



Original

Medicación pediátrica de alto riesgo: propuesta de listado a través de la técnica de consenso interdisciplinar



Yolanda Hernández Gago^{a,*}, Pedro J. Alcalá Minagorre^b, Belén Rodríguez Marrodán^c, Laura Hernández Sabater^b, María José Cabañas Poy^d, Cristina Martínez Roca^e y Jimena Pérez Moreno^f

^a Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Dr Balmis, Alicante, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^e Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Coruña, España

^f Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de mayo de 2024

Aceptado el 11 de septiembre de 2024

On-line el 9 October 2024

Palabras clave:

Medicación de alto riesgo

Errores de medicación

Estudio Delphi

Hospitalización pediátrica

Población pediátrica

Seguridad del medicamento

R E S U M E N

Introducción: los pacientes pediátricos presentan una mayor probabilidad de padecer errores y daños graves relacionados con la medicación. Dentro de la estrategia de mejora de la seguridad se encuentra la identificación de medicamentos de alto riesgo (MAR) y su estudio en poblaciones especiales, como los niños con exceso de peso corporal.

Objetivo: generar, mediante una técnica de consenso estructurada por un grupo interdisciplinar de pediatras y farmacéuticos hospitalarios, un listado operativo y actualizado de MAR de uso hospitalario en niños mayores de 2 años. El trabajo formaba parte de un proyecto de colaboración entre la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Sociedad Española de Pediatría Interna Hospitalaria.

Método: el estudio se realizó en 2 fases secuenciales: a) la elaboración de un listado preliminar de MAR mediante revisión bibliográfica y b) la posterior aplicación del método Delphi de doble ronda para consensuar un listado definitivo de MAR. Los resultados obtenidos se validaron mediante el cálculo del probable acuerdo debido al azar y el estadístico Kappa modificado para cada fármaco.

Resultado: el listado inicial obtenido por revisión bibliográfica incluyó 26 grupos farmacológicos y 96 principios activos. Del total de 37 expertos iniciales, 32 (86,4%) completaron las 2 rondas del Delphi. El listado consensuado definitivo de MAR incorporaba 24 grupos farmacológicos y 100 fármacos. El estadístico Kappa modificado reflejó un alto grado de concordancia (94,9%) con el consenso alcanzado por los participantes.

Conclusión: este listado puede constituir una herramienta para futuros estudios e intervenciones de mejora de la seguridad del medicamento en la población pediátrica general, así como en subgrupos de riesgo, como los pacientes pediátricos con exceso de peso corporal.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

High-risk pediatric medications: A listing proposal by interdisciplinary consensus technique

A B S T R A C T

Keywords:

High risk medication

Medication errors

Delphi study

Pediatric hospitals

Pediatric population

Drug safety

Introduction: Pediatric patients are more likely to experience medication-related errors and serious associated harms. The identification of high-risk medications (HRM) and their study in special populations, such as children with excess body weight, is a part of safety improvement strategies.

Objective: To generate, through a consensus technique structured by an interdisciplinary group of pediatricians and hospital pharmacists, an operational and updated list of HRM for hospital use in children over 2 years of age. The document was part of a collaboration project between the Spanish Society of Hospital Pharmacists and the Spanish Society of Pediatric Hospital Medicine.

Methods: The study was carried out in two sequential phases: a) preparation of a preliminary list of HRM through bibliographic review and b) subsequent application of the double-round Delphi method to agree on a definitive

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yhergag@gobiernodecanarias.org (Y. Hernández Gago).

list of HRM. The results obtained were validated by calculating the probability of chance agreement and the modified Kappa statistic for each drug.

Results: The original list obtained by bibliographic review included 26 pharmacological classes and 96 drugs. Of the total of 37 experts, 32 (86.4%) completed both rounds of the Delphi. The final consensus list of HRM incorporated 24 pharmacological classes and 100 drugs. The modified Kappa statistic reflected a high percent agreement (94.9%) in the consensus reached by the participants.

Conclusion: This list can establish a tool for future studies and interventions to improve the safety of medications in general pediatric population, as well as in high-risk subgroups, such as pediatric patients with excess body weight.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.LU. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La identificación de los medicamentos de alto riesgo (MAR), definidos como aquellos con mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales cuando se produce un error en su utilización, entra en la estrategia de mejora de seguridad global del paciente¹. De esta forma, el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) publica un listado de MAR hospitalarios destinados a la población general², utilizado mundialmente como referencia, con base en la cual se diseñan múltiples intervenciones de mejora para la seguridad hospitalaria.

Los pacientes pediátricos presentan una mayor probabilidad de padecer errores de medicación y consecuencias graves derivadas de estos errores³. A esta mayor vulnerabilidad contribuyen, no solo factores intrínsecos pediátricos (diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas con respecto a los adultos y entre las diferentes edades pediátricas, o la menor tolerancia a eventos adversos tanto a los medicamentos como a los excipientes debido a la inmadurez fisiológica), sino otros aspectos relacionados con el propio medicamento y su uso (estrecho margen terapéutico o toxicidad derivada de la dosis). Además, la información disponible sobre la eficacia y seguridad de muchos fármacos en pediatría es reducida, lo que conlleva al uso en situaciones diferentes a las autorizadas y, por otro lado, se une la necesidad constante de realizar cálculos para los ajustes de dosificación, debido a la falta de formas farmacéuticas adaptadas a la población pediátrica^{4,5}.

La gravedad de este problema de seguridad en el uso de medicamentos es aún mayor en los niños con enfermedades crónicas o condiciones especiales de salud⁶, como los pacientes pediátricos con exceso de peso corporal (EPC)⁷. La información disponible para la utilización de medicamentos en muchas de estas situaciones resulta deficitaria y en muchos casos es inexistente⁸. Surge por tanto la necesidad de priorizar la investigación en torno a la seguridad y la eficacia de los medicamentos más empleados y/o de mayor riesgo en poblaciones especiales pediátricas, como los pacientes con EPC o con otras condiciones de salud.

