

El uso de medicamentos en niños: luces y sombras

*Francisco Morales Olivas**

Académico de Número de la R. Acad. Med. Comunitat Valenciana
Departamento de Farmacología. Universitat de Valencia

Los niños son muy distintos de los adultos desde el punto de vista fisiológico, psicológico, social y médico. Abraham Jacobi, considerado el padre de la pediatría estadounidense, reconoció esas diferencias cuando a finales del siglo XIX escribió: "La Pediatría no trata de hombres y mujeres en miniatura, de dosis reducidas, ni de las enfermedades de los adultos en cuerpos más pequeños, sino que tiene su propio horizonte". Hoy, más de un siglo después, este concepto fundamental está aceptado en teoría, pero no siempre en la práctica.

El mejor conocimiento del desarrollo biológico de los seres humanos, nos ha enseñado que los cambios que se producen a lo largo del mismo pueden afectar profundamente a la respuesta a los medicamentos. Además, existen enfermedades y un modo de enfermar típicamente infantiles. Estas circunstancias justifican que los medicamentos destinados a población pediátrica deban investigarse previamente en este grupo etario.

En general, cuando se introduce un fármaco en terapéutica, se ha evaluado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos realizados sobre grupos de pacientes cuidadosamente seleccionados, pero en los que o no hay pacientes pediátricos, o éstos están infrarrepresentados. A pesar de ello, estos medicamentos se administran a niños, lo que puede generar problemas como que el desconocimiento de la dosis correcta lleve a falta de eficacia o a mayor riesgo de reacciones adversas, o que la manipulación de las presentaciones altere su estabilidad, o que se utilicen excipientes que no sean los más adecuados para los niños.

Farmacología clínica pediátrica o farmacología del desarrollo

La farmacología clínica trata de predecir la respuesta de los humanos a los fármacos, tanto en lo que respecta a sus efectos beneficiosos como adversos, a través de los resultados de estudios de farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación y excreción) y de farmacodinamia (relación entre fármaco y diana terapéutica). Esos estudios se realizan en seres humanos y para comprender los efectos en población pediátrica habría que realizarlos en este grupo de edad. Habida cuenta de que los cambios durante el desarrollo en los primeros años de vida constituyen un continuum en el que poco tiene que ver un lactante con un adolescente,

más que hablar de farmacología clínica pediátrica deberíamos hablar de farmacología clínica del desarrollo (1,2).

El cálculo de las dosis pediátricas a partir de las de los adultos teniendo en cuenta el peso o la superficie corporal, no considera cómo el desarrollo afecta a los procesos farmacocinéticos e incluso a la sensibilidad de órganos y sistemas, y presupone la existencia de una relación lineal entre el peso y la superficie corporal desde el recién nacido hasta el adulto. Sin embargo, la superficie corporal del lactante respecto a su peso es proporcionalmente mayor que la del adulto y no evoluciona de forma lineal. Existe un buen número de fórmulas para calcular dosis pediátricas, pero ninguna se puede aplicar a todos los fármacos. Se considera que los determinantes fundamentales en la dosificación son el volumen aparente de distribución y el aclaramiento, por ello se ha intentado simplificar el proceso de cálculo en función del volumen de distribución del fármaco concreto (1).

Las diferencias con el adulto en cuanto al pH gástrico, la longitud y superficie del intestino, la distinta capacidad de los transportadores y las enzimas metabolizadoras, el mayor porcentaje de agua en la composición corporal, la inmadurez de la función renal o de la barrera hematoencefálica, el distinto grosor de la piel o su mejor irrigación, entre otras características, pueden justificar notables diferencias en la farmacocinética de un mismo fármaco en niños y en adultos. No debe olvidarse que la farmacocinética del desarrollo se caracteriza por su variabilidad y consecuentemente, el manejo de los fármacos debería adaptarse a estos cambios (2).

Existe poca información sobre el efecto del desarrollo humano en las relaciones entre los fármacos y sus receptores. Algunos datos sugieren que hay diferencias en la interacción entre un fármaco y su receptor dependiendo de la edad de quien lo recibe y algo semejante ocurre con la relación entre el nivel plasmático y el efecto farmacológico de algunas sustancias. Situaciones como las reacciones paradójicas de los niños a antihistamínicos, sedantes o anfetaminas, o el metabolismo de la teofilina en lactantes, hacen pensar que no todo puede atribuirse a la dosis o a las diferencias en la metabolización.

