

Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica



© 2012 del contenido: Instituto Roche. Eucalipto, 33. 28016-Madrid www.institutoroche.es

© 2012 de esta edición: Spanish Publishers Associates. Antonio López, 249 1.a planta. 28041-Madrid

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia de registro o de otro tipo, sin el permiso previo de los autores.

Las opiniones aquí vertidas son responsabilidad única y exclusiva de los autores, sin que tengan ninguna vinculación con las instituciones en las que trabajan.

ISBN: 978-84-939018-2-0

D. L.:



GRUPO DE TRABAJO

Coordinadores

Francisco J. de Abajo Iglesias

Profesor Titular de Universidad y Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Universitario "Príncipe de Asturias". Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares (Madrid)

Aurora Navajas Gutiérrez

Profesora Titular de Pediatría de la Universidad del País Vasco. Jefa de la Unidad de Hematología y Oncología Pediátricas. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo, Vizcaya. Presidenta de la SEHOP (2008-2012)

Miembros del Grupo

Jordi Antón López

Adjunto Senior. Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

Teresa Bermejo Vicedo

Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

María Jesús Fernández Cortizo

División de Farmacología y Evaluación Clínica. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Soledad Gallego Melcón

Jefa de Sección de Oncología Pediátrica. Presidenta del Comité Ético de Investigación. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Purificación García-Miguel

Jefa de la Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Hospital Infantil La Paz. Madrid

Pilar Nicolás Jiménez

Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano, Universidad de Deusto, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibersitate. Bilbao

Inmaculada Periñán del Río

Departamento de Registros. Roche Farma. Madrid



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Mónica Saldaña Valderas

Directora de la Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Farmacología Clínica. Hospitales Universitarios Puerta del Mar y de Puerto Real. Profesora Asociada. Departamento de Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz

Colaboradores

Leticia Cabrero Feliú

Unidad de Farmacología Clínica. Comité de Ética de Investigación. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid

María José Calasanz Abinzano

Catedrática de Genética/Directora del Servicio de Análisis Genéticos de la Universidad de Navarra. Servicio de Análisis Genéticos/Departamento de Genética. Universidad de Navarra. Pamplona

Victoria Castel Sánchez

Investigadora Emérita. Instituto de Investigación Sanitaria. Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Victoria Cusí Sánchez

Directora del Biobanco para Investigación y Coordinadora del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

Javier Navarro Lupión

Departamento de Registros. Roche Farma. Madrid



PRESENTACIÓN

A pesar de los avances registrados en los últimos años en la [investigación biomédica](#), muchos de ellos realizados a la luz de los progresos en el ámbito genómico, los niños siguen siendo los grandes olvidados. Tradicionalmente, y por cuestiones de diversa índole, la población infantil ha podido beneficiarse en menor medida que el resto de la sociedad de los beneficios de la moderna investigación en el campo de la Salud.

La población pediátrica es un grupo considerado vulnerable y, como tal, tanto la normativa legal vigente como las directrices éticas establecen la necesidad de que sean sujetos de especial protección. Sin embargo, esta cautela ha sido con frecuencia mal interpretada, de tal modo que ha condicionado que apenas se realizasen estudios clínicos en enfermedades que les son propias o que tienen en ellos características especiales, o que no se llevaran a cabo ensayos con medicamentos apropiados para hacer frente a las mismas.

Esto ha terminado por generar una situación de cierto desamparo y de carencia de medicamentos para los niños, que ha sido definida como de “orfandad terapéutica”. Lamentablemente, existen escasos proyectos y ensayos clínicos fase I y fase II en niños, y la utilización de muchos fármacos se basa en extrapolaciones de los hallazgos obtenidos en adultos y se administran con un permiso especial, con el riesgo añadido que supone no tener parámetros de eficacia y seguridad ajustados a las diferentes edades de los niños.

Por todo ello, resulta de extraordinaria importancia la creación de un grupo multidisciplinar de especialistas, compuesto por pediatras, farmacólogos clínicos, farmacéuticos, bioeticistas y juristas que trabajan en distintos ámbitos (hospitales, universidades, agencias reguladoras, industria farmacéutica,...), dispuesto a poner en valor la trascendencia y necesidad de una [investigación traslacional](#) específica para hacer frente a los problemas de salud de los niños. Y es que, al contrario de lo que se asume generalmente, los pacientes pediátricos no deben ser considerados como enfermos adultos pequeños. Sin duda, en la época de la Medicina Personalizada resulta inaceptable no hacer una clara distinción, incluso desde el primer momento en el que se plantea cualquier investigación básica, entre el paciente pediátrico y el adulto.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Bajo el amparo del Instituto Roche, nace el Grupo de Trabajo de “Investigación Pediátrica Clínica y Traslacional en la era genómica”, coordinado por el Prof. D. Francisco J. de Abajo, del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid), y la Prof. D.^a Aurora Navajas, de la Unidad de Hemato/Oncología Pediátrica del Hospital Universitario de Cruces (Vizcaya) y que actualmente preside la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP).

Deliberar sobre las dificultades que subsisten actualmente en la investigación que se lleva a cabo en poblaciones pediátricas y proponer recomendaciones sobre el modo de reducirlas, manteniendo al mismo tiempo las máximas garantías éticas y legales, es el enorme reto que se plantean alcanzar los componentes de este grupo multidisciplinar.

Una de las tareas del Grupo, quizás la más ambiciosa, ha sido la preparación de una serie de recomendaciones sobre distintos aspectos controvertidos y de actualidad relacionados con la investigación pediátrica, unas directrices plasmadas en este Documento que seguro se convertirán en una guía para muchos profesionales de la salud que, desde distintos ámbitos, pretenden mejorar la salud y calidad de vida de los niños y sus familias.

En el presente documento elaborado por estos expertos, destaca también la revisión que se efectúa sobre la normativa vigente en Europa y más concretamente en España, donde se establece con bastante claridad las situaciones en las que se puede realizar investigación en niños, los procedimientos de control para que pueda llevarse a cabo y la forma de solicitar el consentimiento informado. En este sentido, una de las novedades que se incorpora es un modelo de consentimiento informado para la donación de muestras a biobancos adaptado al lenguaje infantil e ilustrado por www.23pares.com, gracias a la colaboración de la Prof. D.^a M.^a José Calasanz.

Con esta iniciativa, el Instituto Roche se reafirma en su papel de liderazgo y promoción de los avances en la secuenciación del genoma humano y en la nueva forma de diagnosticar y tratar las enfermedades, capaz de ofrecer a cada paciente una respuesta individualizada a sus necesidades y demandas.

Jaime del Barrio
Director General del Instituto Roche



ÍNDICE

Introducción	13
I.- DE LA ORFANDAD TERAPÉUTICA A LA OBLIGACIÓN DEL DESARROLLO PEDIÁTRICO DE MEDICAMENTOS	17
1. Las peculiaridades del niño y los fármacos: farmacocinética, farmacodinámica y desarrollo	19
Introducción	19
La necesidad de investigar con medicamentos en Pediatría.....	19
Procesos de maduración y crecimiento	20
<i>Función renal</i>	<i>20</i>
<i>Función hepática</i>	<i>21</i>
<i>Función del tracto gastrointestinal.....</i>	<i>21</i>
<i>Función del páncreas exocrino</i>	<i>22</i>
<i>Función inmunológica.....</i>	<i>22</i>
<i>Crecimiento y maduración ósea.....</i>	<i>22</i>
La heterogeneidad de la población pediátrica	23
<i>Recién nacidos pretérmino.....</i>	<i>24</i>
<i>Recién nacidos a término (0-27 días)</i>	<i>24</i>
<i>Lactantes (28 días a 23 meses)</i>	<i>24</i>
<i>Niños (2 a 11 años)</i>	<i>24</i>
<i>Adolescentes (12 a 16-18 años)</i>	<i>24</i>
Farmacología clínica neonatal	25
Farmacología clínica en el niño en estado crítico	26
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	26
2. Necesidad de la investigación pediátrica con medicamentos. Perspectiva de una agencia reguladora	29
Introducción	29
El reglamento pediátrico.....	29
<i>Plan de Investigación Pediátrica.....</i>	<i>30</i>
Desarrollo de medicamentos pediátricos.....	31
<i>Desarrollo galénico</i>	<i>31</i>
<i>Desarrollo preclínico</i>	<i>33</i>
<i>Desarrollo clínico</i>	<i>33</i>
<i>Búsqueda de la dosis pediátrica.....</i>	<i>35</i>



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Perspectiva de la Agencia Reguladora.....	37
Conclusiones.....	38
Bibliografía.....	39

3. Necesidad de la investigación pediátrica con medicamentos.

Papel de la industria farmacéutica.....	41
Introducción	41
Situación actual.....	42
<i>Normativa</i>	42
<i>Planes de Investigación Pediátrica</i>	43
<i>Interacciones con la EMA, el PDCO, los comités y la FDA</i>	46
Barreras, problemas y oportunidades	47
<i>Presentación de PIP e interacción entre las partes implicadas</i>	47
<i>Dificultad de reclutamiento</i>	48
<i>Interacciones de la industria farmacéutica con los CEIC y con los investigadores</i>	49
<i>Incentivos y recompensas</i>	50
Conclusiones.....	50
Bibliografía.....	51

4. ¿Deben las sociedades científicas actuar como promotores de ensayos clínicos? Problemas encontrados.....

53	53
Introducción	53
Normativa relativa a ensayos clínicos en las sociedades científicas pediátricas	54
<i>Sugerencias</i>	55
Normativa respecto a ensayos clínicos en Pediatría y precauciones que se deben contemplar por parte de la SEHOP	55
Bibliografía recomendada	57

II.- NUEVOS ESCENARIOS EN LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA Y PROBLEMAS PRÁCTICOS..... 59

1. Incorporación de la farmacogenética y su impacto en el diseño de estudios en población pediátrica

61	61
Introducción	61
El niño frente al fármaco.....	61
<i>Influencia de la ontogenia</i>	62
<i>Farmacogenética</i>	64



Oportunidades, barreras y problemas	65
Resumen	67
Conclusiones.....	67
Bibliografía.....	68
2. El papel de los investigadores clínicos: problemas prácticos de la investigación clínica pediátrica	71
Introducción	71
Situación actual.....	71
<i>Investigación independiente</i>	72
<i>Investigación promovida por la industria</i>	73
<i>Dificultades comunes a la investigación independiente y a la promovida por la industria</i>	73
Conclusiones.....	75
Bibliografía recomendada	75
3. Uso de medicamentos en Pediatría en situaciones especiales: fuera de indicación y uso compasivo	77
Introducción	77
Antecedentes.....	78
Problemática en España	81
<i>Prescripción</i>	81
<i>Administración</i>	81
<i>Información</i>	81
<i>Seguimiento</i>	81
Conclusiones.....	82
Bibliografía.....	82
III.- ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DE LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA	83
1. Vulnerabilidad y evaluación de riesgos en investigación pediátrica	85
Introducción	85
Análisis de la situación.....	85
Resumen de los problemas encontrados	93
Oportunidades.....	94
Conclusiones.....	94
Bibliografía.....	95



2. Bases legales de la investigación pediátrica en España y consentimiento informado del menor	97
Introducción	97
Análisis del marco jurídico.....	97
<i>La protección de la integridad física del menor en investigación biomédica</i>	<i>98</i>
<i>Información y consentimiento.....</i>	<i>100</i>
Cuestiones más conflictivas	103
<i>Información y consentimiento de uno o de los dos padres.....</i>	<i>103</i>
<i>Intervención del Ministerio Fiscal.....</i>	<i>104</i>
<i>La madurez del menor.....</i>	<i>105</i>
<i>Discrepancias entre las personas involucradas en la toma de decisiones.....</i>	<i>106</i>
<i>Garantía del ejercicio de los derechos cuando el sujeto alcanza la madurez y la plena capacidad.....</i>	<i>106</i>
Conclusiones y recomendaciones	107
Notas bibliográficas.....	108
3. Aspectos éticos de la investigación pediátrica: evaluación y seguimiento por los Comités Éticos de Investigación.....	111
Introducción	111
Investigación en Pediatría y comités éticos	111
<i>La necesidad de expertos en Pediatría</i>	<i>111</i>
<i>Evaluación del consentimiento informado.....</i>	<i>112</i>
<i>Evaluación del riesgo en Pediatría.....</i>	<i>112</i>
<i>Comités de monitorización y seguridad.....</i>	<i>113</i>
<i>Planes de Investigación Pediátrica.....</i>	<i>113</i>
<i>Adaptación a la normativa europea sobre estudios de investigación en Pediatría.....</i>	<i>114</i>
<i>Consideraciones especiales: investigación en recién nacidos</i>	<i>114</i>
Problemas actuales y oportunidades	115
Conclusiones.....	116
Bibliografía.....	116



ANEXOS 119

- 1. Estructuras clave para el impulso de la investigación en Pediatría: papel de las fundaciones e institutos de investigación sanitaria en el impulso de la investigación clínica y traslacional pediátrica. Actividades del CAIBER 121**
 - Introducción 121
 - Análisis de la situación actual/problemas encontrados..... 122
 - Oportunidades..... 123
 - Conclusiones..... 127
 - Bibliografía recomendada 127

- 2. Biobancos: necesidades desde la perspectiva de la investigación pediátrica 129**
 - Introducción 129
 - Biobancos pediátricos..... 129
 - Diferencias con los biobancos de adultos..... 129*
 - Consentimiento informado 130
 - Quién puede otorgar el CI..... 131*
 - Consentimiento amplio frente a consentimiento específico..... 131*
 - Revocación o ratificación del CI a la mayoría de edad..... 131*
 - Riesgo mínimo..... 132
 - Información sobre los resultados de la investigación. Información sobre los resultados individuales en investigación genética en Pediatría 133
 - Conclusiones..... 133
 - Recomendaciones..... 134
 - Bibliografía..... 134

- 3. Modelo de hoja de información para menores de 14 años sobre utilización de muestras para investigación en el ámbito de un biobanco 135**
 - Introducción 135
 - Documento de información. Menores de 14 años. Almacenamiento de muestras en biobanco para investigación biomédica..... 136

- 4. Un caso histórico: los estudios de hepatitis de la escuela estatal de Willowbrook 139**
 - Sobre la Escuela Estatal de Willowbrook..... 139
 - Los experimentos de hepatitis 140
 - Bibliografía 143



RECOMENDACIONES E ÍNDICE DE ABREVIATURAS 145

1. Recomendaciones..... 147

Sobre el desarrollo pediátrico de medicamentos 147

Sobre los problemas prácticos de la investigación clínica
y traslacional 150

Sobre aspectos éticos y legales de la investigación pediátrica 152

2. Índice de abreviaturas 159



INTRODUCCIÓN

Francisco J. de Abajo Iglesias

La investigación clínica con menores está sometida en los países occidentales a regulaciones específicas que pretenden lograr un delicado equilibrio entre el estímulo de la misma y la protección especial de los participantes. Este equilibrio es el punto virtuoso (*in medio virtus*) al que se ha llegado tras dos movimientos pendulares, en sentidos opuestos, de la percepción social de la investigación con niños y que son perfectamente distinguibles en nuestra historia reciente.

El primero tiene su origen con el nacimiento de la propia investigación clínica moderna, en la segunda mitad del siglo XIX, y se caracteriza por un uso abusivo de los menores, en especial de los más desamparados. Su vulnerabilidad no ejercía una influencia disuasoria sobre los investigadores, sino más bien actuaba como un elemento facilitador. Eran sujetos fáciles de controlar y de manipular y, por tanto, ideales para la investigación. Hay documentos sobrecogedores de esta etapa negra.

Por ejemplo, cuando Carl Janson, un médico de Estocolmo, utilizó niños huérfanos para unos experimentos de inoculación de la viruela, dejó la siguiente justificación: "Debería quizá haber comenzado primero con experimentos en animales, pero los sujetos más adecuados, los terneros, eran difíciles de obtener y mantener debido a su alto coste y, por tanto, con el permiso amistoso del profesor Medin, comencé los experimentos con niños procedentes del hospicio". Parecía evidente, por otra parte, que tales prácticas contaban con la complicidad o, al menos, la comprensión de la sociedad. De alguna manera prevalecía la tesis de considerar que estos niños eran *corpora vilia*, como también lo eran los presos, los retrasados mentales, los moribundos..., y su utilización en estos proyectos eran vistos como la parte con la que habían de contribuir a los esfuerzos del conjunto de la sociedad, dado que, se pensaba con complacencia, no podían hacerlo de otra manera.

Esta forma de pensar cambia progresivamente, al menos en las sociedades occidentales, a partir de la Segunda Guerra Mundial (un ejemplo de ello es el código de Nuremberg), pero no es hasta la década de los 70 cuando se producirá un cambio de carácter legal que dará lugar al segundo movimiento pendular, ahora en el sentido inverso: de la tolerancia vergonzosa del abuso del menor como sujeto de investigación se pasa a la restricción casi absoluta de las investigaciones en las que participan personas que no puedan otorgar el consentimiento informado.

Este cambio hacia la sobreprotección de los menores e incapacitados está en diversos episodios que estallan como auténticos escándalos sociales, especialmente en Norteamérica, y que afectan tanto a adultos como a niños. De los que afectan a los niños, sin duda el que más influencia tuvo fue el de los estudios de la hepatitis de Willowbrook, en los que niños discapacitados e institucionalizados fueron infectados deliberadamente con virus de la hepatitis para crear un modelo humano de enfermedad



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

(véase el Anexo IV para más detalles). Esto produjo una retracción muy considerable en la investigación pediátrica cuya consecuencia más notable fue la falta de medicamentos probados en enfermedades infantiles, la “orfandad terapéutica” de Shirkey: La gran mayoría de los medicamentos tenían desaconsejado su uso en menores de 12 años debido a que no habían demostrado su eficacia y seguridad, y no lo habían demostrado porque no se hacían ensayos clínicos con ellos, y no se hacían ensayos clínicos con ellos porque se consideraba que eran grupos vulnerables y no era ético realizarlos. Un bucle perverso: para evitar la injusticia provocada por unos pocos, se cometía una injusticia aún mayor que conducía al desamparo de todos los niños.

Afortunadamente esta situación ha empezado a cambiar a comienzos del siglo ^{xxi} cuando sendas regulaciones, tanto en Estados Unidos de Norteamérica, como en la Unión Europea, han hecho obligatoria la investigación con niños para todas las compañías farmacéuticas que pretendan desarrollar medicamentos con posibles indicaciones pediátricas. Estas regulaciones, y también la mejor comprensión de los aspectos éticos de la investigación por parte de investigadores y promotores, y el mayor control que se ejerce hoy día a través de los Comités de Ética de la Investigación, han hecho posible alcanzar el punto de equilibrio virtuoso al que nos referíamos inicialmente.

El progreso científico, no obstante, es imparable y está abriendo fronteras hasta hace poco impensables. Una de esas fronteras que ha empezado a franquearse es la utilización de la información genética. Hoy día empiezan a ser raros los estudios en los que no se solicita una muestra biológica a los sujetos de investigación para realizar un análisis genético, o bien para incluirla en un biobanco y realizar en el futuro dichos análisis. Estas nuevas avenidas que abre la investigación requieren también una renovada reflexión ética.

El libro que el lector tiene en sus manos trata de hacer esa reflexión. Es el fruto del trabajo de un grupo interdisciplinar al que se le encomendó la misión de abordar distintos aspectos de la investigación clínica pediátrica y de que integraran sus puntos de vista en unas recomendaciones generales. Así, el libro contiene cada una de las ponencias de los diferentes miembros del grupo de trabajo, con los autores correspondientes y, además, las citadas recomendaciones con una autoría coral.

Los diferentes aspectos tratados se han agrupado en tres bloques. En el [primer bloque](#) se abordan aspectos técnicos que tienen que ver con las peculiaridades del niño y sus enfermedades (que hacen necesaria la investigación en ellos), las características de las investigaciones que tienen que realizarse, los aspectos regulatorios y el papel de la industria farmacéutica y de los promotores independientes.

En el [segundo bloque](#) se abordan aspectos más prácticos como los retos y las oportunidades que plantea la incorporación de la farmacogenética y de la farmacogenómica en la investigación, o los obstáculos con los que se enfrentan los investigadores para el desarrollo de sus proyectos y que tienen que ver con la organización de las instituciones sanitarias, pero también con la percepción social de la investigación y la propia formación de los investigadores. Finalmente, a pesar de que cada vez se hace más



investigación pediátrica, es inevitable que se tenga que recurrir a medicamentos “de adultos” para su empleo en niños, lo que hoy día entra dentro de una categoría legal conocida como “uso de medicamentos en situaciones especiales” (que incluye el uso compasivo de medicamentos no autorizados), y que plantea problemas peculiares que requieren nuevas soluciones.

En el [tercer bloque](#) se abordan los aspectos éticos y legales de la investigación pediátrica, incluyendo elementos clave como la evaluación de la relación beneficio-riesgo de la investigación y el grado de vulnerabilidad de los sujetos, las peculiaridades que presenta el consentimiento informado tanto del menor (cuando pueda y/o deba otorgarlo) y de los tutores legales y, finalmente, el papel de los Comités de Ética de la Investigación con la gran responsabilidad de ejercer la supervisión social de todo el proceso de investigación, desde que se presenta un protocolo hasta la finalización del seguimiento del último paciente y, aún más allá, con la evaluación de los resultados obtenidos y su aprovechamiento por parte de la sociedad a través de la publicación.

En definitiva, creemos haber abordado las grandes cuestiones de la investigación clínica pediátrica, especialmente con medicamentos, pero es posible que algún lector eche en falta algún aspecto que se haya quedado en el tintero. Vayan por delante nuestras disculpas. A pesar de estas posibles limitaciones, aspiramos a que sea una obra útil, que contribuya a lograr una investigación clínica pediátrica cada vez más científica y más ética, en definitiva, de más calidad, pero al mismo tiempo también más factible. La investigación clínica es un bien público, y también una necesidad social. Es preciso que la sociedad lo vea también así, porque es una empresa de todos, a la que todos contribuimos desde nuestras respectivas parcelas, ya sea como promotores, investigadores, gestores, reguladores, financiadores, evaluadores... y también, cómo no, como sujetos de investigación, sin duda el papel más generoso. Sirva esta modesta obra como un merecido homenaje a todos los que hacen posible que la investigación clínica pediátrica sea una realidad y ¡ojalá! encuentren en ella estímulos para hacerla cada vez mejor.

[Agradecimientos](#)

Los coordinadores y los demás miembros del grupo de trabajo desean dar las gracias a todos aquellos que, de una manera u otra, han colaborado en el desarrollo de cada uno de los temas tratados, así como en la realización de las recomendaciones. Nuestra gratitud es aún mayor con Mercedes Puente y Jaime del Barrio, del Instituto Roche, y con Mercedes Giménez, de Drug Farma, por la iniciativa de constituir este grupo y por la excelente labor de coordinación en todos los aspectos logísticos, sin la cual este trabajo no hubiera sido posible.

**I.- DE LA ORFANDAD
TERAPÉUTICA A LA
OBLIGACIÓN DEL
DESARROLLO PEDIÁTRICO
DE MEDICAMENTOS**





1. Las peculiaridades del niño y los fármacos: farmacocinética, farmacodinámica y desarrollo

Mónica Saldaña Valderas

INTRODUCCIÓN

Durante décadas, la aproximación clásica –y errada– a la farmacología clínica pediátrica consistió en considerar a los niños como “adultos en miniatura”. Esta concepción y la dificultad de realizar ensayos clínicos en poblaciones pediátricas por diversas razones –“éticas”, económicas y prácticas– llevaron a extrapolar los datos clínicos procedentes de las investigaciones en adultos a la población pediátrica. Sin embargo, el comportamiento de los fármacos en adultos y en niños no es comparable en absoluto.

Desde su nacimiento, los niños están sometidos a complejos procesos de crecimiento y maduración que se inician intraútero y que marcan notables diferencias con los adultos; dado que niños y adultos no son comparables, los datos farmacológicos procedentes de los adultos no pueden ser extrapolados a los niños con una simple regla de proporcionalidad basada en el tamaño corporal, sea por peso o por superficie.

Los medicamentos se comportan de forma diferente en adultos y niños, tanto desde el punto de vista farmacocinético como farmacodinámico, por tres razones fundamentales:

- Los parámetros que determinan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (procesos ADME) son diferentes en los niños debido al crecimiento y a la maduración de los sistemas y aparatos que en ellos intervienen.
- Los efectos de los medicamentos pueden ser distintos tanto en la magnitud como en la naturaleza de la respuesta. Por ejemplo, algunos efectos adversos solo ocurren en niños debido a los procesos de maduración y crecimiento, como es el caso de la coloración de los dientes por tetraciclinas. Otro ejemplo es la diferente respuesta a los opiáceos en el recién nacido, debido a la diferenciación incompleta de los receptores opioides (1).
- Las enfermedades pueden ser diferentes en niños y adultos porque difiere su etiología o epidemiología (enfermedades infecciosas), porque es diferente su histopatología (neoplasias) o porque hay entidades que afectan de forma exclusiva a la población pediátrica (ciertas formas de epilepsia, como los síndromes de Lennox Gstaax y de West).

LA NECESIDAD DE INVESTIGAR CON MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA

Dado que los fármacos no se comportan de idéntica forma en adultos y niños, es imprescindible realizar estudios clínicos específicos en la población pediátrica que permitan caracterizar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los fármacos en los niños, evaluar su eficacia en ciertas circunstancias y describir su perfil de seguridad.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

La caracterización de la farmacocinética y farmacodinámica de un medicamento en Pediatría puede llevarse a cabo mediante estudios de farmacocinética y farmacodinámica de poblaciones.

La farmacocinética de poblaciones consiste en el estudio de la variabilidad de las concentraciones de un medicamento entre individuos que reciben dosis clínicamente relevantes de ese medicamento e identificar los factores fisiopatológicos que pueden afectar a la relación dosis-concentración (2). Inicialmente, la farmacocinética de poblaciones estimó los valores medios de los parámetros farmacocinéticos a partir de datos procedentes de la práctica clínica habitual en un grupo de pacientes o población (3), pero posteriormente las compañías farmacéuticas reconocieron la utilidad de aplicar la farmacocinética de poblaciones a los datos procedentes de los estudios fase III, y actualmente las agencias reguladoras recomiendan la realización de este tipo de estudios (4).

El enfoque de la farmacocinética y la farmacodinámica de poblaciones obvia las dificultades prácticas –y éticas– que supone la extracción de las numerosas muestras seriadas que un estudio farmacocinético convencional requiere, por lo que la farmacocinética de poblaciones resulta de particular interés en Pediatría y ha permitido identificar los regímenes posológicos más adecuados para numerosos medicamentos de uso pediátrico: aminoglucósidos, antirretrovirales, anticonvulsivos o anestésicos, entre otros (5).

PROCESOS DE MADURACIÓN Y CRECIMIENTO

Los procesos de maduración y crecimiento condicionan una serie de diferencias fisiológicas en los niños que afectan a los procesos ADME o a la respuesta a los fármacos.

Función renal

Tanto la filtración glomerular como la secreción tubular están significativamente reducidas en el neonato prematuro y en el recién nacido a término con respecto a los niños más mayores. La maduración de la función renal es un proceso dinámico que se inicia en la etapa fetal y se completa en la infancia temprana (6).

La tasa de filtración glomerular aumenta rápidamente en los primeros 15 días de vida y alcanza la función de un adulto entre los 8 y los 12 meses de edad. La tasa de filtración glomerular del feto es de 0,7 a 2 mL/min, de 2 a 4 mL/min para el recién nacido a término y alcanza los valores del adulto, es decir, 120 mL/min, entre los 4 y los 8 meses de vida.

El desarrollo de la función tubular es más lento que el de la filtración glomerular, de manera que, en el momento del nacimiento, la tasa de secreción tubular renal y el flujo sanguíneo renal presentan unos valores de entre el 20% y el 30% de los del adulto (7).

La inmadurez de la función renal en el recién nacido afecta de manera importante al aclaramiento de los fármacos de eliminación renal, ya que la función renal reducida



disminuye el aclaramiento y, por consiguiente, los fármacos se acumulan. Por ello, la administración de fármacos que se eliminan por el riñón requiere ajustar la dosis.

Función hepática

Al igual que sucede con la función renal, la función hepática está sustancialmente reducida durante el periodo neonatal y no alcanza su madurez hasta los 2 años de edad (8).

El contenido total de citocromo P450 en el hígado fetal es del 30 al 60% del que es propio del adulto, que se alcanza en torno a los 10 años de edad (9). La expresión de las isoformas del citocromo P450 es muy variable durante los primeros meses de vida y depende de la edad. La isoforma CYP3A7 es la que predomina en el hígado fetal (10), se incrementa poco después del nacimiento y luego desciende a los valores indetectables de los adultos. Horas después del nacimiento, se puede detectar la isoforma CYP2E1 y, poco después, la isoforma CYP2D6. Las isoformas CYP3A4 y CYP2C aparecen en la primera semana de vida y la isoforma CYP1A2, que es la última en aparecer, a los 3 meses de vida (11).

Aún no se ha determinado de manera definitiva cuál es la ontogenia de las enzimas que participan en los procesos metabólicos de la fase II. Con respecto a la glucuronidación, la actividad UDP glucuronosiltransferasa es prácticamente indetectable en el hígado fetal y su actividad se incrementa inmediatamente tras el nacimiento (11). Así, por ejemplo, la actividad UGT2B7, en términos de glucurónido de morfina, puede detectarse en fetos pretérmino de 24 semanas (12). La formación de glucuronocompuestos alcanza los valores del adulto entre el tercer y cuarto años de vida (13).

El metabolismo hepático de la bilirrubina aún no está desarrollado en el recién nacido (14). La bilirrubina se une de forma reversible a la albúmina, y la afinidad de la bilirrubina por la albúmina es independiente de la edad gestacional y menor en el recién nacido que en el adulto. Ciertos medicamentos, como las sulfonamidas, pueden desplazar a la bilirrubina de su unión con la albúmina; la bilirrubina libre puede cruzar la barrera hematoencefálica inmadura e impregnar los núcleos de la base, produciendo el cuadro clínico conocido con el término alemán de *kernicterus*. No obstante, al parecer, la glicoproteína P también podría desempeñar un papel importante en el transporte de la bilirrubina a través de la barrera hematoencefálica (15).

Función del tracto gastrointestinal

En general, la absorción de los fármacos en la edad infantil suele ser más lenta en los recién nacidos y niños pequeños que en los niños mayores o en los adultos, por lo que la $t_{\text{máx}}$ suele ser mayor en niños y la $C_{\text{máx}}$ se alcanza más tarde. Ejemplos de fármacos con una absorción enteral menor o retardada son el fenobarbital, las sulfonamidas y la digoxina (16). Los principales factores que determinan la absorción de los medicamentos son la velocidad del vaciado gástrico y la motilidad intestinal. Durante la primera semana de vida la velocidad del vaciado gástrico es elevada. La actividad motora intestinal madura a lo largo de la infancia temprana.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Los cambios en el pH intestinal también pueden modificar el grado de absorción, al afectar al grado de ionización del fármaco. En el momento del nacimiento el pH gástrico oscila entre 6 y 8, y posteriormente desciende (17). Así, en el periodo neonatal, el pH intragástrico es relativamente elevado, por lo que la biodisponibilidad de medicamentos que se comportan como ácidos fuertes administrados por vía enteral es más elevada en los recién nacidos que en los niños mayores; a la inversa, los ácidos débiles requerirán dosis más elevadas debido a su menor absorción.

Función del páncreas exocrino

La maduración de la función exocrina pancreática también puede afectar a la absorción entérica de los medicamentos. La síntesis y el transporte de ácidos biliares son menores en el neonato que en el adulto. En el momento del nacimiento, la actividad pancreática es baja y la actividad enzimática es inferior en el prematuro que en el recién nacido a término. La actividad lipasa aparece entre las semanas 34 y 36 de gestación y se incrementa 20 veces en los primeros 9 meses de vida. La actividad amilasa se inicia en el feto de forma muy temprana, en torno a la semana 23 de gestación; sin embargo, se mantiene muy baja tras el nacimiento, de manera que representa solo el 10% de la del adulto (18).

Función inmunológica

El sistema inmunitario fetal es muy inmaduro, probablemente con el propósito biológico protector de impedir el rechazo materno (19). En el periodo neonatal los linfocitos B son inmaduros y portan en su superficie IgM (respuesta inmunitaria primaria) e IgD (respuesta inmunitaria secundaria). Una vez hayan contactado con el antígeno, madurarán definitivamente y portarán únicamente una clase de Ig de superficie con especificidad antigénica. La inmunidad mediada por anticuerpos en el recién nacido y en el lactante se basa fundamentalmente en la IgM frente a la IgG, que es la predominante en el niño. Estos aspectos son cruciales en la inmunidad frente a las infecciones y en la vacunación (20). Otro factor característico es la lactancia materna, que incrementa la respuesta a las vacunas orales y parenterales (21).

Crecimiento y maduración ósea

El crecimiento es un proceso muy complejo determinado por un mecanismo poligénico en el que también intervienen hormonas, factores de crecimiento, factores neuroendocrinos y factores exógenos. El periodo de crecimiento abarca hasta los 20 años de edad y se inicia en el periodo fetal, fase en la que el crecimiento es más intenso que en ninguna otra etapa de la vida. El crecimiento no se produce de forma constante, sino de manera dinámica e intermitente.

Una vez que se produce el cierre de las epífisis de los huesos largos (16 años en la mujer y 18 años en los varones), tiene lugar un alargamiento residual de 1-2 cm que se puede prolongar hasta los 25 años. En este momento culmina el crecimiento (22).

