



EDITORIAL

Mejores medicamentos en pediatría

Better medicines for children

A. Valls-i-Soler^{a,*}, E. Santesteban^b y A. Campino^c

^a Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina y Odontología, UPV/EHU, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, País Vasco, España

^b Unidad de Epidemiología Neonatal, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, País Vasco, España

^c Servicio de Pediatría y Farmacia, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, País Vasco, España

En un editorial publicado en ANALES DE PEDIATRÍA hace poco más de un año, Peiré García¹ destacaba la importancia de la farmacología clínica en pediatría y revisaba las notables y variadas diferencias de la farmacocinética y farmacodinamia en los niños con relación a los adultos. Señalaba, además, la ausencia de preparaciones específicas pediátricas y el empleo de medicamentos sin indicación para niños (*off-label*) o contraindicados. La Dra. Peiré destacaba la necesidad de realizar ensayos clínicos (EC) pediátricos aleatorizados, así como de poner en marcha estudios específicos en farmacovigilancia.

El problema no es tanto el desarrollo de nuevos fármacos, que obviamente son necesarios, sino la adaptación de los existentes diseñados para adultos, a las formas de presentación necesarias para la población pediátrica.

Magnitud y gravedad del problema

Sí bien el 20% de la población europea (100 millones de personas) y un 40% en el mundo es menor de 18 años, límite de la edad pediátrica en este ámbito, un 70% de las medicaciones del mercado no incluyen datos pediátricos suficientes², sobre todo en relación con la dosificación. Casi el 50% de los medicamentos usados en niños/as hospitalizados, carecen de ficha técnica pediátrica. Además, del 50-75% de los medicamentos usados no han sido adecuadamente probados en niños, porcentaje que llega a alcanzar el 90% en neonatos^{3,4}.

Destacamos que la extensión y la trascendencia del problema tienen una triple vertiente por el uso de fármacos fuera de indicación, de formulaciones no apropiadas y posiblemente con excipientes que pueden ser tóxicos, especialmente en neonatos. Todo ello puede comportar por una parte efectos adversos y por otra, errores de medicación.

Por otra parte, el uso de preparados farmacéuticos no diseñados para la población pediátrica comporta un aumento de los errores de medicación, sobre todo en neonatos⁵. Un estudio publicado recientemente ha descrito una asociación significativa entre errores de medicación y el uso de medicaciones sin indicación pediátrica⁶.

Por todo ello, como comentó Shirkey hace más de 40 años⁷, es evidente que los niños siguen siendo verdaderos «huérfanos terapéuticos», lo que en sí mismo constituye un grave problema pues pone en peligro a esta población.

El dilema al que se enfrentan los pediatras es elegir entre evitar los riesgos que pueden comportar el uso de una medicación no probada en niños, con poca o nula evidencia de sus riesgos, o bien negar un tratamiento de demostrada eficacia en adultos con procesos similares. La única solución posible es tomar todas las medidas necesarias y asignar suficientes recursos para estimular el desarrollo de medicamentos para niños, mediante la realización de EC pediátricos.

Dificultades de realización de ensayos clínicos pediátricos

Si bien como decíamos la solución del problema es desarrollar EC en niños, estos son especialmente difíciles y costosos de realizar. El desarrollo de un medicamento es un proceso complejo⁸ que precisa de la colaboración entre

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: adolfo.vallssoler@osakidetza.net
(A. Valls-i-Soler).

los diferentes agentes involucrados: científicos, industrias farmacéuticas, agencias reguladoras, comités de ética de investigación clínica (CEIC), médicos (incluidos especialistas pediatras, farmacólogos clínicos y otros especialistas) y los destinatarios últimos del proceso, los pacientes, y en el caso de los niños, sus padres o tutores.

La metodología que se debe emplear en el diseño y la conducción de EC en niños/as es también compleja. Es difícil conseguir el reclutamiento óptimo de sujetos con la inclusión del menor número de niños/as posible, debe reducirse al mínimo el dolor y el disconfort y minimizar las extracciones de muestras biológicas. Deben evitarse extrapolaciones empíricas sobre la dosificación, pero a la vez usar técnicas de modelaje y simulación, para evitar EC innecesarios⁹.

Por otra parte, todo EC en neonatos y lactantes debe valorar no sólo los efectos a corto y medio plazo, sino también a largo plazo, sobre el futuro crecimiento y desarrollo neurosensorial. Se ha sugerido la necesidad de evaluación de los efectos en el neurodesarrollo en modelo de animales juveniles (evaluación preclínica) previamente al inicio de la fase clínica, pero ello no es aceptado aún por todas las agencias reguladoras.