Un obstáculo importante para la realización de estos estudios es la ausencia de un listado oficial de MAR pediátricos, que resulta necesario por las particularidades de la farmacoterapia en niños y adolescentes. Se han desarrollado iniciativas que han generado listados operativos de MAR pediátricos, basados, en unos casos, en opiniones de expertos y, en otros, elaborados por consenso en otros países, con ámbitos asistenciales muy específicos y con resultados desiguales en extensión y contenidos^{9–11}. Estos listados deben ser elaborados por los profesionales directamente implicados en el manejo de estos pacientes y deben ser actualizados de forma periódica.

El objetivo de este estudio fue generar un listado operativo y actualizado de MAR de uso hospitalario en niños mayores de 2 años, mediante una técnica de consenso estructurada por un grupo interdisciplinar de pediatras y farmacéuticos hospitalarios. Este estudio está englobado en un proyecto de investigación para la mejora de la seguridad del uso de MAR en pacientes pediátricos con EPC.

Material y métodos

El estudio se realizó en 2 fases secuenciales: a) la elaboración de un listado preliminar de MAR mediante revisión bibliográfica y b) la posterior aplicación del método Delphi de doble ronda para consensuar un listado definitivo de MAR.

El trabajo fue resultado de la colaboración interdisciplinar entre la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Sociedad Española de Pediatría Interna Hospitalaria. El grupo coordinador, que estaba constituido por 2 farmacéuticos y 2 pediatras de ambas sociedades, se encargó de la realización de un protocolo de trabajo, confección del listado inicial para el cuestionario, reclutamiento de expertos, análisis de las respuestas de las rondas y preparación de los siguientes cuestionarios, así como de la supervisión de la marcha del proceso. El panel de evaluadores expertos estuvo formado por un grupo de farmacéuticos hospitalarios y pediatras de distintos ámbitos asistenciales hospitalarios (urgencias, unidades de hospitalización convencional, cuidados intensivos, unidades de pacientes con enfermedad crónica compleja y hospitalización a domicilio) de distintos centros hospitalarios de nuestro país. Se fijó como objetivo metodológico superar el número de 30 expertos participantes que completasen todas las fases del Delphi. Aunque no existe un claro consenso sobre el número mínimo de expertos que deben participar en un proceso Delphi, hay autores que consideran que un número de 12 a 20 sería suficiente, pero debido a que pueden existir pérdidas entre rondas, existe la recomendación de incluir como mínimo a 30 expertos¹².

Para la elaboración del listado preliminar se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva en Medline y Embase a través de Elsevier, SciELO Citation Index y Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) a través de la colección principal de la WoS y las bases de datos LILACS, IBECs, BDNF y BINACIS a través de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS). Las estrategias de búsqueda se diseñaron a partir de diferentes combinaciones de palabras clave y términos MeSH a través de los campos título y resumen, que incluyeron al menos las siguientes: ([high-alert medication] AND [pediatric]). Los resultados se limitaron a estudios en inglés y español. Teniendo en cuenta el número de referencias recuperadas, se tomó la decisión de no aplicar límite de año de publicación.

En el listado inicial se incluyeron los principios activos y grupos farmacológicos presentes en al menos 2 trabajos o bien en un único estudio y en el listado del ISMP de MAR de hospitales. Se excluyeron los fármacos quimioterápicos dada sus características específicas y aquellos exclusivos del ámbito neonatal. Para su elaboración se tuvo en cuenta la definición de MAR establecida por el ISMP.

Se contactó con los miembros del panel mediante una carta explicativa sobre el objetivo y diseño del estudio en la que se solicitaba su participación. Seguidamente se envió un formulario digital donde se recogía información sobre su especialidad, experiencia profesional y grado, de acuerdo con la incorporación de cada uno de los grupos farmacológicos y principios activos incluidos en el listado inicial

obtenido tras la revisión bibliográfica. Para ello, se utiliza una escala lineal de Likert donde 1 significa totalmente en desacuerdo y 7 significa totalmente de acuerdo. En esta fase los integrantes del panel de expertos podían proponer otros principios o grupos farmacológicos no incluidos en el listado inicial.

Se estableció como criterio requerido de consenso para la inclusión de un fármaco que al menos el 70% de los participantes lo puntuasen con una valoración igual o superior a 5. Los fármacos con un 70% de respuestas con una puntuación igual o inferior a 3 fueron eliminados del cuestionario inicial¹³.

En el segundo cuestionario se incluyeron los fármacos que no obtuvieron consenso en la primera fase, así como los principios activos propuestos por al menos 2 de los expertos, utilizando la misma escala de valoración y criterios de consenso que en la primera fase.

Finalmente, el grupo coordinador elaboró una versión definitiva del listado de MAR con los principios activos y grupos farmacológicos que obtuvieron el consenso requerido en las 2 fases, acompañado del grado de acuerdo obtenido en cada caso.

En la recogida de datos se empleó la tecnología de Google Docs Editors®.

El análisis de los resultados se realizó inicialmente mediante estadística descriptiva para calcular las puntuaciones de los expertos, utilizando la aplicación Excel (versión Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO (versión 2312 compilación 16.0.17126.20132 de 64 bits).

Posteriormente se validaron los resultados mediante el cálculo estadístico de Kappa modificado. Se realizó el cálculo del índice de validez de contenido de cada ítem (Item-level content validity index-CVI-i), con la corrección del probable acuerdo al azar (Pa) mediante la fórmula $Pa = [N!/(A!(N-A)!)] * 0,5^N$, donde N = n° de expertos y A = n° de acuerdo con buena relevancia, y el cálculo estadístico del Kappa modificado ($K^* = (CVI-i - Pa)/(1 - Pa)$) para cada ítem del instrumento. Los criterios de evaluación del acuerdo de K* fueron los siguientes: pobre para valores K* menores a 0,39, moderado para valores K* = 0,40–0,59, bueno para valores K* = 0,60–0,74 y excelente para valores K* mayores a 0,74^{14,15}.