Un ejemplo característico de fármacos que interfieren en el crecimiento son los corticosteroides, cuya administración se relaciona con retraso del crecimiento, reducción de la secreción de hormona del crecimiento y pérdida de sensibilidad de los tejidos a la misma (23).



LA HETEROGENEIDAD DE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

A las diferencias mencionadas anteriormente se añade una peculiaridad característica y exclusiva de la población pediátrica. Debido a los procesos de maduración y crecimiento que tienen lugar en los niños, la población pediátrica resulta sumamente heterogénea, pues se consideran pacientes pediátricos tanto el prematuro extremo como el adolescente, con las obvias diferencias que existen entre ambos.

Esta heterogeneidad ha obligado a establecer una clasificación de la población pediátrica según la edad, que incluye categorías o rangos de edad que presentan características diferenciales desde el punto de vista farmacológico.

Existen numerosas clasificaciones de la población pediátrica según la edad. La Conferencia Internacional de Armonización (ICH por su sigla en inglés) adoptó en el año 2001 la "Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population" (24). Esta guía se elaboró y adoptó para animar a las compañías farmacéuticas a investigar en la población pediátrica y para facilitar el desarrollo de medicamentos en esta población. La guía proporciona una serie de recomendaciones sobre puntos clave en el desarrollo de un fármaco, tales como la seguridad, la eficacia y los aspectos éticos de la investigación en esta población particularmente vulnerable.

Esta guía es la actualmente aceptada en la UE tanto desde el punto de vista clínico como regulador. Los rangos de edad establecidos por esta clasificación son los que se recogen en la Tabla I.1.1.

Tabla I.1.1. Clasificación por edades de los pacientes pediátricos (ICH) (24)

- Recién nacidos prematuros (<37 semanas de gestación)
- Recién nacidos a término (<27 días)
- Lactantes (28 días-23 meses)¹
- Niños (2 años-11 años)^{1,2}
 - 2 años-5 años
 - 6 años-11 años
- Adolescentes (12 a 17 años)¹

¹Ambos extremos están incluidos en el rango de edad considerado.

²A efectos de participación en ensayos clínicos, la categoría "Niños" se suele dividir en dos subcategorías.

Aunque el objetivo de esta Guía es proporcionar una serie de recomendaciones para el desarrollo clínico de medicamentos dirigidos a la población pediátrica, sus consideraciones son también relevantes desde el punto de vista clínico y farmacológico. En ella se caracterizan adecuadamente las características fisiológicas o patológicas de cada etapa del desarrollo del niño.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Recién nacidos pretérmino

Esta es una categoría muy compleja, debido a su gran heterogeneidad. En esta categoría se incluye, por ejemplo, tanto a un pretérmino de 24 semanas (extremo) de muy bajo peso como a un pretérmino de 36 semanas. Por ello es preciso considerar los siguientes factores: la edad gestacional y el tiempo desde el nacimiento, las funciones hepática y renal, las concentraciones de proteínas, en especial bilirrubina, así como de albúmina y de α 1-gluco proteína, por su capacidad de unión a los medicamentos, el paso de la barrera hematoencefálica, ciertas patologías y condiciones únicas del recién nacido como el síndrome del distrés del recién nacido o la persistencia del *ductus* arterial, la enterocolitis necrotizante, la hemorragia intraventricular o la retinopatía del prematuro.

Recién nacidos a término (0 a 27 días)

Los volúmenes de distribución de los medicamentos pueden ser diferentes de los de niños mayores debido al diferente contenido de grasa y agua y a la relación de la superficie corporal y el peso.

En este grupo de edad la absorción oral de los fármacos podría ser menos predecible que en los pacientes pediátricos mayores y las funciones hepática y renal son inmaduras y cambiantes, por lo que es preciso ajustar las dosis de los medicamentos; no obstante, los recién nacidos pueden verse menos afectados por ciertos efectos adversos, como por ejemplo la nefrotoxicidad por aminoglicósidos.

Lactantes (28 días a 23 meses)

Durante esta etapa se produce una maduración rápida del sistema nervioso central (SNC) y del sistema inmunitario y se produce un incremento considerable del crecimiento.

La absorción a partir de la administración oral es más predecible y las funciones hepática y renal han madurado, de forma que entre el año y los 2 años de vida el aclaramiento de muchos medicamentos puede ser superior al de los adultos.

Niños (2 a 11 años)

En este grupo se diferencian dos subcategorías: preescolares, de 2 a 5 años; y escolares, de 6 a 11 años.

En general, entre los 2 y los 11 años de edad las funciones hepática y renal son maduras, e incluso el aclaramiento puede ser superior al de los adultos.

La llegada de la pubertad, que a veces se presenta al final de esta etapa, particularmente en las niñas, puede afectar al metabolismo de algunos fármacos, como la teofilina.

Adolescentes (12 a 16-18 años)

Este es un periodo crítico en la maduración sexual; ciertos medicamentos podrían interferir con la acción de las hormonas y alterar el desarrollo puberal normal.



Por otra parte, los medicamentos o la propia enfermedad pueden acelerar o retardar la aparición de la pubertad y afectar al crecimiento y la talla.

Algunas enfermedades están influenciadas por los cambios hormonales que se producen durante la pubertad como, por ejemplo, el incremento de la resistencia a la insulina en la diabetes *mellitus* o la recidiva de las crisis epilépticas coincidiendo con la menarquía.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA NEONATAL

El hecho de que algunos efectos adversos “clásicos” de los fármacos, tales como el *kernicterus* por sulfonamidas o el “síndrome gris” por cloranfenicol, fueran descritos en los neonatos ha condicionado una práctica clínica muy conservadora (25) ante la ausencia de estudios clínicos que caracterizaran la farmacocinética, la farmacodinámica y la seguridad de los medicamentos empleados en los neonatos.

El campo de la farmacología clínica neonatal ha suscitado un creciente interés en los últimos años (26, 27) y los neonatólogos están asistiendo a la autorización por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de medicamentos para enfermedades graves en la población neonatal gracias a la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados en esta población.

La utilización de medicamentos en los neonatos debe tener en cuenta que los órganos, funciones y aparatos pueden llegar a ser extremadamente inmaduros. Así, ya se han comentado las características de las funciones hepática, renal y del páncreas exocrino y la inmadurez del tracto digestivo, determinantes en los procesos de ADME de los medicamentos.

A estos factores deben añadirse las características fisiológicas del recién nacido o del prematuro, que pueden también afectar a los procesos ADME, como son la distribución de agua y de grasa, la unión a proteínas y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, determinantes de la distribución de los fármacos.

La proporción de agua es mayor en el prematuro (85%) y en el recién nacido a término (75%) que en el adulto (65%), por lo que los fármacos hidrosolubles con escasa unión a proteínas, como las sulfamidas, penicilinas o aminoglucósidos, tendrán un volumen de distribución mayor en el prematuro.

La proporción de grasa es menor en el prematuro (3%) o en el recién nacido a término (12%) que en el niño de un año (30%) o en el adulto (18%), por lo que los fármacos liposolubles tendrán un menor volumen de distribución.

La fracción libre de los fármacos en el neonato es mayor que en el adulto debido a la menor concentración de albúmina y de alfa 1 glucoproteína y a la menor afinidad de ciertos fármacos.



La permeabilidad de la barrera hematoencefálica es mayor en el neonato, por lo que se potenciará el efecto de los medicamentos que ejercen su efecto en el SNC, como los opiáceos, los ansiolíticos, los anestésicos generales o los barbitúricos (28).

A todo ello hay que añadir los factores patológicos que pueda presentar el neonato, como la alteración de la función pulmonar, la presencia de edemas, que reduce las concentraciones de los medicamentos, o la deshidratación, que las aumenta, o la presencia de uremia, síndrome nefrótico, insuficiencia hepática o malnutrición, que puede condicionar una reducción considerable de la unión de los fármacos a las proteínas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA EN EL NIÑO EN ESTADO CRÍTICO

El tratamiento farmacológico del paciente pediátrico en estado crítico supone un reto para el intensivista pediátrico, ya que a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos debidos a la edad se unen las alteraciones fisiopatológicas de múltiples órganos y sistemas. De hecho, la mayoría de los niños que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos presentan afectación multiorgánica. A estas circunstancias se une el hecho de que con gran frecuencia es necesario emplear numerosos fármacos, por lo que la probabilidad de que aparezcan interacciones medicamentosas se incrementa considerablemente (29) y, con ello, el riesgo de reacciones adversas a medicamentos.

En el paciente pediátrico en estado crítico se dan una serie de circunstancias que pueden afectar a la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos, como son la disfunción renal, la disfunción hepática y la disfunción cardíaca.

CONCLUSIONES

- El comportamiento de los fármacos en adultos y niños no es comparable, ya que los niños están sometidos a procesos continuos de crecimiento y maduración.
- La población pediátrica es muy heterogénea, por lo que es preciso establecer categorías de edad.
- Es imprescindible evaluar mediante ensayos clínicos controlados en las diferentes categorías de edad pediátrica las características farmacocinéticas, farmacodinámicas, el perfil de seguridad de los medicamentos y, en determinadas circunstancias, su eficacia, para garantizar su uso seguro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Latasch L, Freye E. Pain and opioids in preterm and newborns. *Anaesthesist* 2002 Apr; 51 (4): 272-84.
2. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe V. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977; 5: 445-479.
3. Calvo Malvar M, Benítez Estévez AJ. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. Revisión de métodos. *Química Clínica* 2004; 23 (6): 417-422.



4. Bonate PL. Recommended Reading in Population Pharmacokinetic Pharmacodynamics. The AAPS Journal 2005; 7 (2): Article 37.
5. Thomson. Population Pharmacokinetics and pharmacodynamics. En: Jacqz-Aigrain E, Choonara I (ed). Paediatric Clinical Pharmacology. Taylor and Francis Group, 2006.
6. Zuppa AF, Barret JS. Farmacocinética y farmacodinámica en el niño en estado crítico. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 735-755.
7. Yokoi T. Essentials for starting a pediatric clinical study (1): Pharmacokinetics in children. *J Toxicol Sci* 2009; 34 (II): SP307-SP312.
8. Beath SV. Hepatic function and physiology in the newborn. *Semin Neonatol* 2003 Oct; 8 (5): 337-46.
9. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Wakamiya N, Ueng YF, Guengerich FP, Inui Y. Characterization of microsomal cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of xenobiotic chemicals in human fetal liver and adult lungs. *Drug Metab Dispos* 1996 May; 24: 515-522.
10. Lacroix D, Sonnier M. Expression of CYP3A in the human liver. Evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 1997; 247: 625-634.
11. Blake MJ, Castro L, Leedor JS, Kearns GL. Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2005; 10: 123-138.
12. Scott CS, Riggs KW, Ling EW, Fitzgerald CE, Hill ML, Grunau RV, Solimano A, Craig KD. Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J Pediatr* 1999; 135: 423-9.
13. Koren G. Special aspects of perinatal and pediatric pharmacology. En: Katzung H, Master, Trevor (ed). *Basic and clinical pharmacology*. New York: McGraw Hill 2009: 1025-36.
14. Variaciones individuales e interacciones farmacológicas. En: Rang y Dale (ed). *Farmacología*. Barcelona: Elsevier Churchill Livingstone 2008: 739-750.
15. Hansen TW. Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications. *Clin Perinatol* 2002; 29 (4): 765-778.
16. Heimann, G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 43-50.
17. Van der Anker JN. Problems with medicines in the newborn infant. En: Jacqz-Aigrain E, Choonara I (ed). *Paediatric Clinical Pharmacology* Laussane: Taylor & Francis Group and Fontis Media, 2006.
18. Blummer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. En: Yaffe SJ, Aranda JV (ed). *Neonatal and pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins 2005: 146-157.
19. Clapp DW. Developmental Regulation of the Immune System. *Semin Perinatol* 2006; 30: 69-72.
20. Cruz-Hernández M, Botet-Mussons F. Características del recién nacido normal. En: Cruz-Hernández M (ed). *Tratado de Pediatría*. 9.ª edición. Madrid: Ergón 2006: 49-57.
21. Molina Font JA, Valenzuela A. Lactancia natural. En: Cruz-Hernández M (ed). *Tratado de Pediatría*. 9.ª edición. Madrid: Ergón 2006: 647-659.
22. Tojo R, Leis R. Crecimiento normal. En: Cruz-Hernández M (ed). *Tratado de Pediatría*. 9.ª edición. Madrid: Ergón 2006: 845-855.
23. Dukes MNG. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V 1992.
24. ICH Topic E 11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Step 5. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99).



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

25. Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. En: Jaffe SJ, Aranda JV (ed). Neonatal and pediatric Pharmacology. Therapeutic principles in practice. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
26. Van den Ander JN. Perinatal pharmacology. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2005; 10: 113-114.
27. Dotta A, Braguglia A, Salvatori G. Pharmacological research in neonatology. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2011; 24 (S1): 44-46.
28. Armijo JA, Benítez J. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a fármacos. En: Flórez J (ed). Farmacología humana. 4.^a edición. Barcelona: Masson 2004: 115-139.
29. Lieh Lai M, Sarnaik AP. Therapeutics applications in pediatric intensive care. En: Yaffe SJ, Aranda JV (ed). Neonatal and pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice. 3rd edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins 2005: 261-277.



2. Necesidad de la investigación pediátrica con medicamentos. Perspectiva de una agencia reguladora

María Jesús Fernández Cortizo

INTRODUCCIÓN

Todos los medicamentos, de forma previa a su comercialización, deben someterse a un procedimiento de evaluación por parte de las autoridades sanitarias con el objetivo de obtener una autorización de comercialización. Los criterios en los que se fundamenta esta autorización de comercialización son la calidad, la seguridad y la eficacia y se aplican tanto a los medicamentos destinados a la población pediátrica (desde el nacimiento hasta los 17 años de edad [1] [Tabla I.1.1.]) como a los adultos. A pesar de ello, una buena parte de los medicamentos que se administran a los niños (el porcentaje de uso varía dependiendo del ámbito que se considere, hospitalario frente a extrahospitalario, unidades de cuidados intensivos neonatales, etc.) no han sido específicamente estudiados en ellos y se utilizan, por tanto, en condiciones de uso distintas de las autorizadas (es decir, de las que figuran en su ficha técnica en cuanto a indicaciones, posología, etc.). Este uso se ha asociado con problemas de seguridad y/o de eficacia debidos en buena parte al ajuste lineal de la dosis del adulto al niño (2, 3). Por otro lado, este uso habitual en práctica clínica hace que el uso fuera de indicación no sea percibido como tal, condicionando el diseño de ensayos clínicos en la población pediátrica (por ejemplo, con relación al uso de placebo).

En ocasiones, los límites de edad que diferencian los distintos grupos de la población pediátrica no dejan de ser arbitrarios y en determinados casos será necesario tener en cuenta otro tipo de categorizaciones basadas en consideraciones evolutivas o en el grado de maduración sexual como son los estadios de Tanner (4). Durante el periodo perinatal existe una terminología específica (5) como, por ejemplo, la edad corregida que se utiliza en el caso de niños prematuros hasta que cumplen los 3 años de edad. Este concepto se refiere a que un niño prematuro de 24 meses de vida no se puede considerar equiparable en términos de desarrollo a un niño nacido a término con la misma edad cronológica.

En este capítulo se tratarán de identificar algunos de los problemas específicos que plantea la investigación realizada en la población pediátrica desde una perspectiva reguladora y qué estrategias se utilizan para tratar de soslayar dichos obstáculos. Previamente es necesario describir de forma breve el marco regulador de los medicamentos pediátricos en la Unión Europea.

EL REGLAMENTO PEDIÁTRICO

Como consecuencia de la situación descrita en el apartado anterior, se inició en el ámbito comunitario una discusión que culminó con la entrada en vigor el 26 de julio de 2007 de la reglamentación pediátrica europea (Reglamento [CE] n.º 1901/2006 [6]). El objetivo establecido en el mismo es facilitar la disponibilidad de medicamentos



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

adecuados para la población pediátrica, promoviendo una investigación que sea de calidad, así como mejorar la información sobre los mismos, sin someter a los niños a ensayos innecesarios y sin que ello represente un retraso en la autorización de los medicamentos destinados a la población adulta. El Reglamento (CE) n.º 1902/2006 (7) modifica al anterior en aspectos relacionados con los motivos de concesión de los aplazamientos, así como en lo que a las sanciones económicas por infracción del Reglamento (CE) n.º 1901/2006 se refiere.

Para la consecución de estos objetivos se establece un sistema de obligaciones, incentivos y recompensas junto con una serie de medidas entre las que destacan:

- La obligatoriedad de presentar un Plan de Investigación Pediátrica (PIP) para ciertos medicamentos.
- La creación del Comité Pediátrico (PDCO o *Paediatric Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
- La implementación de un procedimiento europeo de revisión de estudios pediátricos de medicamentos autorizados ("Paediatric Worksharing") con el fin de mejorar la información pediátrica de su ficha técnica.
- La elaboración (por parte del PDCO) de una lista de medicamentos que han perdido los derechos de propiedad intelectual ("off-patent") y sobre los que se considera prioritario llevar a cabo investigación en la población pediátrica.

Plan de Investigación Pediátrica

El PIP es el programa de investigación y desarrollo destinado a garantizar que se generen los datos necesarios para determinar las condiciones en las que un medicamento puede ser autorizado para su administración a la población pediátrica. Incluye las medidas necesarias (desarrollo galénico, preclínico y clínico) y los plazos acordados con el PDCO para obtener una indicación pediátrica con una formulación que se adapte a las necesidades de todos los subgrupos de la población pediátrica afectados por la enfermedad.

Dado que no todos los medicamentos han de ser necesariamente desarrollados en esta población (o en todos los subgrupos de edad pediátrica) la legislación pediátrica prevé la concesión de una dispensa ("waiver") únicamente en determinadas situaciones (artículo 11 del Reglamento [CE] n.º 1901/2006). Asimismo, prevé que pueda concederse un aplazamiento ("deferral") para el inicio y/o la finalización de los estudios pediátricos (artículo 20 del Reglamento [CE] n.º 1901/2006) con relación a la disponibilidad y solidez de datos previos en adultos cuando esté justificado.

La obligatoriedad de presentar el PIP afecta a todos los medicamentos de uso humano no autorizados en la comunidad (artículo 7, Reglamento [CE] n.º 1901/2006), así como a aquellos ya autorizados protegidos por un certificado complementario de protección en virtud del Reglamento (CEE) n.º 1768/92 (8), o por una patente que permita obtener un certificado complementario de protección, siempre que se trate de solicitudes de autorización de nuevas indicaciones, incluidas las pediátricas, nuevas formas farmacéuticas y nuevas vías de administración (artículo 8 del Reglamento [CE] n.º 1901/2006).



Para los medicamentos autorizados que ya no estén protegidos por los derechos de propiedad intelectual (artículo 30 del Reglamento [CE] n.º 1901/2006), la legislación establece un nuevo tipo de autorización de comercialización: la autorización de comercialización para uso pediátrico (PUMA o *Paediatric Use Marketing Authorisation*), que es opcional pero que igualmente precisa un PIP. De esta forma se trata de incentivar el desarrollo de medicamentos bien conocidos y utilizados en los niños pero para los que no se dispone de formulación y/o posología adecuadas.

Dado que las fuerzas del mercado no parecen ser suficientes por sí solas para estimular el desarrollo de medicamentos pediátricos, el Reglamento incorpora una serie de incentivos y recompensas para las compañías que completan las medidas incluidas en el PIP acordado con el PDCO, independientemente de que ello acabe o no conduciendo a la obtención de una indicación pediátrica, siempre y cuando se cumplan una serie de condiciones, entre ellas que la información generada se incluya en la ficha técnica del medicamento. La incorporación de los resultados “negativos” de ensayos clínicos realizados en población pediátrica constituye una novedad en el sentido de que no es norma general que la ficha técnica incluya información relacionada con indicaciones no autorizadas. En el caso de los niños se hace una excepción precisamente por la necesidad de evitar que se lleven a cabo ensayos innecesarios en ellos, y para proporcionar información a los profesionales sanitarios sobre los medicamentos cuya eficacia y/o seguridad no han podido ser demostradas en indicaciones concretas.

DESARROLLO DE MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

La guía E-11 de la Conferencia Internacional de Armonización (del inglés, International Conference of Harmonization, ICH), “Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population” (CPMP/ICH/2711/99) (1), es el marco general de referencia para el desarrollo de medicamentos en la población pediátrica. Existen, además, una serie de guías específicas que indican los aspectos particulares del desarrollo de un medicamento destinado a la población pediátrica (Tabla I.2.1.) desde el punto de vista de la calidad (desarrollo galénico), preclínico (estudios en animales fundamentalmente) y clínico (estudios en humanos).

Desarrollo galénico

El objetivo final del desarrollo galénico es conseguir la forma farmacéutica que mejor se adapte al grupo de edad al que va destinado el medicamento, de modo que se garantice (junto con el dispositivo de administración, si fuese necesario) que la dosificación se puede ejecutar de forma segura, precisa, sencilla y conveniente en términos de aceptabilidad para los pacientes y/o padres y cuidadores. Como consecuencia, si un medicamento va destinado a más de un grupo de edad, será necesario contar con varias formas farmacéuticas (por ejemplo, comprimidos y solución oral) y varias dosis que cubran de forma adecuada el rango de edad considerado, lo que representa, sin duda, una dificultad añadida con respecto al desarrollo en adultos.

La falta de medicamentos específicos para la población infantil hace que con frecuencia (más acusada a medida que se desciende en el rango de edad) la forma farma-



Tabla I.2.1. Guías regulatoras relevantes para el desarrollo de medicamentos pediátricos

Calidad (desarrollo galénico)

- Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population (EMA/CHMP/PEG/194810/2005)
- Draft Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use (EMA/CHMP/QWP/180157/2011)

Preclínica (estudios animales)

- Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals on human pharmaceuticals for paediatric indications (EMA/CHMP/SWP/169215/2005)

Clínica (estudios en humanos)

- ICH Topic E 11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (CPMP/ICH/2711/99)
- Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population (EMA/CHMP/EWP/147013/2004 Corrigendum)
- Guideline on conduct of pharmacovigilance for Medicines used by the paediatric population (EMA/CHMP/PhVWP/235910/2005- rev.1)
- Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products conducted with the Paediatric Population (Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use)

Disponibile en: <http://www.ema.europa.eu>.

céutica disponible para los adultos deba ser manipulada para adaptarla a las necesidades de la población pediátrica. Este proceder plantea, entre otros, los siguientes problemas:

- **La administración de excipientes de seguridad no contrastada en la población infantil y/o su administración en cantidad excesiva.** Este es el caso, por ejemplo, del uso repetido de alcohol bencílico como conservante en viales para administración intravenosa que causó la muerte de 10 niños prematuros debido a su limitada capacidad metabólica (9). En la actualidad se tiende a recomendar que, en la medida de lo posible, se evite el uso de conservantes y colorantes en los medicamentos pediátricos. Otros excipientes habituales son los saborizantes y, en particular, los edulcorantes. Para las formulaciones que se administran por vía oral, sobre todo las líquidas, se debe valorar la palatabilidad, preferiblemente en los niños (10).
- **Errores de medicación.** El uso de medicamentos no autorizados se asocia en mayor medida a errores de medicación, sobre todo en niños y neonatos. Estos errores de medicación son responsables de la aparición de reacciones adversas en mayor medida que las que se observan cuando se utilizan medicamentos autorizados.



Como ejemplo cabe citar los errores en la dilución de soluciones para perfusión de medicamentos destinados únicamente a los adultos (11).

Desarrollo preclínico

En lo que a medicamentos pediátricos se refiere el desarrollo preclínico se concreta en si es necesario llevar a cabo estudios en animales jóvenes (12). Estos estudios valoran aspectos específicos relacionados con la toxicidad potencial del medicamento sobre los procesos de maduración de los diversos órganos y sistemas así como sobre el crecimiento. Aspectos a considerar en el diseño de estos estudios es la edad de los animales al inicio del estudio y la duración de la dosificación, su raza y las variables que se van a estudiar. Por lo general suelen incluir una evaluación del crecimiento y de la maduración sexual (13).

La decisión sobre si es necesario realizar estos estudios depende de los datos previos de seguridad en pacientes adultos, del conocimiento derivado de otros fármacos pertenecientes a la misma clase, del rango de edad pediátrico que se estudiará en los ensayos clínicos y de la duración del tratamiento (14). Con relativa frecuencia, los fármacos con mecanismos de acción novedosos o la inclusión de pacientes pediátricos en el rango de edad más bajo suelen conllevar un estudio en animales jóvenes debido a que lo observado en adultos (tanto clínico como preclínico) no suele predecir de forma adecuada lo que pueda ocurrir en los niños.

Desarrollo clínico

Son consideraciones de tipo ético (fundamentalmente) pero también la limitada disponibilidad de pacientes pediátricos las que obligan a hacer un uso óptimo de los recursos en la población pediátrica, ya que los niños no deben ser sometidos a ensayos innecesarios o que den lugar a resultados no concluyentes por una inadecuada selección de la dosis o por un diseño inadecuado en términos de tiempo de seguimiento, de las variables utilizadas, etc. Con mucha frecuencia, el desarrollo en adultos precede al desarrollo en niños y la información generada en los primeros debe aprovecharse al máximo para planificar y realizar la investigación pediátrica.

La planificación del desarrollo clínico de medicamentos pediátricos debe necesariamente incluir una reflexión sobre en qué momento se pueden iniciar los estudios clínicos en la población pediátrica y qué tipo de estudios (farmacocinética, farmacodinámica, eficacia o seguridad) son necesarios con el objetivo de investigar la indicación pediátrica de interés. La guía ICH E-11 (1) proporciona orientación en este sentido.

Así, por ejemplo, en el caso de enfermedades graves y para las que no existe un tratamiento adecuado se acepta que el desarrollo clínico se inicie de forma temprana en la población pediátrica. Con respecto al tipo de estudios necesarios, si la enfermedad afecta tanto a adultos como a niños y si su evolución y respuesta al tratamiento son similares en ambos grupos, es razonable asumir que la eficacia observada en los estudios realizados en adultos (si fuese el caso) se puede extrapolar a la población pediátrica. En este caso bastaría con un desarrollo basado en un estudio de farmacocinética destinado a identificar la dosis que en los diferentes grupos de edad



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

pediátrica proporciona una exposición sistémica similar a la observada en adultos y que demostró ser eficaz, y un estudio de seguridad posterior en el que tanto la seguridad como la eficacia se analizan de forma puramente descriptiva, evitando de este modo la realización de estudios con una potencia estadística que permita detectar diferencias entre grupos de tratamiento que, necesariamente, requerirían la inclusión de un número elevado de pacientes. Se limita así el número de pacientes pediátricos expuestos a una situación experimental. Por el contrario, en el caso de enfermedades exclusivas de la infancia (por ejemplo, la enterocolitis necrotizante que se da únicamente en el periodo neonatal) toda la evidencia se debería generar en los niños afectados por la enfermedad y el margen de extrapolación sería escaso.

El árbol de decisión pediátrico establecido por la Food and Drug Administration (FDA) (15) (Figura I.2.1) identifica distintas situaciones en las que la extrapolación desde la población adulta a la pediátrica (o entre diferentes grupos de edad pediátrica) requiere que se genere en esta última un determinado tipo de evidencia.

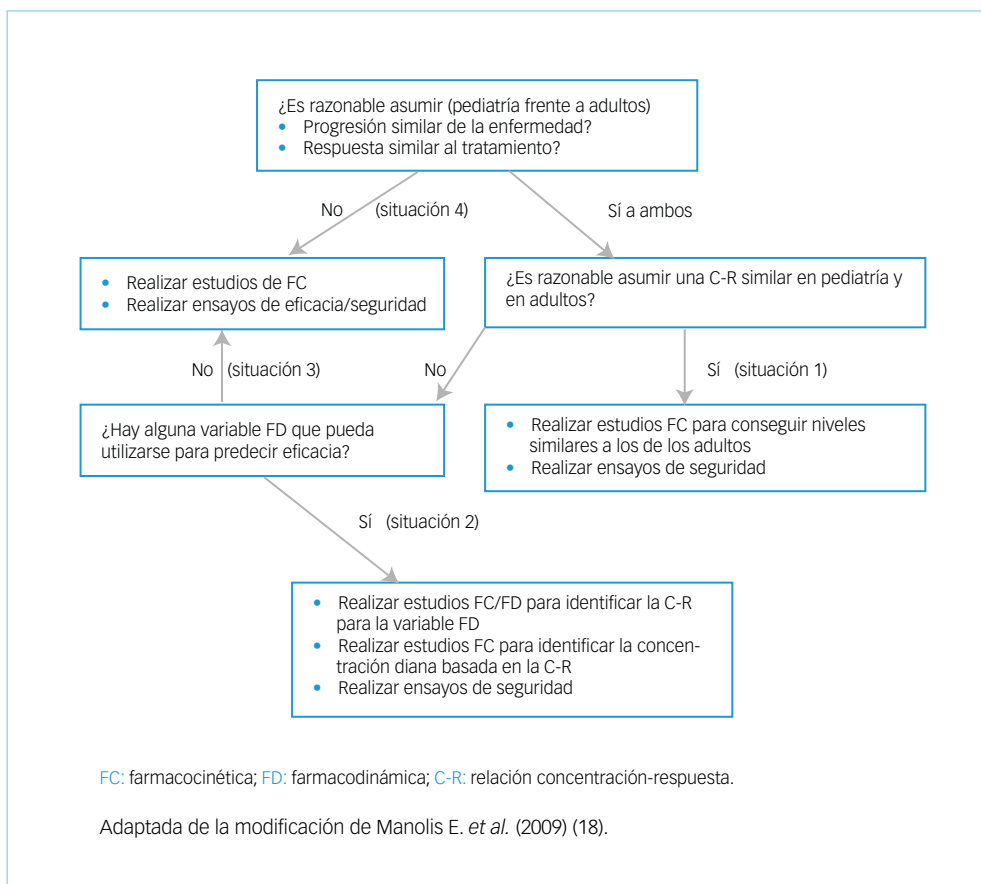


Figura I.2.1. Árbol de decisión pediátrico (FDA).



La aproximación arriba descrita de un estudio de farmacocinética más un estudio de seguridad (correspondiente a la situación 1, Figura I.2.1) es aparentemente sencilla pero plantea una serie de interrogantes, relacionados precisamente con cuándo es posible considerar que la evolución y la respuesta al tratamiento de la enfermedad y la relación farmacocinética-farmacodinámica (relación FC-FD) no difieren entre adultos y niños.

Búsqueda de la dosis pediátrica

De la Figura I.2.1 se desprende que, en el marco de la extrapolación de la eficacia desde los adultos a los niños, es necesario llevar a cabo en estos últimos estudios de farmacocinética y/o que investiguen la relación FC-FD. Son este tipo de estudios los que permitirán formular recomendaciones de dosis para el grupo o grupos de edad afectados por la enfermedad. La participación de niños en estudios clásicos de búsqueda de dosis o de farmacocinética convencional se ve limitada no solo por los dilemas éticos que plantea su participación en ensayos sin potencial beneficio terapéutico, sino también por el muestreo farmacocinético intensivo al que se les puede someter y el volumen de sangre extraído con cada muestra (16).

De ahí que se haga necesario el uso de métodos alternativos y novedosos que van desde el empleo de técnicas analíticas muy sensibles, hasta la extracción de volúmenes de sangre inferiores a 1 mL y métodos de análisis de datos que permitan el manejo de muestras biológicas que se toman no con un esquema predefinido (como es el caso de los estudios de farmacocinética convencionales), sino integradas en la rutina del cuidado clínico del niño (muestreo no intensivo o “sparse sampling”).

Es en esta situación en la que las técnicas de modelado y simulación (M&S) adquieren mayor relevancia. Estas técnicas se pueden utilizar a lo largo del desarrollo con distintos fines que abarcan desde el simple análisis de datos hasta la optimización del diseño de estudios (17).

El modelado se refiere al uso de lenguaje matemático para describir y cuantificar un sistema. La modelización matemática de los datos experimentales es un método que permite explorar los mecanismos involucrados en el proceso sometido a investigación. Un primer paso consiste en la representación gráfica de los datos experimentales seguida del desarrollo de un modelo teórico que los explique y que los describa a través de un número limitado de parámetros (18).

En el manejo de datos farmacocinéticos, el modelo clásico compartimental, por ejemplo, considera que el organismo está formado por una serie de compartimientos bien definidos. El número de estos viene definido por los datos empíricos, mientras que su estructura depende, además, de la vía de administración. El análisis farmacocinético poblacional permite estimar los parámetros farmacocinéticos medios de la población e individuales, así como la variabilidad intra- e interindividual e interocasión. Un elemento fundamental de este tipo de análisis es el análisis de covariables como la edad, el peso corporal, el sexo, los factores farmacogenéticos, etc., que permiten integrar en el modelo aspectos específicos del paciente que se asocian con diferencias sistemá-



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

ticas entre sujetos. Este tipo de análisis se utiliza para predecir los parámetros típicos del modelo en un sujeto con una combinación particular de estas covariables (19). Otros modelos que han ganado terreno en el campo del desarrollo de medicamentos pediátricos son los modelos farmacocinéticos basados en la fisiología ("physiologically based pharmacokinetic models", PBPK), en los que los distintos órganos y tejidos están representados por su volumen y flujo sanguíneo. Dado que el modelo incluye parámetros fisiológicos, es posible simular perfiles farmacocinéticos en diferentes grupos de edad modificando el flujo sanguíneo, etc. Por tanto, estos modelos pueden ser de ayuda para seleccionar la dosis inicial a probar en la población pediátrica (18).