Magnitud del uso de medicamentos en niños

Según las Encuestas Nacionales de Salud (ENS) realizadas entre 1987 y 2011 en España, entre un 30 y un 40% de los niños reciben medicamentos de forma habitual, sin diferencias relevantes entre sexos. Se considera niños a las personas menores de 15 años. La población general consume medicamentos en un porcentaje superior al 55%, que se va incrementando según lo hace la edad (Fig. 1). Aunque se ha publicado parte de los resultados de la ENS 2017, la última de la que hay información a fecha de hoy, no hay datos para consumo de medicamentos en niños.

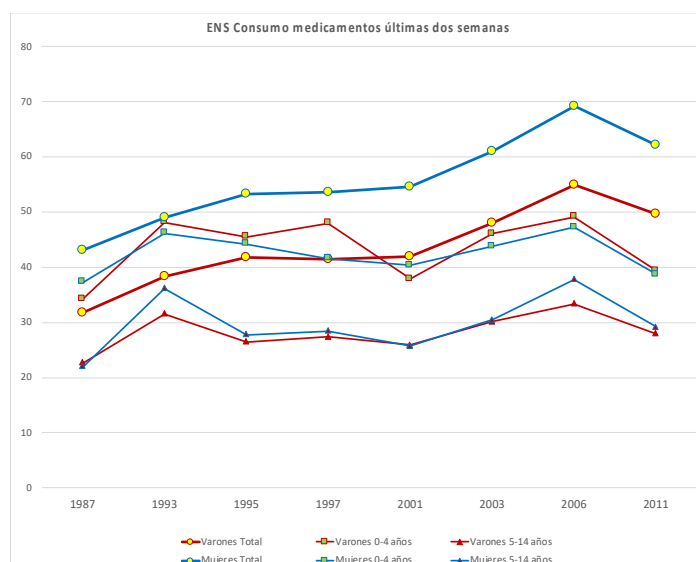


Figura 1.- Porcentaje de personas que consumen medicamentos en las dos últimas semanas según la Encuesta Nacional de Salud 1987-2011

De acuerdo con las propias encuestas y algunos estudios de utilización de medicamentos realizados en nuestro medio, los grupos farmacológicos más utilizados son los antitérmicos, los analgésicos y los fármacos para el aparato respiratorio en asistencia extrahospitalaria y los antibióticos y antitérmicos en el hospital. Para el tratamiento de los niños se utilizan pocos grupos terapéuticos, básicamente los grupos J, N, A, C y R de la clasificación ATC en hospital y los grupos R, N, M, J y A en práctica extrahospitalaria. El número medio de medicamentos por niño está alrededor de 2 en medio extrahospitalario y de 3 en el hospital. No obstante, algunos niños llegan a recibir más de 10 principios activos simultáneamente.

Condiciones de uso de los medicamentos en niños

Como se ha comentado, existe poca información sobre los efectos y el modo de utilización de muchos medicamentos en niños, debido, al menos en parte, a la escasez de investigación clínica en este grupo de edad. Por ello para prescribir, los pediatras se ven forzados, con frecuencia, a extrapolar datos procedentes de estudios en adultos, y como consecuencia, al uso de medicamentos en condiciones diferentes de las aprobadas. Esta situación se denomina en inglés “off-label use”, porque no hay suficiente información en el “labeling” que es el equivalente a nuestra ficha técnica. No existe una traducción española aceptada para esta expresión, pero tal vez lo más próximo sería “uso al margen de la ficha técnica”. La utilización al margen de la ficha técnica engloba situaciones diferentes como el uso en indicaciones distintas de las aprobadas, o en pacientes de edad inferior a la establecida, el empleo de dosis superiores o inferiores, o de una vía de administración diferente a la recomendada. Aquellos medicamentos para los que no existe información pediátrica en sus fichas técnicas se usan forzosamente off-label. Algunos autores consideran que esta última

