
 - Recién nacido: De 0-1 mes. La edad de estos pacientes en los datos analíticos de la base de datos esta expresada en días.
 - Lactante: De 1mes-1,9 años. La edad de estos pacientes en los datos analíticos de la base de datos esta expresada en meses.
 - Niño: De 2-11 años. La edad de estos pacientes en los datos analíticos de la base de datos esta expresada en años.
- **Datos del notificador:** Se analizó el profesional responsable de la notificación, incluyendo médicos, farmacéuticos, profesional sanitario no especificado, enfermeros o usuarios, además del tipo de centro notificador, intra o extrahospitalario, incluyéndose únicamente las notificaciones de tipo espontáneo. Hay que destacar que hasta el año 2018, la categoría de enfermería estaba incluida en la categoría de profesional sanitario no especificado, cuestión a tener en cuenta a la hora de analizar los datos. Además, hay que tener en cuenta que cada notificación puede haberse realizado por más de un notificador.
- **Datos de la reacción:** Se analizaron los términos preferentes (PT), los términos de alto nivel (HLT), los términos de alto nivel agrupados (HLGT) y los términos SOC. Todas las notificaciones incluidas en el estudio son graves. Se analizó el nivel de gravedad de las reacciones en categorías no excluyentes entre si: enfermedad o síndrome médica mente significativo o importante, pone en peligro la vida del paciente, produce una discapacidad/incapacidad persistente o significativa, prolonga la hospitalización, mortal, no reviste gravedad. Además del desenlace global de la notificación: recuperado, recuperado con secuelas, en recuperación, mortal o de los que tuvieron desenlace desconocido. Una misma notificación puede contener varias reacciones.

- **Datos y dosis de los fármacos:** Los fármacos se analizaron, según su dosis y vía de administración, en función de si eran sospechosos o no de la reacción y de las medidas tomadas ante la reacción adversa. La clasificación de los principios activos se realizó siguiendo la clasificación ATC. Un fármaco será clasificado como sospechoso cuando es administrado antes de la aparición de la RAM a la que se asocia, siempre que la secuencia cronológica no sea incompatible con la farmacodinamia y la farmacocinética del medicamento y con la fisiopatología del cuadro clínico, según las evidencias clínicas actuales. Por otra parte, un fármaco es sospechoso por interacción cuando dos o más fármacos, entre los que se incluye, explican la RAM por interacción farmacológica. Por último, un fármaco se considera concomitante o no sospechoso cuando no es sospechoso de producir la RAM, aunque se haya tomado durante el último mes anterior al inicio de la RAM. En una misma notificación puede constar más de un fármaco sospechoso
- **Datos del fármaco y de la reacción:** Se analizó el fármaco y la reacción adversa sospechada, según una secuencia temporal compatible o no, el conocimiento previo o no de la RAM con respecto al principio activo en estudio, el efecto de la retirada del fármaco y el efecto de la reexposición del paciente a este, así como las posibles causas alternativas de esta reacción.

RESULTADOS

NOTIFICACIONES REGISTRADAS

Durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2013 y el 1 de enero de 2023, se registraron en la base de datos SEFV-H (FEDRA ®3.0) un total de 3.267 casos de notificaciones de efectos adversos graves en pacientes en edad pediátrica, incluyendo recién nacidos, lactantes y niños, sospechosos de ser causados por un fármaco o por la interacción de varios fármacos usados de forma simultanea entre si.

En estos casos anteriormente descritos, aparecen 7.135 reacciones adversas a fármacos notificadas, lo que muestra que cada caso contiene de media más de dos reacciones adversas.

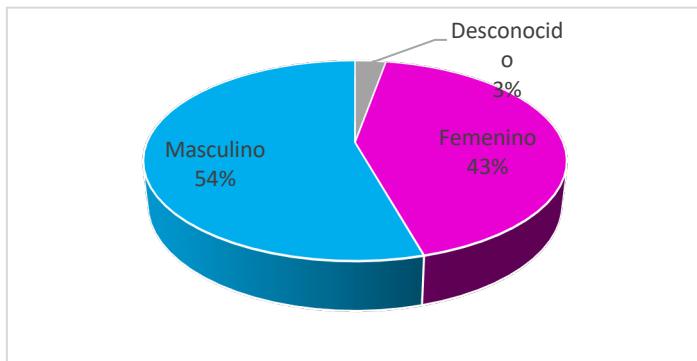
ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Datos generales de los pacientes

Del total de las 3.267 notificaciones registradas en el periodo de tiempo estudiado, 1.777 se produjeron en hombres (54,4%), frente a las 1.398 que se dieron en mujeres (42,8%),

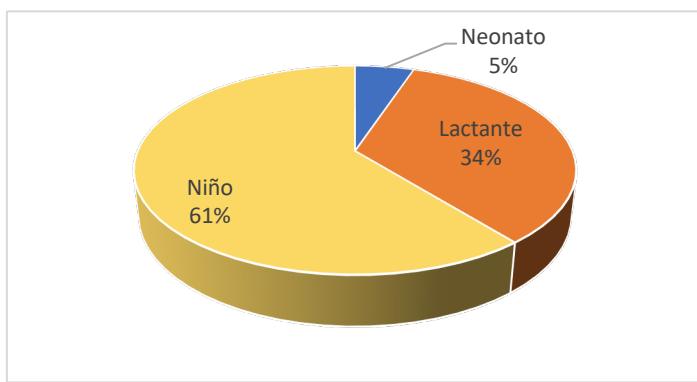
perteneciendo el porcentaje restante de los casos a pacientes en los que no constaba el sexo, siendo estos casos 92 (2'8%). (Gráfico 1)

Grafico 1: Distribución por sexo



Del total de pacientes estudiados en este periodo de tiempo, todos ellos en edad pediátrica, la mayoría de las reacciones adversas se produjeron en el grupo de los niños, con un total de 1.922 notificaciones, lo que supone un 60'8% del total. El siguiente grupo más numeroso en cuanto a notificaciones fue el de los lactantes, con 1.035 notificaciones, suponiendo un 34% de las totales. El 5'1% restante pertenece al grupo de los neonatos, correspondiéndose con 80 notificaciones. (Gráfico 2)

Grafico 2: Distribución por grupos de edad



Dentro de estos grupos, la media de la edad de inicio de la reacción adversa fue de unos 11 días en **neonatos**, siendo la mínima edad de notificación de 1 día y la máxima de 27 días. La edad como distribución cuantitativa continua, siguió una distribución normal con una desviación típica de $\pm 8,865$ días.

En el grupo de los **lactantes**, la edad media de inicio fue de 9 meses, siendo la edad mínima a la que se registraron notificaciones de 1 mes y la máxima de 23 meses. La desviación típica en este grupo de edad fue de $\pm 5,969$ meses.

En **niños**, las reacciones adversas aparecieron de media a los 6,44 años (aproximadamente 6 años y 6 meses), con una edad mínima de notificación de 2 años y una máxima de 11. La distribución de la edad siguió una desviación típica de $\pm 2,958$ años.

El informe de la edad de inicio de las reacciones adversas en cada grupo de edad queda recogido en la tabla I.

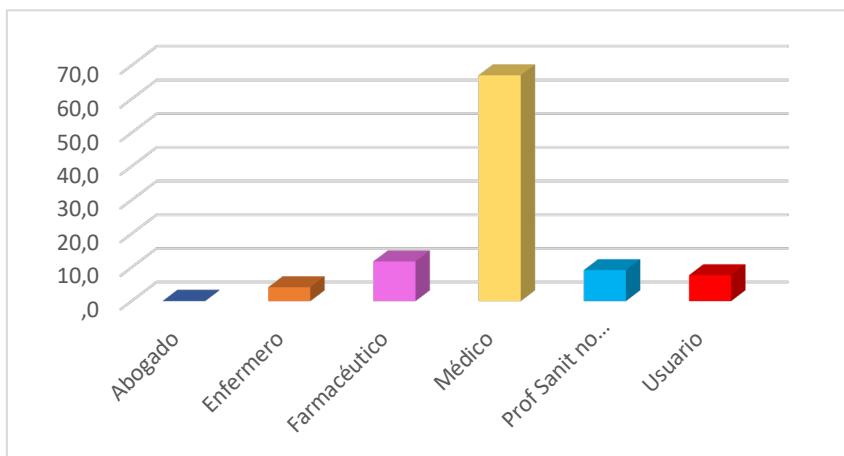
Tabla I: Distribución de la edad

Grupo de edad	Media	Número	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Neonato	11,1250	80	8,86520	1,00	27,00
Lactante	9,0039	1035	5,96994	1,00	23,00
Niño	6,4412	1922	2,95831	2,00	11,00
Total	7,4379	3037	4,64155	1,00	27,00