Finalmente, señalamos que la última frontera de la farmacología pediátrica la constituye la mujer embarazada¹⁰ y el feto¹¹. Poco se conoce de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos en las mujeres embarazadas, que hasta hace pocos años no eran incluidas en los EC¹². En cuanto a la farmacología fetal, se ha avanzado muy poco, sólo se han logrado tratar con éxito un reducido número de procesos patológicos, siendo el principal éxito la inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal con la administración de corticoides prenatales. Sin embargo, la terapia fetal plantea problemas éticos en relación con el equilibrio de beneficios y daños potenciales, el consentimiento informado, y los deberes del médico hacia las mujeres embarazadas y el feto^{13,14}. Además, lo que se conoce sobre la seguridad de los fármacos en el embarazo, con las correspondientes consecuencias nocivas tanto para la madre como para el embrión/feto, procede de la información obtenida del seguimiento de mujeres que había tomado accidentalmente fármacos sin saber en ese momento que estaban embarazadas.

Iniciativas para cambiar la situación

En 1997 se aprobó en los EE. UU. la primera medida práctica para estimular el desarrollo de medicamentos de uso pediátrico, la «Best Pharmaceuticals for Children Act. BPCA», que bajo los auspicios de la Food and Drug Administration (FDA) concedía una extensión de la patente por un período de 6 meses frente a los genéricos, para los medicamentos ya comercializados que fueran estudiados para su uso en la población pediátrica. Además, desde 2002, el Instituto Nacional de Salud Infantil y del Desarrollo Humano (Eunice Kennedy National Institute of Child Health and Human Development [NICHD]) del Instituto de Salud norteamericano publica periódicamente unos listados de prioridades y necesidades de medicaciones que precisan más información¹⁵.

Desde entonces, en los ámbitos europeo y nacional, las agencias reguladoras y de financiación, así como las sociedades científicas pediátricas, han desarrollado acciones para

promover el desarrollo y comercialización de preparaciones farmacológicas de calidad, seguras y eficaces, específicamente diseñadas para su uso en neonatos y resto de población pediátrica.

Ámbito europeo

Agencia Europea del Medicamento

Con notable retraso con relación a EE. UU., la Agencia Europea del Medicamento (EMA; <http://ema.europa.eu>) implementó medidas similares de extensión de patentes y listados anuales de medicamentos de gran interés en desarrollar¹⁶. De hecho, se ha ido un paso más allá, por cuanto en Europa desde 2007 se obliga a la inclusión de estudios en niños desde las primeras fases del desarrollo de un nuevo medicamento (para más detalles véase apartado «Medicines for children» de la web de la EMA)¹⁷.

Además, estableció un comité pediátrico (*paediatric committee*) que desde julio de 2007 evalúa los planes de investigación pediátricos (PIP) para el desarrollo de medicamentos de uso en niños. De hecho, la presentación del PIP es obligatoria para todo nuevo medicamento que pretenda el registro a nivel europeo o nacional, salvo que se solicite una dispensa (*waiver*), por no tener el medicamento utilidad, no ser seguro o no aportara ningún beneficio en la población pediátrica. Como estímulo, el desarrollo del PIP da derecho al promotor a una extensión de 6 meses de la patente o en su caso del Certificado Complementario de Protección, frenando así la entrada en el mercado de medicamentos genéricos. Al igual que la FDA, la EMA publica también anualmente una lista con medicamentos que recomienda sean desarrollados para su uso pediátrico, mediante un amplio consenso a nivel europeo entre todas las partes implicadas, en el que pueden participar todos los pediatras.

Por otra parte, la EMA ha puesto en marcha una Red Europea de Investigación Pediátrica (European Network of Paediatric Research), en la que se agrupan y acreditan las diferentes redes de investigación entre las subespecialidades pediátricas, que tengan ámbito europeo. El objetivo es crear las competencias científicas y administrativas necesarias que coordinen los estudios pediátricos y evitar la duplicación de estudios y pruebas con niños.

Se ha desarrollado también un registro europeo de EC, pero no específico para estudios pediátricos (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), similar al existente en los EE. UU. (<http://clinicaltrials.gov/>). Además, Comisión Europea (CE) ha financiado un proyecto para establecer un registro específico de EC en niños/as¹⁸ (<http://www.dec-net.org>) del que España forma parte activa.

Programas Marco de Investigación de la Comunidad Europea

El 7.º Programa Marco de Investigación ha financiado el proyecto European Clinical Research Infrastructures Network (<http://www.ecriin.org>), que tiene como objetivo promover y realizar EC multicéntricos plurinacionales a nivel europeo. Su actividad se apoya en centros nacionales de 13 países,

siendo los contactos en España el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Además, estos mismos programas financian también proyectos para desarrollar medicamentos que estén incluidos en la mencionada lista que anualmente publica la EMA. En los últimos años se han financiado proyectos para desarrollar formas farmacéuticas pediátricas en diversos medicamentos como la dopamina o el fentanilo, entre otros.

