

Ensayos clínicos en niños. Nuevo Real Decreto, viejos conceptos

M. Muro Brusi

Servicio de Pediatría. Hospital de Getafe. España.

Históricamente, las sociedades han avanzado por delante de las leyes, y esto suele conllevar que algunos sectores de la población queden desprotegidos. Es el caso de los niños, los ensayos clínicos (EC) con medicamentos, y sus leyes. Estrenamos Real Decreto (RD) sobre EC con medicamentos en investigación humana, el RD 223/2004, del 6 de febrero¹, pero desgraciadamente poco ha cambiado para los pediatras, los niños y sus enfermedades.

Desde antaño se protege a los niños como seres especialmente vulnerables e incapaces de otorgar un consentimiento informado, para evitar que en ellos se realicen estudios fuera de la ética, aludiendo, entre otras razones, a errores que datan ya de hace muchos años. Errores que, por otro lado, también fueron cometidos en otros sectores de la sociedad y posteriormente superados, de modo que la investigación médica pudo proseguir un camino correcto, aumentando éticamente el conocimiento de la enfermedad y sus posibles medidas terapéuticas. Pero en los niños no fue así. Sistemáticamente se nos recuerda la inoculación de la vacuna de Jenner a 48 niños de una casa para pobres, o del virus de la hepatitis B a retrasados mentales en la escuela de Willowbrook en los años 1950-1970². La historia no se debe olvidar, pero sí superar. Los niños son seres vulnerables, pero deben tener el mismo derecho a la salud que los adultos, y no sólo teóricamente. Deben ser protegidos de EC incorrectos con la misma fuerza que hoy en día deberían ser protegidos de la falta de arsenal terapéutico para ellos.

Existen suficientes normas y códigos deontológicos para que, reconociendo que los niños son seres singulares, se pueda realizar éticamente una investigación clínica

correcta, y existen suficientes mecanismos para verificar su cumplimiento³. Promotores, investigadores, comités de ética en investigación clínica (CEIC) y representantes legales actualmente tienen unos conocimientos, una formación y unos compromisos con los que no se contaba antes. Por lo tanto, hoy en día leyes que mantengan su contemplación en el pasado resultan *a priori* obsoletas. Por definición, si se realiza el esfuerzo de crear algo nuevo o revisar algo ya antiguo, debería ceñirse a las condiciones actuales.

Desde el Informe Belmont en 1979 hasta nuestro actual RD, se viene insistiendo en aceptar los EC en menores únicamente cuando "dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de EC efectuados en personas capaces". Pero ¿cuándo no es imprescindible validarlos? Los errores en el uso de la sulfanilamida en preparación líquida con etileno glicol, o del cloranfenicol y el síndrome gris del recién nacido, o más actualmente del uso de la dexametasona en el prematuro⁴, o de los fármacos en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida⁵, y un largo etcétera, no han sido suficientes ejemplos para reconocer que "siempre" son necesarios los estudios clínicos en niños. Los niños no pueden considerarse "adultos bajitos", sino seres singulares, subsidiarios en ocasiones de diferentes formulaciones de medicamentos, diferentes dosis, seguimiento a más largo plazo que en los adultos, y que además presentan diferentes patologías. La eficacia de un medicamento puede extrapolarse de estudios realizados en adultos, si el curso de la enfermedad y los efectos de la droga son suficientemente similares, pero la seguridad y la dosificación no⁶.

Correspondencia: Dr. M. Muro Brusi
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe.
Ctra. de Toledo, km 12,5. 28905 Getafe. Madrid. España.
Correo electrónico: mmurob@medynet.com

Recibido en mayo de 2004.

Aceptado para su publicación en junio de 2004.

Desde hace tiempo, investigadores y pediatras vienen denunciando la escasez de medios terapéuticos fehacientemente demostrados en niños⁷, y a pesar de esto, el porcentaje de fármacos etiquetados para su uso en ellos sigue siendo muy bajo, y con una tendencia poco alentadora. Aproximadamente el 70% de todas las medicaciones no incluyen suficientes datos pediátricos⁸. En el año 2002, la Food and Drug Administration (FDA) estableció una lista prioritaria de medicamentos que precisaban más información para su uso en Pediatría: se trata de fármacos como el aciclovir, la digoxina, la dobutamina, la cimetidina, la terbutalina, la azitromicina, etc., usados con frecuencia⁶.

Pero desgraciadamente los niños siguen enfermando y sus pediatras intentan tratarlos de la mejor manera posible, basándose muchas veces en la literatura científica y no en la ficha técnica de los medicamentos. Hasta el 46% de las prescripciones en pacientes pediátricos hospitalizados se realizan fuera de ficha técnica, afectando principalmente a la dosificación y frecuencia del fármaco, y en pacientes extrahospitalarios llegan a ser hasta cinco millones de prescripciones anuales en estas condiciones, tratándose principalmente de fármacos para el tratamiento del asma, antibióticos y antidepresivos^{9,10}. Este hecho se hace más acuciante con aquellos pacientes de menor edad porque se pierde la similitud con la patología de los adultos, principales sujetos de los EC, afectando no solamente a los fármacos, sino también a las técnicas. De este modo, en el extremo de los más pequeños, los neonatos, prácticas tan básicas como la administración o no de oxígeno y las compresiones torácicas en la reanimación, o simplemente la administración de fenobarbital en los procesos convulsivos, aún precisan el aval científico, y el 64% de las medicaciones usadas en las unidades neonatales se prescriben fuera de ficha técnica^{11,12}.