Datos generales de las notificaciones

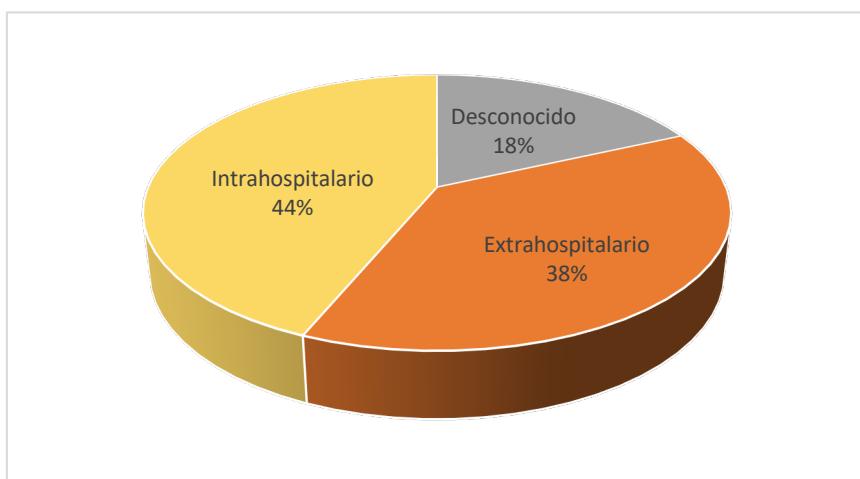
Del volumen total de las notificaciones, el 67% y por tanto la gran mayoría de estas fueron notificadas por médicos (2.344 casos), frente a una minoría de un 11,8% notificadas por farmacéuticos (412), un 9'2% por profesionales sanitarios no especificados (322), un 7'7% por parte del propio usuario (269), 4,1 % por enfermeros (144) y un 0,1 %, correspondiente tan solo a 4 notificaciones por parte de abogados. (Gráfico 3)

Grafico 3: Origen de las notificaciones



Con respecto al ámbito de procedencia, de los 3.495 casos notificados, 1.331 notificaciones se produjeron en el ámbito extrahospitalario frente a 1.528 que corresponden al ámbito intrahospitalario. El primer caso corresponde al 38 % de las notificaciones totales, frente al 43,7% del segundo. En el porcentaje restante de los casos, un 18,2% correspondiente a 636 notificaciones, se desconoce la procedencia de estas. (Gráfico 4)

Grafico 4: Ámbito de origen de las notificaciones



Se analizó asimismo la distribución a lo largo de los años de estas notificaciones de reacciones adversas, con el fin de observar si existían variaciones significativas entre los distintos años, y su posible relación con el inicio de la pandemia por COVID-19. La media de notificaciones por año fue de 327 con una desviación estándar de $\pm 58,33$ notificaciones. El menor número de notificaciones se produjo en el año 2021, con un total de 235 (7,2%), mientras que el máximo fue en el 2016 con un total de 428 reacciones (13,1%). (Gráfico 5) (Tabla II)

Gráfico 5: Distribución por años de la frecuencia de las notificaciones

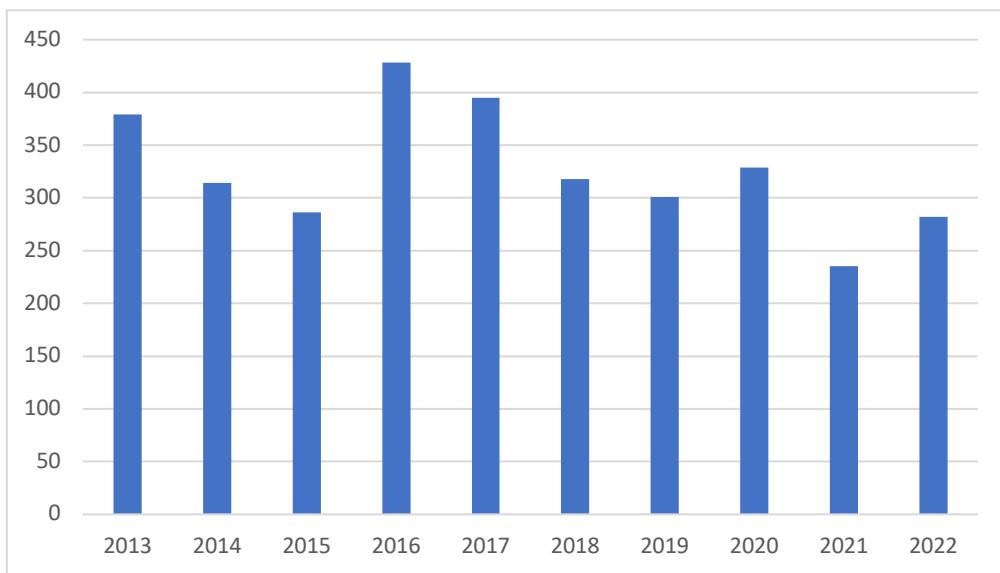


Tabla II: Notificaciones registradas por años

Año	Frecuencia	%
2013	379	11,6
2014	314	9,6
2015	286	8,8
2016	428	13,1
2017	395	12,1
2018	318	9,7
2019	301	9,2
2020	329	10,1
2021	235	7,2
2022	282	8,6
Total	3267	100,0

Datos de las RAM contenidas en las notificaciones

En las 3.495 notificaciones realizadas constan un total de 7.135 reacciones adversas a fármacos.

Analizando los términos preferentes (PT) uno a uno, observamos que los más frecuentes en nuestro estudio son los episodios de pirexia, con 2.259 casos (8'5%) seguidos de episodios de hipotonía e hiporrespuesta, que suponen 1.407 casos (5'3%), 655 episodios de vómitos (2'5%), celulitis en la zona de inyección, con 651 casos (2'4%), reacciones anafilácticas en 620 casos (2'3%) y 578 crisis epilépticas (2'2%). La frecuencia de aparición de las distintas reacciones adversas agrupadas por términos PT se encuentra en el **anexo I**.

En cuanto a los términos SOC, los que más frecuentemente aparecen en nuestro estudio son aquellos relacionadas con el estado general y el lugar de administración del fármaco, representando un 15'4 % del total de reacciones adversas, con 1.102 casos. También aparecen 1.075 casos de afectación del sistema nervioso, representando un 15'1% del total. Hay afectación de la piel y del tejido celular subcutáneo en un total de 688 casos, correspondiendo a un 9'6% de las reacciones. Del mismo modo aparece afectación del sistema gastrointestinal en 585 casos (8'2%) y alteraciones psiquiátricas en 439 casos (6'2%). Las infecciones o infestaciones representan un total de 419 casos (5'9%). Hay 404 casos de afectación del aparato respiratorio (5'7%) y 375 lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones (5,3%). El resto de los SOC por sistemas son minoritarios, y ninguna representa más de un 5 %. Los datos desglosados correspondientes a las reacciones adversas notificadas agrupadas por términos SOC se encuentra en el **anexo II**.

El porcentaje de reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central en neonatos aumenta hasta un 20,8%, al igual que lo hacen las de tipo gastrointestinal, que alcanzan un 14,9%. El resto de los datos desglosados por grupos de edad no presentan diferencias significativas con los obtenidos en la muestra general. Estas diferencias entre los distintos grupos de edad respecto a estas reacciones determinadas quedan expuestas en las tablas III y IV.

Tabla III: Reacciones con afectación del sistema nervioso por grupos de edad.

S. Nervioso	Neonato	Lactante	Niño	Total
Recuento	35	133	246	414
%	20,8%	12,0%	12,4%	12,7%

Tabla IV: Reacciones con afectación del sistema gastrointestinal por grupos de edad

S. Gastrointestinal	Neonato	Lactante	Niño	Total
Recuento	25	92	156	273
%	14,9%	8,3%	7,9%	8,4%

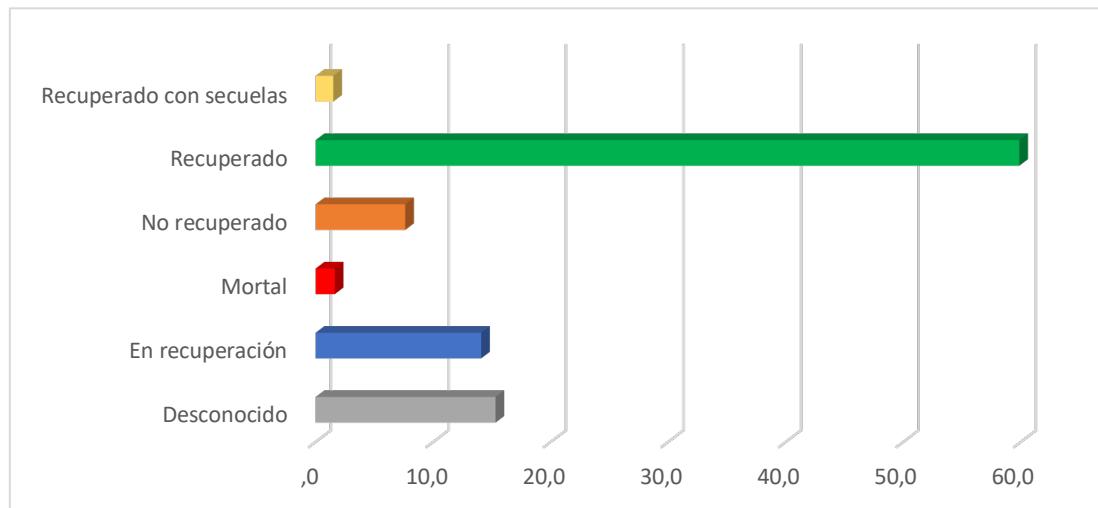
En cuanto a la gravedad de las reacciones adversas lo más frecuente la aparición de enfermedad médica significativa o importante, con un total de 4.003 de las 7.135 reacciones, lo que supone un 56 % del total. 1877 reacciones (26,3%) precisaron ingreso y 685 casos, un 9,6 %, pusieron en peligro la vida de los pacientes. En 293 casos (4,1%) provocó una prolongación de la hospitalización. Hubo 97 casos de defectos congénitos (1,4%) y 40 casos en los que se produjo discapacidad (0,6%). En 140 casos (2%) el desenlace fue mortal. Los datos de la gravedad de estas reacciones quedan expuestos en la tabla V.