La simulación consiste en la realización de predicciones cuantitativas basadas en los modelos desarrollados (18). Por ejemplo, dependiendo de los parámetros del modelo, se podría calcular la dosis necesaria para alcanzar una determinada concentración plasmática, por ejemplo, la concentración diana que en los adultos se asoció a eficacia.

Aunque en la práctica clínica la dosis que se administra a los niños se suele calcular con mucha frecuencia haciendo un ajuste lineal en mg/kg de la dosis que recibe el adulto, este cálculo ignora, por un lado, los cambios evolutivos en la expresión y la actividad de los procesos involucrados en la farmacocinética y en la farmacodinámica y, por otro, que estos cambios no ocurren de forma lineal con el aumento del tamaño corporal y/o de la edad.

Mientras que los cambios farmacocinéticos que ocurren con la edad y el crecimiento son relativamente bien conocidos, existe una información muy limitada en lo que respecta a los cambios evolutivos farmacodinámicos. Una dificultad añadida es la falta de biomarcadores y/o variables validadas en la población infantil. En este sentido, los modelos farmacocinéticos están más evolucionados que los modelos farmacodinámicos. De forma similar, se conoce poco sobre la influencia de la edad y el peso en la evolución de la enfermedad y en la seguridad.

La influencia del crecimiento y desarrollo propios de la infancia y la adolescencia en la farmacocinética se puede investigar a través de dos variables demográficas sencillas como son el peso (o la superficie corporal) y la edad, que se integran en los modelos a través de diversas ecuaciones en las que los parámetros de interés aparecen relacionados (20).

Una aproximación no lineal al cálculo de la dosis es el ajuste alométrico (21), en el que un parámetro farmacocinético relevante para guiar la dosificación como el aclaramiento (Cl) se relaciona con el peso corporal como sigue:

$$Cl_{(\text{niño})} = Cl_{(\text{adulto})} \times (\text{peso corporal del niño}/70)^{0,75}$$

donde el aclaramiento del adulto se normaliza para un peso estándar de 70 kg y 0,75 es el exponente alométrico. El valor de 0,75 tiene su origen inicialmente en un estudio (22) en diversas especies animales en el que se concluyó que la tasa metabólica basal de las especies estudiadas se relacionaba con el peso corporal a través de un exponente



de aproximadamente 0,75. Por ejemplo, en un modelo lineal, si el aclaramiento de un fármaco se estima en $0,2 \text{ L/h}^{-1}/\text{kg}^{-1}$, esto es aplicable tanto a un adulto de 70 kg como a un recién nacido de 4 kg, ignorando la inmadurez de las vías metabólicas y de los procesos de eliminación en el momento del nacimiento. El ajuste alométrico corrige estos valores y muestra que el aclaramiento del recién nacido es menor que el del adulto. Aunque este tipo de ajuste se utiliza de forma sistemática es, sin embargo, cuestionable que un mismo exponente permita predecir el aclaramiento de fármacos muy diversos o sea aplicable a todos los grupos de edad.

La maduración del aclaramiento se investiga generalmente a través de la edad. Entre los modelos utilizados para describir este proceso se encuentran el modelo PBPK y diversos modelos cuantitativos de tipo lineal (cuando el rango de edad considerado es estrecho), exponencial, exponencial asintótico y de efecto máximo sigmoideo. Puesto que la maduración del aclaramiento hepático comienza en la etapa antenatal, la edad a considerar para describir este proceso en recién nacidos es idealmente la edad posmenstrual en lugar de la edad posnatal. En cuanto al aclaramiento renal, el modelado del mismo en el recién nacido considera una relación inversa entre la concentración de creatinina sérica y el aclaramiento renal debido a que esta disminuye inicialmente tras el nacimiento (parte de la misma proviene de la madre). Pasados estos días iniciales, la maduración renal se ha descrito como función de la edad posmenstrual, del peso y de un valor que indica la tasa de producción de creatinina o bien empleando modelos de efecto máximo sigmoideo que utilizan la edad posmenstrual y el peso para describir la evolución del filtrado glomerular. En la adolescencia las predicciones sobre el aclaramiento basadas en la edad no suelen coincidir con los valores observados, quizás debido a los cambios hormonales que ocurren en ese periodo del desarrollo (20).

PERSPECTIVA DE LA AGENCIA REGULADORA

La población pediátrica ha sido excluida tradicionalmente de los programas de investigación clínica debido, fundamentalmente, a los problemas éticos que plantea su participación en estudios clínicos. Además, se trata de una población relativamente limitada en número y que a su vez se fragmenta en varios grupos de edad que difieren entre sí en términos de maduración de los órganos y los sistemas corporales.

A medida que han ido transcurriendo los años desde la entrada en vigor de la reglamentación pediátrica, las autoridades reguladoras han visto cómo el número de procedimientos relacionados con medicamentos pediátricos se ha incrementado sustancialmente, en particular en lo que a PIP, ensayos clínicos con medicamentos, nuevas indicaciones, modificaciones de ficha técnica para incluir datos pediátricos y solicitudes de asesoría científica se refiere. Este hecho ha tenido dos consecuencias: la primera es que las agencias han tenido que dedicar una parte de sus recursos humanos y de formación al campo de la Pediatría y, la segunda, la creación de una red de expertos independientes en el campo pediátrico que asesoran a las agencias en estos procedimientos de evaluación. Esto último parece especialmente relevante dadas las particularidades de la población pediátrica en términos evolutivos, su vulnerabilidad,



así como la especificidad de la patología que padecen. Así mismo, la preponderancia en el desarrollo clínico pediátrico de las técnicas de modelado y simulación requiere contar con la ayuda de expertos en este campo tan específico.

La evaluación del balance beneficio-riesgo de los medicamentos destinados a la población pediátrica representa un reto en el sentido de que se hace necesario concluir sobre el mismo con una información considerablemente más limitada de la que se dispondría en el caso de los adultos. Así, por ejemplo, es relativamente frecuente que el programa de desarrollo clínico de medicamentos pediátricos incluya un único estudio fundamental (frente a la realización de dos ensayos pivotaes requerida para la mayor parte de las indicaciones comunes en adultos).

A ello se viene a añadir la incertidumbre sobre la seguridad a largo plazo que adquiere mayor relevancia en el caso de los niños, ya que por lo general reciben tratamiento durante periodos más prolongados y en momentos claves de la maduración de los principales órganos y sistemas (como el sistema nervioso central, el sistema inmunológico, etc.). En este caso algunos acontecimientos adversos solo se observarán con la administración a largo plazo o tiempo después de finalizado el tratamiento si este ha afectado a algún proceso clave del desarrollo evolutivo y/o al crecimiento.

CONCLUSIONES

- Una buena parte de los medicamentos que se utilizan en los niños no han sido investigados específicamente en ellos y se utilizan, por tanto, en condiciones distintas de las autorizadas. A pesar de los riesgos asociados a este uso, la experiencia clínica de utilización durante largo tiempo de un medicamento debe ser tenida en cuenta cuando se planifica el desarrollo (clínico) de medicamentos pediátricos.
- Entre los medicamentos autorizados (con indicación y/o posología recomendadas o no para la población pediátrica) hay una carencia de formas farmacéuticas adaptadas a la edad ("age-appropriate formulations"). El desarrollo galénico es una pieza fundamental del desarrollo global de los medicamentos destinados a la población pediátrica. En la misma línea cabe destacar la iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS), "Medicamentos a la medida de los niños" (23).
- En la Unión Europea el Reglamento Pediátrico es la herramienta destinada a fomentar que los medicamentos se investiguen de forma adecuada en los niños para así incrementar su disponibilidad y la información sobre ellos. Los pilares fundamentales del Reglamento son la obligación de remitir un PIP para determinados medicamentos cuyos plazos y medidas son vinculantes para los solicitantes, el sistema de incentivos y recompensas y la creación del PDCO.
- Sería de esperar que, como consecuencia de la aplicación del Reglamento, el número de medicamentos pediátricos se incremente. Existe el riesgo, sin embargo, de que este incremento se haga a expensas de medicamentos que no sean los que los niños más necesitan (24).



- El número de procedimientos relacionados con medicamentos pediátricos que evalúan las agencias reguladoras ha aumentado notablemente. La evaluación del beneficio-riesgo debe ser igual de exhaustiva para los medicamentos destinados a los niños y a los adultos. Sin embargo, se debe prestar atención a las limitaciones de tipo ético y práctico que impone la investigación clínica en niños. Se debería, en la medida de lo posible, contar con la opinión de expertos tanto clínicos como en farmacología clínica pediátrica.
- En definitiva, existe una responsabilidad compartida entre la industria farmacéutica, las autoridades reguladoras, los profesionales sanitarios, los pacientes y sus progenitores y la sociedad en general en cuanto a convertir en realidad los objetivos del Reglamento, fundamentalmente que se disponga de medicamentos que de verdad sean útiles para la población pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. CPMP/ICH/2711/99. ICH E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf (accedido por última vez 25 de enero de 2012).
2. Conroy S, *et al.* Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *Br Med J* 2000; 320: 79-82.
3. Collier J. Paediatric prescribing: use of unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 5-8.
4. Tanner JM. *Growth at Adolescence*, 2nd ed. Oxford: Blackwell 1962.
5. Age Terminology During the Perinatal Period. *American Academy of Paediatrics. Paediatrics* 2004; 114 (5): 1362-1364.
6. Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 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) n.º 726/2004. *Diario Oficial de la Unión Europea L 378* (de 27 de diciembre de 2006); 1-19. Disponible en http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_es.pdf (accedido por última vez el 25 de enero de 2012).
7. Reglamento (CE) n.º 1902/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006 por el que se modifica el Reglamento (CE) n.º 1901/2006 sobre medicamentos pediátricos. *Diario Oficial de la Unión Europea L 378* (de 27 de diciembre de 2006); 20-21. Disponible en http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_es.pdf (accedido por última vez el 25 de enero de 2012).
8. Reglamento (CEE) n.º 1768/192 del Consejo, de 18 de junio de 1992, relativo a la creación de un certificado complementario de protección para los medicamentos. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 182*; (de 2 de julio de 1992); 1-5. Disponible en http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_1992_1768/reg_1992_1768_es.pdf (accedido por última vez el 25 de enero de 2012).
9. Gershank J, Boegler B, Ensley H, *et al.* The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Engl J Med* 1982; 307: 1384-8.
10. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/



- Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf (accedido por última vez el 25 de enero de 2012).
11. Conroy S. Association between license status and medication errors. *Arch Dis Child* 2011 Mar; 96(3): 305-6.
 12. EMEA/CHMP/SWP/169215/2005 Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals on Human pharmaceuticals for paediatric indications. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003305.pdf (accedido por última vez el 25 de enero de 2012).
 13. Carleer J, Karres J. Juvenile animal studies and pediatric drug development: a European regulatory perspective. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2011; 92 (4): 254-260.
 14. Tassinari MS, *et al.* Juvenile animal studies and pediatric drug development retrospective review: use in regulatory decisions and labeling. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2011; 92 (4): 261-265.
 15. Food and Drug Administration (2003): Guidance for Industry. Exposure-Response Relationships-Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072109.pdf> (accedido por última vez 25 de febrero de 2012).
 16. Johnson TN. Modelling approaches to dose estimation in children. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59 (6): 663-9.
 17. Manolis E, *et al.* Role of modeling and simulation in pediatric investigation plans. *Paediatr Anaesth* 2011 Mar; 21 (3): 214-21.
 18. Manolis E, Pons G. Proposals for model-based paediatric medicinal development within the current European Union regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68 (4): 493-501.
 19. EMEA/CHMP/EWP/147013/2004 Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000370.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec5 (accedido por última vez el 25 de febrero de 2012).
 20. Anderson BJ, Holford NHG. Mechanism-Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 303-32.
 21. Mahmood I. Prediction of drug clearance in children from adults: a comparison of several allometric methods. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61 (5): 545-57.
 22. Kleiber M. Body size and metabolism. *Hilgardia* 1932; 6: 315.
 23. Medicamentos a la medida de los niños. Organización Mundial de la Salud. Disponible en <http://www.who.int/childmedicines/es/> (accedido por última vez el 25 de febrero de 2012).
 24. Jong G W, van den Anker J, Choonara I. FDAMA's written request list: medicines for children. *Lancet* 2001; 357: 398.



3. Necesidad de la investigación pediátrica con medicamentos. Papel de la industria farmacéutica

Inmaculada Perrián del Río, Javier Navarro Lupión

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, aproximadamente el 50% de los medicamentos que reciben los niños europeos no han sido ensayados en la población pediátrica o no están autorizados para su uso pediátrico, con lo que el conocimiento sobre la posología adecuada, la eficacia y los efectos adversos en esta población es incompleto.

Las autoridades sanitarias, conscientes de ello, han estado trabajando en una nueva legislación desde finales de los años 90 del pasado siglo para mejorar el conocimiento acerca de la utilización de los medicamentos en niños y asegurar que estén adaptados a sus necesidades y peculiaridades (1).

La introducción del Reglamento Pediátrico en Europa en 2007 ha tenido una gran repercusión en el entorno regulatorio de los medicamentos, y su implantación ha supuesto un punto de partida de aprendizaje tanto para los reguladores como para la industria. El objetivo de esta nueva legislación es proteger la salud de los niños y garantizar que dichos medicamentos se investiguen de forma ética (2).

Con esta normativa se obliga a las compañías farmacéuticas a desarrollar nuevos medicamentos tanto en la población adulta como en la población pediátrica. Por este motivo se deben realizar los estudios pediátricos necesarios para adaptar la posología, la forma farmacéutica, la vía de administración, etc., a fin de que sean eficaces y seguros en esta población, evitando los riesgos de sobredosificación (2).

Este requerimiento afecta también a la solicitud de nuevas indicaciones, nuevas formas farmacéuticas o nuevas vías de administración para los medicamentos autorizados.

Al mismo tiempo, se crea en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) un Comité Pediátrico (PDCO) que asegura el correcto asesoramiento y evaluación de los Planes de Investigación Pediátrica (PIP) presentados por las compañías.

El nuevo marco legal establece un sistema de compensación para las compañías que reconoce los recursos y el esfuerzo invertidos por la industria farmacéutica (3).

La industria farmacéutica está experimentando un gran cambio conceptual que se caracteriza por la integración de la investigación pediátrica dentro del proceso de desarrollo de los medicamentos: *pasando de proteger a los niños evitando su inclusión en un ensayo clínico, a proteger a los niños a través de la investigación clínica* (Figura 1.3.1.).



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

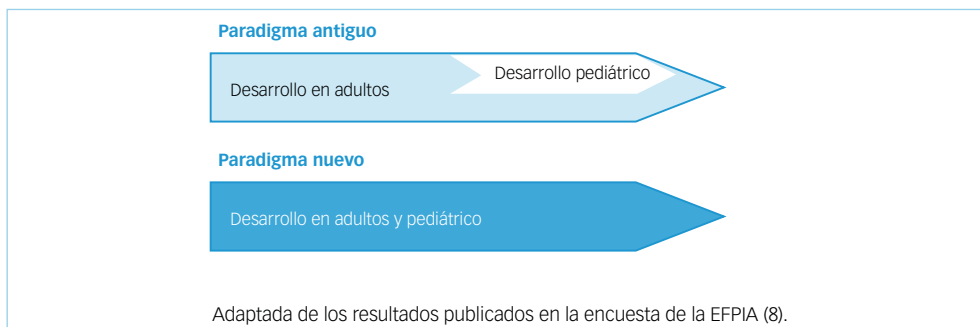


Figura I.3.1. Cambio conceptual en el desarrollo de medicamentos.

Debido a la escasez de evidencia clínica en la población pediátrica (4-7), es frecuente la utilización de medicamentos en condiciones (indicaciones, posologías y formulaciones) distintas a las autorizadas ("off-label") (7).

El proceso de desarrollo de los medicamentos para uso pediátrico exige realizar un análisis riguroso de la prevalencia, incidencia en distintos grupos etarios, métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento, para demostrar el efecto del fármaco y el beneficio terapéutico que se espera del mismo.

Con el fin de evaluar la repercusión de la implantación de la regulación pediátrica en la industria farmacéutica, la asociación patronal europea de la industria farmacéutica (EFPIA) realizó un estudio para evaluar la experiencia en el periodo comprendido entre enero de 2007 y junio de 2011 (8). El estudio incluyó un cuestionario con 61 preguntas que cubría todos los aspectos relacionados con:

- La solicitud de PIP y sus resultados (denegaciones, dispensas o nuevas indicaciones en Pediatría).
- La repercusión sobre el plan de desarrollo de medicamentos.
- Los recursos empleados.

El presente capítulo aporta una visión crítica de la investigación pediátrica, de la legislación y de los requisitos pediátricos desde la perspectiva de la industria farmacéutica, ilustrado con ejemplos de los retos y de la experiencia obtenida hasta la fecha.

SITUACIÓN ACTUAL

Normativa

Han pasado más de cuatro años desde la entrada en vigor del Reglamento 1901/2006 sobre medicamentos para uso pediátrico (3) y con el fin de determinar la repercusión que ha tenido la aplicación de dicha normativa, la EFPIA realizó una encuesta entre sus miembros para identificar oportunidades y retos, y proponer vías constructivas para desarrollar los objetivos de este reglamento.



Los objetivos del reglamento 1901/2006 son: a) facilitar el desarrollo y la accesibilidad de medicamentos de uso pediátrico; b) velar por que dichos medicamentos sean fruto de una investigación ética y de calidad y estén específicamente autorizados para su administración para la población pediátrica; y c) mejorar la información disponible sobre el uso de medicamentos en las distintas poblaciones pediátricas. Estos objetivos deben alcanzarse sin someter a la población pediátrica a ensayos clínicos innecesarios y sin retrasar la autorización de medicamentos para otros grupos de edad de la población.

La encuesta realizada por la EFPIA a finales del 2010 (8) tuvo como fin evaluar la repercusión de la implantación de la regulación pediátrica en la industria farmacéutica hasta esa fecha. Fueron 34 compañías las que respondieron a un cuestionario con 61 preguntas que cubría todos los aspectos relacionados con la solicitud de PIP y sus resultados, así como también las repercusiones en el plan de desarrollo de medicamentos y en los recursos empleados por la compañía.

Planes de Investigación Pediátrica

Se analizó un total de 316 solicitudes de PIP (incluyendo las solicitudes de dispensas parciales), lo que corresponde a un 46% de las solicitudes validadas por la EMA durante el mismo periodo. El 53% de las solicitudes de PIP se presentaron conforme al artículo 7 (nuevos medicamentos en desarrollo), el 46% conforme al artículo 8 (extensiones de línea) y solo un 1% correspondió a medicamentos fuera de patente.

En el 96% de los PIP presentados, el desarrollo pediátrico formaba parte del desarrollo en adultos, mientras que el 4% solo era para indicaciones en Pediatría. Un 12% de todas las solicitudes de PIP correspondieron a indicaciones de medicamentos huérfanos.

En cuanto a las dispensas, hubo 98 solicitudes específicas de productos y 87 confirmaciones de dispensas de clase.

Si bien la normativa establece que "La presentación del PIP o la solicitud de dispensa... se presentarán, salvo los casos debidamente justificados, a más tardar cuando finalicen los estudios de farmacocinética con adultos...", la interpretación de esta normativa ha quedado abierta tanto para los reguladores como para la industria; mientras que los reguladores interpretan que la presentación ha de realizarse poco después de la fase I, la industria se debate en establecer un equilibrio entre el momento de realizar la presentación con la disponibilidad de datos en adultos, la probabilidad de completar con éxito el ciclo de I+D global del producto y el programa de desarrollo global de la compañía.

De acuerdo a la encuesta de la EFPIA los tiempos de presentación varían. Para las solicitudes de acuerdo al artículo 7 la mayoría (75%) se presentaron tras la prueba de concepto o confirmación de la dosis en adulto. Cuando se hicieron antes de la prueba de concepto se observó un gran número de retiradas (Figura I.3.2.).

Independientemente del momento de presentación, hubo un elevado número de modificaciones de los planes presentados inicialmente, incluso para los PIP presentados después de la prueba de concepto. En muchos casos el PDCO solicitó modificaciones



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

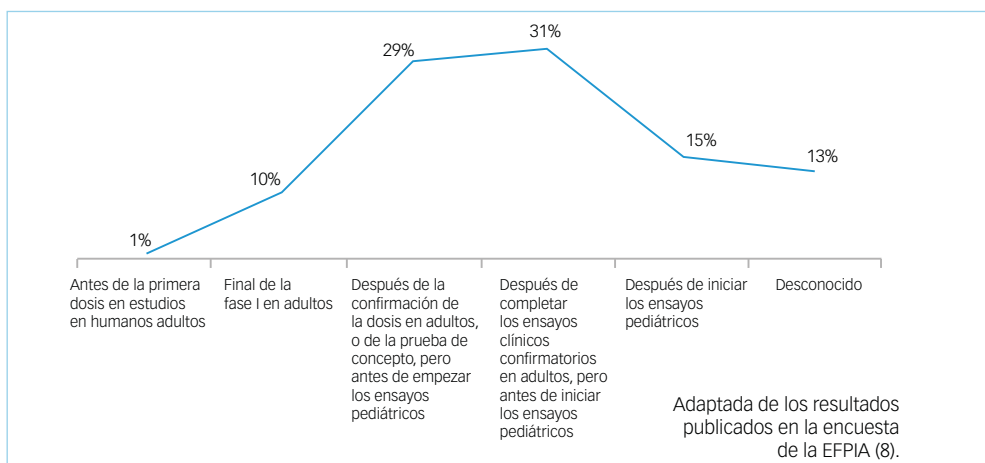


Figura I.3.2. Momento de la presentación de los PIP según el artículo 7.

o aclaraciones al plan presentado basándose en la disponibilidad de datos adicionales (Figura I.3.3.). Cuando la presentación se realizó antes de la prueba de concepto hubo un elevado porcentaje de retiradas y, cuando fue después, en muchos casos el PDCO requirió aclaraciones o modificaciones al PIP (Figura I.3.3.).

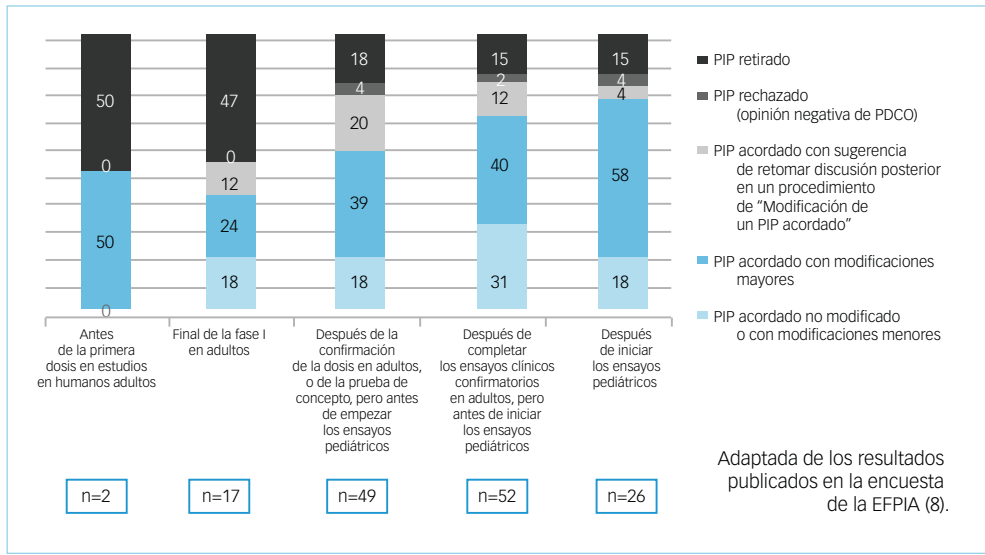


Figura I.3.3. Momento y resultado de la presentación del PIP.

La encuesta reveló que un 53% de los PIP/dispensas parciales presentados y un 71% de las solicitudes de dispensas completas fueron acordadas con el PDCO, mientras que un 28% de las solicitudes de PIP y un 17% de las solicitudes de dispensas fueron retiradas por el solicitante (Figura I.3.4.).

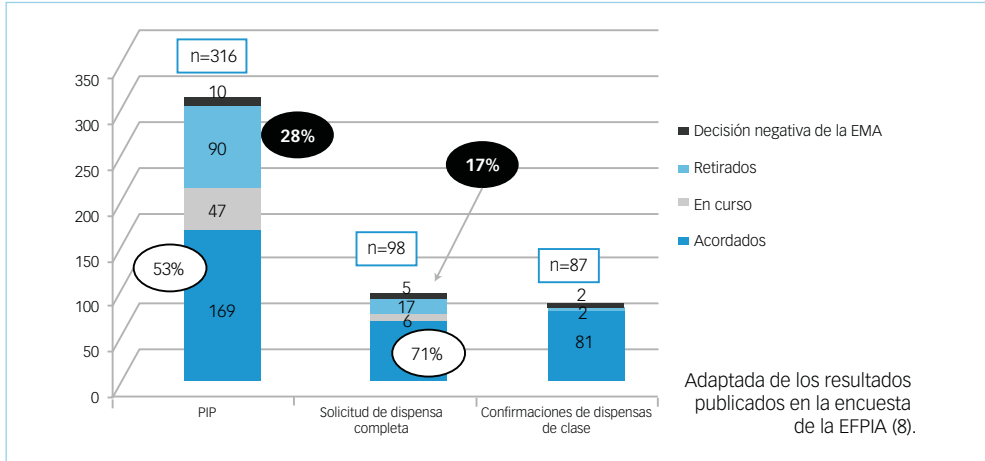


Figura I.3.4. Situación y resultados de los PIP/dispensas presentados.

El elevado número de retiradas durante el procedimiento es algo preocupante para la industria farmacéutica, ya que invierte mucho esfuerzo y recursos en la preparación, presentación, revisión y discusión de la documentación. La mayoría de las retiradas de los PIP y/o dispensas tuvo lugar tras el día 60 del procedimiento, momento en que el PDCO solicitó información adicional (Figura I.3.5.). Las principales razones para la retirada de los PIP fueron:

- Finalización o reconsideración del desarrollo no relacionado con las discusiones del PIP: 33%.
- Posicionamientos divergentes con el PDCO: 21%.
- Necesidad de un tiempo adicional para considerar las peticiones del PDCO: 11%.
- Estudios o peticiones del PDCO consideradas inasumibles por la compañía: 7%.
- Coste del programa pediátrico: 6%.
- Incapacidad para conseguir la compensación en el tiempo establecido: 13%.

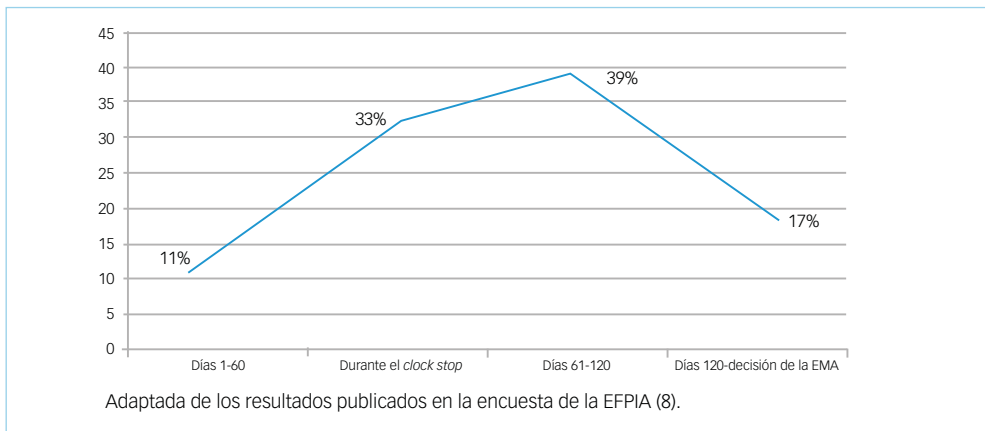


Figura I.3.5. Momento para la solicitud de retiradas de PIP/dispensas.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Por otro lado, la principal razón para retirar las solicitudes de dispensas completas (41% de retiradas) fue que el PDCO consideró una necesidad médica el desarrollar un programa pediátrico y no concedió la dispensa solicitada.

Durante el procedimiento, las compañías tienen la oportunidad de responder a una "solicitud de modificación" recibida del PDCO después del día 60. Por lo general, la compañía dispone de un plazo de 3 meses para responder, periodo que puede ser prorrogable según la naturaleza del requerimiento del PDCO. La encuesta reveló que en un 65% de los casos las compañías necesitaron un plazo mayor. Algunas de las razones fueron: modificación de la estrategia de desarrollo del medicamento cuando ya se disponía de datos en adultos, explorar opciones para contestar a cuestiones complejas del PDCO e integrar los requerimientos de otras agencias reguladoras, como la FDA, en la propuesta europea, entre otras.

Además, la encuesta señaló que, aunque las compañías hubieran presentado los PIP tras la prueba de concepto, casi la mitad de los PIP acordados tuvo que modificarse a petición del PDCO, y un 20% lo tuvo que hacer al menos dos veces (Figura I.3.6.).

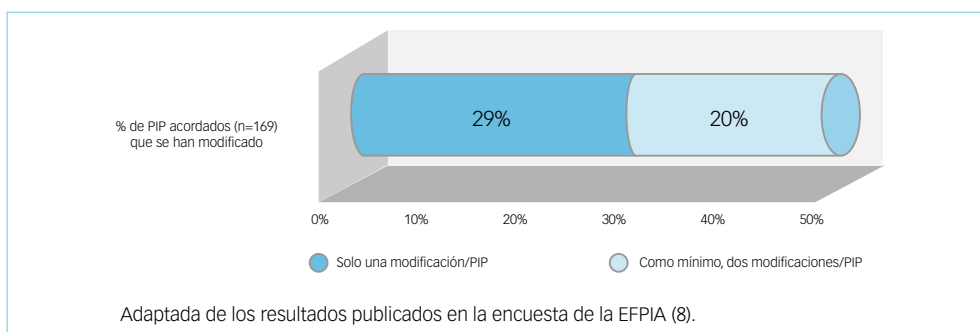


Figura I.3.6. Solicitudes de cambios en PIP acordados.

Interacción con la EMA, el PDCO, los comités y la FDA

El reglamento permite a la compañía solicitar una asesoría científica sobre el diseño de un estudio específico de Pediatría en cualquier momento del desarrollo y libre de cargas. De acuerdo a la encuesta, solo un 38% de las compañías utilizaron esta opción y en la mayoría de los casos antes de la presentación del PIP. Cuatro compañías confirmaron que el PDCO aceptó la asesoría científica en todos los casos, mientras que siete compañías afirmaron que solo en algunos casos el PDCO siguió la recomendación de la asesoría. No obstante, reconocemos el esfuerzo de la EMA en cuanto a asegurar una estrecha colaboración entre el PDCO y el Grupo de Trabajo de la Asesoría Científica (SAWP).

Durante la encuesta, siete compañías señalaron que 14 solicitudes de nuevos ensayos clínicos (CTA, del inglés *Clinical Trial Application*) que formaban parte de un PIP previamente acordado con el PDCO fueron rechazadas o denegadas por las auto-



ridades competentes o por los comités éticos. El hecho de tener un CTA dentro del PIP acordado por el PDCO no garantiza que sea aprobado por las autoridades o por los comités. Algunas de las razones por las que fueron rechazados estos CTA son: potenciales problemas de seguridad del medicamento en niños, población pediátrica no idónea para el ensayo, diseño del estudio, y/o criterios de inclusión/exclusión, y consideraciones éticas relacionadas con el uso del placebo.

Dada la naturaleza global de una compañía farmacéutica, la estrategia del desarrollo de un fármaco supone acordar los programas de investigación con las autoridades reguladoras europeas y americanas. No es sorprendente que durante la fase inicial de implantación del reglamento pediátrico el 35% de los 77 planes de desarrollo pediátrico fueran acordados primero con la FDA (Food and Drug Administration) y después con la EMA, y solo un 23 % fueran acordados primero con la EMA y después presentados a la FDA. Tan solo un 14% de los planes fueron presentados y evaluados en paralelo por ambas agencias. En muchas ocasiones se observó que el PDCO (EMA) solicitó un desarrollo diferente o adicional al plan ya acordado con la FDA (Figura I.3.7.).

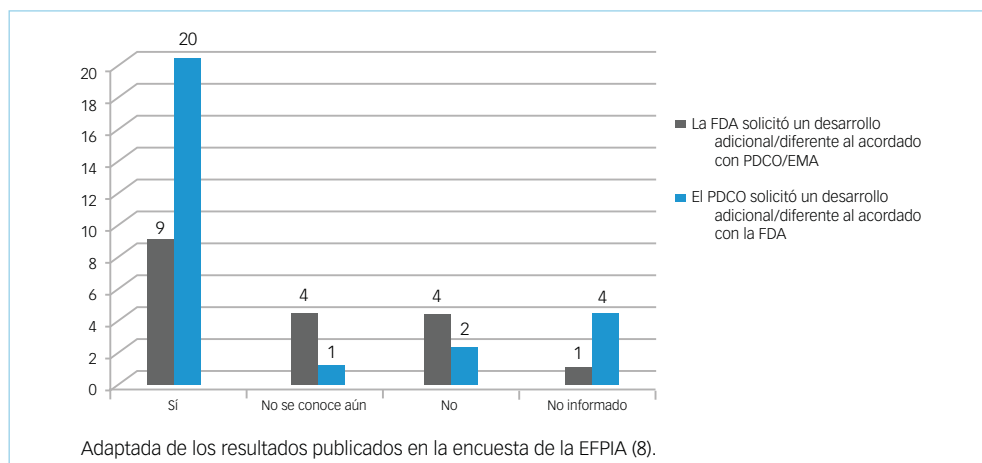


Figura I.3.7. Solicitud de cambios por FDA/EMA a las propuestas de programas de desarrollo pediátrico.