Resultados

En la búsqueda bibliográfica se recuperaron un total de 230 referencias y se eliminaron 86 duplicados encontrados, obteniendo 144 referencias únicas para el proceso de selección. Después de la revisión, se seleccionaron 18 artículos de los que se excluyeron 12 que estaban relacionados principalmente con seguridad, errores de medicación o bien medidas de seguridad a implantar con MAR. Finalmente, se utilizaron 6 artículos que identificaban MAR en diferentes ámbitos asistenciales^{9–11,16–18}, y el listado del ISMP de MAR en hospitales².

La lista inicial de MAR estuvo integrada por 26 grupos farmacológicos y 96 principios activos (tabla 1), de los cuales, 13 grupos farmacológicos no estaban incluidos en el listado del ISMP de MAR en hospitales: antihipertensivos, antibióticos (aminoglucósidos, glucopéptidos y β -lactámicos), antimicóticos, antivirales, antimaláricos, diuréticos, analgésicos no opioides, inmunosupresores, antiepilépticos contrastes y antipsicóticos.

El número de expertos a los que se envió el cuestionario fue 39 (21 pediatras y 18 farmacéuticos). En la tabla 2 se detalla el número de participantes en el Delphi, así como su ámbito de trabajo y experiencia. El ámbito de trabajo de los todos farmacéuticos encuestados es la farmacia pediátrica hospitalaria.

Cumplimentaron el cuestionario el 100% de los pediatras y el 88,9% de los farmacéuticos en la primera vuelta y el 85,7 y el 77,8%, respectivamente del total en la segunda.

En la primera ronda el grado de acuerdo fue del 93,8% y se propusieron 22 fármacos nuevos por al menos 2 participantes, que se incluyeron en la segunda ronda. Todos los fármacos que alcanzaron consenso en la primera ronda (70% de los participantes puntuaron con una nota igual o superior a 5) presentaban un índice de K* excelente

Tabla 1

Fármacos incluidos en la primera ronda Delphi

Antidiabéticos parenterales: insulina intravenosa y subcutánea (en todas sus formas de liberación)	Inmunosupresores: ácido micofenólico, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, tacrólimus
Antidiabéticos orales: glibenclamida, glimepirida, liraglutida, metformina, semaglutida	Bloqueadores musculares: atracurio, cisatracurio, rocuronio, succinilcolina, vecuronio
Anticoagulantes orales Acenocumarol, dabigatrán, rivaroxabán, warfarina	Anestésicos: etomidato, ketamina, tiopental, propofol
Heparina y otros antitrombóticos Alteplasa, argatroban, bivalirudina, heparina (forma no fraccionada y de bajo peso molecular), uroquinasa	Analgésicos no opioides: paracetamol IV
Estimulantes cardíacos. Agentes adrenérgicos y dopaminérgicos e inotrópicos: adrenalina/epinefrina, dobutamina, dopamina, fenilefrina, isoprenalina, milrinona, noradrenalina/norepinefrina	Opioides: codeína, fentanilo, metadona, morfina, tramadol
Antiarrítmicos: adenosina, amiodarona, atenolol, digoxina, esmolol, flecainida, lidocaína, procainamida, propranolol	Antiepilépticos: ácido valproico, fenitoína, fenobarbital, levetiracetam
Antihipertensivos: amlodipino, captopril, clonidina, hidralazina, metildopa, nifedipino, nitroprusiato sódico, verapamilo	Benzodiacepinas: clonazepam, diazepam, lorazepam, midazolam
Diuréticos: furosemida, hidroclorotiazida	Hipnóticos-sedantes: dexmedetomidina, hidrato de cloral, zolpidem
Vasopresina, análogos: desmopresina	Antipsicóticos: clorpromazina, haloperidol
Antibióticos aminoglucósidos: amikacina, gentamicina, tobramicina	Contrastes: amidotrizoato de meglumina, iopromida
Antibióticos glucopéptidos: vancomicina	Electrolitos intravenosos Calcio (gluconato, cloruro) Sódico (cloruro) (>0,9%) Potasio (cloruro y fosfato potásico) Magnesio (sulfato)
Antibióticos betalactámicos: ampicilina	Otros: agua para inyección, cardiopléjica solución, glucosa hipertónica >20%, Nutrición parenteral
Antimicóticos: anfotericina B liposomal	Medicación intratecal: baclofeno intratecal
Antimaláricos IV: artesunato IV	
Antivirales: aciclovir, ganciclovir	

IV: intravenoso.

(K* mayor a 0,74) excepto el ganciclovir, glimepirida, liraglutida, metformina y semaglutida que fue bueno (K* = 0,60–0,74). En la figura 1 se representa el diagrama de las 2 rondas con el consenso alcanzado y el índice de correlación Kappa modificado.

Los fármacos que no alcanzaron el consenso requerido en la primera vuelta fueron: ampicilina, artesunato, aciclovir, hidroclorotiazida, levetiracetam y agua para inyección. En la tabla 3 se detallan los fármacos incluidos en la segunda ronda con el consenso alcanzado, la probabilidad de acuerdo por azar y el índice de Kappa modificado.

En la segunda ronda el grado de acuerdo fue del 39,3%. Diez de los 22 nuevos fármacos propuestos alcanzaron el consenso exigido para su inclusión y únicamente el aciclovir se rescató de los no aceptados en la primera ronda.

