

## Registro de ensayos clínicos en pediatría

El ensayo clínico (EC) es actualmente una de las herramientas más utilizadas para asegurar la eficacia y seguridad de un tratamiento farmacológico en una determinada indicación. Sin embargo, es conocido cómo en pediatría aún existen muchos problemas para la realización de ensayos clínicos y el número de los que se realizan es escaso respecto a la necesidad de aumentar el conocimiento basado en la evidencia para el uso de medicamentos en este ámbito de población.

En un trabajo realizado por el Grupo Español de Farmacia Pediátrica (GEFP)<sup>1</sup>, llevado a cabo en 6 unidades de neonatología, se pudo comprobar que el 17% de los neonatos ingresados estaban en tratamiento con medicamentos no autorizados, bien por la edad o por indicación no autorizada. En otro estudio realizado por A. Campino y cols.<sup>2</sup>, se llegó a un resultado parecido en esta misma población, donde el 22,6% de los fármacos utilizados no tenían indicación autorizada. En los últimos años varios trabajos<sup>3,4</sup> han puesto de manifiesto que entre el 25 y el 66% de los niños hospitalizados y entre el 11 y el 33% de los atendidos en atención primaria reciben fármacos en estas condiciones. Los principales problemas que se derivan de la ausencia de medicamentos adaptados al niño son la falta de disponibilidad de nuevos fármacos, la ausencia de formulaciones adecuadas para su correcta administración y la falta de información en relación a dosis, toxicidad específica, seguridad a largo plazo, etc. Esta misma situación viene referenciada en la bibliografía de otros países<sup>5-8</sup>.

La autorización del uso de fármacos en pediatría requiere la realización previa de ensayos clínicos, sin embargo son pocos los ensayos que reclutan a pacientes pediátricos. Como consecuencia de la escasa investigación la población pediátrica se puede considerar "huérfana" desde una perspectiva farmacológica. Todos estos motivos justifican el inicio de una política de incentivos y exigir responsabilidad a la industria farmacéutica para que ponga en marcha la investigación en la población pediátrica con mayor frecuencia y llevar a cabo las nuevas medidas reguladoras europeas.

La investigación en pediatría es un tema controvertido y la escasez de ensayos clínicos pediátricos se debe a que la población infantil representa un número menor que la adulta, de tal forma que el retorno de la inversión al promotor es menor, a las mayores dificultades éticas y a la existencia de variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas relevantes en los diferentes grupos de edad pediátrica, lo que implica realizar ensayos en diferentes edades. Todo esto obliga a los pediatras a prescribir fármacos que en muchos casos no han sido aprobados para su uso en niños. Este problema trae aparejadas consecuencias tanto para el paciente como para el profesional, y pone de manifiesto la necesidad de desarrollar más investigaciones en este campo.

A pesar de que últimamente la investigación de medicamentos en niños ha manifestado un importante impulso, sin embargo todavía queda mucho camino por recorrer antes de que la investigación pediátrica sea la óptima, ya que se debe incrementar su número y por lo tanto, es preciso reforzar la evaluación de los medicamentos administrados a niños antes de su comercialización para evitar la falta de evidencia científica sobre eficacia y seguridad de los fármacos, sin exponer a este grupo de población a riesgos superiores a los adultos. También hay que destacar los cambios legislativos en materia de medicamentos pediátricos que el Parlamento Europeo introdujo a finales de 2006. Estos cambios tienen, entre otros objetivos, asegurar que los medicamentos administrados a los niños hayan sido sometidos a una investigación de calidad y a los ensayos clínicos pertinentes. Incluye medidas como la obligatoriedad por parte de las compañías farmacéuticas de proporcionar un plan de investigación pediátrica en el marco del procedimiento de solicitud de autorización de comercialización entre otras<sup>9,10</sup>.

Aunque recientemente se están promoviendo en Europa acciones reguladoras con la finalidad de favorecer la investigación en pediatría, es conveniente plantear estrategias que permitan conocer la investigación que se está realizando, para promover estudios de interés y garantizar que salgan a la luz pública los resultados de los estudios realizados, aunque estos sean negativos o desfavorables, lo cual adquiere especial relevancia en un contexto en que la investigación es insuficiente.

---

Carcelén J, Fábrega C. Registro de ensayos clínicos en pediatría. *Farm Hosp* 2007; 31: 75-76.

Por este motivo, en el año 2000, el Grupo Español de Farmacia Pediátrica comienza a trabajar en esta línea e inicia un registro de ensayos clínicos en niños, con la intención de conocer sus necesidades terapéuticas, poder dirigir la investigación pediátrica hacia donde más esfuerzo se requiere y evitar duplicidades. Este registro se traduce en una base de datos que incluye los ensayos clínicos realizados en un grupo de hospitales desde el año 2000 al 2005. Los hospitales son: H. Niño Jesús, H. 12 de Octubre, H. Miguel Servet, H. Sant Joan de Déu, H. Juan Canalejo, H. Materno-Infantil Vall d'Hebron, H. Gregorio Marañón H. General Universitario de Alicante, H. Materno-Infantil Carlos Haya y H. Materno-Infantil de Canarias.