BARRERAS, PROBLEMAS Y OPORTUNIDADES

Presentación de PIP e interacción entre las partes implicadas

Hasta hace algunos años los agentes implicados no han sido proclives a realizar estudios pediátricos por su complejidad, por los problemas éticos en poblaciones tan vulnerables y por lo limitado de los beneficios económicos. Entre las medidas destacadas del Reglamento, y con objeto de asegurar la eficacia de los medicamentos preservando su seguridad en esta población especial, es condición obligatoria para la industria farmacéutica presentar a la EMA, para cualquier fármaco nuevo que se pretenda desarrollar en adultos, un PIP, o bien solicitar la dispensa si no tuviese indi-



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

cación en esta población. Se crea así conciencia en Europa de la necesidad de que los fármacos destinados a los menores no se utilicen fuera de las condiciones de autorización establecidas en la ficha técnica ("off-label") y que se administren con todas las garantías en niños.

Conforme al Reglamento de Investigación en Pediatría, es imprescindible asegurar que el PIP esté aprobado en el momento de la solicitud de autorización del medicamento, pues de lo contrario toda la investigación que soporta la indicación solicitada no será tomada en cuenta y la solicitud de autorización del medicamento será rechazada.

En el momento de presentación y evaluación del PIP por el PDCO se dispone de pocos datos en adultos y es grande la incertidumbre acerca de los efectos de los medicamentos en niños.

Como se comentó en el punto anterior, la aprobación del PIP exige a las compañías farmacéuticas que realicen un gran esfuerzo para elaborar estrategias de investigación en la población pediátrica sin tener la certeza de que el resultado final indique que el medicamento es eficaz y seguro en adultos y/o niños. Al realizarse en etapas tempranas (tras la prueba de concepto), el desarrollo de muchos medicamentos podría suspenderse por falta de eficacia y/o por problemas de seguridad después de haber acordado todo el Plan de Investigación Pediátrica.

Un retraso en el momento de la presentación del PIP a etapas en las que hay un mayor conocimiento del medicamento, resultaría en un PIP más sólido y con menor riesgo de rechazo o de petición de aclaraciones por parte del PDCO, a la vez que implicaría una gestión de los recursos más eficiente por parte de la compañía.

Por otra parte, una más estrecha colaboración entre las agencias, los comités y el PDCO permitirá reducir en gran medida el número de denegaciones o retrasos en la aprobación de los protocolos de los ensayos clínicos en Pediatría incluidos en los PIP. Una secuencia ideal para la evaluación de los ensayos clínicos en Pediatría sería: en primer lugar que el PDCO aprobara el PIP y, posteriormente, las autoridades competentes y los comités acordasen su implementación (calendario, aspectos éticos, etc.). Si el protocolo fuera modificado por las autoridades o por los comités, debería acordarse con el PDCO la modificación del PIP antes de enmendar el protocolo o iniciar el ensayo.

Dificultad de reclutamiento

Otra de las limitaciones añadidas con las que se encuentran los promotores de ensayos clínicos en niños es el proceso de reclutamiento de los suficientes participantes en el estudio para alcanzar una adecuada muestra planeada.

Existe una baja prevalencia de algunas enfermedades en la edad pediátrica aun siendo de elevada frecuencia en adultos, como pueden ser las relacionadas con la reumatología; la artritis idiopática juvenil, por ejemplo, aun siendo identificada para una población de edad específica, no deja de tener escasa incidencia.



Los ensayos con una muestra reducida de participantes no tienen por lo general suficiente potencia para identificar efectos más o menos pequeños del tratamiento que sí pueden tener relevancia clínica (9).

Por otro lado, la rapidez de los cambios que tienen lugar en esta población como consecuencia del desarrollo y crecimiento del paciente no facilitan el diseño de ensayos a largo plazo. Además, en el caso de estudios en grupos etarios de muy temprana edad (niños de pocos meses de vida), dichos cambios son mucho más rápidos que en otros grupos, lo que supone un importante obstáculo de cara a la tramitación de las pruebas de cribado (*screening*) y de su admisión como participante reclutable. En numerosas ocasiones, aun habiéndose obtenido unos resultados favorables en esta fase, se acaba extralimitando el tiempo empleado, lo que impide incluir finalmente al paciente en el estudio.

Esta rápida evolución del paciente pediátrico también supone una dificultad en el análisis final del ensayo a la hora de interpretar los resultados, ya que se presenta la complicada tarea de identificar, diferenciar entre el efecto provocado por los fármacos, por un lado, y las observaciones relacionadas con los cambios derivados directamente del crecimiento y desarrollo del niño, por otro.

Adicionalmente, los métodos para el diseño y realización de ensayos clínicos con un número reducido de pacientes no está bien definido, por lo que sigue siendo necesario un esfuerzo para poder realizar estudios con una muestra significativa de pacientes pediátricos.

Todas estas consideraciones entrañan, por tanto, un gran reto para la industria farmacéutica a la hora de plantearse y definir un plan sólido de investigación en niños.

Interacciones de la industria farmacéutica con los CEIC y con los investigadores

En la evaluación de un ensayo clínico pediátrico por parte de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC), la revisión de la documentación y los aspectos éticos del programa adquiere una especial relevancia.

Las autoridades demuestran una lógica mayor sensibilidad ante estos estudios y de ello es perfectamente consciente el promotor, quien está habituado a recibir solicitud de aclaraciones específicas a la edad de los participantes y a demostrar que los aspectos solicitados han sido tenidos en cuenta explicando cómo.

Son frecuentes las alegaciones relacionadas con la extracción de muestras de farmacocinética o para análisis de biomarcadores (volumen, frecuencia, etc.) y de visitas, que son generalmente respondidas convenientemente demostrando que el plan propuesto se adecua a la mínima necesidad requerida para los objetivos propuestos en el estudio, así como el uso de los métodos menos invasivos.

Los investigadores participantes en ensayos pediátricos conocen también estas inquietudes de las autoridades y acostumbran a ser contactados directamente para



tratar aspectos puntuales del protocolo, los cuales suelen ser también favorablemente respondidos sin necesidad de mayores indagaciones a través del promotor.

Con todo ello, los tiempos de evaluación de los ensayos pediátricos tanto por parte de los CEIC como de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) no se extienden significativamente más allá del periodo de tiempo esperado, siempre y cuando se hayan observado con especial cuidado estos aspectos en el diseño del estudio, para lo cual es recomendable contar con un mínimo conocimiento y experiencia en la elaboración del proyecto.

Incentivos y recompensas

Para equilibrar y compensar a la industria farmacéutica de su inversión en el desarrollo pediátrico el Reglamento ofrece incentivos y recompensas (p. ej., ampliación del Certificado de Protección Complementario, prolongación del periodo de exclusividad para medicamentos huérfanos, etc.). La experiencia de la Industria al respecto es limitada, ya que para obtener la recompensa tienen que haber finalizado, de forma positiva y a tiempo, todo el programa de desarrollo pediátrico acordado con el PDCO. Es por esto último por lo que las compañías tienen dudas a la hora de poder recibir las recompensas al esfuerzo previamente realizado.

CONCLUSIONES

- Las compañías han integrado el desarrollo pediátrico dentro de sus procesos de desarrollo, lo que ha tenido una gran repercusión en los recursos de investigación y desarrollo.
- La nueva legislación también ha permitido que haya debates acerca del desarrollo clínico en Pediatría, no solo entre compañías, sino también con los legisladores.
- Algunos de los productos actualmente autorizados ya recogen en la ficha técnica las nuevas indicaciones en Pediatría o información adicional sobre los resultados de los estudios realizados en población pediátrica.
- Como consecuencia de los costes adicionales y de los requerimientos asociados al desarrollo de los PIP, el desarrollo de nuevos medicamentos para su uso en población adulta ha podido abandonarse o retrasarse en su puesta en el mercado.
- El coste de investigación y desarrollo en Pediatría es más elevado que en adultos por ensayo clínico, debido al empleo de recursos adicionales, consideraciones de seguridad en niños, nuevas formulaciones, etc.
- No todas las áreas terapéuticas o afecciones pediátricas cuentan con miembros del PDCO que sean expertos en las mismas, lo cual cuestiona que la evaluación de los PIP se realice de forma óptima, y por ello es recomendable incrementar la utilización del procedimiento de asesoría científica del CHMP. En contra, esto supone para la industria planear con mayor antelación la preparación del PIP, pero facilita la revisión de este en mejores condiciones. También sería de ayuda la opinión de expertos externos.



- Las características propias del paciente pediátrico suponen un reto a la hora de diseñar un protocolo, elaborar consentimientos, ser evaluado por las autoridades, interpretar los resultados, obtener conclusiones extrapolables y cumplir con lo acordado previamente con el PDCO.
- Los ensayos en Pediatría han sido objeto de múltiples alegaciones cuyo abordaje supone para las compañías la inversión de importantes recursos; no obstante, la respuesta por parte tanto de los comités como de las autoridades ha sido bastante positiva y comprensiva por todas las partes.
- Hasta la fecha, las posibilidades de obtener recompensas e incentivos recogidos en el Reglamento no ha sido motivo para el cambio de mentalidad, para la integración de los niños desde las primeras etapas de desarrollo de un nuevo medicamento, ni tampoco para el cambio en los nuevos planteamientos de desarrollo en la industria farmacéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dunne J. The European Regulation on medicines for paediatric use. *Paediatric Respiratory Reviews* 2007; 8: 177-183.
2. Agencia Europea del Medicamento. Medicamentos para niños. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000302.jsp&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac058002d4ea. Fecha de acceso: 21 de noviembre de 2011.
3. Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico, enmendado por el Reglamento (CE) n.º 1902/2006. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580025b8b. Fecha de acceso: 21 de noviembre de 2011.
4. Morales-Carpi C, *et al.* FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66 (3): 315-20.
5. McIntyre J, *et al.* Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501.
6. López Martínez R, *et al.* Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Farm Hosp* 2005; 29: 26-29.
7. Conroy S, *et al.* Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.
8. Creba J, *et al.* Efpia survey on impact of the paediatric regulation on marketing authorization holders (Jan 2007-Jun 2010) EFPIA/EMA Infoday-23 May 2011. Disponible en <http://www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=11545>.
9. Smyth RL. Research with children: paediatric practice needs better evidence-gained in collaboration with parents and children. *BMJ* 2001; 322: 1377-78.



4. ¿Deben las sociedades científicas actuar como promotores de ensayos clínicos? Problemas encontrados

Aurora Navajas Gutiérrez

INTRODUCCIÓN

Las sociedades científicas de las subespecialidades pediátricas en España son entidades sin ánimo de lucro que se constituyeron desde hace años para:

- Impulsar la buena práctica clínica de sus socios miembros.
- Contribuir y velar por que se incremente su conocimiento.
- Promover y facilitar la utilización de protocolos de tratamiento estándar y multicéntricos a escala nacional.
- Fomentar la relación científica de sus profesionales dentro de la ética profesional.
- Arbitrar en situaciones de conflicto científico, no laboral, con el consejo de asesoría jurídica, ya que la sociedad no posee.
- Actuar como representantes delegados (no promotores reales), con base legal en los ensayos clínicos (EC) iniciados por sus miembros.

Cuando en mayo de 2004 se implementó en el Reino Unido la Directiva Europea de Ensayos Clínicos (2001/20/EC) (EUCTD), se planteó si las unidades académicas podrían hacerlo, y se encontraron que la puesta en marcha de EC no comerciales sufría retrasos importantes a la hora de ponerlos en marcha respecto a los EC comerciales. Se analizaron cuáles podrían ser las causas mediante cuestionarios enviados a 6 institutos nacionales de investigación en cáncer con 8 Unidades de Ensayos Clínicos (CTU) acreditadas y entrevistas personales a la plantilla y se encontró:

- Ausencia de una guía central que evitara el exceso de documentación y de consumo de tiempo.
- Falta de claridad en la interpretación de notas y freno para poner en marcha EC por excesivo gasto en tiempo y dinero.
- Imposibilidad de encontrar y confirmar un promotor del EC.
- Inconsistencia en las opiniones recibidas de la Agencia Reguladora de Productos Medicinales.
- Con respecto a la farmacovigilancia, ausencia, en algunos casos, de correctas directrices de etiquetado para los fármacos depositados en Farmacia que son específicos para el EC y que pueden estar siendo utilizados fuera del mismo.
- Ansiedad del personal y dudas a la hora de interpretar la directiva correctamente y de preparar las autorizaciones, las memorias anuales de seguridad del EC y el cierre formal del mismo.
- Inconvenientes para iniciar los EC en centros fuera del Reino Unido por las diferentes interpretaciones de los requisitos de los EUCTD por parte de otros estados miembros, lo que reduce el número de pacientes incluidos en el EC, un aspecto de suma importancia en los ensayos en cáncer.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Todo ello contribuyó a disminuir el número de EC no comerciales porque los investigadores implicados se sintieron incapaces y desmoralizados para correr con la responsabilidad de las CTU y se paró la actividad de algunas.

Otros inconvenientes que se encontraron fueron la imposibilidad de sufragar los gastos de visita a los centros para comprobar su idoneidad, las visitas periódicas de los monitores de los EC para cumplimentar los requerimientos del EC, incluso no contar con áreas físicas para depositar el material acumulado del EC que oscilaba de 5 a 15 años.

Por todos estos motivos, el inicio de los EC se retrasaba entre 6 y 12 meses respecto de lo previsto.

Se necesitaban nuevos contratos en control de calidad, farmacovigilancia, tecnología de la información y soporte administrativo, además de una única oficina de información sobre el ensayo.

Se crearon el Comité Consultor sobre GCP (buena práctica clínica, del inglés *good clinical practice*) y la Cancer Research UK para ayudar a resolver los problemas encontrados, pero la falta de financiación y de organismos adecuados en otros países pone en peligro los EC de reclutamiento internacional.

Si con este ejemplo previo de un país con probada trayectoria investigadora encontramos dificultades de funcionamiento, cómo una sociedad científica va a poder hacerse cargo de promover un EC si no cuenta con apoyo estatal, académico, ni con la infraestructura adecuada.

NORMATIVA RELATIVA A ENSAYOS CLÍNICOS EN LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS PEDIÁTRICAS

Revisando los estatutos se constata que no existe esta normativa como tal.

Las sociedades científicas sin ánimo de lucro no se ajustan a otra normativa que a lo dictado en los estatutos y al “buen juicio” en la toma de decisiones de la Junta Directiva vigente y que se renueva cada 4 años en el 50% de sus miembros.

Las decisiones deben ser refrendadas por la Asamblea General si procede.

La decisión sobre cuál debe ser la actuación de la SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas) ante los EC es compleja. En la realidad sucede que algunos socios, por ausencia o desconocimiento de un marco legal adecuado, solicitan a la SEHOP, si figura como promotora del EC y está respaldada por la junta directiva, que les apoye si surge el problema de la participación de su centro y la SEHOP no posee la información pertinente.

Para evitar decisiones erróneas, y valoradas las experiencias previas, aportamos para el debate lo que se expresa en el epígrafe que viene a continuación.



Sugerencias

- Las sociedades, como es nuestro caso, pueden ser promotoras de EC en tres situaciones:
 - Que la SEHOP sea la promotora de un ensayo de diseño propio.
 - Que la SEHOP sea la promotora de un ensayo en representación de un promotor externo (generalmente una compañía farmacéutica).
 - Que la SEHOP actúe en funciones de coordinadora responsable nacional en representación del promotor internacional.
- Buscar la colaboración de los institutos de investigación de los hospitales implicados en el EC y avalados por la fundación de investigación si la hubiere.
- Presentar los proyectos a redes consolidadas para su aval tipo CAIBER.
- Elaborar una hoja de información que conste en la web de dicha sociedad con instrucciones que faciliten la relación del investigador con el promotor.
- Conseguir que los promotores sean entidades comunitarias o estatales con la suficiente base científica y jurídica.
- Fomentar la creación de una entidad gestora de EC nacional o comunitaria.

NORMATIVA RESPECTO A ENSAYOS CLÍNICOS EN PEDIATRÍA Y PRECAUCIONES QUE SE DEBEN CONTEMPLAR POR PARTE DE LA SEHOP

Respetar la Declaración de Helsinki (1964), un consenso para definir la experimentación en seres humanos con un concepto ético. Nacida tras los desastres “experimentales” no controlados realizados en la Segunda Guerra Mundial y los efectos secundarios sobre el feto del uso de la talidomida en las embarazadas.

En octubre de 2008, en Seúl, Corea, se aportaron 6 enmiendas a la declaración original sobre principios éticos aceptados universalmente para la investigación médica en seres humanos.

En el capítulo en el que se hace referencia a proteger a los seres vulnerables, cobra importante relieve la infancia. Sus limitaciones para otorgar un consentimiento informado, que debe ser dado por el representante legal, deben ser cuidadosamente tenidas en cuenta para determinar el potencial beneficio para la salud del menor sujeto de la investigación.

En España se considera menor a efectos legales al menor de 18 años de edad.

A la hora de incluirlos en un EC, se debe vigilar que se respete su integridad física y mental y su intimidad y que se protejan de acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, sobre Protección de Datos de Carácter Personal.

La industria farmacéutica no suele priorizar la investigación sobre las enfermedades de los niños.

El 50% o más de los medicamentos actuales no se han desarrollado para menores y cuando se administran “off label”, es decir, fuera de prescripción pediátrica, sus



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

efectos clínicos y farmacológicos deben ser evaluados y se deben registrar cuidadosamente los efectos adversos derivados de la utilización de los medicamentos, deseablemente dentro de un ensayo clínico. En todo caso, su uso en pacientes con cáncer puede ser autorizado por la Agencia Española del Medicamento (AEM) basándose en un número de publicaciones escaso y valorando su potencial beneficio.

Existe legislación sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de EC en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y en el Real Decreto 223/2004.

Ciertos EC pueden ser autorizados si su objetivo es obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, que sean de vital importancia para curarla y paliar sus efectos.

Son los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) de los hospitales los que deben actualizar la normativa y dictaminar sobre la realización de los EC e informar de los cambios a los profesionales implicados.

Deben ser personas liberadas de la actividad y presión asistenciales las que juzguen con equidad y conocimiento dichos EC.

En España, la alternativa de la creación de los institutos de investigación de los hospitales puede ser una ayuda.

Nota de la autora. *Una sociedad científica que carezca de un servicio que incluya data manager y monitores de EC, por lo tanto de capacidad gestora, y que no disponga de recursos económicos importantes solo puede actuar como promotora de un EC en representación del verdadero promotor y por delegación en los diferentes países, si no existiera otra figura, y en beneficio del investigador principal (IP) y de los miembros de la sociedad que van a ser los conductores del ensayo propuesto.*

Las sociedades científicas suelen contar con una fundación propia donde se gestionan los presupuestos anuales (concesión de becas, premios, ayudas a la investigación, etc.), pero cuentan para su financiación con ingresos escasos y actualmente tienen que cubrir los seguros para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos, a escala sobre todo internacional, que no cubren los hospitales de la red pública.

Además, en el momento actual, para incluir pacientes en un estudio internacional hay que cumplir una serie de requisitos, entre ellos está la selección de los centros tratantes. Es duro para la SEHOP dejar fuera a los hospitales con unidades con escaso número de pacientes que no puedan cumplir criterios de inclusión, o los centros que no hayan participado previamente en ensayos clínicos, o que no acrediten para su participación por falta de criterios de otros servicios. También es necesario para la utilización de las bases de datos internacionales, el control de un data manager internacional y monitores del EC (cuando el país o la sociedad no cuenta con un servicio propio) el pagar una cuota por participación del centro o por paciente que excluye otros conceptos derivados del trabajo de centralización de procedimientos

4. ¿Deben las sociedades científicas actuar como promotores de ensayos clínicos? Problemas encontrados



de diagnóstico y tratamiento (neuroimagen, planificación de radioterapia, control de calidad de la misma, estudio de muestras biológicas, elaboración de test de evaluación neurocognitiva en el caso de tumores cerebrales, por ejemplo).

Además, los protocolos internacionales deben ser traducidos al idioma de cada país, del inglés o del alemán generalmente; a veces basta con la sinopsis del EC y los documentos de información al paciente, del consentimiento informado (CI) para la participación en el mismo de los tutores responsables, del menor responsable (puede ser a partir de los 12 años), de los adolescentes, sumado al CI para que se estudien las muestras biológicas).

Esta tarea suele recaer en la figura del IP que coordina para su centro o país el EC, que a veces no cuenta con ayuda si el EC no se considera bajo el paraguas del CAIBER al no ser un estudio aleatorizado, y si no forma parte de un proyecto financiado bien por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) o por la Universidad, que incluya personal técnico para ello, rechazando por tanto la participación en proyectos importantes para la salud.

Existe además en España un impedimento mayor que en otros países, y es la diferente normativa existente para esta cuestión en las 17 comunidades autónomas, por lo que es necesaria una centralización de competencias técnica e imparciales necesaria, si queremos fomentar y seguir adelante con nuestra participación en EC tanto de ámbito nacional como internacional, que son indispensables hoy día para una buena práctica de base traslacional aplicada a la clínica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ensayos Clínicos Pediátricos. Manual legislativo de Investigación Clínica. Instituto de Investigación Sanitaria. Fundación La Fe. Noviembre de 2009.
- International Workshop on Pediatric Clinical Trials. Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia. September 22th, 2011.
- Mapa Nacional de Organizaciones de Pacientes. Fundación Farmaindustria, 2007. www.mapadepacientes.es.
- Mitchell C. Clinical trials in pediatric haematology-oncology: are future successes threatened by the EU directive on the conduct of clinical trials? Arch Dis Child 2007; 92: 1024-1027.
- Hearn J, Sullivan R. The impact of the "Clinical Trials" directive on the cost and conduct of non-commercial cancer trials in the UK. Eur J Cancer 2007; 43: 8-13.
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001, on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of good clinical trials on medicinal products from human use. Official Journal of the European Communities 1.5.2001, L 121/34.

II.- NUEVOS ESCENARIOS EN LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA Y PROBLEMAS PRÁCTICOS





1. Incorporación de la farmacogenética y su impacto en el diseño de estudios en población pediátrica

Purificación García-Miguel

INTRODUCCIÓN

Las diferencias interindividuales en la respuesta que los pacientes presentan ante un fármaco son bien conocidas en la práctica clínica. El mismo medicamento puede conseguir en algunos una adecuada eficacia terapéutica sin toxicidad, y en otros puede resultar ineficaz o provocar reacciones adversas.

Clásicamente, las reacciones adversas se han relacionado con la edad, el sexo, la actividad funcional de los órganos, las interacciones con otros fármacos y la adherencia al tratamiento. A ellos se suman los factores genéticos como altamente determinantes (1).

La farmacogenética estudia los cambios genéticos que condicionan la respuesta a los medicamentos en cuanto a eficacia y seguridad (2).

El Proyecto Genoma Humano ha puesto de manifiesto que las diferencias entre los individuos suponen solamente el 0,1%, sea por amplificación, duplicación o cambio de una sola base: polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single-nucleotide polymorphism*) (3).

La incorporación de la farmacogenética al proceso de investigación de un fármaco aporta la predicción de riesgo de toxicidad y/o de ineficacia terapéutica cuando se administra a un paciente concreto, lo que incrementa el cociente beneficio/riesgo del tratamiento (4). Su importancia es crucial cuando se trata de enfermedades graves, como las neoplasias en las que las opciones curativas son limitadas, y de medicamentos con escaso margen terapéutico que pueden originar reacciones adversas graves, tempranas o tardías, como sucede con los agentes quimioterápicos.

A pesar de los beneficios que los ensayos clínicos aportan en cuanto a seguridad y eficacia en la utilización de medicamentos, son escasos los que se realizan en la población pediátrica, esgrimiéndose como argumentos fundamentales los problemas éticos y metodológicos, que pueden soslayarse mediante innovaciones en su diseño y nuevas iniciativas. Los niños tienen derecho a beneficiarse de los progresos realizados en la era posgenómica, en particular por los derivados de las aplicaciones clínicas de la farmacogenética, con el fin de incrementar los beneficios y disminuir los riesgos de los tratamientos farmacológicos.

EL NIÑO FRENTE AL FÁRMACO

Desde el nacimiento de la Pediatría como especialidad médica, los pediatras han reconocido la necesidad de disponer de una farmacoterapia adaptada a las características



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

del niño y han reclamado que los fármacos utilizados en esa edad sean estudiados con el mismo rigor que los que se prescriben en los adultos.

El 20% de los niños padece durante su infancia una enfermedad que precisa tratamiento farmacológico, y a los 5 años de edad el 95% de ellos han recibido varios tipos de medicamentos, la mayoría de los cuales no están aprobados para su uso en Pediatría. En esta situación, los pediatras se enfrentan al problema de o bien no beneficiar a sus pacientes con los progresos terapéuticos, o bien prescribirlos fuera del marco legal.

Ante la ausencia de datos procedentes de ensayos clínicos específicos los pediatras se ven forzados a extrapolar los resultados obtenidos de los estudios realizados en adultos, actitud inapropiada y peligrosa por la falta de información acerca de su eficacia, seguridad y correcta dosificación, y que conduce a la aparición de reacciones adversas y a riesgos graves en una población especialmente vulnerable.

La reacción adversa a medicamentos (RAM) ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una “respuesta nociva, no intencionada a un medicamento administrado a la dosis habitual para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de funciones fisiológicas” (5). La preocupación por identificar las RAM en los niños es patente en las numerosas publicaciones que abordan la magnitud del problema. En un metaanálisis se concluye que el 2,1% de los ingresos en un hospital pediátrico se deben a RAM, el 39% de las cuales son graves; en niños hospitalizados la incidencia de RAM alcanza el 9,5%, de las que el 12,3% son graves (6).

Incluso es muy probable que su número sea mayor al registrarse solamente las que de forma evidente repercuten en la salud y no otras muchas leves, ya que los niños no son capaces de comunicar síntomas subjetivos y malestar atribuibles a los medicamentos.

Algunas de ellas se manifiestan de forma temprana. Otras tienen consecuencias tardías persistentes o graves, como la ototoxicidad derivada del uso de furosemida en neonatos, o la aparición de segundos tumores después del tratamiento de una neoplasia (7).

La diferente repuesta de los pacientes ante los medicamentos constituye uno de los mayores desafíos en el campo de la farmacoterapia, tanto en investigación como en la práctica clínica. Los factores que contribuyen a ello son múltiples: raza, peso, edad, sexo, comorbilidad, interacciones con otros fármacos, factores genéticos (8). Como más determinantes en la edad infantil abordaremos la edad y los factores genéticos.

Influencia de la ontogenia

La característica fundamental que define a la infancia es el desarrollo evolutivo constante desde su nacimiento hasta que se completa en la adolescencia (9). La población pediátrica no es homogénea, como tampoco lo es su evolución madurativa, de



manera que se dan diferencias notables en el transcurso de unas cuantas semanas, principalmente en el primer año de vida (10).

El primer desafío que afrontan los pediatras es el de la dosificación (11). No existen recomendaciones en cuanto a efectividad y seguridad para la dosificación en la infancia de la mayor parte de los medicamentos, que o bien están ya en el mercado o se encuentran en fase de desarrollo. En algunos de ellos se limitan a categorizar la dosis por rango de edad, lo cual crea una discontinuidad artificial en los distintos grupos y solamente es válido para fármacos con amplio margen terapéutico. Se han utilizado, pues, numerosas aproximaciones para adaptar las dosis recomendadas en adultos a la edad pediátrica. Desde escalas alométricas basadas en el tamaño corporal, a las que relacionan peso, talla y superficie corporal. Estas últimas asumen que hay una relación directa entre esos parámetros y la masa celular y el grado de función, desarrollo y maduración de órganos y tejidos que es falsa, puesto que no tiene en cuenta el proceso de ontogenia y evolución del cuerpo humano, que no es lineal y que es esencial para entender la farmacoterapia en la infancia.

El desarrollo evolutivo se manifiesta de forma determinante en la farmacocinética y en la farmacodinámica.

- **Farmacocinética:** la biodisponibilidad de un fármaco y, en consecuencia, su acción terapéutica, está íntimamente relacionada con los mecanismos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (12):
 - En la etapa de **absorción**, el fármaco debe superar barreras físicas, mecánicas y biológicas; los cambios durante el desarrollo de las superficies de absorción (tracto gastrointestinal, árbol broncopulmonar y piel) influyen de forma notable en su biodisponibilidad: existen diferencias en el pH intestinal, escasa producción de bilis, distintos grados de actividad de enzimas, escasa absorción desde la vía intramuscular y aumentada desde la piel (13).
 - El proceso de **distribución** regula la cantidad de medicamento que alcanza el tejido específico y por tanto su concentración en los receptores. Está influido por la cantidad de agua y de grasa corporal, por la permeabilidad de las membranas y por el grado de unión a proteínas. En general, la distribución presenta una gran variabilidad, mayor en el periodo neonatal; después se reduce progresivamente, pero se mantiene más alta que en los adultos durante toda la infancia.
 - El **metabolismo**, la biotransformación de fármacos en metabolitos activos o inactivos fáciles de eliminar, tiene lugar preferentemente en el hígado con la colaboración de enzimas metabolizadoras, en los que existe un retraso en la maduración y adquisición de actividad que puede suponer un incremento de la toxicidad (14). La expresión del citocromo P450 así como de la UGT (glucuroniltransferasa) cambia de forma significativa durante el desarrollo y muestra un perfil específico para las isoformas (15).
 - La **eliminación** se produce de forma destacada por vía renal y es el resultado neto de la filtración glomerular, la secreción tubular y la reabsorción. Las dos primeras se encuentran subordinadas a la maduración de la función renal, un proceso dinámico que alcanza su total capacidad durante el primer año de vida (16).



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

La reabsorción depende de la característica del fármaco más que de la función renal.

- **Farmacodinámica:** aunque menos estudiados, los receptores diana de los fármacos también experimentan cambios sustanciales durante la evolución y están sujetos a procesos ontogénicos de maduración. Ante la escasez de receptores o su inmadurez, los fármacos actúan en lugares no específicos y originan toxicidad (17).

Farmacogenética

A los factores fisiológicos responsables de la variabilidad interindividual de la respuesta a medicamentos, se suman los factores genéticos que, según se estima, suponen entre el 20 y el 90% para algunos fármacos.

Al igual que todas las proteínas del organismo, tanto las proteínas de membrana transportadoras de medicamentos como las enzimas que intervienen en su biotransformación y sus receptores, dependen de genes que las codifican, los cuales pueden presentar anomalías en la secuencia de su ADN; esas diferencias suponen distintos grados de actividad y determinan la eficacia o ineficacia terapéutica y la existencia o no de toxicidad del medicamento (18). La existencia de diferentes versiones alélicas de un gen determina un polimorfismo genético definido clásicamente por su frecuencia: el alelo menos frecuente se halla en al menos el 1% de la población, algunos de ellos en relación directa con el origen étnico del individuo. La mayoría de los polimorfismos genéticos son rasgos monogénicos y altamente penetrantes (19).

- El **transporte de fármacos** se realiza de forma activa mediante proteínas de membrana que son indispensables en su absorción, biodisponibilidad y eliminación; incluso tienen la capacidad de dirigirlo al tejido diana. Los polimorfismos genéticos a este nivel afectan su capacidad de acción y/o cambian su afinidad por el sustrato, por lo que alteran la absorción y eliminación de los medicamentos que transportan, modificando así su concentración en el lugar de acción. La P-glucoproteína, Pgp o MDR (multirresistencia a fármacos) ha sido la más ampliamente estudiada porque entre sus sustratos se incluyen medicamentos tan relevantes como los inhibidores de la calcineurina para trasplantes; diversos polimorfismos están relacionados con la dosis, grados de concentración, rechazo y neurotoxicidad (20).
- Los polimorfismos de **enzimas** involucradas en la biotransformación de medicamentos se expresan en diferentes fenotipos definidos como metabolizadores lentos, normales o rápidos en función de una actividad enzimática deficitaria, normal o incrementada. De aquí se deduce la importancia crucial que tiene la farmacogenética cuando se utilizan fármacos con estrecho margen terapéutico, como ocurre en Pediatría y más aún en tratamientos agresivos asociados a efectos adversos graves, tempranos y tardíos, como en Oncología Pediátrica.
 - Se han descrito polimorfismos en cuatro genes de otras tantas enzimas que intervienen en la fase I, responsables de la oxidación, reducción e hidrólisis y, en consecuencia, de la activación o inactivación del fármaco (21). Todos ellos pueden afectar a la eficacia y seguridad de medicamentos ampliamente utilizados en Oncología.