Tabla V: Gravedad de las reacciones adversas

Gravedad	Frecuencia	%
Enfermedad importante	4003	56,1
Mortal	140	2,0
Defecto congénito	97	1,4
Pone en peligro vida	685	9,6
Precisa ingreso	1877	26,3
Produce discapacidad	40	0,6
Prolonga hospitalización	293	4,1
Total	7135	100,0

Respecto al desenlace de estas reacciones adversas, la mayoría de los casos, 1.956 se recuperaron sin secuelas (59,9%), frente a 49 casos que se recuperaron, pero dejaron secuelas (1,5%). 460 casos (14,1%) están en recuperación y 249 (7,6%) no se han recuperado. 53 casos (1,6%) fueron mortales, a los que hay que sumarles los 500 casos con desenlace desconocido (15,3%), dentro de los cuales se incluyen algunos con nivel de gravedad de la reacción adversa mortal. (Gráfico 6)

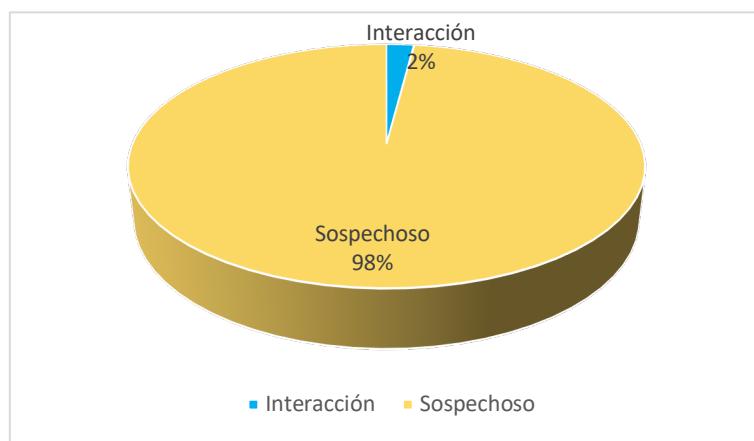
Grafico 6: Desenlace de las reacciones adversas notificadas



Datos de los fármacos contenidos en las notificaciones

Del total de notificaciones, se identificaron un total de 12.291 fármacos implicados: 12.035 fármacos sospechosos (97,9%) y 249 sospechosos por interacción (2%) y 7 casos (0,1%) en los que consta el fármaco como no administrado. (Gráfico 7)

Grafico 7: Mecanismo de producción de RAM



En cuanto a los principios activos más implicados en la producción de reacciones adversas en nuestro estudio, destacan en primer lugar los diferentes serotipos del

neumococo antígeno polisacárido capsular, contenidos en la vacuna conjugada contra el neumococo, causantes de 5.184 de las 12.291 reacciones, un 19,4% del total.

En segundo lugar, cabe destacar la proteína recombinante de neisseria meningitidis del grupo B contenida en la vacuna Bexero, que supuso 4.564 reacciones adversas (17,1%). Los inmunógenos derivados de la Bordetella pertussis, que se encuentran formando parte de la vacuna DTPa, provocaron 2.011 reacciones adversas, un 7,5 % del total. Los otros componentes de esta vacuna, el toxoide diftérico y tetánico provocaron un total de 1.617 reacciones adversas, un 6'5%.

Seguidamente en cuanto a frecuencia, encontramos la vacuna antirrotavirus, también conocida como Rotarix, que fue la responsable de 1.626 reacciones (6,1%). Los antígenos contenidos en otras vacunas, como los de la hepatitis A y B o los del meningococo A, C, E, W e Y, provocaron un total de 1.115 casos, suponiendo un porcentaje de un 4,3% del total.

En cuanto a los principios activos no vacunales, estos representan un 39,1% del total, siendo aquellos con frecuencia mayor de 20 casos un 3,6%. Los datos de frecuencia de estos principios activos quedan recogidos en la tabla VI.

Tabla VI: Principios activos no relacionados con vacunas notificados 20 veces o más

Principio activo	Frecuencia	%
AMOXICILINA CLAVULANICO	149	0,6
IBUPROFENO	92	0,3
METOTREXATO	74	0,3
MONTELUKAST	54	0,2
PALIVIZUMAB	48	0,2
OMEPRAZOL	46	0,2
METILFENIDATO	39	0,1
PARACETAMOL	38	0,1
VINCRISTINA	32	0,1
CITARABINA	30	0,1
TACROLIMUS	30	0,1
VALPROATO	27	0,1
CICLOFOSFAMIDA	26	0,1
SOMATROPIN	25	0,1
TRIMETROPIM SULFAMETOXAZOL	24	0,1
INSULINA	22	0,1
PREDNISONA	22	0,1
SALBUTAMOL	22	0,1
MICOFENOLATO	20	0,1
Total	942	3,6

De acuerdo con la ordenación de los diferentes principios activos en grupos de clasificación anatomo-terapéuticos (ATC) del total de fármacos incluidos en este estudio, el grupo con mayor número de notificaciones registradas es con mucho el grupo J, con 2.374 notificaciones (47,4%), que corresponde a los antiinfecciosos para uso sistémico, y más concretamente al subgrupo JO7, en el que se incluyen las vacunas. A este grupo de fármacos le siguen los antineoplásicos e inmunomoduladores del grupo L, con 589 notificaciones (2,2%) y seguidamente los fármacos del sistema nervioso o grupo N, con 402 RAM (1,5%).

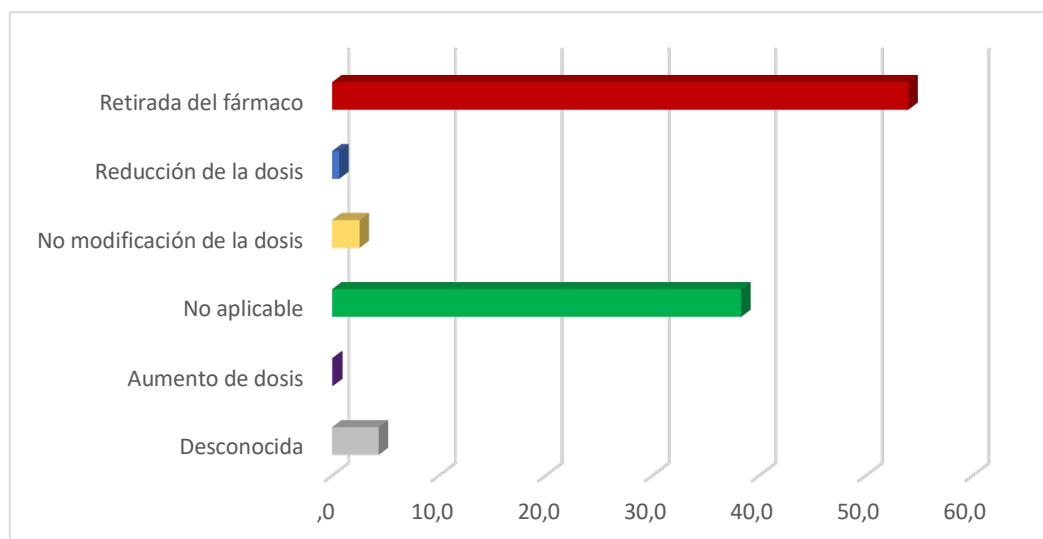
En la tabla VII se exponen desgranadas las reacciones adversas causadas por cada grupo de fármacos notificados según la clasificación ATC.