Los 11 fármacos incluidos en la segunda ronda presentaban un índice K* excelente o bueno. De los fármacos que no se incluyen por consenso, debido a que el porcentaje de participantes que los puntuaron con una nota igual o superior a 5 no alcanzó un 70%, 6 presentaron un

Tabla 2

Número de participantes en el Delphi y experiencia profesional

	Primera ronda	Segunda ronda
<i>Profesionales</i>		
Pediatras	21	18
Farmacéuticos	16	14
<i>Clasificación de pediatras por área de trabajo</i>		
Unidad de hospitalización	12	11
Urgencias	3	2
UCIP	3	2
Hospitalización a domicilio y complejos crónicos	2	2
Jefe de servicio	1	1
<i>Experiencia de los participantes</i>		
0–5 años	2	
6–10 años	6	
11–20 años	16	
>21 años	9	
No contestaron	4	

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

índice K* considerado como bueno (artesanato, levetiracetam, agua para inyección, everólimus, alprazolam y carbamacepina) (tabla 3).

En la tabla 4 se detalla el listado final de MAR incluidos con el grado de consenso, constituido por 24 grupos farmacológicos y 100 fármacos. En la tabla 5 se especifican los 10 medicamentos en los que se encontró un mayor grado de consenso.

Discusión

En este estudio de consenso se elabora un listado de MAR en la población pediátrica con la participación de pediatras y farmacéuticos hospitalarios implicados en la atención al paciente pediátrico.

La mayor probabilidad de errores relacionados con la medicación en niños y la gravedad de sus consecuencias condicionan la necesaria participación de pediatras, farmacéuticos y otros profesionales

hospitalarios para establecer prácticas seguras en todas las fases de la farmacoterapia¹⁹. A este respecto, el papel de las sociedades científicas resulta esencial como dinamizadores de iniciativas de mejora.

La percepción de riesgo vinculada a su ámbito asistencial, unida a la experiencia profesional de los participantes (mayor de 10 años en 3 de cada 4 participantes), puede haber influido en los altos índices de respuesta obtenidos tanto en el grupo de pediatras de diferentes ámbitos como en el de farmacéuticos hospitalarios.

Por otro lado, destaca el alto grado de consenso alcanzado en la primera ronda del Delphi, (93,8%), que podría ser resultado de haber definido el listado inicial a partir de otros ya consensuados en diferentes ámbitos pediátricos. Este consenso disminuyó en la segunda ronda probablemente porque se partió de fármacos que no habían obtenido consenso en la primera ronda y de los sugeridos por al menos 2 profesionales.

El listado de grupos farmacológicos y de MAR elaborado incluye 10 grupos no recogidos en el listado de MAR de hospitales del ISMP² como son: antihipertensivos, antibióticos (aminoglucósidos y glucopéptidos), antivirales, diuréticos, analgésicos no opioides, inmunosupresores, antiepilépticos, contrastes y antipsicóticos. No obstante, si se compara con el listado de MAR en pacientes crónicos del ISMP²⁰ la diferencia se limita a los agentes antihipertensivos, antibióticos (aminoglucósidos y glucopéptidos), antivirales, contrastes y analgésicos no opioides.

La mayor percepción del riesgo en estos grupos farmacológicos puede deberse a las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, muchas veces desconocidas en la población pediátrica, que comportan un diferente perfil de eficacia y de efectos adversos. También puede influir la carencia de presentaciones adaptadas a pediatría, como es el caso de los diuréticos, antihipertensivos e inmunosupresores, y el alto uso en condiciones diferentes a las autorizadas de ciertos grupos farmacológicos como algunos antiepilépticos y antipsicóticos^{21,22}.

Cuando se realiza una comparación con otras propuestas de listados de MAR se encuentran importantes similitudes, dado que se emplearon

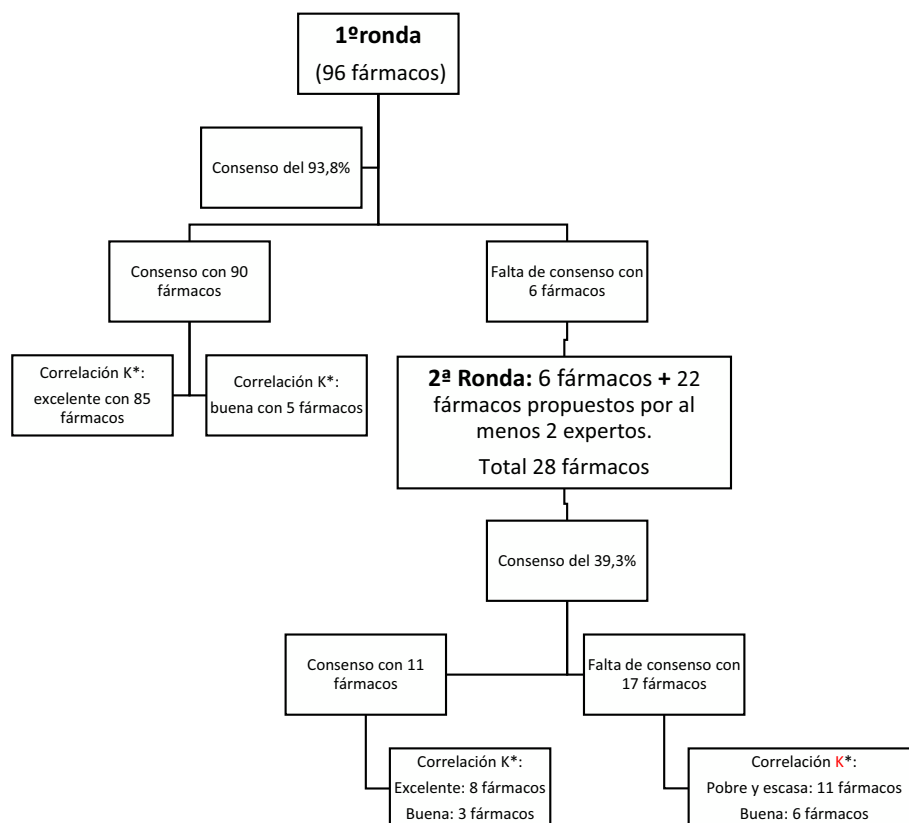
**Figura 1.** Diagrama de 1.ª y 2.ª ronda con el consenso alcanzado y correlación Kappa modificado.