- Ciertas variantes que afectan al citocromo P450 (CYP450) condicionan la lenta metabolización de la ifosfamida, la ciclofosfamida y el etopósido.
- Lo mismo ocurre con la DPD (dihidroxipirimidín deshidrogenasa) y el 5-fluorouracilo; con la CDA (citidín desaminasa) y la gemcitabina; con BLMH (bleomicín hidrolasa) y la bleomicina.
- Las enzimas de la fase II (22) facilitan la excreción del fármaco mediante reacciones de conjugación catalizadas por transferasas.
 - La GST (glutatión transferasa) tiene como sustrato el melfalán, las antraciclinas, el busulfán y los derivados del platino. Cierta polimorfismo de la subfamilia GSTA reduce la eliminación del busulfán aumentando así su toxicidad en niños sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (23, 24).
 - Variantes de otra subfamilia –GSTM– se han relacionado con el riesgo de recaída en niños afectados de leucemia aguda linfoblástica.
 - La UGT (uridín glucuronosil transferasa) presenta polimorfismos con escasa acción enzimática e intensa toxicidad del irinotecán.
 - La TMPT (tiopurín metil transferasa) cataliza la metilación de tiopurinas a metabolitos inactivos. Se han descrito tres variantes genéticas: las formas alélicas homocigotas o heterocigotas expresan fenotipos metabolizadores lentos o medios y, en consecuencia, toxicidad alta o media tras la ingesta de mercaptopurina, tioguanina o azatioprina. El genotipo TMPT es altamente predictivo de la respuesta a esos medicamentos y obliga a reducir las dosis en pacientes con variantes polimórficas.
- En los **receptores de fármacos** o dianas terapéuticas también existen diferencias interindividuales, bien en su grado de expresión o en su actividad, que afectan significativamente a la respuesta terapéutica (25). Los polimorfismos genéticos expresados en las células tumorales, somáticas, tienen en el cáncer infantil un papel determinante a la hora de elegir el tratamiento óptimo. Existen múltiples genes candidatos, como los receptores de la tirosinasa bcr-abl en la LAL y la LMC y el kit (CD117) en GIST.

La investigación de este tipo de proteínas ofrece la oportunidad de desarrollar medicamentos adecuados a las características moleculares de la enfermedad.

OPORTUNIDADES, BARRERAS Y PROBLEMAS

La farmacogenética contribuye de forma notable al desarrollo de la farmacoterapia al definir los factores genéticos responsables de las diferentes respuestas que las personas experimentan ante un fármaco (26). Su objetivo es conseguir el medicamento adecuado a la dosis correcta para cada paciente (27). Inicialmente la investigación se enfocó hacia el análisis de genes candidatos, a tenor de su importancia como mediadores metabólicos del fármaco; sin embargo, los rápidos avances tecnológicos permiten hoy realizar análisis genómicos sistemáticos (GWA, del inglés *genome wide analysis*) que evalúan simultáneamente miles de polimorfismos genéticos, principalmente SNP, que hacen posible la exploración del genoma personal y su relación con la respuesta a los medicamentos.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Su relevancia en la práctica clínica ha quedado demostrada en múltiples estudios realizados en adultos; sin embargo, la investigación en Pediatría ha quedado pospuesta hasta el momento (28).

La extrapolación de datos farmacogenéticos procedentes de adultos conduce a errores importantes, puesto que no se puede establecer una estrecha relación genotipo-fenotipo hasta que el producto del gen no se encuentre completamente expresado, lo cual está absolutamente determinado por la ontogenia (29). La correlación entre genotipo y fenotipo observado a una edad es diferente de la observada en otra (30).

Del conjunto de factores responsables de la variabilidad en la respuesta a medicamentos, tales como la comorbilidad, las interacciones con otros fármacos o la adherencia, en la infancia son determinantes dos: la edad, que conlleva un continuo desarrollo evolutivo, y las diferencias genéticas. La incorporación de la farmacogenética en el diseño de ensayos clínicos pediátricos no puede olvidar la ontogenia (31).

Los parámetros farmacocinéticos experimentan cambios sustanciales durante la evolución que contribuyen a entender las grandes diferencias que existen entre niños y adultos en cuanto a eficacia terapéutica y reacciones adversas (32).

Entre esos parámetros, los más significativos son los que afectan a las enzimas metabolizadoras. De forma simplificada, la adquisición de una actividad completa puede ser clasificada en tres grupos: el primero lo constituyen enzimas expresadas a niveles altos durante la gestación pero que son silenciadas o expresadas a niveles bajos durante los dos primeros años después del nacimiento; el segundo grupo son enzimas que se expresan de forma constante durante la gestación y en el periodo posnatal; el tercero es el de los que, pobremente expresados en el feto, incrementan su actividad de forma gradual y constante durante el primer y segundo años de vida (33).

Los cambios durante la ontogenia de un gran número de enzimas metabolizadoras de medicamentos tienen un impacto significativo en los datos que derivan de la investigación en farmacogenética.

Es indudable la enorme utilidad de la farmacogenética en la práctica clínica en orden a conseguir el éxito de curar sin toxicidad acompañante, y lo es principalmente en pacientes vulnerables como los niños y cuando se trata de enfermedades graves, como el cáncer, en las que el estrecho margen terapéutico de los medicamentos utilizados abre la posibilidad de un tratamiento insuficiente e ineficaz frente a la gravedad de las reacciones adversas (34, 35). También es necesario destacar que hay enfermedades específicamente pediátricas que no tienen correlación en los adultos, como la enfermedad de Kawasaki, el tumor de Wilms y el neuroblastoma; otras con nombres similares tienen características muy diferentes en cuanto a su presentación, tratamiento y consecuencias de la medicación, por ejemplo, la artritis idiopática juvenil, la hipertensión y la leucemia linfoblástica aguda (36).



Las ventajas que aportan los ensayos clínicos en niños son indudables, como lo demuestran los realizados en Oncología Pediátrica (37). Más del 70% de los niños con cáncer entran en ensayos clínicos nacionales o internacionales, y este hecho ha contribuido al gran progreso registrado en su tratamiento. La elevada tasa de reclutamiento se atribuye al compromiso de los profesionales y a la excelente relación clínica que se establece desde el principio entre los médicos y los pacientes y sus familias. Esta actitud de los profesionales, junto con el compromiso de la industria farmacéutica y de los organismos reguladores, facilitará el desarrollo de ensayos clínicos en los niños en orden a mejorar la seguridad y la eficacia terapéutica.

RESUMEN

- La mayor parte de los medicamentos usados en niños carecen de indicaciones específicas para su edad.
- La extrapolación de los datos obtenidos de la investigación en adultos es inapropiada y peligrosa por el constante desarrollo evolutivo que tiene lugar durante la infancia.
- La farmacogenética contribuye a la administración eficaz y segura de medicamentos al determinar los factores genéticos que contribuyen a la variabilidad en su respuesta.
- Ensayos clínicos realizados en adultos establecen una estrecha relación genotipo-fenotipo en la respuesta a fármacos.
- En la infancia no existe relación directa entre genotipo y fenotipo. La expresión del genotipo está condicionada por la ontogenia.
- La farmacogenética debe afrontar el desafío de llevar a cabo estudios científicos en grupos poblacionales pequeños, como la población infantil.
- Los pediatras deben reconocer la utilidad de la genética más allá de los estudios diagnósticos de enfermedades mendelianas, síndromes malformativos y anomalías cromosómicas, incorporando la investigación farmacogenética en los ensayos clínicos.
- Un ejemplo significativo de la utilidad de la investigación farmacogenética en farmacocinética y farmacodinámica son los resultados aportados en la leucemia linfoblástica aguda infantil, que han permitido incrementar su curación por encima del 80%.

CONCLUSIONES

- La farmacogenética aporta seguridad y eficacia a la farmacoterapia, como han demostrado los ensayos clínicos realizados en adultos.
- Los ensayos clínicos en niños son escasos, aunque las ventajas que con ellos se obtienen para su salud son tan necesarias como las logradas en ensayos con adultos.
- Los participantes en ensayos clínicos controlados y aleatorizados tienen acceso a nuevos tratamientos; los niños quedan excluidos.
- Ante la carencia de datos procedentes de ensayos específicos, los pediatras se ven obligados a extrapolar los que aportan los estudios en adultos.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

- La extrapolación es inadecuada y peligrosa por las características propias de la edad infantil. Su población no es homogénea debido al desarrollo evolutivo que se produce desde el nacimiento hasta la adolescencia.
- Los problemas éticos y metodológicos argüidos para no incorporar a los niños a los ensayos clínicos pueden desaparecer con la colaboración y el compromiso de médicos, industria farmacéutica y organismos reguladores.
- Los médicos deben ser instruidos en la utilidad de los ensayos clínicos frente al sentimiento de pérdida de autonomía en la toma de decisiones y el conflicto en sus papeles de cuidador frente a investigador.
- La industria farmacéutica debe incluir a los niños en las distintas fases del ensayo clínico a tenor de la gravedad y la prevalencia de la enfermedad en la infancia: en fases tempranas para procesos graves con escasas opciones terapéuticas, como el cáncer, y en otros procesos que les afectan de forma predominante.
- Los organismos reguladores deben simplificar la excesiva burocracia y el coste en tiempo y dinero que exige la aprobación de la investigación con medicamentos. Asimismo deben reconocer las ventajas de la combinación de fármacos usados en fase III, como son los diseñados en protocolos de tratamiento del cáncer, favoreciendo su desarrollo y aplicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gamazon ER, Huang RS, Dolan ME, Cox NJ. Copy number polymorphisms and anticancer pharmacogenomics. *Genome Biol* 2011; 12 (5): R46.
2. Shin J, Kayser SR, Langaee TY. Pharmacogenetics: from discovery to patient care. *Am J Health Syst Pharm* 2009 Apr 1; 66 (7): 625-37.
3. Giacomini KM, Brett CM, Altman RB, Benowitz NL, Dolan ME, Flockhart DA, *et al.* The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2007 Mar; 81 (3): 328-45.
4. Ferner RE, Aronson JK. Preventability of drug-related harms-part I: a systematic review. *Drug Saf* 2010 Nov 1; 33 (11): 985-94.
5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000 Oct 7; 356 (9237): 1255-9.
6. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001 Jul; 52 (1): 77-83.
7. Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults. *Br J Clin Pharmacol* 2005 Jun; 59 (6): 670-3.
8. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002 Oct 31; 347 (18): 1462-70.
9. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology -drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003 Sep 18; 349 (12): 1157-67.



10. Leeder JS. Developmental and pediatric pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2003 May; 4 (3): 331-41.
11. Cella M, Knibbe C, Danhof M, Della Pasqua O. What is the right dose for children? *Br J Clin Pharmacol* 2010 Oct; 70 (4): 597-603.
12. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics -drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003 Feb 6; 348 (6): 538-49.
13. Husain A, Loehle JA, Hein DW. Clinical pharmacogenetics in pediatric patients. *Pharmacogenomics* 2007 Oct; 8 (10): 1403-11.
14. Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 Feb; 300 (2): 355-60.
15. McCarver DG, Hines RN. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 Feb; 300 (2): 361-6.
16. Hines RN. The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacol Ther* 2008 May; 118 (2): 250-67.
17. Becker ML, Leeder JS. Identifying genomic and developmental causes of adverse drug reactions in children. *Pharmacogenomics* 2010 Nov; 11 (11): 1591-602.
18. Goldstein DB. Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic. *N Engl J Med* 2003 Feb 6; 348 (6): 553-6.
19. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003 Feb 6; 348 (6): 529-37.
20. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 119-37.
21. Deenen MJ, Cats A, Beijnen JH, Schellens JH. Part 2: pharmacogenetic variability in drug transport and phase I anticancer drug metabolism. *Oncologist* 2011; 16 (6): 820-34.
22. Deenen MJ, Cats A, Beijnen JH, Schellens JH. Part 3: Pharmacogenetic variability in phase II anticancer drug metabolism. *Oncologist* 2011; 16 (7): 992-1005.
23. Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD, Schaffer RL, Lambert KW, Langer FP, *et al.* Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant* 1995 Jul; 16 (1): 31-42.
24. Gaziev J, Nguyen L, Puzo C, Mozzi AF, Casella M, Perrone Donnorso M, *et al.* Novel pharmacokinetic behavior of intravenous busulfan in children with thalassemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic profile with therapeutic drug monitoring. *Blood* 2010 Jun 3; 115 (22): 4597-604.
25. Deenen MJ, Cats A, Beijnen JH, Schellens JH. Part 4: pharmacogenetic variability in anticancer pharmacodynamic drug effects. *Oncologist* 2011; 16 (7): 1006-20.
26. Altman RB, Kroemer HK, McCarty CA, Ratain MJ, Roden D. Pharmacogenomics: will the promise be fulfilled? *Nat Rev Genet* 2011 Jan; 12 (1): 69-73.
27. Aronson JK, Ferner RE. Preventability of drug-related harms-part II: proposed criteria, based on frameworks that classify adverse drug reactions. *Drug Saf* 2010 Nov 1; 33 (11): 995-1002.
28. Joly Y, Sillon G, Silverstein T, Krajcinovic M, Avard D. Pharmacogenomics: Don't Forget the Children. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2008; 6: 77-84.
29. Kern SE. Challenges in conducting clinical trials in children: approaches for improving performance. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009 Nov 1; 2 (6): 609-17.
30. Klassen TP, Hartling L, Craig JC, Offringa M. Children are not just small adults: the urgent need for high-quality trial evidence in children. *PLoS Med* 2008 Aug 12; 5 (8): e172.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

31. Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: problems and the way forward. *Br J Clin Pharmacol* 2000 Feb; 49 (2): 93-7.
32. Leeder JS, Kearns GL. The challenges of delivering pharmacogenomics into clinical pediatrics. *Pharmacogenomics J* 2002; 2 (3): 141-3.
33. Leeder JS, Kearns GL, Spielberg SP, van den Anker J. Understanding the relative roles of pharmacogenetics and ontogeny in pediatric drug development and regulatory science. *J Clin Pharmacol* 2010 Dec; 50 (12): 1377-87.
34. Ernest TB, Elder DP, Martini LG, Roberts M, Ford JL. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *J Pharm Pharmacol* 2007 Aug; 59 (8): 1043-55.
35. Osuntokun B. Clinical trials in pediatrics: The drug delivery dimension. *Adv Drug Deliv Rev* 2006 Apr 20; 58 (1): 90-105.
36. Cheek MH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukaemia: a model for the pharmacogenomics of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006 Feb; 6 (2): 117-29.
37. Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet* 2004 Aug 28-Sep 3; 364 (9436): 803-11.



2. El papel de los investigadores clínicos: problemas prácticos de la investigación clínica pediátrica

Jordi Antón López

INTRODUCCIÓN

Al describir los principales problemas prácticos con los que hoy en día se encuentra la investigación clínica en Pediatría en España, se debe tener en cuenta que se parte de una realidad no uniforme; las diferentes subespecialidades, las diferentes trayectorias profesionales y los diferentes proyectos de investigación (liderados por el investigador, liderados por la industria, becas competitivas...) dificultan el análisis. Por otra parte, se trata de una realidad que, a pesar de algunas mejoras en los últimos años, constantemente cambia tanto a nivel profesional como de la normativa en la que se encuadra la investigación (y que muchas veces varía según la comunidad autónoma).

Por último, la perspectiva de los investigadores clínicos médicos en España ha sido poco analizada en la literatura y menos aún la de los investigadores clínicos pediátricos. Por ello, además de revisar el material existente se han recogido opiniones de los implicados directamente en las tareas de investigación. Hay que tener en cuenta que no todas las consideraciones que se describen a continuación son aplicables a todos los centros –algunas tal vez solo a unos pocos–, pero es a partir del análisis de estas como posteriormente se plantean algunas sugerencias que pudieran mejorar la práctica de la investigación clínica pediátrica.

SITUACIÓN ACTUAL

Para poder entender la situación actual, es importante que situemos a los pediatras en el marco laboral actual. La situación en una época de crisis económica grave ha repercutido en un recorte de las prestaciones sanitarias para la población general, y también para la pediatría. A escala asistencial, gran cantidad de plazas de pediatra no son cubiertas; al igual que en Atención Primaria, en los hospitales se está asistiendo a recortes en las plantillas, con plazas de interinos no renovadas, jubilaciones anticipadas, expedientes de regulación de empleo, expedientes de regulación horaria e incluso bajas laborales o maternales no cubiertas o cubiertas solo parcialmente.

Ante esta situación las horas asistenciales de los profesionales se ven incrementadas de manera muy notable. Por otra parte, la complejidad creciente de muchos centros, y la participación de los médicos en algunas tareas de gestión, diferentes comisiones consultivas o reguladoras (comités de formación, epidemiología, infecciosas, protocolos...) limita aún más el tiempo restante para actividades como la investigación y la docencia (que también ha sufrido un incremento con el aumento de los especialistas en formación y su distribución por los diferentes niveles hospitalarios y centros de Atención Primaria).

Por todo ello, el tiempo que se dedica a la investigación, tradicionalmente ya de por sí uno de los más exigüos, se encuentra en la actualidad, y en muchos casos, limitado a



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

la voluntariedad de los investigadores y a su deseo de redactar, revisar, participar y, en definitiva, implicarse en proyectos de investigación.

Dicho lo anterior y pasando a analizar aspectos concretos, desglosaremos los principales problemas a los que se enfrenta el investigador según el tipo de esta.

Investigación independiente

- Falta de integración de la actividad investigadora en la estructura organizativa de los hospitales:
 - Falta de apoyo a la investigación independiente y reconocimiento por los hospitales. En la mayoría de los centros la investigación no se contempla o solo se hace parcialmente dentro de la carrera profesional. Y en los casos en que se contempla no se ponen los mecanismos que la facilitan (tiempos preservados, apoyo estructural, recursos...).
- Dificultades en el diseño y acceso a los estudios:
 - En general poca experiencia en estudios en fases I y II.
 - Falta de desarrollo de líneas en medicina traslacional.
 - Poca capacidad innovadora y por consiguiente de producción de patentes.
 - Dificultades para acceder a redes ya constituidas. A pesar de las ventajas de la creación de estructuras modernas de investigación, a partir sobre todo de la constitución del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y de la creación de equipos consolidados de investigación (Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud [RETICS], Consorcio de Ayuda a la Investigación Biomédica en Red [CAIBER], Centros de Investigación Biomédica en Red [CIBER] e Institutos de Investigación Sanitaria [IIS]), todavía sigue siendo difícil el acceso para nuevos grupos.
 - Dificultades para el acceso a recursos por parte de equipos no consolidados:
 - Dificultades para adquirir experiencia y habilidad en la participación en estudios: hay muchos grupos implicados en solo uno o 2 estudios.
 - Dificultades para trabajar con otros centros nacionales e internacionales:
 - Requerimientos variables y cambiantes por CEIC (Comités Éticos de Investigación Clínica), autonomía, nacionales...
 - Falta de apoyo logístico por parte de las estructuras de los centros, fundaciones y CEIC.
 - Dificultades específicas de los estudios independientes en población pediátrica:
 - Dificultades en la aprobación por las autoridades reguladoras de estudios independientes en población pediátrica.
 - Dificultades en la obtención de los fondos necesarios para cubrir los seguros que se exigen para algunos estudios independientes en población pediátrica (más estrictos que en adultos).
 - Problemas en la creación y mantenimiento de registros:
 - Existencia de un número creciente de registros, muchas veces solicitados por las autoridades sanitarias o las agencias reguladoras.
 - Apoyo económico y logístico nulo o muy escaso:
 - Dificultad en el mantenimiento de registros ya existentes.
 - Dificultad en la cumplimentación de nuevos registros.



Investigación promovida por la industria

- Existe un insuficiente número de estudios clínicos pediátricos: a pesar de la mejora en los últimos años con la creación del PDCO (Pediatric Committee) y los PIP (Pediatric Investigational Plan de la EMA).
 - Falta de interés de potenciales promotores por estudios pediátricos:
 - Enfermedades poco frecuentes.
 - Poblaciones diana de potenciales fármacos de tamaño reducido.
 - Mayor complejidad del proceso regulador en la población pediátrica.
- Existencia de una insuficiente formación de los equipos que diseñan ciertos estudios pediátricos, aunque hay que reconocer cierta mejora con la creación de las guías para los PIP:
 - Excesivas recogidas de muestras biológicas teniendo en cuenta que se trabaja con población pediátrica.
 - Subestimación de los costes por parte del promotor.
- Problemas en la recogida y gestión de datos:
 - Recogida de datos en papel:
 - Dificultad en la transmisión de datos por fax: hospitales con sistemas centralizados que comparten equipos con funciones asistenciales y organizativas.
 - Recogida de datos *on-line*:
 - Complejidad de los cuadernos de recogida de datos *on-line* para algunos estudios.
 - Ordenadores con sistemas de *software* y *hardware* no actualizados: de inicio lento, conexión dificultosa a la red...
 - Diferentes fases del mismo estudio con diferentes ordenadores, lo que hace necesario copiar datos de visitas de un equipo a otro en lugar de hacer una transferencia automática.
 - Problemas en la respuesta de *queries*:
 - Generación como urgentes de *queries* que en realidad no lo son: requerimientos a responder en 24-48 horas preguntas sobre datos introducidos varios meses atrás y que no son urgentes.

Dificultades comunes a la investigación independiente y a la promovida por la industria

- Falta de reconocimiento y apoyo a la investigación clínica:
 - Dificultades en el equilibrio asistencia-investigación, y asistencia-investigación-docencia en los centros universitarios.
 - Falta de reconocimiento de la actividad investigadora entre los criterios para la carrera profesional.
 - Falta de una política científica definida, con objetivos y estrategias claras y estables a escala nacional, autonómica y hospitalaria que priorice, pero manteniendo al mismo tiempo una parte abierta a la creatividad de los investigadores.
 - Falta de apoyo a la investigación emergente y a la innovación: la priorización, aunque importante, no debe ahogar la creatividad.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

- Dificultades comunes a estudios con poblaciones de adultos:
 - Falta de espacios físicos adecuados:
 - Despachos destinados a visitar a los pacientes participantes en los ensayos en los que puedan trabajar los monitores de aquellos.
 - Espacios reservados para guardar el material de laboratorio, la documentación y archivos de estudios activos o los archivos de estudios cerrados (obligatoriedad de su salvaguarda por ley).
 - Dificultades en el procesado de muestras biológicas en laboratorios que son asistenciales: gestión de personal, equipos y tiempos.
 - Dificultades en el almacenado y envío de muestras por parte del investigador:
 - Falta de equipos de enfermería especializada en estudios clínicos.
 - Falta de apoyo a la gestión del trabajo de secretaría de los estudios: falta de implicación de las fundaciones de los hospitales (envío de documentación, solicitud de recogida de muestras, control de *kits* necesarios, control de fechas de caducidad, monitorización de temperaturas, registro de la entrada de fármacos de un estudio determinado en los centros...).
- Dificultades diferenciadas de los estudios pediátricos:
 - Necesidad de escalas, criterios de respuesta... adecuados y validados para la población pediátrica.
 - Necesidad de formulaciones galénicas adecuadas para los estudios en población pediátrica.
 - Dificultades en el reclutamiento: es muy difícil encontrar centros en los que se pueda obtener un tamaño muestral suficiente.
 - Dificultades para incluir pacientes en estudios pediátricos cuando los fármacos están autorizados para adultos y se pueden obtener mediante uso compasivo.
 - Falta de concienciación de la población en general sobre la necesidad de realizar y participar en estudios con niños.
- Dificultades con los CEIC:
 - Falta de experiencia en Pediatría de los miembros.
 - Falta de simplificación de los procesos burocráticos:
 - Necesidad de traducciones de protocolos originales en inglés por desconocimiento del idioma por parte de los miembros del CEIC.
 - Falta de constancia en ciertos requerimientos (respuestas diferentes a estudios similares).
 - Falta de agilidad en las valoraciones.
 - Dificultades con los consentimientos informados:
 - Dificultades en la aprobación: algunos CEIC limitan su valoración de los estudios pediátricos a hacer pequeñas modificaciones en los consentimientos y/o asentimientos.
 - Redactados de complejidad creciente.
 - Modificaciones repetidas en estudios en marcha que obligan a solicitar el consentimiento varias veces.



- Dificultades con las fundaciones de los hospitales:
 - Excesiva burocratización.
 - Falta de disponibilidad hacia el investigador: no se comprende que la actividad investigadora en muchos centros se combina con una práctica asistencial desbordada.
 - Falta de soporte en la elaboración de becas, gestión de recursos...

CONCLUSIONES

A pesar de las diferentes realidades existentes en España en lo que a investigación clínica pediátrica se refiere, se pueden identificar una serie de problemas y puntos débiles tanto en la investigación independiente como en la promovida por la industria. Muchos de estos puntos se resumen en que, a pesar de ciertas mejoras, se observa todavía una falta de sensibilidad y de reconocimiento hacia la investigación en Pediatría en los centros sanitarios. Por otra parte, aunque se han creado ciertas estructuras modernas para facilitar la investigación, se adolece de la falta de circuitos que faciliten la incorporación de nuevos investigadores, así como el desarrollo de líneas que potencien la investigación traslacional. Por último, en el terreno más práctico se describen una serie de dificultades logísticas, algunas por falta de una perspectiva pediátrica de los estudios, los requisitos legales, los controles de los CEIC, o la gestión de los datos de los estudios, por poner algunos ejemplos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Rodés J. Percepción de los médicos sobre la política científica en ciencias de la salud en España. *Rev Clin Esp* 2011; 211 (4): 192-193.
- Puerta JL, Martín-Moreno JM, Bravo S, Gutiérrez-Fuentes JM. Valoración de la investigación que se realiza en los hospitales españoles. *Rev Clin Esp* 2011; 211: 169-78.
- Adam Svobodník A, Alemany A, Cournot A, Schäfer J, Dehlinger-Kremer M, Mas M, Levy M, Smit-Marshall P. How to Improve Children's Research Applied Clinical Trials, February 2010.
- Martín-Moreno JM, Toharia JJ, Gutiérrez Fuentes JA. Evaluación y priorización de la investigación científica en España. El punto de vista de los investigadores. Barcelona: *Med Clin* 2008; 131 (Suppl. 5): 12-19.
- Valls i Soler A, Santesteban E, Campino A. Mejores medicamentos en pediatría. Barcelona: *An Pediatr* 2011; 75 (2): 85-88.
- Giménez Gómez N, Pedrazas López D, Medina Rondón D, Dalmau Juanola D. Formación en investigación: autopercepción de los profesionales sobre sus necesidades. Barcelona: *Med Clin* 2009; 132: 112-7.



3. Uso de medicamentos en Pediatría en situaciones especiales: fuera de indicación y uso compasivo

Teresa Bermejo Vicedo

INTRODUCCIÓN

Las decisiones relativas al tratamiento farmacológico en cualquiera de los subgrupos de edad pediátrica frecuentemente adolecen de una falta de estudios clínicos adecuadamente diseñados que avalen su uso; están basadas en la experiencia clínica a lo largo del tiempo, así como en la extrapolación de datos de adultos más que en la evidencia aportada por aquellos. Esta inadecuada información implica asumir riesgos de ineficacia y problemas de seguridad, pero también puede suponer denegar al paciente posibles beneficios terapéuticos (1).

Igualmente carecemos de información relativa a la dosificación para cada subgrupo de edad pediátrica, así como de formulaciones galénicas específicas (con excipientes adecuados, testada su ausencia de toxicidad en Pediatría), al igual que de los dispositivos y/o las presentaciones que permitan realizar su administración de forma sencilla y adecuada.

Dadas estas circunstancias, el uso de medicamentos fuera de las condiciones autorizadas en Pediatría es tan frecuente que a menudo probablemente ni se menciona específicamente cuando se prescribe y administra el medicamento al paciente.

Los profesionales sanitarios (pediatras, farmacéuticos, enfermeras) deben estar familiarizados con los términos legales que las autoridades sanitarias aplican para diferenciar la autorización o no de medicamentos y que implican las diferentes condiciones legales y de disponibilidad de los mismos. Los medicamentos probados para niños en España deben tener reseñada la indicación pediátrica específica, el rango de edad, la dosis ajustada (por peso o superficie corporal) y formulación pediátrica detallada en ficha técnica (FT). Sin embargo no siempre la FT está disponible, y con frecuencia no contiene la información específica anteriormente indicada. Por todo ello, se consideran diferentes categorías:

1.- Medicamentos autorizados (MA) para una indicación pediátrica. Se corresponde a los medicamentos estudiados en ensayos pediátricos controlados en los que se ha evaluado la farmacocinética, la eficacia y la seguridad en los diferentes grupos de edad. Toda la información se encuentra en la FT.

2.- Medicamentos utilizados fuera de las condiciones de autorización establecida en la FT o fármacos "off-label" (OF). Se dispone de datos sobre eficacia y seguridad avaladas por el uso clínico (2). En este subgrupo se consideran los medicamentos:

- 2.1. Aprobados en niños con diferente dosis o intervalos de los recomendados en FT.
- 2.2. Aprobados en niños en una indicación clínica diferente a la autorizada.
- 2.3. Aprobados en niños con edad o peso distintos de la indicación utilizada.
- 2.4. Aprobados para administrar por vía diferente de la autorizada.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

3.- Medicamentos en uso compasivo (UC). Utilización antes de su autorización en España en niños que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante, o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, tener cierta evidencia de su eficacia, o bien estar en fase de ensayo clínico.

4.- Medicamentos para uso pediátrico no autorizados (No AC) en España, suministrados por medicamentos extranjeros. Son necesarios para tratar una enfermedad, no están comercializados en España y no hay una especialidad farmacéutica con igual composición, forma farmacéutica o dosificación.

Además de estas circunstancias recogidas en el RD 2009, podemos considerar otras situaciones:

- Fármacos sin FT pero respecto de los que se cuenta con una reconocida experiencia en la práctica clínica.
- Fármacos que han modificado la forma farmacéutica para que puedan administrarse en niños como fórmula magistral (3), para un paciente concreto, preparadas por el farmacéutico, para cumplimentar una prescripción facultativa detallada de las sustancias que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la adecuada información al paciente.

ANTECEDENTES

Según una encuesta realizada por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) durante los años 2005-2006 (4), las prescripciones OF en niños son frecuentes en la EU (entre el 45% y el 60% del total de esta encuesta confirman los resultados de publicaciones previas). Tanto los niños hospitalizados como los que siguen tratamiento domiciliario a menudo son tratados con medicamentos fuera de los términos establecidos en su autorización, llegando al 90% en unidades neonatales.

Otros autores estiman que un 70% de los medicamentos disponibles en el mercado no incluyen la información pediátrica suficiente, sobre todo en lo relativo a dosificación (5). Muchos medicamentos además no tienen formulaciones específicas, lo que plantea dificultades prácticas, así como que no se disponga de la información adecuada sobre el proceso de absorción, metabolismo y excreción. Por ello, los niños están sometidos a situaciones de especial riesgo y RAM (reacción adversa a medicamentos). Tampoco se dispone de toda la información necesaria sobre los efectos que los medicamentos administrados a la mujer embarazada pueden ocasionar en las distintas etapas de desarrollo del feto.

Una encuesta realizada a profesionales sanitarios acerca del uso de medicamentos OF y No AC indicó que el 77,8% de ellos estaban preocupados con su seguridad y el 87,9% con su eficacia. Solo el 30,7% informaba a los padres/tutores sobre su uso en



niños. Un 56% creían que para los usos OF y No AC deberían realizarse ensayos clínicos en niños, y el 28,4% indicaba su voluntad de reclutar pacientes (6).

Mason *et al.* (7), en una revisión realizada en MEDLINE desde 1950 hasta 2011, utilizando los términos de OF, No AC y RAM, encontraron siete estudios prospectivos. En pacientes ingresados, la incidencia de RAM oscilaba entre 2,53 y 19,9%, aunque tan solo uno indicó un incremento no estadísticamente significativo en el riesgo de RAM por el uso de medicamentos OF y de No AC. En otro estudio se encontró asociación entre OF y RAM que requirió intervención farmacológica. En pacientes tratados en el ámbito comunitario, la proporción de RAM en las condiciones autorizadas frente a OF es de 1,4% frente a 2%; otro estudio proporciona cifras del 11% de RAM, con un incremento de su RR cuando los medicamentos se usan a dosis superiores a las recomendadas. En cuanto a los estudios retrospectivos, las cifras varían del 75% OF al 59% en indicación aprobada; 24% OF y 1,9% No AC, 17-42,4% OF, otro estudio 27% OF y 17% No AC. Los autores del metaanálisis concluyen que puede haber una asociación entre el uso de OF y No AC y el riesgo de RAM, pero debido a la diferente metodología de los estudios y a su pequeño tamaño muestral, los resultados no son concluyentes.

En pacientes pediátricos los fármacos usados fuera de FT y no comercializados para este grupo de edad pueden también ser causa de errores de medicación (EM). Conroy (8), analizando las bases de datos de registro de EM en el Reino Unido, encuentra que 20 de 158 (13%) de los EM causaron daño moderado, y que en 12 de ellos estaban implicados medicamentos usados fuera de FT y no comercializados.

Un estudio realizado en neonatos ingresados en el hospital reveló que el 47% de los tratamientos fueron administrados en las indicaciones aprobados en FT, el 53% fueron utilizados en condiciones OF o sin estar autorizados para su comercialización en niños (NA); el 47,7% implicaban tratamientos OF (entre ellos algunos antibióticos, antifúngicos, corticosteroides, paracetamol, ácido acetilsalicílico, ranitidina y furosemida) y el 5,7% implicaba la administración NA de cafeína, sulfato de magnesio y sulfato ferroso (9).

Otros autores (10) indican que el 79% de los pacientes pediátricos hospitalizados reciben al menos un medicamento OF. En este contexto, Pasquali *et al.* (11) afirman que en pacientes con patología cardiovascular el 69% de los fármacos fue usado OF en más del 50% de los casos, y que los fármacos más frecuentemente implicados fueron furosemida, adrenalina, lidocaína, dopamina y milrinona (los tres últimos fueron prescritos OF en el 68% de los casos). Asimismo, se prescribieron combinaciones de medicamentos OF en un 62% de los pacientes. Los autores apuntan que otros medicamentos como antiplaquetarios, anticoagulantes e inmonosupresores probablemente se encuentren en la misma situación.