situación no es propiamente uso off-label y denominan a los medicamentos sin información “unlicensed drugs” que podríamos traducir como medicamentos no autorizados (3). Esta distinción dificulta la comparación de los resultados obtenidos en diferentes estudios, por lo que algunos defendemos la necesidad de alcanzar una definición común para cualquier tipo de uso de medicamentos en los niños fuera de las condiciones autorizadas. En 2008 se publicaron los resultados de un estudio Delphi diseñado para homogeneizar el concepto (4). En la revisión bibliográfica previa se constató que mientras unos trabajos diferencian entre off-label y no autorizado (unlicensed), otros no lo hacen. Además, algunas situaciones, en particular el uso de medicamentos en los que falta información específica para pediatría, es considerada unas veces como uso off-label y otras como uso no autorizado. En el estudio Delphi se invitó a 84 expertos y se consiguió consenso respecto de la mayor parte de las cuestiones planteadas, el 85% de los participantes aceptaron que se puede definir off-label como “el uso de un medicamento autorizado de forma no autorizada” y el 80% aceptaron la definición de no autorizado (unlicensed) como “el uso de un medicamento que no ha sido autorizado para uso en humanos”. El documento final fue remitido a la Agencia Europea del Medicamento (EMA), organismo que precisó que cualquier uso de un medicamento que ya ha recibido autorización en algún país europeo para ser utilizado en humanos no debe considerarse como no autorizado (unlicensed), sino como off-label, si la forma de uso no coincide con el contenido en la ficha técnica. Según la EMA también debe considerarse off-label el uso de medicamentos contraindicados en niños. Las definiciones aparecen en el glosario europeo de la EMA, pero la Agencia rechazó la posibilidad de elevarlas a la conferencia internacional de armonización (ICH).

El uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas constituye un experimento incontrolado en el que el paciente es incluido sin su consentimiento. No obstante, este procedimiento va generando información que, si fuera recogida de forma sistemática, podría contribuir a un mejor conocimiento de los efectos de los medicamentos, aunque sin el rigor de la que procede de ensayos clínicos. Como se comentará después, esto se ha conseguido en parte con la aplicación del artículo 45 del reglamento europeo 1901/2006 sobre uso de medicamentos pediátricos.

En los últimos veinte años se han publicado numerosos estudios sobre el uso off-label en niños atendidos en consultas de distintas especialidades médicas, tanto en hospitales como en práctica extrahospitalaria. Las diferencias en las definiciones, los ambientes en que se han realizado y en el número de pacientes incluidos hace difícil la comparación. En 2015 se publicó una revisión sistemática de los estudios hospitalarios (5) que incluyó 34 publicados entre 1994 y 2012, los autores llaman la atención sobre la falta de consenso en la definición de off-label y no autorizado y obtienen los siguientes resultados: entre el 12,2% y el 70,6% de las prescripciones son off-label y entre el 0,2% y el 47,9% son de medicamentos no autorizados. El porcentaje de niños que recibe al menos un medicamento off-label oscila entre el 42% y el 100%, siendo la

mayor parte de los casos por dosificación distinta de la autorizada. Los medicamentos usados con más frecuencia off-label son los del sistema cardiovascular y los antibióticos. Los estudios incluyen entre 34 y 1461 niños, la duración oscila entre 24 horas y 25 meses y la edad entre 1 día y 20 años. Es fácil comprender que obtener valores medios e ir más allá de la mera descripción es complicado.

Según un informe de la EMA publicado en 2010 (6) y realizado con datos procedentes de diferentes fuentes y países (entre los que no se encuentra España que no aportó datos) el uso off-label es frecuente y difícil de cuantificar, y afecta con mayor frecuencia a antiarrítmicos, antihipertensivos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, antiasmáticos, antidepresivos, antibióticos en niños muy pequeños y contraceptivos en adolescentes. Se debe destacar que aunque algunos de los grupos no son de uso frecuente en niños, como antiarrítmicos o antidepresivos, se trata de fármacos dirigidos al tratamiento de enfermedades graves.