Tabla VII: Principios activos contenidos en las notificaciones clasificados según ATC

ATC	Grupo farmacológico	Frecuencia	Porcentaje (%)
	Desconocido	114	2,3
GRUPO A	Sistema Digestivo y metabolismo	269	5,4
GRUPO B	Órganos Hematopoyéticos	73	1,5
GRUPO C	Sistema Cardiovascular	196	3,9
GRUPO D	Dermatológicos	142	2,8
GRUPO G	Sistema genitourinario y hormonas sexuales	80	1,6
GRUPO H	Hormonas	99	2,0
GRUPO J	Antiinfecciosos	2374	47,4
GRUPO L	Antineoplásicos e Inmunomoduladores	589	11,8
GRUPO M	Sistema Musculoesquelético	151	3,0
GRUPO N	Sistema Nervioso	402	8,0
GRUPO P	Antiparasitarios	23	0,5
GRUPO R	Sistema Respiratorio	224	4,5
GRUPO S	Órganos de los sentidos	163	3,3
GRUPO V	Varios	109	2,2
	Total	5008	100,0

En respuesta a estas reacciones adversas, se tomaron diferentes medidas respecto al tratamiento de estos pacientes. En 6.635 casos (54%) se llevo a cabo una retirada del medicamento sospechoso de causar la RAM. En otros 4.710 casos no pudo llevarse a cabo ninguna modificación del tratamiento, suponiendo estos casos un 38,3% del total. En 316 casos (2,6%) no se modificó la dosis de fármaco administrada, frente a 316 casos donde sí se modificó la dosificación (0,7%), existiendo en 12 casos (0,1%) un aumento de esta. Por último, son 536 los casos donde se desconoce la medida tomada (4,4%). En el grafico 8 quedan resumidas estas actuaciones.

Gráfico 8: Medidas tomadas respecto a los fármacos sospechosos



Análisis de la secuencia temporal, conocimiento previo, efecto de la retirada y de la reexposición y explicaciones alternativas

Del total de 26.697 notificaciones, en 26.375 (98,8%) la secuencia temporal fue compatible. Asimismo, en 276 (1%), fue compatible pero no coherente. En 41 reacciones se carecía de información suficiente para determinar la secuencia temporal, en 3 casos la secuencia fue incompatible y en 2 se produjo por retirada del fármaco. Estos datos podemos encontrarlos en el **anexo III**.

Se examinó del mismo modo el efecto de la retirada del fármaco sospechoso sobre el paciente, obteniendo una mejoría significativa en 17.472 casos, un 65,4 % del total. En otros 880 casos el paciente no mejoró con la retirada de la medicación (3,3%). En aquellas situaciones en las que el fármaco no se retiró, se dieron 186 notificaciones de mejoría (0,7%) y 56 (0,2%) de no mejoría. En esta situación se encontraron 98 casos (0,4%) que mejoraron sin la retirada del fármaco por tratamiento de la RAM de forma independiente. En los casos en los que el desenlace fue mortal o irreversible, no pudo

evaluarse el efecto de la retirada, siendo el número de estas 1.042 (3,9%). Finalmente, encontramos 1 caso que mejoró por tolerancia y 6.962 casos en los que no tenemos información sobre el efecto ocasionado. Estos efectos de la retirada o no retirada del fármaco sospechoso sobre la RAM asociada se resumen en la tabla VIII.

Tabla VIII: Efectos de retirada de fármacos sobre las reacciones adversas asociadas

Medida tomada	Frecuencia	Porcentaje válido (%)
F retirado y RAM mejora	17472	65,4
F retirado y RAM no mejora	880	3,3
F no retirado y RAM no mejora	56	0,2
F no retirado y RAM mejora	186	0,7
NO hay información	6962	26,1
RAM mortal o irreversible	1042	3,9
RAM mejora por tolerancia	1	0
RAM mejora sin retirada por tratamiento	98	0,4
Total	26697	100,0

Del mismo modo se examinaron los efectos de la reexposición al fármaco sospechoso. En 767 ocasiones el resultado fue positivo (2,9%), es decir, la reacción adversa volvió a aparecer, mientras que en 249 (0,9%) esta reexposición fue negativa y no reapareció. En 91 casos había antecedentes de reacciones adversas anteriores, 88 a otra especialidad (0,3%) y 3 a otros fármacos similares. Por otro lado encontramos 24.598 casos en los que no se llevó a cabo una reexposición (92,1%) y las 992 RAM mortales o irreversibles en las que no existió tampoco esta posibilidad (3,7%).

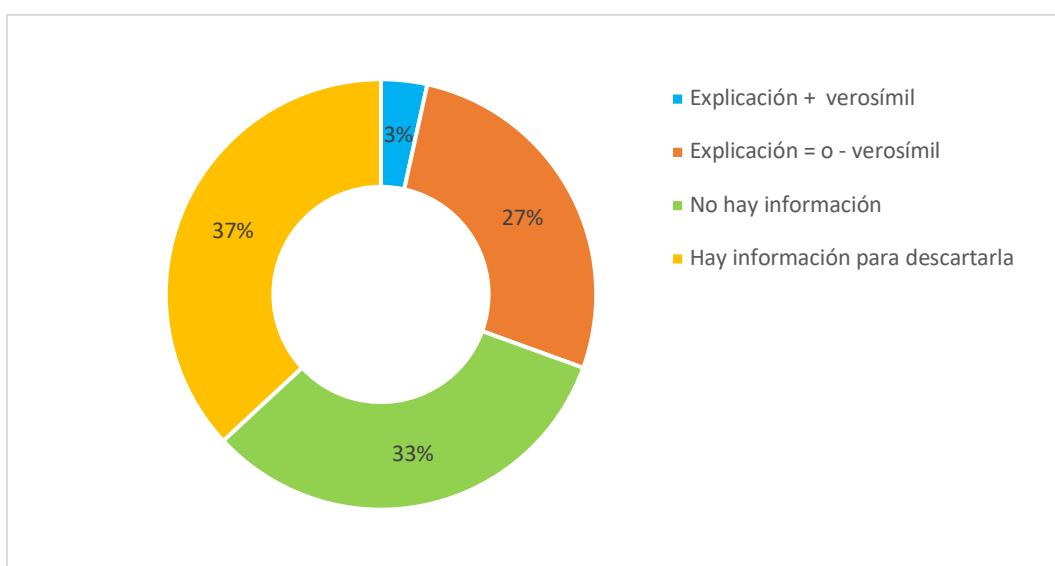
Todos estos datos expuestos por frecuencias quedan recogidos en la tabla IX

Tabla IX: Efecto de la reexposición al fármaco

Resultado	Frecuencia	%
Positivo	767	2,9
Negativo	249	0,9
No reexposición	24598	92,1
RAM mortal o irreversible	992	3,7
RAM previa con otra especialidad	88	0,3
RAM previa con otro fármaco similar	3	0
Total	26697	100,0

Igualmente, se investigaron las posibles causas alternativas que pudieron dar lugar a estas reacciones adversas contenidas en cada una de las notificaciones y su relación con el fármaco sospechoso. En 9.852 casos hay información suficiente para descartar que haya una causa alternativa al fármaco sospechoso (36,9%). Por el contrario, en 8.691 casos no existía información suficiente para poder descartar que existiese una causa alternativa (32,6%). En 7.230 notificaciones existía otra explicación igual o menos verosímil que la estudiada, que podía justificar la RAM (27,1%), mientras que en 924 casos (3,5%) hay una explicación más verosímil que el fármaco sospechoso. (Gráfica 9)

Grafico 9: Causas alternativas de la reacción adversa



Finalmente, en cuanto al conocimiento previo que se tenía de la reacción cuando esta se produjo, se pueden dividir los datos fundamentalmente en dos grupos: 20.630 casos (77,3%) donde la RAM era bien conocida y 4.432 casos (16,6%) donde era desconocida. Por otro lado, encontramos 1.631 RAM (6,1%) en las que solo se disponía de referencias ocasionales y 4 que iban en contra de la relación. (Tabla IX)

Tabla IX: Conocimiento previo de las RAM

Conocimiento previo	Frecuencia	%
RAM bien conocida	20630	77,3
Referencias ocasionales	1631	6,1
RAM desconocida	4432	16,6
En contra de la relación	4	0
Total	26697	100,0

DISCUSIÓN

Entre el 1 de enero de 2013 y el 1 de enero de 2023 se produjeron 3.267 notificaciones de reacciones adversas pediátricas graves a fármacos en el Sistema Español de Farmacovigilancia. Cada paciente incluido en el estudio presentaba, de media, dos reacciones adversas, dando lugar a un total de 7.135 RAM notificadas. En este mismo periodo de tiempo y teniendo en cuenta los mismos criterios que los utilizados en nuestro estudio, incluyendo el resto de los grupos de edad, se produjeron en España un total de 64.490 notificaciones adversas graves. Este hecho muestra que tan solo un 5% de las RAM notificadas al sistema de farmacovigilancia correspondieron a las de pacientes pediátricos.