En pacientes pediátricos oncológicos, los protocolos internacionales incluyen medicamentos No AC (p. ej., prednisolona intratecal, bajas dosis de medicamentos como heparina). Además se plantea la problemática de su administración, que no se realiza de acuerdo con una formulación y/o dosificación específica (OF). Por otra parte, los datos farmacocinéticos relativos a citostáticos en pacientes pediátricos son limitados



o están confinados a unos pocos estudios, por lo que en la mayoría de los protocolos se plantea un porcentaje de reducción de dosis según la edad. En el Reino Unido, en Oncología Pediátrica un 45% de los medicamentos son utilizados en situación No AC u OF. Van den Berg y cols (12), en un estudio de 2 semanas que incluyó 268 prescripciones para 39 pacientes, encontraron que al 87% de los niños se les prescribieron medicamentos No AC, y que el 59% de ellos recibió al menos 2 medicamentos en esta situación. Un total del 72% de los medicamentos eran autorizados y el 57% se prescribieron en la indicación de uso aprobada.

También se ha analizado la frecuencia de uso OF en niños tratados en los Servicios de Urgencias Pediátricas. Morales y cols. (13) encuentran que los principios activos con mayor frecuencia utilizados son el ibuprofeno y el paracetamol. De 667 prescripciones, 338 fueron OF: no información o contraindicación en niños (82), uso en indicación distinta a la autorizada (16) uso inconsistente con la dosis/frecuencia (12). De 152 formulaciones, 107 fueron ocasionalmente OF. A un total de 228 niños (67,9% de los que recibieron medicamentos) se les administraron medicamentos en OF, al 41,9% un medicamento OF, al 18,8% 2 medicamentos OF, y al 6,5% 3 medicamentos OF. También Phan y cols realizaron un estudio cuyos objetivos fueron determinar el tipo y la frecuencia de medicamentos OF o No AC utilizados en el Servicio de Urgencias Pediátricas y, antes de su admisión, describir la asociación entre los acontecimientos adversos (ADE) que son causa de ingreso hospitalario debido al uso de No AC u OF y aquellos que ocurren en el Servicio de Urgencias y, por último, determinar el resultado de la ADE. Se evaluó a un total de 2.191 pacientes y 6.675 órdenes de tratamiento. Un 26,2% de las OT eran OF o No AC; un 70,5% de los medicamentos fueron prescritos como parte del tratamiento en la urgencia, y el restante 29,5% eran el tratamiento habitual del paciente. Los grupos de fármacos más implicados fueron broncodilatadores (30,4%), antibióticos (14,8%) y antihistamínicos/antieméticos (9,1%). La frecuencia de ADE con los MA fue dos veces mayor que la de OF/No AC (14).

Para tratar de resolver este problema a la mayor brevedad, en los últimos años las autoridades sanitarias de USA (15) y de la Unión Europea han publicado diversas regulaciones. La EMA (16) estableció en 2006 el Reglamento Europeo de medicamentos para uso pediátrico, con el fin de mejorar la salud y la calidad de vida de los niños en Europa, garantizando que los nuevos medicamentos pediátricos y los ya comercializados estén plenamente adaptados a sus necesidades específicas; con ello se pretende alcanzar los siguientes objetivos:

- Incrementar el desarrollo de medicamentos pediátricos.
- Asegurar que los medicamentos pediátricos se sometan a una investigación de calidad que ofrezca todas las garantías éticas.
- Asegurar que los medicamentos pediátricos estén debidamente autorizados para su administración en niños.
- Facilitar la difusión de la información disponible sobre la utilización de medicamentos en niños.
- Alcanzar estos objetivos sin someter a los niños a ensayos clínicos innecesarios, y sin retrasar la autorización de medicamentos destinados a estos grupos de población.



Asimismo, en la Unión Europea se estableció el Comité de Medicamentos Pediátrico. Por otra parte, entre otras las medidas destacadas del Reglamento, la industria farmacéutica tiene que presentar a la EMA, para cualquier fármaco nuevo que se pretenda desarrollar en adultos, un PIP o bien solicitar la dispensa si no tuviese indicación en esta población, a fin de asegurar la eficacia de los medicamentos preservando su seguridad.

PROBLEMÁTICA EN ESPAÑA

Al igual que en otros países de nuestro entorno, el tratamiento farmacológico del paciente pediátrico en España plantea diversos problemas de carácter legislativo, de eficacia no demostrada y de seguridad, que podemos concretar en los aspectos que se desarrollan a continuación.

Prescripción

Son frecuentes las siguientes situaciones:

- En pacientes pediátricos los medicamentos se prescriben fuera de las indicaciones de uso aprobadas en la FT.
- No se realiza ajuste posológico de acuerdo con los resultados farmacocinéticos.
- No se solicita el consentimiento informado al tutor y/o al paciente.

Administración

Se ve dificultada porque no se dispone de formas farmacéuticas adecuadas para su dosificación y correcta administración en los diferentes subgrupos de edad pediátrica.

Información

Es necesario considerar que:

- La información sobre eficacia y seguridad de las indicaciones y usos en adultos no es la que correspondería a los diferentes subgrupos de edad pediátricos y, por tanto, no puede asumirse como cierta.
- No se facilita información del medicamento al cuidador o al paciente (niños mayores) a fin de prevenir o resolver los problemas relacionados con el medicamento.

Seguimiento

En este contexto es necesario tener en cuenta que:

- No se dispone de bases de datos que recojan el seguimiento del uso de estos medicamentos y que permitan conocer su eficacia.
- No se realiza una adecuada monitorización posológica mediante el seguimiento de los valores farmacocinéticos.
- No se realiza un adecuado seguimiento de los problemas relacionados con su uso (PRM): efectos adversos, reacciones adversas y EM.
- No se dispone de datos acerca de su adherencia terapéutica.
- No se dispone de bases de datos que permitan conocer los medicamentos que se utilizan fuera de indicación en FT, a fin de promover su investigación en el marco de un ensayo clínico.



CONCLUSIONES

- La investigación pediátrica debe potenciarse tanto en lo que respecta al desarrollo de nuevos productos como a los medicamentos (con patente o sin ella) de los que se acepta que las indicaciones y condiciones de utilización en adultos son similares a las de los niños.
- Disponer de medicamentos adecuadamente autorizados para la población pediátrica contribuiría a eliminar los problemas en la práctica diaria de los profesionales sanitarios, reduciendo el riesgo de EM y RAM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valls-i-Soler A, Santesteban E, Campino A. Mejores medicamentos en pediatría. *An Pediatr* 2011; 75 (2): 85-88.
2. Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
3. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.
4. European Medicine Agency: Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe; EMA/794083/2009.
5. Muro Brussi M. Ensayos clínicos en niños. Nuevo Real Decreto, viejos conceptos. *An Pediatr* 2004; 61: 387-9.
6. Mukattash T, Hawa AF, Trew K, *et al.* Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 449-61.
7. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur Clin Pharmacol* 2011 DOI 10.1007/s00228-011-1097-1 (*on line*).
8. Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Chil* 2011; 96 (3): 305-6.
9. Dessi A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L. Drug treatments in neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci* 2010; 32: 120-124.
10. Shah SS, Hall M, Goodman D, Feuer P, *et al.* Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 282-290.
11. Pasquali S, Hall M, Slonim AD, *et al.* *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 74-83.
12. Henk van den Berg, Nanda Tak. Licensing and labeling of drug in a pediatric oncology ward. *BJCP* 2011; 72: 474-81.
13. Morales-Carli C, Estañ L, Rubio E, *et al.* *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 315-20.
14. Phan H, Leder M, Fishley M, *et al.* *Pediatr Emerg Care* 2010; 26 (6): 424-30.
15. Jacqz-Aigrain E. Drug policy in Europe research and funding in neonates: current challenges, future perspectives, new opportunities. *Early Hum Dev* 2011; 87 (suppl 1): S27-30.
16. Regulation (CE) n.º 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for pediatric use.

III.- ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DE LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA





1. Vulnerabilidad y evaluación de riesgos en investigación pediátrica

Francisco J. de Abajo Iglesias y Leticia Cabrero Feliú

INTRODUCCIÓN

La vulnerabilidad de los participantes en una investigación y el grado de riesgo que se considera aceptable en la misma son dos elementos fundamentales e inseparables en la evaluación ética de la investigación biomédica. La vulnerabilidad hace referencia a la fragilidad del ser humano, a la potencialidad de dañarle o herirle en un sentido amplio. Conviene distinguir, no obstante, la *vulnerabilidad antropológica*, que todos compartiríamos, de la *vulnerabilidad social*, condición más específica de las personas o grupos de población que, por diferentes factores (biológicos, patológicos, sociales, culturales, económicos, sanitarios...), podrían estar expuestos a un mayor riesgo de abuso y explotación (1). Es esta segunda concepción la que más ha interesado a la bioética y, en particular, a la ética de la investigación.

Tradicionalmente, uno de los grupos más vulnerables ha sido el de los menores de edad, por su mayor fragilidad pero, sobre todo, por su incapacidad o limitación para defender sus propios intereses, que es la función primordial del consentimiento informado. Desde el Informe Belmont, la respuesta de la bioética ante la vulnerabilidad ha sido siempre la misma: dado que las personas vulnerables no tienen la capacidad suficiente para protegerse, es necesario que la sociedad adopte procedimientos especiales de protección (2), lo cual lleva, como aplicación práctica, a situar para ellos el dintel del riesgo aceptable en niveles más bajos o, con mayor frecuencia, a impedir su participación en la investigación. Esta aparente solución ética de impedir la participación de grupos vulnerables en la investigación biomédica en realidad fue la consecuencia de una reacción pendular de nuestra sociedad frente a la ceguera moral que permitió, durante el siglo XIX y buena parte del siglo XX, el abuso flagrante de los más vulnerables, y entre ellos los niños más desamparados, como sujetos de investigación biomédica (3). Pero lo que no se supo apreciar al comienzo es que, si se impedía la participación de grupos vulnerables en investigaciones biomédicas, se frenarían también investigaciones importantes para avanzar en la comprensión y en el manejo de las enfermedades que o son propias de ellos, o tienen características diferenciales importantes. Es decir, la especial protección se tornaba injusta: iba en contra del propio principio ético del que emanaba. Y esta contradicción se ha vivido de manera especial en Pediatría. En la última década, no obstante, parece que hemos alcanzado un grado de madurez moral que nos ha permitido ver mejor la naturaleza del problema y situar las posibles soluciones en su justo término: *in medio virtus*.

ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN

1. En investigación biomédica la vulnerabilidad (social) es una condición fundamental a tener en cuenta a la hora de distribuir las cargas de la investigación. El modo justo de tratar a las personas vulnerables es procurarles una especial protección, sin que



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

esta llegue a discriminarles de forma negativa. Aunque la idea, en términos formales, es universalmente aceptada, las dificultades comienzan a la hora de definir los criterios de demarcación: ¿qué es y qué no es una persona vulnerable? Se ve con claridad que las personas con una autonomía incompleta (p. ej., los menores de edad o los incapaces) lo son, pero también podrían serlo aquellas que son más frágiles por estar expuestas a un mayor riesgo (p. ej., las mujeres embarazadas), o cuando hubiera un desequilibrio de poder que propiciara el abuso (p. ej., enfermos institucionalizados, presos, pacientes en situación desesperada...); y es aquí donde comienzan los problemas, porque se podría llegar a considerar que todos los pacientes o sujetos de investigación por el hecho de serlo son vulnerables, con lo que perdería utilidad el criterio y, aun peor, la especial protección podría entrar en conflicto con la autonomía de las personas afectadas o de sus representantes legales, de manera que nos encontraríamos ante una nueva forma de paternalismo (4).

2. Una misma persona o grupo puede reunir diferentes condiciones o capas de vulnerabilidad (5). El ejemplo de los estudios sobre hepatitis de Willowbrook es un caso paradigmático: niños, deficientes mentales, institucionalizados, clase socioeconómica baja... Es decir, la vulnerabilidad no es simplemente una categoría, sino que admite una gradación, y de igual modo debería haber una gradación en la aplicación de la "especial protección". Las normativas legales y recomendaciones sobre investigación no suelen tener en cuenta esta posibilidad y tratan la vulnerabilidad como categorías o etiquetas.

3. La vulnerabilidad está muy ligada a la evaluación de la relación beneficio-riesgo de la investigación. En general se acepta que cuanto mayor es el grado de vulnerabilidad, más favorable tiene que ser la relación beneficio-riesgo que ofrece la investigación a los participantes en la misma, o menor el nivel aceptable de riesgo si no hay beneficios potenciales (3) (Figura III.1.1).

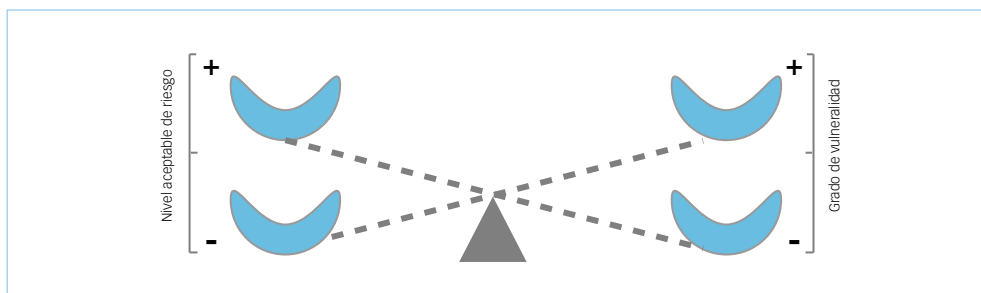


Figura III.1.1. Relación entre vulnerabilidad y riesgo aceptable. Cuanto mayor es el grado de vulnerabilidad, menores son los riesgos que cabe aceptar en una investigación.

4. La evaluación de beneficios potenciales y riesgos es especialmente difícil en investigación, ámbito en el que la incertidumbre respecto a los efectos de las intervenciones que se estudian es máxima (conocer dichos efectos es, de hecho, el objetivo primario



de la investigación). En investigación con niños la incertidumbre es, si cabe, aún mayor y esto le añade complejidad. No es posible reducir la relación o el balance beneficio-riesgo a un número o a una cantidad; de ahí lo incorrecto de hablar de “cociente beneficio-riesgo” o de “razón beneficio-riesgo”. La relación beneficio-riesgo no tiene solo elementos factuales, sino que en su evaluación, como en cualquier decisión humana, requiere que se añada un componente de valor. Este juicio de valor es realizado por las personas y, como tal, cae dentro del ámbito de lo subjetivo, aunque con frecuencia las perspectivas de las diferentes personas sean muy coincidentes (Ortega definía los valores como una “sutil casta de objetividades”). La mejor calidad de dicha evaluación se alcanza, por tanto, cuando se exponen las diferentes perspectivas, se explicitan los argumentos que las sostienen, se delibera sobre los diferentes cursos de acción y se trata de llegar a acuerdos.

5. Dentro de la consideración de riesgos se incluyen los daños potenciales de tipo físico (riesgo de lesión orgánica), psíquico (posibilidad de inducir o agravar un problema psiquiátrico o psicológico, el miedo, el estrés, la separación de los seres queridos, etc.) y moral (discriminación, estigmatización, trato vejatorio, etc.). Las molestias de la investigación a veces se consideran como una categoría aparte, pero tiene poco valor práctico. Debe tenerse en cuenta también que, en ocasiones, los riesgos de la investigación no los soporta únicamente la persona sino el grupo social al que pertenece, especialmente en el caso de minorías étnicas, y estos posibles riesgos colectivos tienen también que evaluarse.

6. Es frecuente observar que muchos documentos y guías incluyen dentro del concepto de relación beneficio-riesgo tanto los beneficios potenciales directos para el sujeto de investigación, como los beneficios potenciales para la sociedad por el avance en el conocimiento (a veces se refieren como “beneficios indirectos”). Esta mezcla de beneficios potenciales para el sujeto y para la sociedad es inapropiada, dado que podría dar lugar a que estudios de mucho riesgo para los participantes se consideraran que tienen una relación beneficio-riesgo muy favorable cuando los beneficios potenciales para la sociedad fueran muy grandes. Con ello se estaría haciendo una concesión flagrante al utilitarismo más descarnado que hoy día nadie defiende. Esto no significa que los beneficios sociales de la investigación no se tengan en cuenta en la evaluación ética. Todo lo contrario: la obtención de un conocimiento generalizable y su utilidad social es la justificación primaria de la investigación (3). Lo que se está diciendo es que el avance en el conocimiento y la utilidad social de la investigación se deben evaluar de forma independiente a la evaluación beneficio-riesgo, la cual solo debería tener en cuenta las consecuencias para el sujeto de investigación. Luego habrá que deliberar sobre qué norma ética prevalece en cada caso concreto: la relación beneficio-riesgo para los participantes o la utilidad social, pero sin mezclas inapropiadas (3).

7. Con la finalidad de facilitar la evaluación de la relación beneficio-riesgo se han ideado una serie de conceptos o criterios que pretenden servir de guía, especialmente cuando de la investigación no se prevén beneficios potenciales directos. Estos criterios son los de “riesgo mínimo”, “incremento menor sobre el riesgo mínimo”, e “incremento mayor sobre el riesgo mínimo” (Tabla III.1.1), que se encuentran en la



Tabla III.1.1. Definiciones de riesgo mínimo y categorías relacionadas en diversas normativas y directrices

	Riesgo mínimo	Incremento menor sobre el riesgo mínimo	Incremento mayor sobre el riesgo mínimo
Legislación norteamericana (6) y directrices éticas europeas sobre ensayos clínicos en población pediátrica (10)	<p>"The probability and magnitude of harm or discomfort anticipated in the research are not greater in and of themselves than those ordinarily encountered in daily life or during the performance of routine physical or psychological examinations or tests"</p> <p>("La probabilidad y la magnitud del daño o el grado de molestia esperado en la investigación no son mayores que los que ocurren en las situaciones que se encuentran ordinariamente en la vida diaria, o durante la realización de pruebas o exámenes físicos o psicológicos habituales")</p> <p>Interpretación absoluta: "Vida diaria del niño sano promedio"</p> <p>Interpretación relativa: "Vida diaria de los niños que participan en la investigación"</p>	<p>Se menciona, pero no se define</p> <p>Algunos autores lo interpretan como <i>un riesgo que siendo mayor que el mínimo se encuentra dentro de los niveles que se consideran socialmente aceptables para los niños</i> (8)</p>	Se menciona, pero no se define
Ley 14/2007	Los impactos en la salud y las molestias que puedan sufrir los sujetos participantes en una investigación, y cuyos efectos solo podrán ser de carácter leve y temporal	No se contempla	No se contempla
RD 223/2004	No se define	No se contempla	No se contempla
Protocolo adicional a la convención sobre derechos humanos y biomedicina, relativo a la investigación biomédica (11)	<p>"The research bears a minimal risk if, having regard to the nature and scale of the intervention, it is to be expected that it will result, at the most, in a very slight and temporary negative impact on the health of the person concerned"</p> <p>("La investigación tiene un riesgo mínimo si, teniendo en cuenta la naturaleza y la magnitud de la intervención, no es esperable que resulte, a lo sumo, en un impacto negativo leve y temporal sobre la salud de la persona afectada")</p>	No se contempla	No se contempla



legislación norteamericana sobre investigación pediátrica (6). Estos criterios, no obstante, admiten distintas interpretaciones (absolutas o relativas) (7) y han sido objeto de controversia en su aplicación (8-10). La interpretación absoluta implica que los riesgos de la investigación se comparan con los que soportaría en su vida cotidiana el niño promedio sano, mientras que la interpretación relativa tomaría como referencia la vida del grupo poblacional al que pertenece (niños con la misma enfermedad, con las mismas condiciones de atención sanitaria, las mismas condiciones sociales, etc.), o en el caso más extremo con la propia vida del niño en cuestión. La interpretación relativa ha sido muy criticada, porque serían las propias condiciones de precariedad o de vulnerabilidad del niño las que justificarían mayores grados de riesgo de la investigación (7, 9, 10).

Los criterios anteriores son utilizados con frecuencia por los Comités de Ética de Investigación (CEI) en la Unión Europea, e incluso aparecen en algunas recomendaciones, como las guías éticas de ensayos clínicos en población pediátrica (11), pero no tienen respaldo legal. En realidad, en Europa las legislaciones nacionales, como nuestra Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, siguiendo el protocolo adicional al Convenio para la protección de los derechos humanos y biomedicina concerniente a la investigación biomédica (en adelante, "protocolo adicional") (12), han incluido una definición de riesgo mínimo más conservadora, que solo tiene en cuenta la gravedad y la duración, pero no la probabilidad (riesgo mínimo es "aquel cuyos efectos solo tienen un carácter leve y temporal"), lo cual puede dar lugar a conflictos. Por ejemplo, cuando una intervención o procedimiento entraña el riesgo remoto de un daño potencial muy grave o la muerte, la legislación norteamericana lo consideraría como mínimo, dado que utiliza como referencia "las situaciones que se encuentran ordinariamente en la vida diaria", como un viaje en coche o en avión, que entrañaría un riesgo de accidente o de muerte pero muy poco probable (7); con la definición europea y, en particular con la española, se podría concluir, en cambio, que todo riesgo grave, aunque fuera muy remoto, sería superior al mínimo.

La normativa española de ensayos clínicos con medicamentos utiliza también el criterio de "riesgo mínimo" para la investigación con menores e incapaces, pero no lo define. En la medida en que la Ley 14/2007 no es aplicable a los ensayos clínicos con medicamentos, se podría interpretar que para el caso particular de los ensayos clínicos pediátricos debería seguirse la definición de riesgo mínimo que dan las guías específicas (11) y no las de la Ley 14/2007. En todo caso, carece de sentido que la definición a aplicar varíe en razón del tipo de intervención o de estudio y sería importante que se unificaran los criterios de las distintas normativas.

Por otro lado, la legislación norteamericana considera aceptables, aunque con condiciones, las investigaciones pediátricas de beneficio potencial directo nulo y riesgos superiores al mínimo (Tabla III.1.2); en cambio, la legislación española (sea la Ley 14/2007 o la normativa de ensayos clínicos con medicamentos) no parece aceptar dichas investigaciones, dado que requiere un beneficio potencial directo, o bien, si este no es previsible, que "los riesgos y cargas sean mínimos para el individuo participante", en ningún caso superiores al mínimo (Tabla III.1.3). La legislación norteamer-



Tabla III.1.2. Tipos de investigación con niños y requisitos que debe reunir para que el Comité de Ética considere la investigación aceptable, según la norma 45 CFR, subapartado 46, apartado D, de los EE. UU.

Situaciones	Requisitos para su aceptación
Investigación que no entraña para el niño un riesgo mayor que el mínimo	Permiso de los padres o tutores y asentimiento del niño*
Investigación que entraña un riesgo superior al mínimo, pero presenta la perspectiva de un beneficio directo para el niño	La relación beneficio-riesgo para los niños que participan es favorable
Investigación que entraña un riesgo superior al mínimo para el niño, y no presenta la perspectiva de un beneficio directo para él, aunque es previsible obtener un conocimiento generalizable sobre su enfermedad	El exceso de riesgo se considera que es menor sobre el riesgo mínimo La intervención o procedimiento es una experiencia para el niño que se encuentra razonablemente comensurada con las inherentes a su situación médica, dental, psicológica, social o educativa. El conocimiento que se puede obtener se considera de vital importancia para la comprensión o mejora de la enfermedad o condición del niño
Investigación que el Comité de Ética considera que no cumple las condiciones anteriores, pero considera que la investigación constituye una oportunidad para la comprensión, prevención, o alivio de un problema grave que afecta a la salud o el bienestar del niño	Se remite el protocolo para su revisión al Departamento de Salud, el cual convocará un panel de expertos (procedimiento 407)

*Este es un requisito para todas las situaciones. Por razones de brevedad no se repite.

ricana tiene además la previsión de un mecanismo de decisión ética que trasciende el ámbito de decisión del CEI (el protocolo 407) para las situaciones de riesgo elevado que el CEI tendría que rechazar, pero en las que se considera que la investigación supone una oportunidad importante para avanzar en el conocimiento. En España no existe un procedimiento similar.

Como se ha comentado anteriormente, las directrices éticas europeas para la realización de ensayos clínicos en población pediátrica han hecho suya la categorización de riesgos norteamericana (10) y se ha realizado, además, el esfuerzo de asignar una categoría de riesgo a las diferentes intervenciones que se realizan en Pediatría (Tabla III.1.4), lo cual es francamente útil, aunque presenta dos limitaciones: 1) no tienen



Tabla III.1.3. Requisitos que se establecen en las normativas españolas sobre el grado de riesgo que debe tener una investigación en menores de edad para que resulte aceptable

RD 223/2004	Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y que existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan a los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo
Ley 14/2007	<p>a) Que los resultados de la investigación puedan producir beneficios reales o directos para su salud Cuando sea previsible que la investigación no vaya a producir resultados en beneficio directo para la salud de los sujetos:</p> <p>b) Que la investigación entrañe un riesgo y una carga mínimos para el individuo participante</p>

en cuenta la edad (7), y 2) no queda claro si los criterios del grupo de trabajo que redactó las directrices son compartidos por otros profesionales sanitarios (pediatras, personal de enfermería), por los miembros de los CEI y por los propios afectados o sus tutores legales. Sería necesario, pues, hacer un esfuerzo de validación de estas referencias y tal vez realizar un catálogo más completo.

8. Los pacientes con enfermedades raras, o los que tienen alguna enfermedad crítica o incurable, reúnen algunas características que obligaría a catalogarlos como vulnerables (13), lo cual conduce a una paradoja: los sujetos vulnerables requieren una especial protección, lo cual implica una mayor reserva respecto a los riesgos de la investigación y, sin embargo, son pacientes que están dispuestos a asumir riesgos que la mayor parte de la población (no enferma) podría considerar inaceptables. La pregunta parece obvia: ¿es la enfermedad rara o incurable *per se* un criterio de vulnerabilidad? El problema se hace aún más complejo cuando el paciente es un menor sin capacidad para tomar una decisión y son los padres o tutores legales quienes tienen que decidir. Cuando se esperan beneficios directos de la investigación pero los riesgos son elevados, o cuando no se esperan beneficios potenciales directos y el riesgo es superior al mínimo, ¿se debe confiar en la decisión de los padres o tutores legales, o deben ser los CEI quienes establezcan los límites permitidos? En las respuestas a estas preguntas no debe olvidarse que nuestra sociedad no suele poner restricciones ni reparos a muchas decisiones que los padres o tutores adoptan y que entrañan riesgos relevantes para los menores solo por el bien de terceros, o de los propios padres o tutores, sin tener en cuenta el beneficio del niño (3, 14).

9. Vivimos en una sociedad familiarizada con el riesgo, pero que asume mal los riesgos de la modernidad (15). Esto se ha observado de manera muy notoria en la investigación sobre terapia génica. Después de haberse creado grandes expectativas sobre esta forma de tratamiento, ocurrieron algunos acontecimientos adversos gra-



Tabla III.1.4. Ejemplos de intervenciones en Pediatría y grado de riesgo que entrañan. Tomado de las directrices éticas europeas sobre ensayos clínicos con poblaciones pediátricas (10)

Riesgo mínimo o inexistente	Incremento menor sobre el mínimo	Incremento mayor sobre el mínimo
Anamnesis	Muestra de orina por vía endoluminal o punción suprapúbica	Cateterización cardiaca
Exploración clínica	Punción arterial	Endoscopia
Medidas antropométricas	Catéter umbilical	Biopsia
Estadaje de Tanner	pHmetría	Cirugía o modificación del procedimiento quirúrgico estándar
Examen conductual	Sonda nasogástrica (inserción y uso)	Sedación
Test psicológico*	Monitorización transcutánea de tensión de oxígeno o dióxido de carbono	Anestesia
Valoración de la calidad de vida	Medidas electrofisiológicas (con estimulación)	Analgesia sistémica
Punción venosa*	Prueba de esfuerzo (ergometría, espiroergometría)	Prueba de hipoglucemia
Pinchazo en el talón*	Prueba de función respiratoria con volumen pulmonar aumentado	Uso de isótopos radiactivos inestables
Pinchazo en el dedo*	Vía venosa periférica	Tomografía por emisión de positrones (PET)
Inyección subcutánea	Polisomnografía	
Muestra de orina en una bolsa	Ayuno (≥ 1 comida)	
Muestra de saliva	Punción lumbar	
Muestra de pelo	Aspiración medular	
Muestra de tejido como parte del tratamiento habitual*	Resonancia magnética nuclear	
Analgesia tópica*	Otras radiografías distintas de las de tórax o extremidades	
Prueba de heces	TAC	
Bioimpedanciometría	Densitometría (DEXA)	
Pulsioximetría*	Uso de medios de contraste	
Presión arterial	Paracentesis	
Electroencefalografía	Biopsia cutánea (<i>punch</i>)	
Electrocardiografía	Prueba de reactividad cutánea o de vías aéreas	
Prueba de visión o de audición		
Oftalmoscopia		
Timpanometría		
Test de función pulmonar		
Prueba de tolerancia oral a la glucosa		
Radiografía de tórax o de extremidades*		
Examen con radioisótopos estables		

*La categoría de riesgo de estas pruebas puede aumentar en razón de su frecuencia y de otras circunstancias.



ves no previstos, que merecieron una gran atención mediática (16, 17). Esto hizo que se elevara la percepción de riesgo de la sociedad por este campo y que se limitara considerablemente la investigación (17). Los investigadores, los miembros de los CEI y los responsables sanitarios tienen una importante labor a realizar para situar la percepción de los riesgos de la terapia génica y de otros tratamientos innovadores en su justo término.

10. Diversos estudios han demostrado que la manera como se expresan los beneficios y los riesgos de una investigación influyen de manera crítica en la comprensión que de los mismos tienen los sujetos de investigación, o los padres en el caso de los menores, de manera que esta es mayor cuando los datos se muestran como figuras o tablas que cuando se expresan dentro de un texto (como es norma habitual en las hojas de información a pacientes y tutores o representantes legales). Estas diferencias se aprecian en todos los grupos, pero de forma especial cuando su destreza para la comprensión de textos o cifras es menor (18).

RESUMEN DE LOS PROBLEMAS ENCONTRADOS

- Falta una definición clara de vulnerabilidad o, al menos, unos criterios prácticos de aplicación.
- La vulnerabilidad suele ser vista como una categoría o etiqueta y no como grados o capas. Del mismo modo, la especial protección suele ser concebida como un todo o nada y no se suelen establecer gradaciones.
- Se corre el riesgo de que la especial protección por parte de los CEI, en especial en enfermedades raras, críticas o incurables, sea concebida por los afectados como una forma de paternalismo encubierto, especialmente cuando se ponen límites al consentimiento de los padres o tutores a la hora de determinar el mayor interés del menor.
- La definición legal española de riesgo mínimo (basada en el protocolo adicional del Consejo de Europa) es muy conservadora, lo que hace que el margen para aceptar investigaciones pediátricas, especialmente las que no tienen previsión de beneficio potencial directo para los participantes, sea muy estrecho. Por otra parte, no es coherente dicha definición con la que se propone en las directrices éticas europeas sobre ensayos clínicos pediátricos (que son las norteamericanas), lo cual es una fuente de conflicto para promotores, investigadores y CEI.
- Las directrices éticas europeas de ensayos clínicos con población pediátrica han asignado las intervenciones pediátricas más habituales a una categoría de riesgo (mínimo, incremento menor, incremento mayor), lo cual puede ser una referencia de gran utilidad, pero carecen de respaldo legal y requieren validación en nuestro medio.
- La población tiene una mala comprensión de la naturaleza y el alcance de los riesgos de la investigación, especialmente cuando se suministra de forma narrativa, lo que pone en duda la validez del consentimiento que se otorga (directo o por representación).



OPORTUNIDADES

- Es necesario operativizar el concepto de vulnerabilidad para poder conocer hasta qué punto es aplicable o no la especial protección y evitar deslizamientos indeseables hacia el paternalismo. En este sentido, sería importante conocer el punto de vista de los pacientes y familiares, especialmente de los que padecen enfermedades raras y de mal pronóstico, respecto a su consideración de grupos vulnerables e interpretación, en su caso, de la especial protección.
- Las iniciativas de cambio legislativo que afectan a la investigación con seres humanos, y que están en marcha tanto en España como en la Unión Europea, deberían ser aprovechadas para lograr una homogeneidad en las definiciones y procedimientos, que fueran los mismos en lo esencial, con independencia del tipo de intervención que se aplique. En particular, debería definirse con claridad y de forma homogénea el criterio de riesgo mínimo y si serían legalmente aceptables o no las investigaciones sin beneficio potencial directo e incrementos de riesgo superiores al mínimo, y en el caso de que se acepten, establecer mecanismos de control específicos.
- Es necesario realizar una investigación empírica sobre el grado de riesgo que representan las distintas intervenciones que se aplican en Pediatría dentro de un contexto de investigación. La propuesta realizada en el documento sobre ensayos clínicos pediátricos en la UE es un buen punto de partida, pero sería necesario validar dicha propuesta en nuestro contexto sociocultural, adaptarla a las distintas edades del niño y recoger las diferentes perspectivas posibles (al menos, la de los pediatras, el personal de enfermería y los padres o tutores). Las conclusiones de esta investigación deberían servir para realizar una guía de aplicación para los CEI.
- Se deben idear fórmulas prácticas para hacer más comprensible a los sujetos de investigación y/o a sus tutores legales la información sobre los beneficios y riesgos potenciales y realizar estudios de validación en nuestro contexto sociocultural.