Esta base de datos recoge 165 ensayos clínicos e incluye 115 principios activos diferentes. Los 165 ensayos clínicos incluyen 7 que no evalúan medicamentos y de estos 4 ensayos clínicos corresponden a nutrición enteral. Los grupos terapéuticos más destacados son el grupo J (terapia antiinfecciosa, uso sistémico) que representa el 24,8% (41 EC), seguido del grupo R (aparato respiratorio) con el 14,5% (24 EC), el grupo H (terapia hormonal) con el 12,4% (19 EC) y los grupos L (terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores) y N (sistema nervioso) con el 9,1% (15 EC) cada uno. Los principios activos más investigados han sido dentro del grupo J la terapia antirretroviral (15 ensayos clínicos) y las vacunas (10 ensayos); en el grupo R destaca montelukast con 5 ensayos clínicos y en el grupo H la hormona del crecimiento con 17 ensayos. El listado completo de los ensayos clínicos, clasificados por principio activo se encuentra disponible en la página web del GEFP, accesible a través del portal de la SEFH ([www.sefh.es](http://www.sefh.es)).

En estos momentos, seguimos actualizando esta base de datos con los nuevos registros que se vayan generando en nuestros hospitales, considerando el registro de ensayos clínicos un complemento de las medidas legislativas y un instrumento para contribuir a la mejora del uso de fármacos en pediatría.

Volviendo a la puesta en marcha de la nueva regulación europea como una de las prioridades de la EMEA para este año, cualquier solicitud de aprobación de un medicamento nuevo tendrá que adjuntar datos sobre ensayos clínicos en niños, al igual que ahora se incluyen en adultos, salvo que la EMEA haya concedido un aplazamiento o dispensa por innecesarios. Esta ley empezará a aplicarse en julio de 2008, aunque la EMEA ya tiene previstos incentivos para que la industria farmacéutica empiece a investigar en pacientes

infantiles. En cuanto a los fármacos que ya están en el mercado, sólo tendrán que presentar datos infantiles aquellos que requieran una modificación de su aprobación, por ejemplo si solicitan una nueva indicación o una nueva forma de administración. También es importante la creación de un comité pediátrico, que estará formado por representantes de los países miembros de la Unión Europea, del comité de medicamentos de uso humano de la EMEA, profesionales sanitarios y miembros de asociaciones de pacientes, en total 12 miembros y sus respectivos suplentes, que evaluará y aprobará los planes de investigación, las dispensas y aplazamientos que presenten los laboratorios investigadores. Además también deberá establecer una relación específica de las necesidades de medicamentos pediátricos que se actualizará a intervalos regulares. En este registro deberán figurar los medicamentos existentes, las necesidades terapéuticas y las prioridades en materia de investigación y desarrollo. Otra función de este comité será proporcionar la asistencia científica que un promotor de ensayo clínico pueda necesitar para la elaboración de todos los documentos de un medicamento pediátrico.

En resumen, esta normativa obligará a la industria farmacéutica a investigar y desarrollar fármacos específicos o adaptados para niños. Es decir, se espera que ningún medicamento sea administrado a la población infantil sin antes haber realizado ensayos clínicos con niños. Por lo tanto será necesario pasar de la era del experimento diario y experiencia propia a la era de la pediatría basada en la evidencia, de forma que se minimicen todos los problemas existentes hasta el momento en lo que se refiere a la prescripción y administración de fármacos a la población infantil. Será interesante en un futuro hacer un seguimiento de la influencia de esta nueva regulación en el número de ensayos clínicos realizados y poder analizar si se produce realmente una mejora con respecto a la situación actual.

J. Carcelén, C. Fábrega<sup>1</sup>

*Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.  
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.  
Miembros del GEFP\**

\*El GEFP está formado por: J. Carcelén, C. Fábrega, B. Feal, V. Gallego, E. Hidalgo, C. Martínez, M. Pozas, A. Revert, E. Valverde y M. A. Word.

## Bibliografía

---

1. Feal B, Barroso C, Carcelén J, Fábrega C, Gallego V, Hidalgo E, et al. Utilización de medicamentos en Unidades de Neonatología de 6 hospitales españoles. *Farm Hosp* 2003; 27: 69-71.
2. Campino A, López MC, Caballero MI, García M, López de Heredia, Vals A. ¿Tienen los recién nacidos las mismas oportunidades farmacoterapéuticas que los adultos? *An Pediatr* 2006; 64: 428-32.
3. Conroy S. Unlicensed and off-label drug use. Issues and recommendations. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 353-9.
4. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and of-label drug use in children. Implications for safety. *Drug Saf* 2002; 25: 1-5.
5. T'Jong GW, Vulto AG, De Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, Van den Anker JN. A survey of use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics* 2001; 108: 1089-93.
6. T'Jong GW, Vulto AG, De Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, Van den Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med* 2000; 343: 1125.
7. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards prospective study. *BMJ* 1998; 316: 343-5.
8. O'Donnell CFP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002; 110: 52-5.
9. Fábrega C, Pozas M. La Unión Europea en favor de los niños. *Farm Hosp* 2006; 30: 209-10.
10. Reglamento (CE) N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos de uso pediátrico y por el que se modifica el Reglamento (CEE) N° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) N° 726/2004.