Por otra parte, la CE realizó una convocatoria pública para constituir una red de excelencia para la promoción de medicamentos para niños/as, siendo seleccionado y financiado el proyecto GRIP (Global Research in Paediatrics), que tuvo como antecedente el proyecto TEDDY¹⁹.

En el proyecto GRIP participan 21 instituciones europeas, además la OMS, el NICHD así como el National Center for Child Health and Development (NCCHD) de Japón. El proyecto GRIP se inició en enero de 2011 y en él se integran 16 redes pediátricas con cientos de centros clínicos y un total de más de 1.000 investigadores de Europa, EE. UU. y Japón. Todo ello garantiza que sus recomendaciones puedan ser implementadas de un modo rápido a la práctica, evitando duplicidades innecesarias.

GRIP tiene dos misiones primordiales: *a*) desarrollar un programa de formación en farmacología clínica pediátrica para pediatras y otros médicos, farmacéuticos y enfermeras pediátricas, y *b*) analizar desde todos los ángulos posibles, las limitaciones para el desarrollo de medicamentos pediátricos. Además, pretende validar y armonizar herramientas específicas para la realización de EC en Pediatría, compartir estrategias y planes a nivel global. Dada su especificidad, GRIP tiene además un grupo de trabajo en neonatología, que codirige el Dr. Valls-i-Soler, entre cuyos objetivos está armonizar las definiciones usadas en las redes neonatales en cuanto a factores protectores y de riesgo, intervenciones neonatales y resultados principales.

Sociedad Europea de Investigaciones Pediátricas

En la Sociedad Europea de Investigaciones Pediátricas (European Society for Paediatric Research/European Society for Neonatology (<http://www.espr.info/Pages/default.aspx>) se ha constituido una Sección de Farmacología Pediátrica y Neonatal, que se reunió por primera vez en la última reunión científica anual celebrada en Copenhague octubre de 2010. Entre sus objetivos está promocionar también el desarrollo de fármacos para niños.

Ámbito nacional

De modo similar, en nuestro país se han desarrollado también diversas acciones que pueden favorecer el desarrollo de medicamentos para niños.

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

Esta agencia, que forma parte de la EMA, ha formado un Grupo de Trabajo de Medicamentos Pediátricos, que cuenta con diversos especialistas pediátricos para asesorar a la agencia en las necesidades de fármacos para niños y en la evaluación de PIP presentados a la EMA.

Plan Nacional de Ciencia e Innovación

Por iniciativa del ISCIII del Ministerio de Ciencia e Innovación, se ha creado la primera plataforma española de ensayos clínicos (CAIBER; <http://www.caiber.net/>), que pone a disposición de los investigadores su organización y recursos para promover la realización de EC multicéntricos de calidad. Está compuesto por **40 unidades centrales de investigación clínica en ensayos clínicos**, distribuidas en **centros con excelencia investigadora de 16 comunidades autónomas**, y coordinadas por la unidad central. Pretende realizar EC tanto financiados por una convocatoria interna de los 40 centros adscritos, como de promotores externos académicos o de la industria farmacéutica.

Red SAMID

En 2008 el ISCIII financió la Red Temática de Investigación Colaborativa en Salud Materno Infantil y del Desarrollo (red SAMID; <http://www.redsamid.net>). La red está formada por 13 grupos de investigación y más de 25 grupos clínicos afiliados. En un lugar destacado de su plan estratégico se propone realizar EC en mujeres embarazadas con problemas fetales, como en neonatos y niños de más edad. De hecho, la red ha logrado financiación para cinco EC en las dos últimas convocatorias del Ministerio de Sanidad y política Social: 3 en el 2009 (reanimación de recién nacidos de extremo bajo peso con un sistema de monitorización integral: influencia de la fracción inspiratoria de O₂; estudio aleatorio con dobutamina frente a placebo en el tratamiento del bajo flujo en la VCS en neonatos de bajo peso: efectos sobre la hemodinámica cerebral y sistémica, y efecto de los corticoides en la prevención de las complicaciones de la vía aérea postextubación en niños críticos) y otros dos en la de 2010 (heparina de bajo peso molecular en los embarazos con eclampsia y efectos de la metformina en la obesidad pediátrica. Además, varios grupos de la red, que forman parte de centros del CAIBER, han presentado ensayos clínicos a la primera convocatoria intramuros de este organismo.

Asociación Española de Pediatría

Recientemente, se ha celebrado la primera reunión del Comité de Medicamentos para niños/as de la Asociación Española de Pediatría (AEP), liderado por la Dra. María José Mellado Peña. Sus objetivos y acciones iniciales, como el desarrollo del Pediamicum, un vademecum pediátrico, organizado por principios activos con fichas individuales, están accesibles en la página web de la AEP (<http://www.aeped.es/cmed>).