En España se han realizado algunos estudios de este tipo. Nuestro grupo ha realizado dos, en el primero (7) que incluyó 462 pacientes atendidos en urgencias hospitalarias, encontramos que el 50,7% de los medicamentos que habían recibido los niños inmediatamente antes de acudir a urgencias se utilizaban off-label y que este uso afectaba al 67,8% de los pacientes. Los fármacos más utilizados de esta forma fueron el paracetamol y el ibuprofeno, siendo la dosis inadecuada el motivo más frecuente de uso off-label. En el otro estudio (8) se siguió a 319 niños hospitalizados, encontrando un 46,2% de prescripciones off-label que afectaron al 67,2% de los pacientes. Los grupos terapéuticos más frecuentemente utilizados al margen de la ficha técnica fueron los antiinfecciosos y los del aparato digestivo y metabolismo y el motivo de off-label más frecuente fue la falta de información para uso pediátrico. En este estudio se recogieron también las reacciones adversas sin que hubiera relación entre el uso off-label y la aparición de las mismas. En ninguno de los estudios se observaron diferencias entre niños y niñas en cuanto a la forma de usar los medicamentos.

Con frecuencia se afirma que el uso off-label incrementa el riesgo de reacciones adversas, pero no hay datos concluyentes sobre el particular. Para algunos autores la utilización de medicamentos al margen de la ficha técnica es más un problema administrativo o legal que científico y, en ocasiones, las sociedades científicas hacen recomendaciones que favorecen este tipo de uso. Hasta 2009 el uso de medicamentos al margen de las condiciones autorizadas debía hacerse como “uso compasivo”, lo que entrañaba dificultades administrativas importantes, pero el RD 1015/2009 diferenció entre uso compasivo que quedó limitado a medicamentos que están en fase de investigación clínica, y uso en situaciones no contempladas en la autorización del medicamento las cuales se consideran parte de la práctica clínica y no requieren autorización caso por caso, aunque se debe obtener el consentimiento del paciente y dejarlo registrado en la historia clínica.

La investigación clínica de medicamentos en niños

Las administraciones sanitarias deben autorizar la comercialización de los nuevos medicamentos. Para ello los fabricantes presentan los resultados de la investigación clínica realizada. Los ensayos clínicos, que demuestren la eficacia y la seguridad del fármaco, son fundamentales en este proceso de autorización, pues a partir de sus resultados se establecen las indicaciones del medicamento y se redacta la ficha técnica y el prospecto que informan, respectivamente, a profesionales sanitarios y a pacientes de sus propiedades y condiciones de uso. Como se comentó anteriormente, para muchos medicamentos falta, en el momento de la comercialización, información de sus efectos sobre pacientes pediátricos, lo que obliga a extrapolar los resultados de adultos con los riesgos que se han citado.

En 1968, HC Shirkey (9) calificó a los niños como “huérfanos terapéuticos” por la falta de información sobre el uso de medicamentos en este grupo de edad. En 1999, un número monográfico de la revista *Pediatrics* sobre tratamiento farmacológico volvía a publicar el artículo de Shirkey para llamar la atención sobre lo poco que había cambiado la situación después de más de 30 años. En 2003 I Wong (10), reflejó bien la situación del uso de medicamentos en niños al señalar la paradoja que supone que la sociedad exija controles rigurosos en la fabricación de juguetes, a la vez que permite que los niños sean tratados con medicamentos no estudiados previamente en ellos.

Si en el pasado se dijo que había que proteger a los niños de la investigación clínica, hoy podemos afirmar que la mejor forma de protegerlos es que participen en investigación clínica ética y de calidad (Tabla I), lo que no significa exclusivamente ensayos clínicos. Los datos individuales de pequeñas series adecuadamente registrados pueden evitar la realización de ensayos complejos.

Probablemente la razón principal de la escasez de información sobre uso de medicamentos en niños sea la dificultad para realizar ensayos clínicos en población pediátrica. Con frecuencia se piensa que los aspectos éticos son el mayor obstáculo para su realización, pero existen otras limitaciones prácticas como el reclutamiento, la falta de formulaciones galénicas adecuadas o los aspectos económicos. A veces tampoco es fácil definir el objetivo del ensayo. A diferencia de lo que ocurre en adultos, para muchas enfermedades pediátricas no existen criterios diagnósticos o evolutivos aceptados y es necesario definirlos. Debido a los cambios derivados del desarrollo, a veces, no pueden evaluarse objetivos a largo plazo, por lo que hay que recurrir a objetivos intermedios que no serían aceptables en un estudio en adultos (Tabla II). A todo ello hay que añadir el poco interés que pueden tener algunos medicamentos de uso pediátrico para la industria farmacéutica, al ser la población potencialmente usuaria escasa.