Cuando se hace un EC en niños, con frecuencia se alude al concepto de "riesgo mínimo", motivo de amplio debate en otras sociedades. Nuestro RD asume este concepto, pero no lo define. ¿Quién debe definirlo? El concepto del "riesgo mínimo" se potencia basándose en que el niño no es capaz de asentir o disentir sobre la realización del EC, por lo que al decidir otras personas por ellos, sólo es aceptable que el riesgo de dicho ensayo sea mínimo, aunque no sepamos bien qué es "mínimo".

Hoy en día, superadas ya las secuelas históricas, nuestro problema es diferente al de antaño, y a la hora de valorar el riesgo de un EC, habrá que tener en cuenta el riesgo actual de que a falta de EC para muchos fármacos en niños, éstos serán utilizados a partir de datos obtenidos de la práctica clínica. Hemos pasado del teórico y ancestral riesgo del abuso de la infancia en la investigación, al riesgo actual de tratar a los niños con medicamentos no validados para ellos, o simplemente de no tratarlos. Tal vez sea la hora de proteger a los niños de la ignorancia

terapéutica. De esto no se hace eco nuestro reciente Decreto, pero al menos sí el Parlamento Europeo, que en su Directiva 20/2001 establece que "es preciso llevar a cabo EC en los que intervengan niños para mejorar el tratamiento disponible para ellos"¹³.

Los EC con medicamentos en niños son difíciles de realizar. Además de las dificultades éticas, legales y técnicas, es complicado el reclutamiento, aumenta el coste de la droga entre un 0,5 y un 1%, y tras la comercialización puede que su uso no depare grandes beneficios económicos sobre los ya existentes con su uso en adultos. Tal vez por ello, de los EC evaluados en los CEIC, la presentación de estudios en niños es una excepción, e incluso los niños ya mayores y adolescentes se incluyen en EC de adultos. Entre los años 1995 y 2000 se evaluaron 300 EC en el CEIC Regional de la Comunidad de Madrid (CEIC-RM), de los cuales menos del 2% fueron realizados en Servicios de Pediatría¹⁴.

Gran parte de los EC están promovidos, avalados y financiados por la industria farmacéutica. Nuestra capacidad como médicos de investigar de otra forma ha demostrado ser limitada. El 82,7% de los EC presentados en el CEIC-RM, período 1991-2000, estaban avalados por la industria farmacéutica; el 16%, por investigadores, y el 1,3%, por la Administración Sanitaria¹². Por ello, es esperanzador que en el año 2003 Estados Unidos haya dado rango de Ley a una norma, *the Pediatric Research Equity Act*, que requiere a las compañías farmacéuticas que solicitan la aprobación de la FDA para sus nuevos fármacos y productos biológicos, la valoración de la eficacia y la seguridad, incluyendo la dosificación, en pacientes pediátricos¹⁵. Es decepcionante que la vieja Europa sólo dicte, piense, recomiende, y que en concreto nosotros, España, simplemente nos reiteremos en nuestras ya obsoletas posiciones. Eso sí, por si acaso, y de forma exclusiva en Europa, "el promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los EC cuya población incluya a menores".

La reciente creación de un registro europeo de EC en niños¹⁶ es un paso importante, pero teniendo en cuenta la situación terapéutica de los niños, el escaso beneficio en ocasiones de la investigación y la comercialización de fármacos para su uso en Pediatría, y la falta de concienciación general de la sociedad acerca de esta situación, parece necesaria para Europa una Ley similar a la de Estados Unidos, ya que además, estos conceptos escapan del ámbito de actuación de los decretos sobre EC. A estos últimos solamente cabe pedirles que no hagan imposible lo que ya es muy difícil.

Por ahora solamente contamos con nuestro recién nacido RD, el cual como mínimo requiere una "pequeña reanimación", un poco de aire fresco. Confiamos que sea susceptible de mejores y más seguros tratamientos farmacológicos que algunos de nuestros niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 223/2004, del 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. (Boletín Oficial del Estado, n.º 33, de 7-02-04.)
2. Burns JP. Research in children. *Crit Care Med* 2003;31(Suppl): 131-35.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of Studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995;95:286-94.
4. Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Zientara GP, Kikinis R, et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;107:217-21.
5. Floren LC, Wiznia A, Hayashi S, Jayewardene A, Satnley K, Johnson G, et al. Nelfinavir pharmacokinetics in stable human immunodeficiency virus-positive children: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 377. *Pediatrics* 2003;112:669-70.
6. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002;347:1462-70.
7. Roberts R, Rodríguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling: Improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA* 2003;290:905-11.
8. Shah S, Whittle A, Wilfond B, Gensler G, Wendler D. How do institutional review boards apply the federal risk and benefit standards for pediatric research? *JAMA* 2004;291:476-82.
9. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries. *BMJ* 2000;320:79-82.
10. Ackerman TF. The ethics of drug research in children. *Pediatr Drugs* 2001;3:29-41.
11. Ambalavanan N, Whyte RK. The mismatch between evidence and practice. Common therapies in search of evidence. *Clin Perinatol* 2003;30:305-31.
12. Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr* 2000;7:143-7.
13. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. (Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 121 de 1.5.2001.)
14. Galende I, Asúnsolo del Barco A. Memoria de actividades del comité de ética para la investigación clínica, regional de la Comunidad de Madrid 1995-2000. BOCM, 2002.
15. The Pediatric Research Equity Act, S.650, 108th Congress, 1st Session, 2003.
16. Danés I, Fuentes I, Arnau de Bolós JM, Pandolfini C, Bonati M, Sammons H, et al. Un registro europeo de ensayos clínicos en niños. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:212-4.