Conclusiones

En conclusión, si bien hay una notable ausencia de medicamentos de calidad, eficaces y seguros especialmente desarrollados para niños, actualmente parece existir entre los diferentes agentes implicados gran inquietud e interés en promocionar y potenciar su desarrollo.

En el ámbito europeo, las decisiones legislativas y la financiación específica de la CE así como las reguladoras

de la EMA, parecen ser el punto de inflexión sobre el que se base un aumento en el desarrollo y comercialización de medicamentos pediátricos. En nuestro país, se proponen tres acciones para potenciar el desarrollo de EC farmacológicos pediátricos:

1. Conseguir una financiación pública específica y adecuada para estudiar y desarrollar medicamentos de uso pediátrico frecuente, sin indicación pediátrica. Estas convocatorias deben promover la participación de la pequeña y mediana industria farmacéutica española, como se hace en el resto de Europa, para garantizar la eventual comercialización de las preparaciones desarrolladas.
2. Creación de una plataforma española de EC pediátricos en el ámbito del CAIBER, liderado por uno de sus centros, pudiéndose formar quizás una verdadera y potente Red Pediátrica Española de EC a partir de la red SAMID, similar a las redes de medicamentos para niños (Medicines for Children Research Network) de Inglaterra (<http://www.rdlearning.org.uk/course/details.asp?ID=48350>) y Escocia (<http://www.scotmcn.org/>) en el Reino Unido, así como en Holanda (<http://www.mcrn.nl/>) y Bélgica (<http://www.pediatrie.be/pediatricdrug.htm>).
3. Además, debe emprenderse una campaña nacional de sensibilización de la opinión pública sobre la necesidad de realizar EC en niños, por cuanto la inclusión en ellos es más segura que estar expuestos a medicamentos que no han sido probados en la población infantil y por ello de dudosa eficacia y seguridad.

De todos modos, como se ha propuesto, la solución al problema de la escasez de medicamentos pediátricos debe ser global^{20,21}, mediante la creación de una verdadera plataforma internacional de farmacologías pediátrica²², capaz a la vez de formar profesionales en farmacología clínica pediátrica y facilitar la realización de EC farmacológicos de calidad, de modo efectivo y eficiente a nivel internacional.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Ciencia e Innovación (RETIC en Salud Materno Infantil y del Desarrollo, Red SAMID, n.º RD08/0072) y por el proyecto GRIP (Global Research in Paediatrics) del 7.º Programa Marco de Investigación de la CE, proyecto n.º 261060).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Peiré García MA. Importancia de la farmacología clínica en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:99–102.
2. Muro Brusi M. Ensayos clínicos en niños. Nuevo Real Decreto, viejos conceptos. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:387–9.
3. Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:670–3.
4. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998;316:343–5.
5. Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez de Heredia I, Valls-i-Soler A. Educational strategy to reduce medication errors in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 2009;98:782–5.
6. Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child*. 2011;96:305–6.
7. Shirkey H. Therapeutic orphans. *J Pediatr*. 1968;72:119–20.
8. Rocchi F, Tomasi P. The development of medicines for children. *Pharmacol Res*. 2011.
9. Manolis E, Pons G. Proposals for model-based paediatric medicinal development within the current European Union regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:493–501.
10. Chambers CD, Polifka JE, Friedman JM. Drug Safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83:181–3.
11. Giacoia G, Mattison D. Obstetric and fetal pharmacology. *Glob libr Women's med*. 2009.
12. Mattison D, Zajicek A. Gaps in knowledge in treating pregnant women. *Gend Med*. 2006;3:169–82.
13. Evans MI, Harrison MR, Flake AW, Johnson MP. Fetal therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002;16:671–83.
14. Noble R, Rodeck CH. Ethical considerations of fetal therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22:219–31.
15. Collins FS. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) Priority List of Needs in Pediatric Therapeutics. *Federal Register*. 2011;76:18228–9.
16. Reglamento (CE) N.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo. Sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 2006.
17. European Medicines Agency. Medicines for children, 26 de enero de 2007.
18. Danés Carreras I, Fuentes Camps 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.
19. Ceci A, Giaquinto C, Aboulker JP, Baiardi P, Bonifazi F, Della PO, et al. The Task-force in Europe for Drug Development for the Young (TEDDY) Network of Excellence. *Paediatr Drugs*. 2009;11:18–21.
20. MacLeod S, Peterson R, Wang Y, Li Z, Gui Y, Schaller J. Challenges in international pediatric pharmacology: a milestone meeting in Shanghai. *Paediatr Drugs*. 2007;9:215–8.
21. Connor E, Lombardi D, Van Den Anker J. More than baby steps: perspectives on pediatric translational research. *Sci Transl Med*. 2009;1:2.
22. Knoppert D, Arenas-Lopez S, McArtney R. The infancy of an international pediatric pharmacy network. *Paediatr Drugs*. 2008;10:71–3.