Dado que los niños tienen el mismo derecho que los adultos a disponer de información que permita un uso correcto de los medicamentos, las autoridades

sanitarias han tenido que incentivar la investigación clínica pediátrica ya que la industria farmacéutica parecía poco interesada en realizarla. Desde finales de la década de los años 90, tanto en Estados Unidos como en Europa se han producido modificaciones legislativas con este fin (Tabla III).

| Tabla I.- Beneficios y riesgos potenciales de la participación de niños en ensayos clínicos | |
|--|---|
| Beneficios | <ul style="list-style-type: none"> - Acceso a nuevos tratamientos - Mejor cuidado médico - Visitas más frecuentes - Mejores resultados de salud - Menos complicaciones |
| Riesgos e inconvenientes | <ul style="list-style-type: none"> - Acontecimientos adversos relacionados o no con el fármaco - Dolor - Miedo - Separación de los padres - Volumen de muestras biológicas |

| Tabla II.- Dificultades prácticas para la realización de ensayos clínicos | |
|--|---|
| Reclutamiento | <ul style="list-style-type: none"> - Baja prevalencia de algunas enfermedades - Cambios por el desarrollo - Influencia de la edad en el efecto de los fármacos - Poco poder estadístico |
| Formas farmacéuticas | <ul style="list-style-type: none"> - Falta de preparaciones líquidas - Dificultades para tragar - Preparaciones extemporáneas |
| Aspectos económicos | <ul style="list-style-type: none"> - Pequeña cuota de mercado |
| Tratamiento grupo control | <ul style="list-style-type: none"> - Ética del uso de placebo - Falta de tratamiento estándar |
| Objetivos y variables de medida | <ul style="list-style-type: none"> - Falta de criterios establecidos - Utilización de objetivos intermedios |

| Tabla III.- Modificaciones legislativas para mejorar medicamentos para los niños | |
|--|---|
| FDA Estados Unidos | EMA Unión Europea |
| 1997 FDA Modernization Act (FDMA) | 1998 ICH E11 (Europa, Japón y EEUU) |
| 1998 ICH E11 (Europa, Japón y EEUU) | 2000 La CE propone la iniciativa pediátrica |
| 1998 Pediatric rule | 2002 ICH E11 como directiva europea |
| 2002 Best Pharmaceutical for children act | 2006 Aprobación reglamento 1091/2006 UE |
| 2002 Anulación de Pediatric rule | 2007 Entrada en vigor del reglamento |
| 2003 Pediatric Research Equity Act (PREA) | |

La Unión Europea aprobó en 2006 el reglamento de uso de medicamentos pediátricos que preveía diferentes acciones para favorecer la investigación de medicamentos en pediatría y para organizar toda la información disponible y no publicada. Este documento era el final de la llamada Iniciativa Pediátrica Europea puesta en marcha por la EMA en 1997. El artículo 45 del reglamento permite solicitar a las empresas farmacéuticas la documentación disponible sobre estudios pediátricos, con el fin de actualizar la información de medicamentos para los que existe investigación, incluso publicada, pero que no está reflejada en las correspondientes fichas técnicas. Después de 7 años de trabajo, muchas fichas han sido modificadas, incluyendo aclaraciones sobre uso pediátrico, aspectos específicos de seguridad e incluso nuevas indicaciones. La afirmación recurrente de que falta información pediátrica, no parece del todo cierta, más bien, hay muchos datos dispersos que pueden ser muy útiles si se analizan de manera conjunta. Toda la información obtenida por la aplicación del artículo 45 está recogida en una base de datos de libre acceso.