A priori, este puede parecer un número muy reducido en comparación con el prolongado intervalo de tiempo estudiado, por lo que podemos estar ante un problema de infranotificación. Lo cierto es que tanto la gravedad de las notificaciones estudiadas como el grupo de edad al que afectan o los fármacos tan comunes que constan como sospechosos, hacen que estos resultados tengan implicaciones importantes para la salud pública. En Estados Unidos se estima que la tasa global de ingresos hospitalarios

pediátricos debidos a RAM es del 2,09%, con un intervalo de confianza (IC) de 95%, 1,02-3,77, siendo un 12,29% (IC del 95%, 8,43-16,17) de carácter grave y hasta el 39,3% (IC 95%, 30,7-47,9) potencialmente mortales (22). Estos datos demuestran la importancia de estudiar estas reacciones para una promoción más eficaz y un uso mas seguro de medicamentos en niños.

La llamativa escasez de notificaciones que se observa tanto en este estudio como en muchos otros que abarcan el tema de las reacciones adversas medicamentosas, ya sea en pacientes en edad pediátrica o en adultos, en muchos casos atienden a un problema de infranotificación. En el caso de los niños este hecho puede estar justificado por la difícil caracterización de las RAM pediátricas, ya que muchas de las herramientas disponibles para su diagnóstico no son adecuadas para su uso en pediatría y los niños no son tan capaces como los adultos de describir sus síntomas. Por otro lado, la notificación de RAM en niños es más difícil que en adultos, ya que generalmente implica a los padres como intermediarios esenciales (23) (24). Otras explicaciones alternativas a estos hechos pasan por una falta de tiempo de los profesionales sanitarios, el desconocimiento de los sistemas de notificación espontánea, los intereses económicos o la falta de comunicación entre los distintos niveles asistenciales (25).

No se observan diferencias llamativas entre sexos, si bien la proporción de reacciones adversas en el sexo masculino fue algo más frecuente, estando presente esta predominancia en varones en todos los grupos de edad. Estos resultados contrastan con los obtenidos en la revisión sistemática de Smyth et al., donde se concluyó que los niños tienen menos probabilidades de sufrir una RAM que las niñas. Sin embargo, estos autores investigaron reacciones adversas a medicamentos en general y no las graves en particular, por lo que podría asociarse el sexo masculino con un mayor riesgo de padecer una RAM de carácter grave (26).

El hecho de que en muchos estudios se concluya que las mujeres presentan un mayor riesgo de sufrir RAM que los hombres se explica por las diferencias con respecto a la farmacocinética y farmacodinamia que existen entre ambos sexos y que pueden justificar el distinto comportamiento de los fármacos. Las propiedades fisiológicas de las mujeres, como por ejemplo el menor peso o el mayor porcentaje de grasa corporal, condicionan una distribución de los fármacos diferente. Del mismo modo, el distinto funcionamiento de las enzimas encargadas del metabolismo de los fármacos, tanto enzimas de la fase I (P450), como de la fase II (fundamentalmente en la glucuronización) parecen estar también detrás de estas diferencias. Por último, es importante destacar que las mujeres poseen un menor aclaramiento renal debido a una menor tasa de filtración glomerular, lo que se traduce en una menor eliminación del fármaco por vía renal y un aumento de su vida media (27,28).

La mayoría de las reacciones de nuestro estudio las encontramos en el grupo de edad de los niños, bien porque sea el grupo de edad más amplio y por tanto más abundante o porque estos tengan más riesgo de sufrir dichas RAM. Sin embargo, al analizar el desenlace global de dichas reacciones se observa que el porcentaje de RAM mortales en el periodo neonatal es 3 veces superior al riesgo en lactantes y hasta 6 veces superior a los niños. Este hecho habla de una posible asociación de las edades más tempranas de la vida con un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas más graves.

Para confirmar estos hallazgos cotejamos nuestros resultados con los obtenidos en un estudio descriptivo publicado a principios de este año en el *British Journal of Clinical Pharmacology* acerca de reacciones adversas mortales en niños. En este estudio se advierte que casi el 45 % de las notificaciones comprendían edades entre los 28 días y los 23 meses de edad, determinándose que el riesgo de notificación de RAM mortales es más frecuente durante los dos primeros años de vida en comparación con otros períodos de la infancia (29). Este hallazgo resulta especialmente interesante por no haberse establecido claramente con anterioridad en otros estudios.

Del mismo modo en nuestro estudio se observa un aumento de la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso y gastrointestinal en neonatos en comparación con las observadas en pacientes pediátricos de otros grupos. De acuerdo con la revista *Pediatric Clinics of North America*, este hecho se basa en que niños y lactantes presentan diferencias morfológicas, del proceso de enfermedad y de la administración de tratamientos, que hacen que experimenten diferentes RAM a sus homólogos de más edad (30).

En el presente estudio casi tres cuartas partes de las notificaciones que se llevaron a cabo fueron realizadas por médicos. Estos datos concuerdan con el resto de la información obtenida en el estudio, pues las notificaciones recogidas en él fueron de carácter grave y requirieron probablemente asistencia médica. De acuerdo con esto en un metaanálisis publicado por el *British Journal of Clinical Pharmacology*, se observó que la incidencia global de RAM en niños hospitalizados fue de un 9,53%, con IC del 95% de 6,81-12,26 frente a una incidencia global del 1,46% con IC 95% de 0,7-3,03 en niños ambulatorios, lo que muestra una notable diferencia en la frecuencia con la que suceden dichas reacciones en ambos subgrupos poblacionales (22).

Se debe destacar igualmente que el porcentaje de las reacciones que fueron notificadas por parte de los propios usuarios es significativamente mayor al que encontramos recogido en otros estudios y demuestra la importancia que tiene la promoción en la población general de la relevancia de la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos, ya que esto permite mejorar la calidad asistencial y aumentar la información disponible sobre los efectos de los fármacos en la salud de los pacientes.

No existieron diferencias significativas entre las notificaciones llevadas a cabo en el ámbito intra y extrahospitalario.

El estudio de la distribución de las notificaciones adversas a lo largo de los años no arrojó datos que sugieran un cambio relacionado con la pandemia por COVID-19. De estos datos se puede extraer que no se produjeron cambios significativos ni en la dispensación de fármacos en edad pediátrica ni en el seguimiento y estudio de estos pacientes por parte de los distintos profesionales sanitarios. Estos datos concuerdan con lo que actualmente se conoce sobre esta infección, sobre su mecanismo de acción y curso clínico en los diferentes grupos poblacionales y el mayor riesgo de complicaciones graves en pacientes afectados por una situación de riesgo, ya sea obesidad, afectación cardiaca subyacente, hepática o renal (31,32). Clínicamente la COVID-19 en los niños suele cursar de forma leve, siendo en aproximadamente un 50% de los casos asintomática, tal como se recoge en la mayoría de los estudios publicados. Sus manifestaciones clínicas más frecuentes en la fase aguda son las de cualquier infección respiratoria aguda leve (32).

Comparando los datos obtenidos en el presente estudio con los del Centro de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias, que llevó a cabo una revisión de las reacciones adversas en edad pediátrica a medicamentos notificadas durante los años 2004 a 2009 en España, observamos diferencias en la frecuencia de los diferentes tipos de reacciones agrupadas por términos SOC. En el citado estudio los trastornos generales y afecciones del lugar de administración suponían casi el doble de los casos que los obtenidos en nuestra base de datos. Existen igualmente claras diferencias en el porcentaje de trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo (33). Estas diferencias pueden explicarse por la exclusión en este estudio de todas aquellas RAM que no fueran de carácter grave, siendo este tipo de reacciones adversas las más frecuentes en la práctica clínica habitual y generalmente de carácter leve, consistentes en pápulas, máculas y eritema en su mayoría (34). El resto de las frecuencias de aparición de las distintas RAM de nuestro estudio se asemejan con las expuestas en el citado, así como existen otras similitudes en cuanto al perfil de los pacientes afectados o los fármacos más frecuentemente implicados.

Comparando nuestros resultados con los obtenidos en otros países tales como Suecia o Dinamarca, encontramos estas mismas similitudes en cuanto al tipo de reacciones más frecuentes, siendo estas en todos los casos aquellas relacionadas con la administración de vacunas, tales como reacciones en la zona de inyección, pirexia, episodios de hipotonía e hiporrespuesta y vómitos (35,36).

Por otro lado, es importante aclarar que para que una notificación sea considerada de carácter grave basta con que una sola de las reacciones que produzca en el paciente en el que se ha administrado lo sea. Por este motivo, pese a que todas las notificaciones

incluidas en este estudio son de carácter grave, encontramos alguna reacción con un nivel de gravedad menor. Este hecho justifica que la mayoría de los pacientes se recuperaran de estos episodios sin secuelas. Sin embargo, cabe destacar que hasta uno de cada diez pacientes presenta hoy en día secuelas causadas por este proceso o incluso falleció a consecuencia de este.

Prácticamente la totalidad de los fármacos sospechosos de provocar la RAM lo hicieron por si mismos y no a causa de una interacción con otros fármacos. Este porcentaje tan alto concuerda con la escasa incidencia de polifarmacia en este grupo poblacional.