Tabla 3

Fármacos incluidos en la segunda ronda con consenso alcanzado e índice Kappa modificado

Fármaco	Consenso	Probabilidad acuerdo por azar	Kappa modificado	Evaluación
<i>No incluidos en la primera ronda</i>				
Ampicilina	0,0	0,000	0,00	Pobre
Artesunato ^b	65,6	0,030	0,63	Bueno
Aciclovir ^a	71,9	0,007	0,71	Bueno
Hidroclorotiazida	43,8	0,110	0,31	Pobre
Levetiracetam ^b	65,6	0,030	0,63	Bueno
Agua apirógena ^b	65,6	0,030	0,63	Bueno
<i>Fármacos propuestos por al menos 2 expertos</i>				
Fondaparinux ^a	78,1	0,001	0,78	Excelente
Labetalol ^a	84,4	0,000	0,84	Excelente
Hidroxicloroquina	56,3	0,110	0,44	Escaso
Espironolactona	56,3	0,110	0,44	Escaso
Acetazolamida	50	0,140	0,34	Pobre
Remifentanilo ^a	87,5	0,000	0,87	Excelente
Oxicodona ^a	81,3	0,000	0,81	Excelente
Petidina-meperidina ^a	81,3	0,000	0,81	Excelente
Sirolimus ^a	75,0	0,002	0,75	Excelente
Everolimus ^b	68,8	0,015	0,67	Bueno
Clobazam ^a	81,3	0,000	0,81	Excelente
Clorazepato ^a	71,9	0,007	0,71	Bueno
Alprazolam ^b	68,8	0,015	0,67	Bueno
Topiramato	62,5	0,053	0,57	Escaso
Carbamacepina ^b	68,8	0,015	0,67	Bueno
Oxcarbamacepina	62,5	0,053	0,57	Escaso
Lamotrigina	56,3	0,110	0,44	Escaso
Lacosamida	59,4	0,081	0,51	Escaso
Gabapentina	56,3	0,110	0,44	Escaso
Brivaracetam	56,3	0,110	0,44	Escaso
Risperidona ^a	71,9	0,007	0,71	Bueno
Medicación intratecal (cualquier principio) ^a	84,4	0,000	0,84	Excelente

^a Fármacos incluidos en la lista definitiva de MAR.

^b Fármacos no incluidos por consenso y con índice de K* bueno (0,6–0,74).

como base para la confección del cuestionario inicial del presente estudio, pero también algunas diferencias con el listado final obtenido, quizá por limitarse a ámbitos asistenciales específicos o por el momento de su publicación. En un trabajo desarrollado en unidades de cuidados intensivos pediátricos por Franke et al.¹¹ se incluye algún grupo farmacológico más como son las sulfonamidas y los β -lactámicos y, por el contrario, no contiene los fármacos antipsicóticos. Una lista modelo desarrollada en nuestro país hace una década por Cotrina et al.¹⁰ muestra analogías, pero tampoco incluye los fármacos antipsicóticos. Además de la disponibilidad de nuevos principios activos, los cambios epidemiológicos, en especial la crisis de salud mental experimentada en los últimos años en niños y adolescentes²³, puede haber influido en los resultados de nuestro listado.

A pesar de que para la elaboración del listado inicial del presente estudio, no se incluyeron específicamente estudios diseñados para valorar la incidencia y gravedad de los errores de medicación, ni se recogieron los medicamentos asociados a los errores más graves comunicados a los sistemas de notificación y aprendizaje de incidentes u otros sistemas de registro, sí se basó en el análisis de publicaciones que hacían referencia a listados elaborados por otros profesionales en diferentes ámbitos asistenciales. En escenarios de incertidumbre clínica derivada de la carencia de evidencias firmes, como en la utilización de medicamentos en poblaciones especiales, la utilización de métodos de consenso puede sustentar muchas de las decisiones que los profesionales afrontan, en especial si se obtienen resultados análogos. En el estudio Delphi internacional realizado por Maaskant et al.⁹ todos los fármacos y grupos farmacológicos incluidos con un consenso mayor del 75% están reflejados en nuestro listado, exceptuando la quimioterapia, no incluida en nuestro estudio. En nuestro estudio se

establece el punto de consenso en un 70% con base en la recomendación recogida en Romero-Collado A¹³.

Los 10 primeros MAR que nuestro estudio ha identificado como más críticos de generar eventos adversos se corresponden, casi en su totalidad, con los publicados por Franke et al.¹¹, exceptuando el metotrexato, el tacrólimus y el rocuronio; por el contrario, dichos autores incluyen en el «top 10» el calcio y el midazolam. Un estudio realizado por el ISMP de Canadá²⁴ identifica 5 medicamentos como los principales responsables que pueden causar daño como consecuencia de errores de medicación: la morfina, el cloruro potásico, la insulina, el fentanilo y el salbutamol, habiendo encontrado un amplio consenso para los 4 primeros, mientras que con relación al último la literatura es muy escasa.

Respecto a la validación del consenso alcanzado en las 2 rondas realizadas del método Delphi, cabe destacar la amplia correlación con el estadístico Kappa modificado de un 94,9% (100% en la primera ronda y 78,6% en la segunda ronda); existiendo solamente discrepancia con 6 fármacos en la segunda ronda: artesunato, levetiracetam, agua apirógena, everolimus, alprazolam y carbamacepina.

Este estudio se ha diseñado para establecer los MAR en la población pediátrica, no obstante, el trabajo forma parte de un proyecto de dosificación de MAR en pacientes pediátricos con EPC en los cuales puede verse afectada de forma relevante la farmacocinética y la farmacodinamia de numerosos fármacos²⁵.