CONCLUSIONES

El análisis de la situación pone de manifiesto que, a pesar de tener en España y en la Unión Europea una regulación muy exhaustiva sobre investigación con menores de edad, sigue habiendo lagunas y contradicciones importantes respecto a conceptos básicos como los de vulnerabilidad y relación beneficio-riesgo de la investigación. Sería importante modificar o, al menos, clarificar las definiciones y evitar las diferencias entre ellas. Por otra parte, sería necesario realizar investigaciones empíricas que permitieran conocer y comprender las diferentes perspectivas en nuestro medio sobre la interpretación de la vulnerabilidad, la especial protección y la relación beneficio-riesgo en las investigaciones que se realizan con población pediátrica. Del mismo modo, sería importante incorporar, tanto en la evaluación como en la información que se suministra a los sujetos de investigación y/o a sus tutores legales, herramientas validadas que permitieran una mejor comprensión de la naturaleza y el alcance de los riesgos y beneficios potenciales de la investigación.



BIBLIOGRAFÍA

1. Feito L. Vulnerabilidad. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30: 7-22. Disponible en: <http://www.cfnava-rra.es/salud/anales/textos/vol30/sup3/suple2.html>.
2. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Federal Register, 1979. Disponible en: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html> (traducción al castellano disponible en: http://iier.isciii.es/er/pdf/er_belmo.pdf).
3. De Abajo FJ. Ética de la investigación clínica con niños: historia, fundamentación y método. En: De los Reyes M, Sánchez-Jacob M, (eds). *Bioética y Pediatría-Proyectos de vida plena*, Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha. Madrid: Ergon 2010; 559-574.
4. Hurst SA. Vulnerability in research and health care: describing the elephant in the room? *Bioethics* 2008; 22: 191-202.
5. Luna F. La vulnerabilidad: la metáfora de las capas. *Jurisprudencia Argentina*, 2008; IV (fascículo 1); pp: 60-67. Disponible en: http://introd2.wikispaces.com/file/view/Luna_F%5B1%5D._Vulnerabilidad_la_metafora_de_las_capas.pdf.
6. Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations Title 45 Public Welfare Part 46 Protection of Human Subjects, Subpart D: Additional Protections for Children Involved as Subjects in Research. Disponible en: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/45cfr46.html>.
7. Wendler D. Minimal risk in pediatric research as a function of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 115-118.
8. Wendler D, Emanuel EJ. What is a "minor" increase over minimal risk? *J Pediatr* 2005; 147: 575-578.
9. Shah S, Whittle A, Wilford B, Gensler G, Wendler D. How to IRBs apply the federal risk and benefit standards of pediatric research? *JAMA* 2004; 291: 476-482.
10. Granley Glass K, Binik A. Rethinking risk in pediatric research. *J Law Med Ethics* 2008; Fall: 567-576.
11. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric populations. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf.
12. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research. Disponible en: <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/195.htm>.
13. Menikoff J. The vulnerability of the very sick. *J Law Med Ethics* 2009; Spring: 51-58.
14. Guillon R. Research on the vulnerable: an ethical overview. En: Brazier M, Lobjoit M (eds). *Protecting the vulnerable—Autonomy and consent in health care*. Social Ethics and Policy Series. London: Routledge 1991.
15. Beck U. *La sociedad del riesgo: Hacia una nueva modernidad*. Barcelona: Paidós 1988.
16. Wilson JM. Lessons learned from the gene therapy trial for ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Gen Metabol* 2009; 96: 151-157.
17. Deakin CT, Alexander IA, Kerridge I. Accepting risk in clinical research: is gene therapy field becoming too risk-averse? *Mol Ther* 2009; 17: 1842-1848.
18. Tait AR, Voepel-Lewis T, Zikmund-Fisher BJ, Fagerlin A. Presenting research risks and benefits to parents: does format matter? *Anesth Analg* 2010; 111: 718-723.



2. Bases legales de la investigación pediátrica en España y consentimiento informado del menor

Pilar Nicolás Jiménez

INTRODUCCIÓN

La investigación clínica en menores debe respetar los mismos principios éticos y jurídicos y contar con las mismas garantías que rigen en general para cualquier investigación, cuya finalidad es la salvaguarda de los derechos de los sujetos.

Ahora bien, el menor sujeto de investigación es distinto al adulto tanto desde la perspectiva física como psíquica y de este hecho se derivan algunas especificidades. En primer lugar, es una persona especialmente vulnerable por la etapa de desarrollo en la que todavía se encuentra y, en segundo lugar, la madurez intelectual todavía no es plena y puede ser que no entienda adecuadamente las consecuencias de someterse a determinadas actuaciones ni, por consiguiente, esté en condiciones de otorgar un consentimiento válido. Por estas razones el Derecho prevé que su integridad física y su integridad moral se protejan a través de distintos mecanismos.

Este planteamiento es una proyección de las reglas jurídicas que velan por la protección de los derechos de los menores y que se materializan en la prohibición de que corran determinados riesgos o se expongan a situaciones potencialmente perjudiciales para su desarrollo, así como en la previsión de que, hasta que alcancen la capacidad de obrar, sean otros quienes la ejerzan en su nombre, siempre en su beneficio.

Este planteamiento se ha plasmado en el artículo 39.4 de la Constitución que establece la obligación de protección a la infancia de acuerdo con los Tratados Internacionales que velan por sus derechos (en particular la Convención de 20 de noviembre de 1989 sobre los Derechos del Niño, adoptada por la Asamblea General de las Naciones Unidas y ratificada por España), y se desarrolla en distintas normas como la Ley Orgánica 1/1996, de 15 de enero, de Protección Jurídica del Menor.

En cuanto a la población que queda englobada en este ámbito de especial protección, en el contexto europeo abarca toda la población pediátrica, esto es, la de edad comprendida entre el nacimiento y los 18 años (1), y que coincide con la previsión de la edad en que según el artículo 12 de nuestra Constitución se alcanza la plena capacidad.

ANÁLISIS DEL MARCO JURÍDICO

La necesidad de someter a menores a investigación clínica con el fin de establecer de manera adecuada los tratamientos idóneos para esta población es una realidad consensuada científicamente (2). Al mismo tiempo, la preocupación por minimizar los riesgos y el eventual perjuicio que se les podría causar ha sido una preocupación en el área biomédica desde hace décadas, y que todavía suscita numerosas reflexiones y guías de actuación (3). Existe también una regulación legal en este ámbito concreto



que sistemáticamente se puede estructurar como referida a dos aspectos: protección de la integridad física y protección de la integridad moral.

La protección de la integridad física del menor en investigación biomédica

La primacía del ser humano es un principio básico reconocido en investigación biomédica según el cual no es lícito someter a un sujeto a riesgos más allá de los mínimos, si es que no se espera un beneficio directo para su salud (4).

El riesgo mínimo es aquel que previsiblemente supone un impacto leve y temporal en la salud (artículo 3.u de la Ley 14/2007 en los mismos términos que el artículo 17 del Protocolo al Convenio de Biomedicina sobre investigación biomédica) y para su evaluación se aplicará como criterio el principio de precaución (artículo 2.f de la Ley 14/2007), es decir, se podrán adoptar medidas de protección aun cuando no exista certeza de que efectivamente el riesgo existe. Cuando el riesgo esté constatado, la legislación describe como criterio para su evaluación el parámetro de la entidad del daño al que se refiere (leve y temporal frente a grave y persistente), pero parece, como se advierte en el capítulo anterior, que no se tiene en cuenta la mayor o menor probabilidad de que un daño se vaya a producir. Cabría entender que este parámetro es también relevante en la evaluación, puesto que se incluye el término "previsiblemente": un riesgo puede no ser relevante si es demasiado remoto, puesto que la previsibilidad es una cualidad conectada a lo que se espera como "normal", y es gradual. En todo caso, cuando se trata de sujetos vulnerables se impone una interpretación restrictiva de estos términos.

Por otra parte, cuando la investigación no represente un potencial beneficio para el menor, será siempre la segunda opción, es decir, solo se llevará a cabo tras descartar su eficacia en adultos, lo cual deberá quedar suficientemente justificado.

Por consiguiente, la investigación se referirá en todo caso a enfermedades pediátricas, entendidas como las propias de esta población o que representen ciertas particularidades cuando se padezcan en la infancia o que sea durante esta etapa cuando proceda adoptar medidas para su prevención o curación.

En definitiva, el propósito de la investigación debe referirse a mejorar el bienestar de la población pediátrica específicamente (no se debe "utilizar" a los menores en beneficio de la población adulta) y, en este sentido, el Comité Director de la Bioética (CDBI) del Consejo de Europa ha planteado algunas preguntas para evaluar si se cumple esta condición: ¿La enfermedad estudiada es específica de los niños y no existe procedimiento análogo en adultos? ¿La investigación aumentará el conocimiento acerca del desarrollo infantil y/o de su bienestar con el objetivo de mejorar la salud infantil? ¿Trata el estudio de una enfermedad adulta que se presuma de origen en la infancia, siendo probable que la investigación en niños proporcione información sobre la historia natural de la enfermedad, ayudando así posiblemente a su prevención? (5).

Para contestar a estas preguntas lo conveniente es que se cuente con la opinión de expertos en investigación en salud infantil durante el proceso de evaluación de la investigación (6), lo cual está previsto expresamente para los ensayos clínicos (artículo 4.d



del Real Decreto 223/2004). Esta exigencia se debería cumplir también en otros supuestos (como otras investigaciones invasivas o en caso de utilización de muestras biológicas para investigación *in vitro*) aun cuando no está recogido en la legislación (lo cual es debido a que no se han regulado las nuevas funciones que la Ley 14/2007 atribuye a los CEIC, Comités Éticos de Investigación Clínica) (7).

Finalmente, como garantía añadida, el Ministerio Fiscal deberá tener conocimiento de las investigaciones que se lleven a cabo con menores, lo cual se analizará más detalladamente en el epígrafe “Información y consentimiento” (Tabla III.2.I).

Tabla III.2.1.

	Ensayos clínicos	Otra investigación invasiva	Muestras biológicas
Normativa	RD 223/2004	Ley 14/2007	Ley 14/2007 RD 1716/2011
Justificación de la necesidad de investigar con menores	Art. 4.a	Art. 20.1.b	Art. 58.5.b y c
Enfermedades pediátricas	Art. 4.a	No previsto expresamente	No previsto expresamente
Riesgo mínimo/proporcional al beneficio (directo o indirecto)	Art. 4.b	Art. 20.1.a y 20.2	Riesgo mínimo de la intervención (art. 58.5.a)
Particularidades en la evaluación por el CEIC	CEIC con expertos o asesores en Pediatría (art. 4.d)	No previsto	No previsto expresamente
Ministerio Fiscal	Comunicación al Ministerio Fiscal (art. 7.3.a.4)	Comunicación al Ministerio Fiscal si no se prevé un beneficio directo (art. 20.c)	No previsto expresamente
Otros	Directrices científicas de la Agencia Europa para la Evaluación de Medicamentos (art. 4 e)		



Información y consentimiento

Los actos, opiniones y decisiones de las personas tienen eficacia social y jurídica salvo que la legislación prevea lo contrario. El ordenamiento jurídico establece limitaciones en múltiples ámbitos y referidas a distintos tramos de edad, lo que supone que hasta que no se haya alcanzado una edad determinada existe un defecto de capacidad que se suple mediante la patria potestad o la tutela (8).

En otras ocasiones, la eficacia de los actos de las personas está supeditada a la evaluación de su grado de madurez. A partir de los 18 años se considera que se ha alcanzado madurez suficiente para actuar en todos los ámbitos de la vida por uno mismo, y esta presunción solo puede decaer mediante una sentencia judicial.

Hasta entonces, en términos generales, como ha señalado el Tribunal Constitucional en la Sentencia 141/2000, de 29 de mayo “los menores de edad son titulares plenos de sus derechos fundamentales (...) sin que el ejercicio de los mismos y la facultad de disponer sobre ellos se abandonen por entero a lo que al respecto puedan decidir aquellos que tengan atribuida su guarda y custodia (...), cuya incidencia sobre el disfrute del menor de sus derechos fundamentales se modulará en función de la madurez del niño y los distintos estadios en que la legislación gradúa su capacidad de obrar”. Más concretamente, no cabe representación legal para los actos que los menores puedan realizar por sí mismos según las leyes y sus condiciones de madurez (artículo 162 CC).

El reconocimiento de la madurez del menor, en tanto promueve su autonomía, se entiende como una forma “de garantizar social y jurídicamente la protección a la infancia”, que favorece la adquisición de “una percepción de control acerca de su situación personal y de su proyección de futuro” y, por tanto, medio de protección de la infancia (Ley Orgánica 1/1996, de 15 de enero, de Protección Jurídica del Menor, de modificación parcial del Código Civil y de la Ley de Enjuiciamiento Civil) (9). Por consiguiente, dentro de unos parámetros razonables, debe seguirse un criterio favorable a la consideración de que la madurez del menor es suficiente como para que participe en las decisiones que le atañen, siendo informado, opinando o incluso decidiendo, y que debe ser la inmadurez lo que se deberá probar para que otros le sustituyan en el ejercicio de sus derechos, siempre con el criterio de su mayor beneficio.

Por lo que se refiere al ámbito sanitario, se conjugan los criterios de edad y madurez para considerar la capacidad del menor a la hora de participar en las decisiones que le afecten, y se establecen diferencias según las áreas o implicaciones de las intervenciones, como se refleja en la Tabla III.2.2.

La “mayoría de edad” en el contexto asistencial está situada en los 16 años (es el propio sujeto el que es informado y consiente) salvo excepciones; pero cuando se trata de una investigación la situación es distinta: se exige el consentimiento de los representantes legales para ensayos clínicos y otras investigaciones invasivas, salvo en el supuesto de una extracción de muestra para investigación *in vitro*, caso en el que consentirá el sujeto fuente si tiene la madurez suficiente (sin perjuicio de lo que



Tabla III.2.2.

	Ensayos clínicos	Otra investigación invasiva	Obtención de muestras biológicas	Utilización de datos
Normativa	RD 223/2004	Ley 14/2007	Ley 14/2007	Ley 14/2007 RD 1716/2011 LOPD y reglamento Ley 41/2002 Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano
Consentimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 18: Consentimiento representantes legales Información adecuada al menor Menor maduro: puede negarse al estudio (art. 7) • 12 o más: Consentimiento de representantes más consentimiento del menor 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 18: Consentimiento representantes legales Información adecuada al menor Los representantes legales tendrán en cuenta los deseos del menor (arts. 4.2 y 20) 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor no maduro: Representantes • Consiente el menor maduro 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 14: Consentimiento representantes Información en un lenguaje que sea fácilmente comprensible (art. 13 RLOPD) • 14 o más: Consiente el menor al tratamiento de los datos salvo que la Ley exija para su prestación la asistencia de los titulares de la patria potestad o tutela (art. 13 RLOPD) Análisis genéticos: se informará a sus tutores o representantes legales (art 50 LIB)



se menciona más abajo en relación con la información a los padres en caso de obtención de datos de carácter personal).

Si la investigación se desarrolla exclusivamente con datos que hubieran sido obtenidos en otros procesos, la normativa aplicable es la que regula el tratamiento de datos de carácter personal. Según el artículo 13.1 del Reglamento de desarrollo de la LOPD (Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal): "1. Podrá procederse al tratamiento de los datos de los mayores de catorce años con su consentimiento, salvo en aquellos casos en los que la Ley exija para su prestación la asistencia de los titulares de la patria potestad o tutela. En el caso de los menores de catorce años se requerirá el consentimiento de los padres o tutores". La remisión de la normativa sobre protección de datos a la legislación específica que pudiera asistir conduce a recordar que el acceso a la historia clínica está regulada en la Ley 41/2002, que dispone, como se dijo, que la "mayoría de edad" sanitaria se sitúa en los dieciséis años. Por esta razón será a partir de entonces cuando el menor está capacitado para consentir a la utilización de los datos que consten en su historia (10).

Si se tratara de otro tipo de datos, en cambio, salvo que exista alguna previsión específica, deberá aplicarse lo señalado en el artículo 13 del Reglamento citado y por consiguiente requerir el consentimiento únicamente del menor y, además, guardar el deber de secreto incluso respecto de los padres o tutores. En estos supuestos el Reglamento prohíbe que se recaben datos "que permitan obtener información sobre los demás miembros del grupo familiar, o sobre las características del mismo, como los datos relativos a la actividad profesional de los progenitores, información económica, datos sociológicos o cualesquiera otros, sin el consentimiento de los titulares de tales datos. No obstante, podrán recabarse los datos de identidad y dirección del padre, madre o tutor con la única finalidad de recabar la autorización prevista en el apartado anterior".

La obtención de datos genéticos merece una atención especial, puesto que la Ley de Investigación Biomédica se refiere al consentimiento para la "obtención" de muestras de menores con fines de investigación en el capítulo III (Utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica) del título V (Análisis genéticos, muestras biológicas y biobancos), pero no al análisis de muestras que hubieran sido obtenidas con otra finalidad. Según el artículo 58.5, se podrán obtener las muestras, entre otras condiciones, cuando "se cuente con la autorización por parte de los representantes legales del menor o de la persona incapacitada o que, en su caso, existan garantías sobre el correcto consentimiento de los sujetos fuente".

Sin embargo, en el capítulo II (Análisis genéticos y tratamiento de datos genéticos de carácter personal) la Ley dispone que "en el caso de análisis genéticos a varios miembros de una familia los resultados se archivarán y comunicarán a cada uno de ellos de forma individualizada. En el caso de personas incapacitadas o menores se informará a sus tutores o representantes legales" (artículo 51). En definitiva, parece que, si bien el menor maduro podrá consentir por sí mismo a la obtención



de muestras biológicas con fines de investigación o al análisis de las que hubieran sido extraídas con otros fines, los representantes legales deben estar informados al respecto. Por otra parte, en la ponderación de riesgos y beneficios en este tipo de investigaciones se deberá tener en cuenta la especial trascendencia que esta información puede tener para el sujeto y descartar que se pudiera causar algún perjuicio en este sentido.

En todo caso, las medidas que se adopten para garantizar el respeto al derecho a la intimidad y a la autodeterminación informativa en los estudios con datos de menores deberán ser examinadas por el CEIC correspondiente y comunicadas a los sujetos y representantes legales en su caso.

Por otra parte, junto a la exigencia de consentimiento de los representantes legales, la normativa prevé que el menor esté involucrado en la toma de la decisión: se le deberá informar de manera adecuada acerca de todos los aspectos relativos a la investigación según establece la normativa; no se deberá llevar a cabo la investigación si se opone (véase el apartado siguiente); y en el caso de ensayos clínicos deberá consentir expresamente si ha cumplido los 12 años.

CUESTIONES MÁS CONFLICTIVAS

Información y consentimiento de uno o de los dos padres

La representación de los menores corresponde en general a los padres como parte del contenido de la patria potestad, que es el conjunto de derechos y deberes que la ley les reconoce frente a sus hijos (artículo 154 CC).

Son los 2 padres quienes ejercen estos derechos y obligaciones, ya sea conjuntamente o por parte de uno solo con el consentimiento expreso o tácito del otro. Esto significa que la opinión de ambos padres debe ser tenida en cuenta cuando se trata de decisiones que afectan a los hijos aunque, en general, no se requiere que se emita por los 2 expresamente (artículo 156 del CC). En este último caso, los actos serán válidos si es esto lo habitual conforme al uso social y a las circunstancias, o en situaciones de urgente necesidad: se presume que el otro progenitor está informado y no se opone, o que de estarlo no se opondría.

Por el contrario, en otras situaciones es preciso contar con la conformidad expresa de los 2 padres, cuando ni por las circunstancias ni por el uso social se entiende que basta con el consentimiento expreso de uno solo de ellos.

No es infrecuente que sea uno solo de los padres quien acompañe al hijo menor cuando va a someterse a un tratamiento médico necesario y que únicamente él firme, en su caso, el documento de consentimiento. Se podría considerar entonces que este sistema es aceptable porque forma parte del uso social, asentado en una presunción de información y por tanto en el consentimiento tácito de quien no está presente.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Sin embargo, cuando se trata de una actuación que puede acarrear un incremento de los riesgos habituales, o que no están encaminadas a beneficiar directamente al menor, es necesario involucrar más directamente a ambos progenitores. Por tanto, la participación de un menor en investigación biomédica requiere que se informe a los dos de todas las circunstancias de la investigación y que se constate la no oposición de ninguno de ellos. Cuando se procede así, puede entenderse suficiente la firma del consentimiento por parte de uno de los padres y la concurrencia de un consentimiento tácito por parte del que, en su caso, no firma (sin embargo, a efectos prácticos, la firma de ambos puede ser una opción más operativa). Cuando no hubiera sido posible localizar a uno de los padres, puede igualmente ser suficiente el consentimiento expreso de uno de ellos, pero esta circunstancia debe hacerse constar documentalmente.

En caso de desacuerdo, será el juez el que tendrá que decidir en beneficio del menor sobre su participación en la investigación (véase el epígrafe “Discrepancias entre las personas involucradas en la toma de decisiones”).

Intervención del Ministerio Fiscal

El Ministerio Fiscal es un órgano cuya función se puede resumir en la defensa y garantía de la legalidad. Tiene atribuidas distintas competencias en relación con la garantía de los derechos de los menores y, en concreto, en el ámbito de la investigación biomédica el ordenamiento jurídico le encomienda la de control de los proyectos con población pediátrica.

La Circular 8/2011 de la Fiscalía General del Estado, de 16 de noviembre, sobre criterios para la unidad de actuación especializada del Ministerio Fiscal en materia de protección de menores, dedica un apartado específico a la actuación en expedientes sobre ensayos clínicos e investigación biomédica.

Es interesante destacar que la circular parte de que existe un amplio número de garantías y cautelas que se exigen para la realización de los ensayos e investigaciones invasivas con menores, así como la existencia de órganos independientes cualificados para controlar la aprobación y ejecución del ensayo. Esta razón lleva a considerar que la eventual promoción por parte del fiscal de acciones judiciales en este contexto se debe reducir a los casos en que exista un motivo claro para proceder.

Por lo que se refiere a los ensayos, la circular recuerda el deber del promotor de poner en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores, y señala que el Ministerio deberá “asegurarse de que se han observado todos los requisitos que la legislación establece, oponiéndose al ensayo en caso contrario. Concretamente deberá examinar la documentación remitida por el promotor y que esta comprende la resolución de la AEMPS, el dictamen del CEIC y una copia del protocolo”. Se asegurará, además, de que el CEIC ha contado con expertos en Pediatría o ha recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la Pediatría.



En cuanto a otras investigaciones, la obligación de comunicación se limita a los casos en que no se vayan a producir resultados de beneficio directo para el menor y de la documentación remitida debe desprenderse: 1) que no se puede realizar una investigación de eficacia comparable en individuos capaces de otorgar su consentimiento, 2) que la investigación tiene el objeto de contribuir, a través de mejoras significativas en la comprensión de la enfermedad o condición del individuo, a un resultado beneficioso para otras personas de la misma edad o con la misma enfermedad o condición, en un plazo razonable, y 3) que la investigación entraña un riesgo y una carga de mínimos para el individuo participante. En todo lo referido a investigaciones distintas a ensayos clínicos, la circular se refiere al artículo 20.c de la Ley 14/2007, es decir, a investigaciones invasivas: recuérdese que cuando la investigación no supone procedimiento invasivo no es preciso que se comunique al fiscal (por ejemplo, en el caso de utilización de muestras biológicas obtenidas con una finalidad asistencial que vayan a ser utilizadas en investigación *in vitro*).

Si la documentación es correcta, el fiscal acusará recibo y en caso contrario requerirá datos complementarios.

No se exige la puesta en conocimiento del fiscal de cada otorgamiento de consentimiento con carácter previo. Por ello, no es necesario comunicar a la fiscalía ni la identidad de los menores ni el consentimiento prestado, por lo que no es preciso comprobar *a priori* que concurre el consentimiento informado de los representantes legales del menor y del menor maduro. En algunas fiscalías se recaba el informe del médico forense sobre la naturaleza, beneficios y efectos del ensayo clínico, pero la instrucción recuerda que tal diligencia no es necesaria, e insiste en las garantías que están previstas para la evaluación y autorización.

La madurez del menor

La sustitución en el ejercicio de los derechos es una solución ante la incapacidad del sujeto de valorar lo que puede ser beneficioso y, por tanto, cuando se cuenta con esta capacidad desaparece el fundamento de aquella sustitución.

El Derecho establece unas presunciones en este sentido con criterios de edad determinados que en ocasiones no admiten prueba en contrario (por ejemplo, a partir de los 16 años es el sujeto el que consiente a las intervenciones en el ámbito sanitario en general).

En otros casos, la edad para ejercer los derechos no está determinada, sino que se hace depender de la madurez de cada individuo, es decir, se supedita a una evaluación del grado de capacidad para tomar una decisión concreta.

Si, tal como se señaló, el reconocimiento de la madurez del menor en tanto promociona su autonomía se entiende como una forma de garantizar social y jurídicamente la protección a la infancia, se puede afirmar que nuestro ordenamiento acoge una preferencia en este sentido, que debe trasladarse también a la relevancia de su participación en la toma de decisiones sobre su participación en una investigación.



Discrepancias entre las personas involucradas en la toma de decisiones

Recordemos que la opinión del menor debe ser tenida en cuenta para contar con su participación en una investigación, y que para los ensayos clínicos se exige que preste su consentimiento cuando haya cumplido 12 años. Pues bien, podría suceder que la opinión del menor no coincidiera con la de los representantes legales o que estos últimos discreparan entre sí. Ante esta situación se pueden proponer las siguientes soluciones.

Cuando el menor o sus representantes legales se nieguen a la investigación, esta no se debe llevar a cabo (o no debe continuar) si es que no se prevé un beneficio directo para la salud del menor, puesto que ambas partes se verán afectadas por las exigencias de la participación y, además de que no existe una justificación suficiente para actuar de otro modo, tampoco sería efectivo (solo excepcionalmente, ante un conflicto de intereses entre la autonomía del menor o los derechos y deberes de sus representantes legales por una parte, y el beneficio de la investigación por otra, podría pensarse en un balance favorable al segundo. Se trataría de supuestos en los que no se infringiera una grave lesión a los intereses preteridos y se fomentara en gran medida el interés preferido; por ejemplo, cuando se extrajera una muestra de sangre mediante punción intravenosa a un menor con una enfermedad muy rara con la finalidad de estudiar su etiología aun cuando el menor intentara retirar su brazo) (11).

Sin embargo, la situación es distinta si de la investigación se espera un eventual beneficio para la salud del menor, puesto que no debe descartarse que sea un juez quien evalúe la situación y supla, en su caso, el consentimiento correspondiente. Parece, no obstante, que esta posibilidad se debería limitar a casos en que el beneficio esperado con la investigación sea notorio y altamente probable.

Puede ocurrir, por otra parte, que los representantes legales discrepen entre sí y en este caso la opinión del menor será decisiva, si bien se habrá de solicitar también la intervención de la autoridad judicial: el artículo 156 del CC dispone que "En caso de desacuerdo, cualquiera de los dos (progenitores) podrán acudir al juez quien, después de oír a ambos y al hijo si tuviera suficiente juicio y, en todo caso, si fuera mayor de doce años, atribuirá sin ulterior recurso la facultad de decidir al padre o a la madre".

Estos mismos criterios deberían aplicarse cuando se trate de la revocación del consentimiento de cualquiera de quienes lo prestaron de manera expresa o tácita.

Garantía del ejercicio de derechos cuando el sujeto alcanza la madurez y la plena capacidad

Durante el transcurso de la investigación la capacidad intelectual del menor de edad irá evolucionando y, a la vez, la información que reciba debe ir adaptándose y su opinión irá cobrando más relevancia.

El consentimiento que prestaron los representantes legales en su lugar sigue siendo válido y no es preciso que el menor lo preste por sí mismo si cumple la edad que la normativa exige al efecto. Pero a partir de este momento será únicamente él quien



ejerza los derechos en el curso de la investigación, como pudiera ser el derecho a la revocación del consentimiento o de acceso a los datos que se hayan obtenido.

Esto es especialmente importante en investigaciones que se pueden prolongar mucho en el tiempo, como las que se realicen con muestras biológicas almacenadas en colecciones o biobancos.

El RD 1716/2011, que establece los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, ha previsto que el menor esté informado de las condiciones de la utilización de las muestras como presupuesto necesario para que pueda ejercer sus derechos cuando corresponda. Según el artículo 23.2.n, la información previa al consentimiento para la obtención, el almacenamiento o la conservación y la utilización de muestras biológicas de origen humano (que deben recibir los representantes legales y también el menor en términos adecuados) debe referirse a que será el sujeto fuente quien ejerza los derechos correspondientes cuando alcance la mayoría de edad. La responsabilidad legal del investigador o del responsable del biobanco es comunicar de manera efectiva este punto a los representantes legales y también al menor, si es que fuera pertinente teniendo en cuenta su grado de madurez. De manera complementaria, los representantes legales deben trasladar la información al sujeto fuente cuando corresponda.

Además, tanto el investigador como el responsable del biobanco deberán tener en cuenta la fecha en que el sujeto alcance la mayoría de edad a efectos de futuros contactos (por ejemplo, para informar sobre el cierre del biobanco, o solicitar un nuevo consentimiento, etc.).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Existe una tendencia a fomentar la autonomía del menor, y esto se debe trasladar al ámbito biomédico.
- El CEI que evalúe la investigación con menores debe contar con asesoramiento de expertos en la materia, y no solo cuando se trate de ensayos clínicos.
- En el caso de investigaciones que supongan un procedimiento invasivo se debe informar al Ministerio Fiscal sobre la participación de menores y recabar el acuse de recibo. Debe hacerlo el promotor o el investigador.
- Es necesario que la información sobre la investigación en la que participará el menor se dé a ambos progenitores y que se constate que no existe oposición de ninguno.
- Se debe ir adaptando la información a la evolución intelectual del menor y garantizar que va a ejercitar sus derechos cuando sea mayor.
- Es aconsejable utilizar diferentes recursos y herramientas adecuadas para informar al menor en un lenguaje comprensible para él.



NOTAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EMEA. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the pediatric population 2008: 7. Accesible en http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf.
2. Además, se ha insistido en esta necesidad en algunos ámbitos concretos como la Oncología: Martine C de Vries *et al.* Ethical issues at the interface of clinical care and research practice in pediatric oncology: a narrative review of parents' and physicians' experiences. *BMC Med Ethics* 2011; 12: 9.
3. Se refieren a las áreas clásicas de la investigación y también a otras más novedosas como la secuenciación de muestras. Por ejemplo: EMEA. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the pediatric population, 2008; Kristien Hens, Herman Nys, Jean-Jacques Cassiman and Kris Dierickx. Genetic research on stored tissue samples from minor: a systematic review of the ethical literature. *American Journal of Human Genetics* 2009.
4. "El interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia", art. 2 del Convenio de Biomedicina; b) "La salud, el interés y el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica prevalecerán por encima del interés de la sociedad o de la ciencia", art. 2.b de la Ley 14/ 2007, de Investigación Biomédica.
5. Comité Director de la Bioética (CDBI) del Consejo de Europa. Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación. Estrasburgo, 7 de febrero de 2011: 48.
6. "Cuando se evalúen proyectos que involucren a niños, y según el grado de capacitación de los miembros del CEI, el CEI deberá considerar la posibilidad de buscar asesoramiento de personas que tengan experiencia en investigación en salud infantil". Comité Director de la Bioética (CDBI) del Consejo de Europa, Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación, Estrasburgo, 7 de febrero de 2011: 47.
7. "La autorización y el desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requerirá el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación" (artículo 2.e). "Los Comités Éticos de Investigación Clínica dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los Comités de Ética de la Investigación. Hasta que dichos Comités se constituyan, los Comités Éticos de Investigación Clínica que estén en funcionamiento en los centros que realicen investigación biomédica podrán asumir las competencias de aquellos" (Disposición transitoria tercera).
8. En muchas ocasiones se exige que se haya alcanzado la mayoría de edad. En otras, no es preciso haber cumplido los 18 años. Algunos ejemplos: a partir de los 12 años el juez debe oír a los hijos antes de adoptar las medidas necesarias sobre su cuidado y educación, en los casos de nulidad del matrimonio, separación y divorcio y en los de desacuerdo entre los titulares de la patria potestad (arts. 156 y 159 CC); y el adoptado debe prestar su consentimiento para la adopción (art. 177 CC). A partir de los 14 años se puede hacer testamento (art. 663 CC); se puede contraer matrimonio con permiso judicial (artículo 48 CC); se responde por la comisión de delitos (Ley Orgánica 5/2000, de 12 de enero, reguladora de la responsabilidad penal de los menores). A partir de los 16 años cabe la emancipación (arts. 320 y ss. CC) y la contratación para trabajar (art. 6 del Estatuto de los Trabajadores). A los trece años tiene capacidad para consentir relaciones sexuales sin que estas sean delito de abuso sexual (art. 183 del Código Penal).
9. Según la exposición de motivos de esta ley: "El conocimiento científico actual nos permite concluir que no existe una diferencia tajante entre las necesidades de protección y las ne-



cesidades relacionadas con la autonomía del sujeto, sino que la mejor forma de garantizar social y jurídicamente la protección a la infancia es promover su autonomía como sujetos. De esta manera podrán ir construyendo progresivamente una percepción de control acerca de su situación personal y de su proyección de futuro. Este es el punto crítico de todos los sistemas de protección a la infancia en la actualidad. Y, por lo tanto, es el reto para todos los ordenamientos jurídicos y los dispositivos de promoción y protección de las personas menores de edad. Esta es la concepción del sujeto sobre la que descansa la presente Ley: las necesidades de los menores como eje de sus derechos y de su protección”.