Una consideración importante a tener en cuenta en este punto es que en el presente estudio se notifican 7 casos de reacciones adversas en los que consta el motivo como fármaco no administrado. Revisando estos casos en particular se observa que en estos se produjeron errores de medicación en los que, en vez del fármaco indicado, el que en las notificaciones aparece como no administrado, se administró otro por error que es el que produce la RAM. Este porcentaje, recogido en la base de datos al ser considerado como una RAM por los distintos notificadores, no puede tratarse como una reacción adversa a medicamentos en sí misma, pues el fallo terapéutico se da por otro motivo y no por un verdadero mecanismo farmacológico.

En cuanto a los fármacos contenidos en las notificaciones de nuestro estudio, es de gran importancia destacar la elevada proporción de sospechas de RAM relacionadas con antiinfecciosos y más concretamente con las vacunas, siendo los principios activos más frecuentemente implicados los contenidos en la vacuna contra el **streptococcus pneumoniae**, seguido de los de la **meningocócica del grupo B** y de la **DTPa**. Este hecho puede justificarse parcialmente por la gran cantidad de vacunas que se administran en este grupo de edad en comparación con otras medicaciones mucho menos frecuentes por el generalizado buen estado de salud que suele caracterizar a esta población. Teniendo esto en cuenta, en algunos estudios se habla igualmente de una posible activación de la respuesta inmunitaria contra antígenos específicos e inespecíficos en pacientes con predisposición tras la administración de vacunas, así como daño endotelial e hipoxia tisular derivados del traumatismo causado por la inyección, que pueden justificar la aparición de algunas de las RAM descritas (37,38).

Otros fármacos antiinfecciosos o del grupo J, según la clasificación ATC, frecuentemente asociados a RAM importantes fueron la **amoxicilina-clavulánico** o el **trimetroprim-sulfametoxazol**. Ambos fármacos han sido descritos en diversos estudios como inductores de colangiopatías por la producción de complejos hapteno-proteína, lo que demuestra la implicación en estas reacciones del sistema inmunitario adaptativo (39,40).

Revisando la literatura se ha observado que son muchos los estudios realizados acerca de reacciones adversas medicamentosas infantiles en los que se excluyen las vacunas como causa de RAM de manera sistemática. En estos estudios se alega que la elevada frecuencia de administración de este tipo de fármacos deriva en un gran número de RAM notificadas en relación con ellas en contraposición con otros fármacos administrados en esta población, siendo una causa importante de falseamiento de los resultados. A la vista de este hecho se considera de gran interés la realización de este mismo estudio descriptivo aplicando el citado criterio de exclusión, para poder de este modo ahondar más profundamente en la fisiopatología y en el mecanismo de acción de producción de RAM de otros medicamentos menos estudiados. De acuerdo con el presente estudio los medicamentos más implicados en estas reacciones adversas y los cuales serían por tanto interesantes de estudiar son el grupo de fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, seguidos de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso.

En el primero de estos grupos, el grupo L o de antineoplásicos, el fármaco que presentó una mayor implicación en la producción de RAM en nuestro estudio fue el **metotrexato**. Este dato no resulta sorprendente, ya que la toxicidad por este fármaco es la principal causa de interrupción de tratamiento con el mismo (41). El metotrexato presenta una toxicidad dependiente de dosis, por lo que cualquier variación que afecte a su absorción, distribución o excreción aumentará la probabilidad de padecer RAM graves.

Estas reacciones incluyen la producción de neumonitis, hepatotoxicidad e incluso mielosupresión (42). En el caso de la neumonitis se sospecha que el mecanismo patogénico implicado es una reacción de hipersensibilidad, si bien en algunos estudios se ha descrito la posibilidad de un efecto tóxico directo sobre el pulmón. La toxicidad hepática se produce por la inhibición de la dihidrofolato reductasa, interfiriendo en el paso de homocisteína a metionina, provocando un exceso de la misma que produce la toxicidad (41). Los casos descritos de toxicidad hematológica se dan por inhibición de la hematopoyesis y, aunque son poco frecuentes, son efectos graves y a menudo impredecibles, que pueden llegar a presentar hasta un 28% de mortalidad (43).

Respecto al grupo de fármacos del sistema nervioso o del grupo N de la ATC, encontramos el **metilfenidato** y el **valproato** como los medicamentos más frecuentemente descritos. Revisando la literatura observamos que son varios los estudios que describen una fuerte asociación entre la administración de metilfenidato y la aparición de discinesias orofaciales y en extremidades en niños (44,45). Por su parte el ácido valproico parece estar más relacionado con la producción de hiperamoniemia (46). Sin embargo, cabe destacar que la administración de ambos fármacos conjuntamente en niños con epilepsia asociada a TDAH esta en proceso de investigación, pues se han descrito algunos casos de efectos adversos graves y persistentes relacionados con el sistema extrapiramidal en estos pacientes, siendo

todavía necesarios más estudios prospectivos sobre el uso combinado de estos fármacos para la correcta caracterización de estos procesos.

Por último, debemos destacar que en la mayor parte de las ocasiones las RAM de nuestro estudio eran conocidas y por tanto en algunos casos evitables. Por otro lado, existía un número no despreciable de reacciones adversas no conocidas, lo que no hace más que justificar la existencia de bases de datos como la de la SEFV-H para la detección y control de los efectos secundarios que no fueron identificados en la fase precomercialización, así como la importancia de fomentar entre profesionales sanitarios y usuarios la notificación espontánea a través del sistema de la Tarjeta Amarilla.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el hecho de que haya sido un estudio retrospectivo implica que la información disponible en los informes de RAM a menudo era incompleta. Por otro lado, las indicaciones de los medicamentos sospechosos involucrados, que hubiesen sido muy relevantes para recopilar información sobre el uso fuera de indicación de estos medicamentos, no es un campo obligatorio en la notificación de Tarjeta Amarilla de RAM y resultó ser altamente variable; en algunos casos faltaba información y era difícil evaluarla.

La fortaleza de nuestro estudio radica en que se analizaron un mayor número de RAM que las reportadas en otros documentos y se llevó a cabo en el consolidado SEFV-H.

CONCLUSIONES

- En el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2013 y 1 de enero de 2023, se realizaron 3.267 notificaciones de reacciones adversas graves a fármacos en niños comprendidos entre 0 y 11 años; lo que supone tan solo un 5% del total de RAM graves notificadas en el mismo periodo de tiempo en el total de la base. Estos datos parecen sugerir que existe un mayor problema de infranotificación en la edad pediátrica.
- A pesar de que la literatura sostiene que el riesgo de sufrir RAM en edad pediátrica es mayor en el sexo femenino, en nuestro estudio no se observan diferencias llamativas entre sexos, si bien la proporción de reacciones adversas en el niños fue algo más frecuente, estando presente esta predominancia en varones en todos los subgrupos de edad estudiados.
- Pese a que las reacciones adversas notificadas en nuestro estudio fueron más frecuentes en niños comprendidos entre los 2 y los 11 años, fueron los recién

nacidos de entre 0 y 1 mes los que asociaron un mayor riesgo de padecer RAMs de carácter más grave e incluso mortal.

- El estudio de la distribución de las notificaciones adversas a lo largo de los años no arrojó datos que sugieran un cambio relacionado con la pandemia por COVID-19.
- Los efectos adversos que más frecuentemente se describieron en las notificaciones fueron aquellos que afectaron al estado general y al lugar de administración, seguidos de la afectación del sistema nervioso, piel y tejido celular subcutáneo, sistema gastrointestinal y alteraciones psiquiátricas. Las reacciones asociadas a sistema nervioso y gastrointestinal fueron significativamente mayores en neonatos que en el resto de los grupos.
- Todas las notificaciones incluidas en este estudio fueron de carácter grave y requirieron asistencia sanitaria, pero la mayoría de los casos se recuperó sin secuelas. Sin embargo, hasta uno de cada diez pacientes presentaron secuelas, no se recuperaron o incluso fallecieron.
- Prácticamente ningún efecto adverso se produjo por interacción de varios fármacos contenidos en la misma notificación. Este porcentaje tan bajo podría concordar con la escasa incidencia de polifarmacia en este grupo poblacional.
- El grupo de fármacos que más se notificó fue el de los antiinfecciosos, en su mayoría vacunas y, en concreto, las del neumococo, meningococo y la antidiftérica; responsables de más del 50 % de las reacciones. Es probable que exista una sobreestimación del problema asociado a estos fármacos por la gran cantidad de vacunas que se administran en este periodo vital y el gran número de principios activos que incluye cada una de ellas. El siguiente grupo en frecuencia de producción de RAM fueron los antineoplásicos y los inmunomoduladores.
- Excluyendo las vacunas los principios activos más frecuentemente notificados fueron: amoxicilina-clavulánico, trimetroprim-sulfametoxazol, metotrexato, metilfenidato y valproato.
- La mayor parte de las RAM notificadas en este estudio eran conocidas y por tanto en ocasiones, evitables. En cuanto a las reacciones adversas no conocidas, su elevado número, justifica y reafirma la existencia de bases de datos como la de la SEFV-H para la detección y control de los efectos secundarios que no fueron identificados en la fase de precomercialización y refuerza la importancia de incrementar el número de ensayos clínicos en niños.