La información disponible para la utilización de medicamentos en pacientes pediátricos con EPC es escasa, pese a constituir un grupo muy numeroso (más del 25% de escolares españoles)²⁶. En la práctica clínica habitual no está sistematizada la aplicación de mecanismos de ajuste de dosificación, lo que puede generar situaciones de toxicidad por sobredosis o de fallo terapéutico por infradosificación²⁷.

Con base en este diseño encontramos 2 limitaciones. En primer lugar, se ha excluido a los profesionales de enfermería, este colectivo tiene una importante labor en la seguridad en el uso de los medicamentos, especialmente en la fase de administración, no en los aspectos de dosificación y mecanismos de ajuste de la dosis, aspectos más relacionados con la responsabilidad pediátrica y farmacéutica. En segundo lugar, no se han incluido fármacos específicos en pacientes menores de 2 años, grupo de edad donde no está establecido el concepto de obesidad.

Por último, otra limitación del estudio ha sido la no inclusión de los agentes antineoplásicos y, por tanto, no se relacionan en el listado final (salvo la utilización no oncológica). Esto se debe a que el manejo de estos fármacos, que entran en la definición de MAR del ISMP, se realiza en unidades de referencia muy especializadas, y requieren de estudios muy específicos sobre la población diana, entre ellos los niños con EPC.

Conclusiones

Mediante una técnica de consenso estructurada se ha obtenido un listado de MAR en la población pediátrica mayor de 2 años, que incluye 24 grupos farmacológicos y 100 fármacos. Su elaboración es fruto de la colaboración interdisciplinar de farmacéuticos hospitalarios y pediatras de distintos ámbitos de hospitalización.

Este listado puede constituir un instrumento para realizar intervenciones dirigidas a mejorar la seguridad en el uso de medicamentos en la población pediátrica general, así como en los subgrupos de riesgo, como los pacientes pediátricos con EPC.

Declaración de autoría

Todos los autores han contribuido en el concepto y el diseño del trabajo, recogida de datos, el análisis y la interpretación de los datos, la escritura del artículo y la aprobación de la versión final para su publicación.

Tabla 4

Listado definitivo de los fármacos incluidos y consenso global alcanzado

	Consenso global (%)		Consenso global (%)
<i>Antidiabéticos parenterales</i>	97,4	<i>Antihipertensivos</i>	87,2
Insulina IV y SC (en todas sus formas de liberación)	97,4	Amlodipino	82,1
<i>Antidiabéticos orales</i>	74,4	Captopril	82,1
Glibenclamida	74,4	Clonidina	84,6
Glimepirida	71,8	Hidralacina	87,2
Liraglutida	71,8	Labetalol	84,4 ^a
Metformina	71,8	Metildopa	82,1
Semaglutida	71,8	Nifedipino	89,7
<i>Anticoagulantes orales</i>	97,4	Nitroprusiato sódico	89,7
Acenocumarol	94,9	Verapamilo	82,1
Dabigatrán	84,6	<i>Diuréticos</i>	74,4
Rivaroxabán	82,1	Furosemida	71,8
Warfarina	87,2	<i>Vasopresina, análogos</i>	74,4
<i>Heparina y otros antitrombóticos</i>	92,3	Desmopresina	71,8
Alteplasa	87,2	<i>Antibióticos aminoglucósidos</i>	82,1
Argatroban	74,4	Amikacina	76,9
Fondaparinux	78,1 ^a	Gentamicina	79,5
Bivalirudina	79,5	Tobramicina	74,4
Heparina (forma no fraccionada y de bajo peso molecular)	94,9	<i>Antibióticos glucopéptidos</i>	84,6
Urokinasa	87,2	Vancomicina	84,6
<i>Estimulantes cardíacos incluyendo glicósidos</i>	97,4	<i>Antifúngicos: Anfotericina B liposomal</i>	74,4
Adrenalina/epinefrina	97,4	<i>Antivirales</i>	69,2
Digoxina	100,0	Aciclovir ^a	71,9
Dobutamina	97,4	Ganciclovir	71,8
Dopamina	97,4	<i>Inmunosupresores</i>	94,9
Fenilefrina	97,4	Ácido micofenólico	84,6
Isoprenalina	97,4	Ciclosporina	92,3
Milrinona	89,7	Metotrexato	100,0
Noradrenalina/norepinefrina	94,9	Micofenolato de mofetilo	89,7
<i>Antiarrítmicos</i>	100,0	Sirolimus	75,0 ^a
Adenosina	89,7	Tacrolimus	97,4
		<i>Bloqueantes</i>	
Amiodarona	97,4	<i>musculares</i>	94,9
Atenolol	84,6	Atracurio	92,3
Esmolol	87,2	Cisatracurio	94,9
Flecainida	89,7	Rocuronio	97,4
Lidocaína	89,7	Succinilcolina	92,3
Procainamida	84,6	Vecuronio	87,2
Propranolol	84,6		
<i>Anestésicos</i>	100,0	<i>Hipnóticos-sedantes</i>	94,9
Etomidato	97,4	Dexmedetomidina	89,7
Ketamina	100,0	Hidrato de cloral	84,6
Tiopental	92,3	Zolpidem	76,9
Propofol	100,0	<i>Antipsicóticos</i>	84,6
<i>Analgésicos no opioides</i>	69,2	Clorpromazina	79,5
Paracetamol IV	71,8	Haloperidol	76,9
<i>Opioides</i>	94,9	Risperidona	71,9 ^a
Codeína	79,5	<i>Contrastes</i>	
Fentanilo	97,4	Amidotrizoato de meglumina	76,9
Metadona	87,2	Iopromida	76,9
Morfina	94,9		
Oxicodona	81,3 ^a	<i>Electrólitos IV</i>	94,9
Petidina	81,3 ^a	Calcio (gluconato, cloruro)	94,9
Remifentanilo	87,5 ^a	Cloruro (Sódico) (>0,9)	84,6
Tramadol	84,6	Potasio (cloruro y fosfato potásico)	97,4
<i>Antiepilépticos</i>	92,3	Magnesio (sulfato) IV	94,9
Ácido valproico	87,2	<i>Otros</i>	
Fenitoína	89,7	Cardiopléjica solución	79,5
Fenobarbital	94,9	Glucosa hipertónica>20	92,3
<i>Benzodiacepinas</i>	87,2	Nutrición parenteral	92,3
Clobazam	81,3 ^a	<i>Medicación intratecal (cualquier principio activo)</i>	84,4 ^a
Clonazepam	82,1	Baclofeno intratecal	94,9
Clorazepato	71,9 ^a		
Diazepam	82,1		
Lorazepam	74,4		
Midazolam	87,2		

Fármacos en cursiva son los que no incluye la lista del ISMP de hospitales.