La Comisión Europea publicó en 2013 un informe sobre la aplicación del reglamento durante los primeros cinco años de vigencia, titulado “Mejores medicamentos pediátricos. Del concepto a la realidad” (11). Hasta octubre de 2010 se habían presentado 1000 planes de investigación pediátrica (PIP), que son obligatorios para todo nuevo medicamento que pretenda el registro en Europa, salvo que se solicite dispensa por no tener el medicamento utilidad o no ser seguro en población pediátrica. A finales de 2012 habían sido aprobados 600 PIP, de los cuales la mayor parte eran para medicamentos aún no autorizados en Europa y el resto para nuevas indicaciones de medicamentos protegidos por patente o autorizaciones de comercialización para uso pediátrico. La mayor parte de los planes no son exclusivamente pediátricos, sino que

se plantean dentro de un programa de investigación de medicamentos para adultos ya iniciado. Por tanto, se han planteado desde la perspectiva de la enfermedad y las necesidades de la población adulta que no siempre coinciden con las de los niños.

El reglamento contempla la autorización de comercialización para uso pediátrico (ACUP) como incentivo a la investigación en niños de medicamentos autorizados sólo para adultos y que han perdido la patente. En este caso se puede obtener exclusividad de comercialización de hasta 10 años.

Entre 2007 y 2012 el número de ensayos clínicos que incluyen niños se mantuvo estable, alrededor de 350 anuales, pero se produjo un incremento notable del número de niños incluidos en ensayos, que ha pasado de menos de 1000 en 2007 y 2008 a casi 40.000 en 2012. Los datos son esperanzadores (12).

Conclusión

Durante mucho tiempo los pacientes pediátricos fueron tratados con medicamentos que previamente sólo habían sido investigados en adultos, lo que generaba situaciones de inseguridad y suponía la realización de un experimento incontrolado con cada tratamiento. Este panorama sombrío ha mejorado notablemente en la última década y un análisis adecuado de la situación permite albergar esperanzas sobre un futuro, con más y mejores medicamentos para los pacientes pediátricos. Aunque la información sobre los efectos de los medicamentos en niños y sus condiciones de uso han mejorado, todavía el uso off-label es demasiado frecuente.

Los nuevos medicamentos son investigados en niños antes de su comercialización, pero existen muchos fármacos antiguos sin gran valor comercial, pero muy útiles, que sólo se investigarán si hay financiación pública para ello. Los gobiernos deberían ser conscientes de este hecho. Por otra parte, dadas las dificultades para realizar ensayos clínicos en niños debería promoverse también otro tipo de investigación o la adaptación de los diseños clásicos. La creación de registros de los datos publicados en estudios observacionales, e incluso de los obtenidos en la práctica clínica diaria, puede aumentar el conocimiento y por tanto favorecer un mejor uso de los medicamentos en niños.

Bibliografía

- 1) van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol.* 2018;58 Suppl 10:S10-S25.
- 2) Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander S, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology. Drug disposition, action and therapy in infants and children. *New Eng J Med.* 2003; 349:1157-67.
- 3) Turner S, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed drug use in children in the UK. *Paed Perinatal Drug Ther.* 1997;1:52-5.
- 4) Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008;58:316-22.
- 5) Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:1-13.
- 6) EMA 2010. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. Established according to article 42-43 of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for Paediatric use https://www.ema.europa.eu/documents/report/report-survey-all-paediatric-uses-medicinal-products-europe_en.pdf
- 7) Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 Mar;66(3):315-20.
- 8) Julve N, Morales-Carpi C, Rubio E, Morales-Olivas FJ. Off-label drug use and adverse drug reactions in hospitalized Spanish paediatric patients. (submitted)
- 9) Shirkey HC. Therapeutic orphans. *J Pediatr.* 1968;2:119-20.
- 10) Wong I, Sweis D, Cope J, Florence A. Paediatric medicines research in the UK. How to move forward? *Drug Saf.* 2003;26:529-37.
- 11) Comisión Europea. Informe de la comisión al parlamento europeo y al consejo. Mejores medicamentos pediátricos-Del concepto a la realidad. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2013:0443:FIN:ES:PDF>
- 12) Morales-Olivas FJ. Mejores medicamentos para los niños: la iniciativa pediátrica europea cumple cinco años. *An Pediatr (Barc).* 2014;80:135-7