ANEXOS

ANEXO I

RAM	Frecuencia	Porcentaje
Pirexia	2259	8,5
Episodio	726	2,7
Hipotoní	681	2,6
Vómitos	655	2,5
Celuliti	651	2,4
Reacción	620	2,3
Crisis	578	2,2
Erupción	558	2,1
Eritema	544	2,0
Convulsi	517	1,9
Urticari	499	1,9
Palidez	472	1,8
Diarrea	394	1,5
Irritabi	341	1,3
Somnolen	336	1,3
Síncope	321	1,2
Inflamac	312	1,2
Dolor en	286	1,1
Alteraci	264	1,0
Edema en	251	,9
Trastorn	247	,9
Síndrome	241	,9
Induraci	227	,9
Infecció	221	,8
Cefalea	216	,8
Apnea	214	,8
Cianosis	202	,8
Exposici	202	,8

Llanto	202	,8
Prurito	202	,8
Neumonía	185	,7
Fármaco	183	,7
Hepatiti	183	,7
Enfermed	181	,7
Dolor ab	178	,7
Neutrope	170	,6
Angioede	164	,6
Gastroen	162	,6
Tos	162	,6
Tromboci	161	,6
Broncoes	154	,6
Fallo va	147	,6
Pérdida	147	,6
Absceso	144	,5
Difícult	139	,5
Bradicar	134	,5
Apetito	129	,5
Epilepsi	126	,5
Petequía	125	,5
Disnea	117	,4
Presínco	116	,4
Error de	114	,4
Hinchazó	112	,4
Edema de	110	,4
Derrame	105	,4
Meningit	104	,4
Taquicar	103	,4
Letargia	102	,4
Bronquit	101	,4
Rigidez	101	,4
Hematoqu	98	,4
Mareo	98	,4
Linfaden	97	,4
Saturaci	94	,4

Mirada f	55	,2
Penfigoi	55	,2
Tremor	55	,2
Tos ferida	55	,2
Hipertensión	54	,2
Malestar	54	,2
Administrador	53	,2
Shock séptico	53	,2
Artritis	52	,2
Empeoramiento	52	,2
Influenza	52	,2
Intolerancia	52	,2
Mialgia	51	,2
Movilidad	50	,2
Púrpura	50	,2
Apnea intensa	49	,2
Hipoxia	48	,2
Sobredos	48	,2
Espasmos	47	,2
Parada cardíaca	47	,2
Dolor	46	,2
Hiperemía	46	,2
Ictericidad	46	,2
Crisis tóxica	45	,2
Lesión renal	45	,2
Sepsis	45	,2
Astenia	44	,2
Hiporreflexia	43	,2
Hiperhidrosis	42	,2
Melenas	42	,2
Neonato	42	,2
Dolor de cabeza	41	,2
Eosinofilia	41	,2
Insuficiencia	39	,1
Rinorrhea	39	,1
Sibilancia	39	,1
Uso de urinaria	39	,1
Nerviosidad	38	,1
Disfagia	37	,1
Fatiga	37	,1

Hipersensación	91	,3
Disquinesia	90	,3
Hepatotoxicidad	89	,3
Dermatitis	88	,3
Citología	87	,3
Diabetes	85	,3
Encefalopatía	83	,3
Artralgia	81	,3
Estatus	79	,3
Parálisis	79	,3
Hipotensión	78	,3
Pancreatitis	76	,3
Prueba de sangre	76	,3
Sensación	76	,3
Edema periférico	74	,3
Problema	74	,3
Hipertermia	73	,3
Alucinación	71	,3
Coagulopatía	71	,3
Hemorragia	71	,3
Edema pulmonar	69	,3
Respuesta	69	,3
Intususceptione	68	,3
Estado de salud	67	,3
Producto	67	,3
Calor corporal	64	,2
Hipertricidad	64	,2
Ataxia	61	,2
Insomnio	61	,2
Neuritis	60	,2
Insensibilidad	58	,2
Náuseas	56	,2
Bronquitis	55	,2

Laringoe	37	,1
Agranulo	36	,1
Hematoma	36	,1
Hiperbil	36	,1
Linfohis	36	,1
Colitis	35	,1
Vesícula	35	,1
Acidosis	34	,1
Edema la	34	,1
Fallo re	33	,1
Livedo r	33	,1
Estereot	32	,1
Paresia	32	,1
Estrabis	31	,1
Anemia h	30	,1
Encefali	30	,1
Estornud	30	,1
Hiperten	30	,1
Necrolis	30	,1
Estado c	29	,1
Hipertra	29	,1
Movimien	29	,1
Rinitis	29	,1
Sinoviti	29	,1
Aneurism	28	,1
Hiponatr	28	,1
Restricc	28	,1
Defecaci	27	,1
Deseos d	26	,1
Empiema	26	,1
Vasculit	26	,1
Agitació	25	,1
Agresión	25	,1
Depresió	25	,1
Deshidra	25	,1
Eritrome	25	,1
Palpitac	25	,1
Sobreinf	25	,1
Afectaci	24	,1
Deposici	24	,1
Desorien	24	,1
Edema lo	24	,1

Linfedem	24	,1
Nivel de	24	,1
Ptosis p	24	,1
Shock an	24	,1
Activida	23	,1
Hipercal	23	,1
Hiperglu	23	,1
Hipocale	23	,1
Hipogluc	23	,1
Parotidi	23	,1
Sepsis b	23	,1
Úlcera a	23	,1
Alergia	22	,1
Caída	22	,1
Cambio d	22	,1
Crisis a	22	,1
Crisis d	22	,1
Error en	22	,1
Epistaxi	20	,1
Inquietu	20	,1
Conjunti	19	,1
Debilida	19	,1
Hipoplas	19	,1
Irritaci	19	,1
Lesión h	19	,1
Visión b	19	,1
Activaci	18	,1
Estreñim	18	,1
Herpes z	18	,1
Pancitop	18	,1
Rubefacc	18	,1
Sudor fr	18	,1
Toxicida	18	,1
Bloqueo	17	,1
Comporta	17	,1
Hipoterm	17	,1
Parestes	17	,1
Pesadill	17	,1
Anemia	16	,1
Catarro	16	,1

Distonia	12	,0
Edema	12	,0
Flatulen	12	,0
Incontin	12	,0
Miositis	12	,0
Trombosi	12	,0
Uso del	12	,0
Asma	11	,0
Deterior	11	,0
Eczema i	11	,0
Edema al	11	,0
Equimosi	11	,0
Erosión	11	,0
Hematuri	11	,0
Leucopen	11	,0
Nefritis	11	,0
Velocida	11	,0
Cardiomí	10	,0
Escalofr	10	,0
Genitale	10	,0
Gingivit	10	,0
Heces bl	10	,0
Hipospad	10	,0
Inmunode	10	,0
Muerte s	10	,0
Retraso	10	,0
Sepsis m	10	,0
Técnica	10	,0
Tos prod	10	,0
Vómito p	10	,0
Total	26697	100,0

Crisis p	16	,1
Hemateme	16	,1
Hipoquin	16	,1
Leucocit	16	,1
Opsoclon	16	,1
Otitis m	16	,1
Parada r	16	,1
Regurgit	16	,1
Aplasia	15	,1
Enteroco	15	,1
Fallo he	15	,1
Inhibici	15	,1
Labios a	15	,1
Mioclono	15	,1
Sepsis n	15	,1
Dolor to	14	,1
Edema he	14	,1
Hipocalc	14	,1
Obstrucc	14	,1
Retenció	14	,1
Varicela	14	,1
Ceguera	13	,0
Contract	13	,0
Discapac	13	,0
Dolor or	13	,0
Enteriti	13	,0
Heterofo	13	,0
Hiperact	13	,0
Hipoacus	13	,0
Labiliida	13	,0
Lesión d	13	,0
Linfopen	13	,0
Mastoidi	13	,0
Meningis	13	,0
Morfea	13	,0
Peso dis	13	,0
Secreció	13	,0
Traqueob	13	,0
Vólvulo	13	,0
Ampolla	12	,0
Ansiedad	12	,0
Congesti	12	,0