IV: intravenosa; SC subcutánea.

^a Fármacos incluidos en la segunda vuelta.

Además, Pedro J. Alcalá Minagorre y Laura Hernández Sabater han diseñado el formulario Delphi y Yolanda Hernández Gago ha trabajado en la búsqueda bibliográfica inicial y el análisis estadístico.

Responsabilidades éticas

Se han tenido en cuenta las responsabilidades éticas.

Tabla 5

«Top 10» de fármacos/grupos farmacológicos con mayor grado de acuerdo

	Porcentaje
1 Antiarrítmicos	100,0
Digoxina	100,0
Amiodarona	97,4
2 Metotrexato	100,0
3 Anestésicos	100,0
Ketamina	100,0
Propofol	100,0
Etomidato	97,4
4 Anticoagulantes	97,4
5 Estimulantes cardíacos	97,4
Adrenalina/epinefrina	97,4
Dobutamina	97,4
Dopamina	97,4
Fenilefrina	97,4
Isoprenalina	97,4
6 Fentanilo	97,4
7 Tacrólimus	97,4
8 Rocuronio	97,4
9 Potasio IV (cloruro y fosfato potásico)	97,4
10 Antidiabéticos parenterales	97,4

Financiación

Este trabajo se ha llevado a cabo con la ayuda de la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (FEFH) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) a través la convocatoria de ayudas para Grupos de Trabajo 2023–2024.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses laborales, de investigación, económicos o morales.

Agradecimientos

Agradecemos la contribución a todos los farmacéuticos y pediatras que han participado cumplimentando el cuestionario del Delphi.

Unidad de investigación del CHUIM: Héctor González de la Torre y Claudio Rodríguez Suárez.

Documentalista por el apoyo en la búsqueda bibliográfica: Leticia Cuellar-Pompa.

Responsabilidad y cesión de derechos

Todos los autores aceptamos la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/>).

Los autores cedemos, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de nuestro trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a la SEFH. Para ello se firmará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema online de gestión de manuscritos.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Yolanda Hernández Gago: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Resources, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Pedro J. Alcalá Minagorre:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition. **Belén Rodríguez Marrodán:** Visualization, Validation, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition.

Laura Hernández Sabater: Writing – original draft, Validation, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition. **María José Cabañas Poy:** Writing – original draft, Visualization, Validation, Methodology, Investigation, Funding acquisition. **Cristina Martínez Roca:** Writing – original draft, Visualization, Validation, Investigation, Conceptualization. **Jimena Pérez Moreno:** Visualization, Validation, Methodology.

Apéndice 1

Maite Pozas del Río, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid).

José Germán Sánchez Hernández. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca).

Eugenia Palacio Lacambra. Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona).

Cecilia Martínez Fernández-Llamazares. H General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Marta Moleón Ruíz. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

Lucía Yunquera Romero. Hospital Universitario Regional (Málaga).

María Goretti López Ramos. Hospital Materno Infantil Sant Joan de Déu (Barcelona).

Ana García Robles. Hospital de Xàtiva (Valencia).

María Teresa Bosch Peligero. Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona).

Paula Prado Montes. Hospital Álvaro Cunqueiro (Vigo).

Ana Cristina Rodríguez Negrín. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil (Las Palmas de Gran Canaria).

Silvia Manrique Rodríguez. H.G.U. Gregorio Marañón (Madrid).

Carmen Redondo Galán. H.G.U. Gregorio Marañón (Madrid).

Raquel Aguilar Salmerón. Hospital Trueta. Departament de Salut Generalitat de Catalunya (Girona).

Javier Corazón. Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

Bibliografía

1. Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, Kienny MP, Donaldson LJ. The third global patient safety challenge: tackling medication-related harm. *Bull World Health Organ.* 2017;95(8):546–546A. doi: [10.2471/blt.17.198002](https://doi.org/10.2471/blt.17.198002).
2. Instituto para el uso seguro de los medicamentos-España. Medicamentos de alto riesgo para Hospitales [monografía en Internet]. ISMP; 2022 [consultado 25 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo%20-ISMP.pdf>.
3. Kuitunen S, Saksa M, Tuomisto J, Holmström AR. Medication errors related to high-alert medications in a paediatric university hospital – a cross-sectional study analysing error reporting system data. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):548. doi: [10.1186/s12887-023-04333-2](https://doi.org/10.1186/s12887-023-04333-2).
4. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001;285(16):2114–20. doi: [10.1001/jama.285.16.2114](https://doi.org/10.1001/jama.285.16.2114).
5. Instituto para el uso seguro de los medicamentos-España. Boletín de recomendaciones para la prevención de errores de medicación. [boletín en Internet]. [consultado 25 Feb 2024]. Disponible en: <https://www.ismp-espana.org/ficheros/Boletin%2046%2028Septiembre%202018%29.pdf>.
6. Huth K, Vandecruys P, Orkin J, Patel H. Medication safety for children with medical complexity. *Paediatr Child Health.* 2020;25(7): 473–474. doi: <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa105>.
7. Roy H, Bertoldi C, Farrell C, Rousseau E. Prescribing drugs to overweight and obese children: balancing efficacy and safety. *Paediatr Child Health.* 2021 Jan 21;26(6): e236–9. doi: [10.1093/pch/pxaa108](https://doi.org/10.1093/pch/pxaa108).
8. Ameer B, Weintraub MA. Dosing common medications in hospitalized pediatric patients with obesity: a review. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(6):1013–22. doi: [10.1002/oby.22739](https://doi.org/10.1002/oby.22739).
9. Maaskant JM, Eskes A, van Rijn-Bikker P, Bosman D, van Aalderen W, Vermeulen H. High-alert medications for pediatric patients: an international modified Delphi study. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(6):805–14. doi: [10.1517/14740338.2013.825247](https://doi.org/10.1517/14740338.2013.825247).
10. Cotrina J, Guerrero MD, Álvarez del Vayo C, Jiménez E, Guzmán KP, y Fernández L. Lista modelo de medicamentos de alto riesgo. *Anal Pediatr.* 2013;79(6):360–6. doi: [10.1016/j.anpedi.2013.04.026](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.04.026).
11. Franke HA, Woods DM, Holl JL. High-alert medications in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(1):85–90. doi: [10.1097/PCC.0b013e3181936ff8](https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181936ff8).

12. Toronto C. Considerations when conducting e-Delphi research: a case study. *Nurse Res.* 2017;25(1):10–5. doi: [10.7748/nr.2017.e1498](https://doi.org/10.7748/nr.2017.e1498).
13. Romero-Collado A. Essential elements to elaborate a study with the (e)Delphi method. Elementos esenciales para elaborar un estudio con el método (e)Delphi. *Enferm Intensiva (Engl Ed).* 2021;32(2):100–4. doi: [10.1016/j.enfie.2020.09.003](https://doi.org/10.1016/j.enfie.2020.09.003).
14. Almasreh E, Moles R, Chen TF. Evaluation of methods used for estimating content validity. *Res Social Adm Pharm.* 2019;15(2):214–21. doi: [10.1016/j.sapharm.2018.03.066](https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.03.066).
15. Polit DF, Beck CT, Owen SV. Is the CVI an acceptable indicator of content validity? Appraisal and recommendations. *Res Nurs Health.* 2007;30:459–67. doi: [10.1002/nur.20199](https://doi.org/10.1002/nur.20199).
16. Schilling S, Koeck JA, Kontny U, Orlikowsky T, Erdmann H, Eisert A. High-alert medications for hospitalised paediatric patients - a two-step survey among paediatric clinical expert pharmacists in Germany. *Pharmazie.* 2022;77(6):207–15. doi: [10.1691/ph.2022.12025](https://doi.org/10.1691/ph.2022.12025).
17. Nydert P, Kumlien A, Norman M, Lindemalm S. Cross-sectional study identifying high-alert substances in medication error reporting among Swedish paediatric inpatients. *Acta Paediatr.* 2020;109(12):2810–9. doi: [10.1111/apa.15273](https://doi.org/10.1111/apa.15273).
18. Bataille J, Prot-Labarthe S, Bourdon O, Joret P, Brion F, Hartmann JF. High-alert medications in a French paediatric university hospital. *J Eval Clin Pract.* 2015;21(2):262–70. doi: [10.1111/jep.12302](https://doi.org/10.1111/jep.12302).
19. Conn RL, Kearney O, Tully MP, Shields MD, Dornan T. What causes prescribing errors in children? Scoping review. *BMJ Open.* 2019;9(8):e028680. doi: [10.1136/bmjopen-2018-028680](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028680).
20. Instituto para el uso seguro de los medicamentos-España. Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos [monografía en Internet]. ISMP; 2014 [consultado 02 Feb 2024]. Disponible en: <https://www.ismp-espana.org/ficheros/Relaci%C3%B3n%20medicamentos%20alto%20riesgo%20en%20cronicos.pdf>.
21. Grissinger M, Pennsylvania Patient Safety Authority. Medication errors affecting pediatric patients: unique challenges for this special population. *Pa Patient Saf Advis.* 2015;12:96–102.
22. Garrido-Corro B, Otero MJ, Jiménez-Lozano I, Hernández-Gago Y, Álvarez-Del-Vayo C, Trujillo-Santos J, et al. Errores de medicación en niños que acuden a los servicios de urgencias pediátricas. *Farm Hosp.* 2023;47:T141–7. doi: [10.1016/j.farma.2023.06.001](https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.06.001).
23. Bommersbach TJ, McKean AJ, Olsson M, Rhee TG. National trends in mental health-related emergency department visits among youth, 2011–2020. *JAMA.* 2023;329(17):1469–77. doi: [10.1001/jama.2023.4809](https://doi.org/10.1001/jama.2023.4809).
24. Institute for Safe Medication Practices-Canada. National Collaborative: Top 5 Drugs Reported as Causing Harm through Medication Error in Paediatrics. [boletín en Internet]. ISMP Canada Safety Bulletin; 2009 [consultado 25 Feb 2024]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://ismpanada.ca/wp-content/uploads/ISMPCSB2009-6-NationalCollaborative-Top5DrugsReport.pdf&ved=2ahUKEwj9JT4rrOIAxUKR_EDHRwkHSEQFnoECBYQAQ&usq=AOvVaw21hdEukBmCKIIGGXn6SSs2.
25. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pediatric obesity: pharmacokinetics and implications for drug dosing. *Clin Ther.* 2015;37(9):1897–923. doi: [10.1016/j.clinthera.2015.05.495](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.05.495).
26. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Estudio ALADINO 2019: Estudio sobre Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2019. Madrid [Consultado 10 Ene 2024], 2020 Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/detalle/aladino_2019.htm.
27. Mulla H, Johnson TN. Dosing dilemmas in obese children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95(4):112–7. doi: [10.1136/adc.2009.163055](https://doi.org/10.1136/adc.2009.163055).