ANEXO II

Término SOC	Frecuencia	Porcentaje
Circunstancias sociales	1	,0
Embarazo, puerperio y enf. perinatales	33	,5
Exploraciones complementarias	111	1,6
Infecciones o infestaciones	419	5,9
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complic	375	5,3
Neoplasias benignas y no benignas	24	,3
Problema relativo a producto	35	,5
Proced Médico Quirúrgico	14	,2
Trastorno cardíaco	168	2,4
Trastorno congénito, familiar y genético	89	1,2
Piel y tejido subcutáneo	688	9,6
Sangre y linfático	271	3,8
Reproductor y mama	16	,2
Metabolismo y nutrición	198	2,8
Oido y laberinto	20	,3
Inmunológico	223	3,1
Nervioso	1075	15,1
Endocrino	18	,3
Gastrointestinal	585	8,2
General y lugar de admón	1102	15,4
Hepatobiliar	203	2,8
Musculoesquelético y conjuntivo	182	2,6
Ocular	129	1,8
Psiquiátrico	439	6,2
Renal	96	1,3
Respiratorio	404	5,7
Vascular	217	3,0
Total	7135	100,0

ANEXO III

Secuencia temporal	Frecuencia	Porcentaje válido
Compatible	26375	98,8
Compatible pero no coherente	276	1,0
Información insuficiente	41	,2
Incompatible	3	,0
Por retirada	2	,0
Total	26697	100,0

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Listado de principios activos e incorporación del pictograma de la conducción [Internet]. Ministerio de Sanidad. 2012. Available from: <http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/normasListados.htm>
2. European Commission. Procedures for marketing authorisation. The Rules governing Medicinal Products in the European Union. 2019 jun; 2:1–53.
3. Sneed RC, May WL, Stencel C. Policy versus practice: Comparison of prescribing therapy and durable medical equipment in medical and educational settings. Pediatrics. 2004 nov 5;114(5).
4. Chen DT, Wynia MK, Moloney RM, Alexander GC. U.S. physician knowledge of the FDA-approved indications and evidence base for commonly prescribed drugs: Results of a national survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(11):1094–100.
5. Gade C, Trolle S, Mørk ML, Lewis A, Andersen PF, Jacobsen T, et al. Massive presence of off-label medicines in Danish neonatal departments: A nationwide survey using national hospital purchase data. *Pharmacol Res Perspect.* 2023 feb 1;11(1).

6. Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea. Reglamento (CE) N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos para uso pediátrico. Diario oficial de la unión europea. Estrasburgo; 2006.
7. Comisión Europea. La situación de los medicamentos pediátricos en la UE a los diez años del Reglamento pediátrico. Parlamento europeo. Bruselas; 2017.
8. Neville KA, Frattarelli DAC, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Paul IM, et al. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*. 2014;133(3):563–7.
9. Meng M, Lv M, Wang L, Yang B, Jiao P, Lei W, et al. Off-label use of drugs in pediatrics: a scoping review. *Eur J Pediatr*. 2022 Sep 1;181(9):3259–69.
10. van der Zanden TM, Smeets NJL, de Hoop-Sommen M, Schwerzel MFT, Huang HJ, Barten LJC, et al. Off-Label, but on-Evidence? A Review of the Level of Evidence for Pediatric Pharmacotherapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Dec 1;112(6):1243–53.
11. Schrier L, Hadjipanayis A, Stiris T, Ross-Russell RI, Valiulis A, Turner MA, et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr*. 2020 May 1;179(5):839–47.
12. Iveli MF, Monti M, Benito ME, Iveli P. Prescripciones off-label en psiquiatría infanto-juvenil. ¿Por qué, cuándo y cómo? *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*. 2022 Dec 30;33(158):89–97.
13. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Mar 1;79(3):357–69.

14. Saint Raymond A, Brasseur D. Development of medicines for children in Europe: Ethical implications. *Paediatr Respir Rev.* 2005 Mar;6(1):45–51.
15. Subramanian D, Cruz C V., Garcia-Bournissen F. Systematic Review of Early Phase Pediatric Clinical Pharmacology Trials. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics.* 2022;27(7):609–17.
16. Turner MA. Clinical trials of medicines in neonates: The influence of ethical and practical issues on design and conduct. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Mar 1;79(3):370–8.
17. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54:665–70.
18. Sanchez M, Armijo J. Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. In: Flórez J, editor. *Farmacología humana.* 6^a. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 133–7.
19. Holford N, Heo YA, Anderson B. A Pharmacokinetic Standard for Babies and Adults. *J Pharm Sci.* 2013 Sep 1;102(9):2941–52.
20. Ku LC, Brian Smith P. Dosing in neonates: Special considerations in physiology and trial design. *Pediatr Res.* 2015;77(1):2–9.
21. Claudio González QF. Pharmacology in the pediatric patient. *Revista médica Clínica Las Condes.* 2016 Sep;27(5):652–9.
22. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandol®ni C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Pharmacol.* 2001; 52:77–83.

23. Bracken L, Nunn A, Peak M, Turner M. Challenges in the assessment of adverse drug reactions in children and neonates. *Adverse Drug React Bull.* 2018 feb;308(1):1191–4.
24. 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 oct;70(4):481–91.
25. Esteban Jiménez Ó, Navarro Pemán C, González Rubio F, Javier Lanuza Giménez F, Montesa Lou C, Óscar Esteban Jiménez C, et al. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Revista Española Salud Pública.* 2017 Dec 22;91(22):1–18.
26. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse drug reactions in children-A systematic review. *PLoS One.* 2012 Mar 5;7(3).
27. Farkouh Thomas Riedl Roman Gottardi Martin Czejka Alexandra Kautzky-Willer A, Farkouh A, Czejka ÁM, Riedl T, Gottardi R, Kautzky-Willer A. Sex-Related Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Frequently Prescribed Drugs: A Review of the Literature. *Adv Ther.* 2020; 37:644–55.
28. Kalibala J, Pechère-Bertschi A, Desmeules J. Gender Differences in Cardiovascular Pharmacotherapy—the Example of Hypertension: A Mini Review. *Front Pharmacol.* 2020 May 6;11(564).

29. Montastruc JL. Fatal adverse drug reactions in children: A descriptive study in the World Health Organization pharmacovigilance database, 2010–2019. *Br J Clin Pharmacol.* 2023 Jan 1;89(1):201–8.
30. Gupta A, Waldhauser LK. Adverse drug reactions from birth to early childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1997 Feb 1;44(1):79–92.
31. Alonso S, Alvarez-Lacalle E, Català M, Ló Pez D, Jordan I, Garcí A-Garcí A JJ, et al. Age-dependency of the Propagation Rate of Coronavirus Disease 2019 Inside School Bubble Groups in Catalonia, Spain. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2021 nov 1;40(11):955–61.
32. Cheng CW, Huang YB, Chao HY, Ng CJ, Chen SY. Impact of the COVID-19 Pandemic on Pediatric Emergency Medicine: A Systematic Review. *Medicina.* 2022 Aug 1;58(8).
33. Aldea A, García Sánchez-Colomer M, Fernández Quintana E, García Sáiz M. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Sep;68(9):1329–38.
34. Ángel J, Arceo P. Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación. *Asociación Española de pediatría.* 2019;2:285–95.
35. Aagaard L, Weber CB, Hansen EH. Adverse Drug Reactions in the Paediatric Population in Denmark A Retrospective Analysis of Reports Made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. *Drug Saf.* 2010;33(4):327–39.

36. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005 jul;14(7):493–9.
37. Del Alcazar Viladomiu E, Valls AT, Zabaleta BA, Moreno AJ, Pérez NO. Deep morphea in a child after pneumococcal vaccination. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(3):259–60.
38. Schwieger-Briel A, Moellmann C, Mattulat B, Schauer F, Kirtschi D, Schmidt E, et al. Bullous pemphigoid in infants: characteristics, diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(185).
39. Visentin M, Lenggenhager D, Gai Z, Kullak-Ublick GA. Drug-induced bile duct injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Apr 1;1864(4):1498–506.
40. Meng X, Earnshaw CJ, Tailor A, Jenkins RE, Waddington JC, Whitaker P, et al. Amoxicillin and Clavulanate Form Chemically and Immunologically Distinct Multiple Haptenic Structures in Patients. *Chem Res Toxicol*. 2016 Sep 7;29(10):1762–72.
41. Igualada Quintanilla J, Romero Candel Francisco Tejada Cifuentes G, Tejada Cifuentes F. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Revista clínica de Medicina de Familia*. 2016 jul 25;9(3):159–66.
42. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH, et al. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2022 Sep 24;

43. Lim AYN, Gaffney K, Scott DGI. Methotrexate-induced pancytopenia: ¿Serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology*. 2005 May 18;44(8):1051–5.
44. Senecky Y, Lobel D, Diamond GW, Weitz R, Inbar D. Isolated Orofacial Dyskinesia: A Methylphenidate-induced Movement Disorder. *Pediatr Neurol*. 2002;27(3):224–6.
45. Snell LB lagdon, Bakshi D. Neurological adverse effects of methylphenidate may be misdiagnosed as meningoencephalitis. *BMJ Case Rep*. 2015 May 28;
46. Schiavo A, Maldonado C, Vázquez M, Fagiolino P, Trocóniz IF, Ibarra M. Quantitative systems pharmacology Model to characterize valproic acid-induced hyperammonemia and the effect of L-carnitine supplementation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023 Apr 1;183.