10. Troncoso Reigada A. La protección de datos personales. En busca del equilibrio. Valencia: Tirant lo Blanch 2010: 1230.
11. Bellver Capella V. “El valor del consentimiento informado del menor maduro en los ensayos clínicos” (inédito).



3. Aspectos éticos de la investigación pediátrica: evaluación y seguimiento por los Comités Éticos de Investigación

Soledad Gallego Melcón

INTRODUCCIÓN

El papel de los Comités de Ética de Investigación (CEI) en la evaluación de los estudios de investigación pediátrica implica la ponderación de todas las obligaciones éticas de la investigación en adultos, a lo que se añaden obligaciones y protecciones adicionales. Los niños son una población especialmente vulnerable, y el respeto por los niños es el principio fundamental para la investigación en esta población.

En la Unión Europea, los derechos de los niños que participan en una investigación clínica están asegurados por la Directiva 2001/20/EC. En esta regulación se incluye un artículo específico (artículo 4) que asegura la protección de los menores teniendo en cuenta las peculiaridades emocionales, psicológicas y fisiológicas de esta población (1). En enero de 2007 entró en vigor la Regulación Pediátrica Europea (2) con la intención de incrementar la disponibilidad de fármacos estudiados específicamente en niños, estimulando la realización de investigación clínica de alta calidad en Pediatría. Esta normativa es vinculante y aplicable por todos los Estados miembros. En febrero de 2008, la Comisión Europea publicó las Recomendaciones Éticas para los ensayos clínicos en la población pediátrica, en un intento de desarrollar medicinas seguras y eficaces para los niños, a la vez que se aseguraba su protección, definiendo las reglas relacionadas con el balance entre riesgo y beneficio, el consentimiento y asentimiento y el proceso de evaluación y revisión ética de los protocolos pediátricos (3). Esta normativa reguladora proporciona recomendaciones sobre los aspectos éticos de los ensayos clínicos en los que se incluye a niños y constituye un documento de referencia para los CEI.

INVESTIGACION EN PEDIATRÍA Y COMITÉS ÉTICOS

La necesidad de expertos en Pediatría

La responsabilidad primordial del CEI es proteger los derechos del sujeto que entra en un estudio. Esto requiere –y obliga– que los miembros que lo componen conozcan las leyes y regulaciones y determinen si el estudio está diseñado de acuerdo a los criterios ético-legales que rigen en el CEI, en la comunidad y en el país donde se desarrolla el estudio.

Los CEI que revisan propuestas de investigación pediátrica deben contar con expertos en Pediatría que conozcan las necesidades especiales médicas, psicológicas, éticas y sociales de los niños (4). Se espera que los miembros de los CEI sean individuos que actúen para obtener el mejor interés y bienestar de los sujetos sometidos a un estudio. En la práctica, se requiere que al menos un miembro del CEI sea un pediatra con conoci-



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

mientos de bioética y legislación, aunque en muchos estudios pediátricos es necesario recurrir a expertos externos que actúan como asesores, como en el caso de los estudios que incluyen poblaciones especiales como recién nacidos o pacientes críticos.

Evaluación del consentimiento informado

Todos los principios que es necesario cumplir en el consentimiento informado en adultos son aplicables al permiso paterno para incluir a un menor en una investigación. La información que se proporciona debe ser escrita en un lenguaje comprensible para los padres o adultos responsables del menor que otorgan el consentimiento, así como para el menor que asiente. El CEI, además de asegurarse de que el texto es comprensible y adecuado para los padres, debe asegurarse de que se solicita el asentimiento del niño, de que se le explica el estudio en el que va a participar de manera comprensible para él y de que se contesta a sus preguntas (5-8). La edad del niño no excusa al investigador de proporcionarle información. La madurez y capacidad de comprensión del niño es muy variable y no solo depende de su edad biológica, sino en muchas ocasiones de su salud. Así, niños de corta edad afectados de una enfermedad crónica pueden comprender mucho mejor el propósito de un estudio que niños más mayores previamente sanos. A partir de los 4 años, en general, el investigador debe hacer un esfuerzo por explicar al niño el estudio en el que va a participar, y a partir de los 6-8 años en muchos casos los niños están en condiciones de asentir si se les ofrecen explicaciones adecuadas a su capacidad de comprensión.

Evaluación del riesgo en Pediatría

Para que una investigación sea aceptable en niños (4, 9) se requiere que cumpla uno de los siguientes requisitos:

- Investigación clínica que no implica más que el mínimo riesgo.
- Investigación clínica que presenta un riesgo superior al mínimo pero con la posibilidad de obtener un beneficio clínico para los sujetos del estudio.
- Investigación clínica que presenta un riesgo superior al mínimo sin perspectivas de beneficio individual pero que puede reportar conocimientos generales sobre la enfermedad de los sujetos.

Si el estudio no cumple una de estas 3 condiciones, hay una cuarta condición, que incluye la investigación, que puede contribuir a prevenir, aliviar o conocer una enfermedad grave que afecte a los niños. En este supuesto, aun no cumpliendo las 3 condiciones, puede aprobarse un estudio pediátrico.

Todos los protocolos que incluyen fármacos deben ser cuidadosamente evaluados teniendo en cuenta los mismos riesgos potenciales que se evalúan en adultos, pero además hay una serie de riesgos que deben valorarse de forma adicional en los niños, que incluyen el miedo, la ansiedad por la separación de los padres, de la familia o de los amigos, los posibles riesgos sobre el desarrollo y la cantidad de muestras biológicas que se han de recoger. El número de procedimientos invasivos debe minimizarse y deben idearse métodos alternativos no invasivos o mínimamente invasivos. Como ejemplos para minimizar el riesgo está la limitación de las investigaciones en



determinadas circunstancias, como son los estudios farmacocinéticos y de seguridad, combinando estos o sustituyéndolos por estudios farmacodinámicos y minimizando, por ejemplo, las extracciones de sangre mediante micropunciones y micrométodos.

La minimización de riesgos incluye que quienes realizan estudios de investigación en niños estén adecuadamente entrenados y que los estudios pediátricos se diseñen con especial cuidado. En general, los nuevos fármacos deben ser analizados en adultos para determinar su seguridad, farmacocinética y eficacia antes de ser analizados en niños. Por este motivo puede ser apropiado retrasar los análisis en pacientes pediátricos hasta la fase 3 o 4 del desarrollo del fármaco en adultos. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad y la no disponibilidad de tratamientos alternativos pueden influir en la decisión de adelantar la investigación en Pediatría. Asimismo, cuando una enfermedad pediátrica no tiene un equivalente en adultos, como ocurre con algunas enfermedades metabólicas, es posible que no se disponga de datos de eficacia en adultos. Incluso aunque no haya un equivalente en adultos, es razonable obtener datos iniciales de seguridad antes de iniciar cualquier estudio pediátrico.

Comités de monitorización y seguridad

Dado que los niños son una población potencialmente frágil, deben procurarse las normas de control de seguridad más estrictas durante una investigación. No es posible prever todos los riesgos relacionados con un estudio de fármacos en niños, y los acontecimientos inesperados pueden producirse y se producen. Por tanto, es preciso que exista una organización independiente para el análisis de los datos y un comité de vigilancia de la seguridad para todos los ensayos en fase 3 realizados en niños (10). También puede ser necesario un comité de seguridad externo independiente para algunos ensayos en fase 1 y 2, especialmente si son estudios ciegos. Para los ensayos en fase 1 y 2 que no dispongan de un comité externo debe asegurarse un plan muy estricto de monitorización. Es además imprescindible contar en todos los estudios pediátricos con un comité de monitorización que asegure que un estudio se dé por finalizado inmediatamente en caso de que se detecte un problema inesperado (11).

Planes de Investigación Pediátrica

La normativa europea sobre fármacos para uso pediátrico que entró en vigor en enero de 2007 supuso un cambio radical en la Unión Europea con respecto al estímulo para el desarrollo de medicinas para la edad pediátrica y para la mejora de la información disponible sobre el uso de medicamentos en niños (2, 12). Por primera vez las compañías farmacéuticas fueron requeridas a estudiar fármacos en la población pediátrica y a desarrollar formulaciones apropiadas para la edad del niño. Como recompensa o incentivo a este esfuerzo, las compañías farmacéuticas disponen de una extensión de protección de la patente y de exclusividad del mercado. Además, la regulación establece una red y un programa de ensayos clínicos pediátricos para fármacos fuera de patente financiados por los Programas Marco. Se creó un Comité Pediátrico con base en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), responsable de la aprobación de los Planes de Investigación Pediátrica (PIP). Todos los fármacos autorizados para uso pediátrico serán identificados con un nuevo símbolo en el envase. En 2012 se someterá a revisión la estrategia diseñada para los PIP a fin de modificarla si es necesario.



Adaptación a la normativa europea sobre estudios de investigación en Pediatría

Una iniciativa financiada por el VII Programa Marco denominada Task Force for European Development of Drugs for the Young (TEDDY) realizó recientemente una encuesta a los CEI de la Unión Europea para saber si la normativa europea relativa a la realización de estudios pediátricos era conocida por los comités éticos (13). La encuesta constaba de 12 preguntas englobadas en dos secciones:

1. Los CEI y la investigación pediátrica bajo la normativa europea: grado de conocimiento de la misma y su impacto en la actividad de los comités.
2. El interés y la implicación de los CEI en la investigación pediátrica.

La encuesta se envió a un millar de CEI identificados entre los miembros de la UE, aunque obtuvieron respuesta en solo el 18% de los comités consultados. El grado de conocimiento de la normativa europea fue muy limitado y además se puso de manifiesto que un número sustancial de CEI no cuentan entre sus miembros con ningún experto en Pediatría. Además, la mayoría de CEI pertenecientes a los 15 miembros iniciales de la UE (UE-15), entre los que se encuentra España, declararon que la regulación pediátrica era desconocida en la mayoría, y por tanto esta no influía en sus decisiones. Por el contrario, entre los nuevos miembros de la UE, el conocimiento de esta normativa y su impacto en la toma de decisiones fue significativamente mayor. Estos resultados sugieren que los nuevos miembros de la UE están más comprometidos con la integración y armonización de las normas éticas de investigación.

En cuanto al segundo bloque de preguntas, la mayoría expresó su interés en actualizar los conocimientos sobre los estudios en este grupo de edad. La principal conclusión del estudio es que hay una falta de conocimiento de los riesgos y cargas aceptables en la investigación clínica en niños de diferentes edades. Los autores enfatizan que un resultado de este proyecto deberá ser el desarrollo de una guía práctica de aspectos éticos en Pediatría para los CEI. Esta guía deberá hacer hincapié en aspectos éticos relacionados con la Pediatría, como el proceso de autorización, consentimiento y asentimiento, la necesidad de contar con miembros expertos en Pediatría para la revisión de los estudios pediátricos, el entrenamiento y educación de los miembros del CEI, el uso de placebo, la compensación por daño y otros aspectos relevantes de los estudios en menores.

Consideraciones especiales: investigación en recién nacidos

A las dificultades que se han señalado hasta ahora para evaluar los aspectos éticos de la investigación en Pediatría se suma la aún mayor escasez de estudios en poblaciones especialmente vulnerables, como son los recién nacidos y los enfermos críticos. Sin embargo, el uso de medicamentos sin indicación aprobada es aún mayor en estos niños, lo que incrementa la utilización de tratamientos o la aplicación de técnicas sin el adecuado conocimiento acerca de su eficacia y seguridad. En un informe publicado por el Ethics Group of the Newborn Drug Development Initiative (14), la principal conclusión fue constatar la dificultad que entraña el diseño y la realización de investigaciones clínicas en recién nacidos críticamente enfermos y enfatizaba que



tanto los médicos como los padres deben convencerse de que los estudios clínicos en neonatos son científicamente necesarios y éticamente adecuados. En el informe se hace patente lo complejo que es obtener el consentimiento paterno para investigar en neonatos críticos.

En algunos casos, el consentimiento de los padres puede obtenerse antes de un evento crítico, como el tratamiento de una parada cardíaca, el soporte inotrópico en el postoperatorio de una cirugía cardíaca o el tratamiento de las convulsiones subclínicas. Sin embargo, en otros casos los padres pueden estar bajo una presión considerable, como ocurre ante el nacimiento inesperado de un recién nacido prematuro o un recién nacido a término con sufrimiento perinatal, lo que obliga a ser especialmente cuidadosos en la evaluación de la capacidad de los padres para decidir libremente la participación en un ensayo clínico. A la luz del mencionado informe, queda aún un importante camino por recorrer a la hora de diseñar y llevar a cabo estudios clínicos en recién nacidos. Por tanto, se requiere una evaluación muy cuidadosa por parte de los comités éticos de la idoneidad de los estudios clínicos en este grupo de edad y limitarlos a los centros en los que el personal sanitario tenga preparación y competencia específicas para su realización.

PROBLEMAS ACTUALES Y OPORTUNIDADES

Los principales problemas identificados en la investigación pediátrica por parte de los comités éticos son los que se exponen a continuación (Tabla III.3.1).

Tabla III.3.1.

Problemas	Oportunidades
Pocos ensayos clínicos en Pediatría	Planes de investigación pediátrica
Uso demasiado frecuente de fármacos fuera de indicación	Incrementar el número de ensayos clínicos en Pediatría
Falta de expertos en Pediatría en los CEI	Planes de formación específica para los miembros de los CEI
Desconocimiento de la regulación sobre ensayos clínicos en Pediatría	Guía para la evaluación de estudios pediátricos

1. **La escasez de ensayos clínicos en la población pediátrica.** Estos representan aproximadamente el 2% de todos los ensayos clínicos que se realizan y que se evalúan en los CEI. La normativa europea sobre los PIP está contribuyendo a paliar la falta de investigación de calidad en Pediatría.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

2. **Uso demasiado frecuente de fármacos fuera de indicación.** Este problema es aún más grave en ciertas subpoblaciones pediátricas, como los recién nacidos, lo que contribuye a que se utilicen fármacos sin suficiente conocimiento sobre su eficacia y seguridad. Por tanto, la realización de ensayos clínicos de calidad en Pediatría es deseable y recomendable.

3. **Falta de expertos en Pediatría en los CEI.** Al parecer, un número considerable de CEI de la UE carecen de especialistas en Pediatría entre sus miembros, lo que dificulta la adaptación a la normativa europea sobre ensayos clínicos en este grupo de edad. Todos los CEI que evalúan estudios pediátricos deben contar con un miembro experto en Pediatría.

4. **Desconocimiento de la regulación sobre EC en Pediatría.** La UE cuenta con una normativa de obligado cumplimiento sobre la evaluación de los aspectos éticos de la investigación en niños que se conoce escasamente entre los CEI de la UE. La publicación de una guía a este respecto por parte de la EMA puede paliar este defecto.

CONCLUSIONES

Los aspectos éticos de la investigación en Pediatría suponen un reto para los CEI que deben velar por la idoneidad de los estudios que se realizan en la población pediátrica. Los menores sujetos a investigación clínica deben ser especialmente protegidos como población vulnerable y, además de aplicar todas las normas éticas que son aplicables a los sujetos competentes, deben ser estrictamente aplicadas en los estudios pediátricos. Además, los niños tienen particularidades físicas, psíquicas y psicológicas que requieren un diseño específico de los estudios a realizar. Estos deben llevarlos a cabo equipos expertos, idealmente con un PIP que ha sido sometido a un comité de expertos y cuyos aspectos éticos hayan cuidadosamente valorados por un comité ético en el que al menos un miembro sea especialista en Pediatría y en los que se conozca y se aplique la regulación europea para estudios en Pediatría. Del estudio TEDDY se deduce que estos requisitos no se cumplen suficientemente entre los CEI de la UE, y se hace patente la necesidad de sensibilizar a dichos comités en el conocimiento y la armonización de los aspectos éticos de la investigación pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2001; L121: 34-44.
2. European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) n.º 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. Official Journal of the European Union 2006; L378: 20-1.



3. European Commission's Directorate-General for Health and Consumers. Ethical recommendations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>.
4. Shaddy RE, Denne SC. Clinical report-Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 2010; 125: 850-860.
5. Unguru Y, Sill A, Kamani N. The experiences of children enrolled in pediatric oncology research: implications for assent. *Pediatrics* 2010; 125: e876-e883.
6. Nelson R. Research involving children. En: Bankert E, Amdur R (eds). *Institutional Review Board management and function*. Boston: Jones & Bartlett Publishers 2006: 366-372.
7. Collogan L, Fleshman A. Adolescent research and parental permission. En: Kodish E (ed). *Ethics and research with children*. New York: Oxford University Press 2005: 77-99.
8. Sterling CM, Walco GA. Protection of children's rights to self-determination in research. *Ethics Behav* 2003; 13: 237-247.
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995; 95: 286-294.
10. Guidance for Clinical Trial Sponsors. Establishment and operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
11. Guideline on data monitoring committees. EMEA/CHMP/EWP/5872/03. <http://www.emea.eu.int>.
12. Dunne J. The European Regulation on medicines for paediatric use. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 177-183.
13. Altavilla A, Manfredi C, Baiardi P *et al*. Impact of the new european paediatric regulatory framework on ethics committees: overview and perspectives. *Acta Paediatrica* 2012; 101: e27-e32.
14. Baer GR, Nelson MR. Ethical Challenges in Neonatal Research: Summary Report of the Ethics Group of the Newborn Drug Development Initiative. *Clin Therapeutics* 2006; 28: 1399-1407.

ANEXOS





1. Estructuras clave para el impulso de la investigación en Pediatría: papel de las fundaciones e institutos de investigación sanitaria en el impulso de la investigación clínica y traslacional pediátrica. Actividades del CAIBER

Victoria Castel Sánchez

INTRODUCCIÓN

Las decisiones en la práctica clínica sobre qué tratamiento emplear, o qué método diagnóstico utilizar en el tratamiento o evaluación de pacientes aquejados de una determinada enfermedad son tomadas por los profesionales sanitarios basándose en la evidencia científica generada y disponible en cada momento, resultado de los estudios de investigación realizados fundamentalmente en seres humanos y publicados en la literatura científica internacional a lo largo del tiempo.

Una de las herramientas más potentes y rigurosas para la generación de evidencia científica y, por tanto, para la generación de datos traducibles en recomendaciones clínicas, es el ensayo clínico.

Los ensayos clínicos proporcionan un método controlado, objetivo y reproducible para medir los efectos de una intervención sobre la salud, y así permiten establecer con objetividad una opinión sobre su utilidad en situaciones de enfermedad o a efectos de prevención.

Al tener que garantizar estos estándares científicos, éticos, regulatorios y operativos, el ensayo clínico precisa habitualmente de una metodología compleja y de unos condicionamientos que requieren la disposición de un elevado número de recursos económicos y humanos, organizados y dispuestos eficientemente para la implementación del estudio con la mayor calidad, seguridad y en el tiempo adecuado.

La investigación clínica es especial porque sus resultados originan no solo nuevo conocimiento, ciencia e innovación (como en otras áreas con actividad de investigación), sino que, además, pueden ser trasladados y aplicados en mejores programas para prevenir la enfermedad y mejorar el cuidado de la salud. El beneficio para los pacientes puede ser inmediato y de gran valor; por ello la investigación clínica desempeña un papel esencial en la mejora de la salud y la prosperidad.

La investigación clínica es una actividad clave para la ciencia y para el desarrollo del conocimiento de las enfermedades y sus tratamientos. Es también crucial para la salud, y permite el desarrollo y la optimización del uso de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Constituye una actividad central para la industria de la salud, y favorece el desarrollo de innovación y el subsecuente desarrollo económico.

Nuevos estudios que aplican modelos micro- y macroeconómicos para evaluar los efectos socioeconómicos de la investigación clínica han demostrado un alto grado de retorno de la inversión en investigación médica.

ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL/PROBLEMAS ENCONTRADOS

Durante muchos años, los niños han estado excluidos de la práctica de ensayos clínicos con una intención proteccionista, tratando de evitar su exposición a riesgos potenciales no bien conocidos. Esta loable intención ha conducido, sin embargo, a la situación actual en la que en el tratamiento de los niños se utilizan fármacos que no han sido ensayados nunca en población pediátrica, extrapolando dosis e indicaciones desde la medicina del adulto, con los consiguientes riesgos.

Los ensayos clínicos en Pediatría son más difíciles de llevar a cabo que en el adulto. A las dificultades de tipo legal y ético se suman la escasez de pacientes, que obliga a realizar ensayos multicéntricos y multinacionales, con un tiempo de inclusión y seguimiento prolongado.

Además, en muchos casos las formulaciones comerciales de los medicamentos no son apropiadas para los niños.

En el pasado instituciones académicas de prestigio actuaron como patrocinadoras para llevar a cabo proyectos de investigación clínica dirigida por un investigador experto en diferentes enfermedades pediátricas. Un ejemplo de ello son los diferentes ensayos clínicos llevados a cabo en Oncología Pediátrica por parte de la SIOP, Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique, en Europa, o del CCR/POG en USA, que constituyen la base del tratamiento actual de los niños con cáncer. Sin embargo, esta actividad quedó muy limitada a partir de la directiva europea para ensayos clínicos de 2004.

La Directiva fue elaborada con el fin de mejorar la calidad de los ensayos clínicos, pero no hace distinciones entre los promotores comerciales (industria farmacéutica) y los promotores académicos. Como consecuencia de dicha directiva, las instituciones europeas que promovían ensayos clínicos han encontrado dificultades crecientes para llevar a cabo su labor, debido a un aumento de los costos, a una enorme burocracia, al incremento del tiempo necesario hasta poder poner en marcha un ensayo, a las diferencias entre países, a las complejas negociaciones para los contratos, y a las dificultades para llevar a cabo la farmacovigilancia.

Un problema añadido es que una gran parte de los fármacos que se utilizan en Pediatría se usan "fuera de indicación", por lo que a la hora de realizar un ensayo clínico no hay acuerdo entre los diferentes CEIC sobre la definición de "producto en investigación", con las consiguientes consecuencias.



Para intentar solucionar algunos de estos problemas se publicó la “European Paediatric Medicines Regulation” (EC 1901/2006), activa en España desde 2007, y la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) creó un Comité Pediátrico con los siguientes objetivos:

- Incrementar el volumen de investigación de calidad en medicinas para los niños.
- Promover el desarrollo y la autorización de nuevas medicinas en Pediatría.
- Mejorar la información de los fármacos que se utilizan en niños.

De esta forma la estructura reguladora en Europa cambia colocando las obligaciones y los incentivos en la industria farmacéutica para desarrollar Planes de Investigación Pediátrica (PIP). Esto debería mejorar el acceso de los niños enfermos a nuevos fármacos. Sin embargo, el pequeño número de pacientes pediátricos afectados por muchas de las enfermedades y los grandes recursos necesarios impiden a la industria farmacéutica probar todos sus nuevos productos en todas las posibles indicaciones pediátricas. Esto se puede comprobar examinando los PIP de fármacos en Oncología Pediátrica aprobados por la EMEA en los últimos años.

OPORTUNIDADES

Es decir que si queremos seguir mejorando la salud de los niños, una gran parte de la investigación pediátrica tendrá que realizarse con fondos públicos procedentes de fundaciones académicas o incluso privadas.

Se necesitan fondos públicos que apoyen las infraestructuras que permitan realizar ensayos clínicos no comerciales en niños con cáncer, enfermedades raras y otras afecciones casi exclusivamente pediátricas.

La colaboración a escala nacional e internacional entre centros está muy desarrollada en el cáncer pediátrico y ha permitido realizar multitud de ensayos no comerciales, en fase III y en menor medida en fases I y II, en Europa que han repercutido favorablemente en la práctica clínica y en la supervivencia de los pacientes.

Sin embargo, la actual legislación europea (Directiva 2001/20/EC) sobre ensayos clínicos dificulta enormemente que un investigador o un servicio clínico puedan ser promotores y/o IP (investigador principal) de los ensayos. Solo la existencia de una unidad de ensayos clínicos de la institución, con todos los medios necesarios, puede dar soporte a iniciativas de este tipo, tan necesarias para proporcionar una correcta asistencia a los niños enfermos.

La investigación y el desarrollo de nuevos fármacos en Pediatría ha de ser, por tanto, una responsabilidad compartida que solo se llevará a cabo con éxito mediante la cooperación de:

- Las instituciones académicas que aportan conocimientos sobre las distintas enfermedades y facilitan el acceso a los pacientes.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

- La industria farmacéutica que aportan fármacos nuevos, conocimientos sobre su mecanismo de acción y biomarcadores.
- Las autoridades sanitarias que son sensibles a la necesidad de innovación en el diseño de ensayos y en los objetivos finales a alcanzar.

Ha de existir además una estrategia coordinada para priorizar las dianas terapéuticas y las vías de señalización sobre las que se pretende actuar, basada en el análisis integrador de datos biológicos, porque en Pediatría tenemos dos dificultades claras:

- Escaso número de pacientes elegibles para ensayos clínicos a edades tempranas.
- Necesidad de vigilancia a muy largo plazo.

Las fundaciones para la investigación creadas en la mayor parte de los grandes hospitales españoles tienen como misión “realizar una investigación traslacional, de calidad y excelencia contrastadas, orientada a la resolución de problemas sanitarios en su entorno, en beneficio de la salud y la mejora de la calidad de vida de la sociedad. Uno de sus objetivos más importantes es promover el desarrollo de la investigación básica y clínica de excelencia, satisfaciendo las necesidades y expectativas de investigadores, docentes, pacientes, familias y comunidad, mediante el desarrollo de sistemas de control de gestión innovadores y con un óptimo aprovechamiento de los recursos disponibles”.

Algunas de estas fundaciones, tras un tiempo de funcionamiento satisfactorio y una evaluación exhaustiva, han sido acreditadas por el Instituto de Salud Carlos III como Institutos de Investigación Sanitaria (IIS).

A título de ejemplo, en la Tabla 1 pueden verse los objetivos del IIS La Fe.

Tabla 1. Objetivos estratégicos del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, 2008-2011

- Potenciar una investigación de excelencia dirigida a mejorar la calidad de vida y la salud del ciudadano
 - Fomentar la difusión de los logros científicos de excelencia
 - Profesionalizar la investigación
 - Satisfacer las necesidades y expectativas de los organismos financiadores
 - Consolidar las fuentes de financiación
 - Desplegar el plan de diseminación del conocimiento
 - Desarrollar alianzas con agentes clave
 - Implementar un sistema de gestión de calidad total
 - Orientar la investigación en línea con la actividad asistencial
 - Impulsar el uso y la seguridad de las TIC
 - Mejorar la productividad científica
 - Potenciar la explotación del conocimiento
 - Impulsar la cultura investigadora
-



Estas acciones de promoción de la investigación clínica cubren todas las áreas de cada hospital, incluyendo la Pediatría y sus especialidades. Dependiendo de las peculiaridades de cada centro y de cada servicio, existirán prioridades, pero en cualquier caso la investigación pediátrica tendrá que competir con las especialidades de adultos en la obtención de fondos y apoyo.

El Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER) es uno de los subprogramas recogidos en la Acción Estratégica en Salud del Plan Nacional (2008-2011) para el desarrollo de programas de investigación clínica y de ensayos clínicos en pacientes. El objetivo de este consorcio es fortalecer las unidades de investigación clínica y de ensayos clínicos de las instituciones sanitarias, con especial interés en la puesta en marcha en el Sistema Nacional de Salud de estudios de investigación clínica sin interés comercial que, entre otros aspectos, mejoren la información que este tiene sobre sus intervenciones preventivas, diagnósticas, terapéuticas y de cuidados.

El CAIBER está formado por 40 unidades de investigación clínica, tres de las cuales están exclusivamente dedicadas a la investigación en Atención Primaria, ubicadas en Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Cataluña, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Comunidad Valenciana, Extremadura, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra y el País Vasco.

Se pretende mediante la colaboración entre múltiples centros españoles la creación de conocimiento relevante que pueda ayudar a mejorar la práctica clínica y las políticas sanitarias, a través de la implementación de ensayos clínicos cooperativos y contribuyendo a la traslación del conocimiento generado a la práctica clínica diaria.

Para ello el CAIBER apoyará la realización de:

1. Ensayos clínicos multicéntricos prospectivos aleatorizados de intervención (incluyendo prevención, diagnóstico, tratamiento y servicios):
 - Nacionales y multinacionales.
 - En fases tempranas (I y II), en fases III y fases IV.
 - Independientes/sin interés comercial.
 - Con interés comercial (industria farmacéutica y/u otros promotores).
2. Ensayos clínicos de carácter unicéntrico enmarcados dentro de un programa prospectivo de investigación clínica robusto.

Los proyectos tendrán que estar enmarcados dentro de las áreas científico-técnicas aprobadas por el CAIBER (Tabla 2).

Los grupos de investigación que utilizan los servicios e instalaciones de las unidades centrales de investigación clínica y de ensayos clínicos que conforman el CAIBER desarrollan programas de investigación en las áreas reflejadas en la Acción Estratégica en Salud como grupos de entidades de interés social y sanitario más relevante (Figura 1).



Tabla 2. CAIBER áreas científico-técnicas aprobadas en 2008

Áreas científico-técnicas	
Áreas temáticas <ul style="list-style-type: none">• Cáncer• Diabetes y obesidad• Enfermedades neurológicas• Enfermedades mentales• Enfermedades infecciosas• Enfermedades respiratorias• Enfermedades cardiovasculares• Enfermedades crónicas e inflamatorias y del aparato locomotor	Áreas transversales <ul style="list-style-type: none">• Atención Primaria Pediatría <ul style="list-style-type: none">• Unidades fase I• Intervención no farmacológica• Formación• Programas internacionales• Terapias avanzadas• Envejecimiento

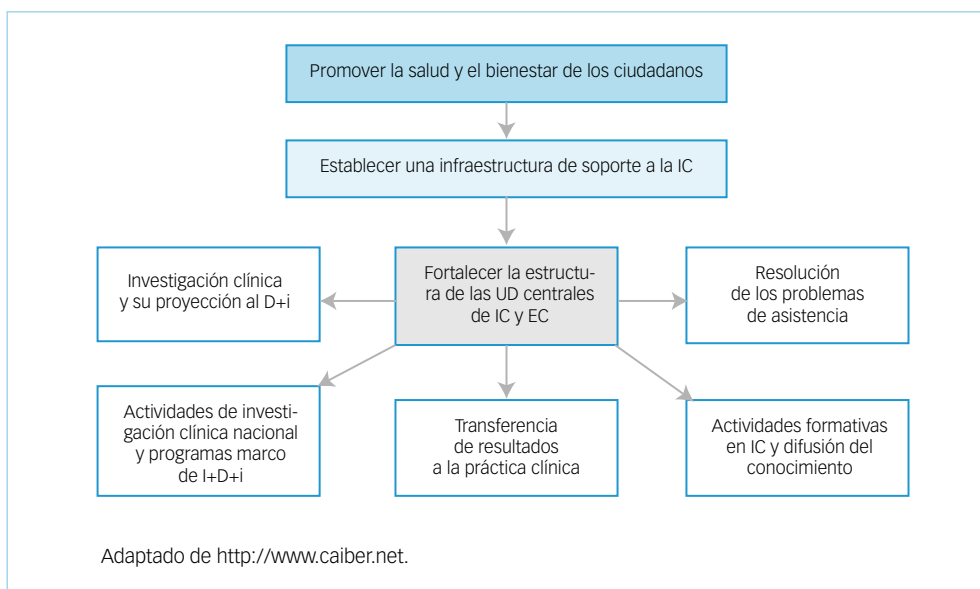


Figura 1. La investigación clínica y su proyección al desarrollo e innovación asistencial en el CAIBER.

Para garantizar una operatividad eficiente, el CAIBER se centrará en el fortalecimiento individual de los nodos para la consecución del objetivo común dotándolos de una estructura local de funcionamiento, y también en la disposición de una organización, estructura y recursos comunes corporativos, maximizando los recursos y generando economías de escala.



CONCLUSIONES

- La Investigación en Pediatría es imprescindible para solucionar los problemas de salud que aquejan a los niños, que en la mayoría de los casos son distintos de los del adulto.
- El escaso número de pacientes pediátricos enfermos es un factor de dificultad más añadido a los problemas éticos, legales y de escasez de fondos que entraña cualquier investigación pediátrica. Solo la colaboración entre las instituciones sanitarias, la industria farmacéutica y la sociedad, incluyendo a las asociaciones de afectados, permitirá salvar las dificultades.
- La creación de fundaciones e institutos de investigación sanitaria y del CAIBER es un elemento que ayuda en esta carrera contra la enfermedad, en la que los investigadores en Pediatría tienen que ser muy activos y persistentes, además de eficientes, para conseguir llevar a cabo sus proyectos. La colaboración entre centros a escala nacional e internacional y la pertenencia a redes de investigación (CAIBER, CIBER de enfermedades raras, SIOP-Europa, Red de Perinatología, etc.) son fundamentales para sortear los obstáculos, que no son pocos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- K. Pritchard-Jones. Clinical trials for children with cancer in Europe. Still a long way from harmonisation: A report from SIOP Europe. *Eur J Cancer* 2008 Oct; 44 (15): 2106-11.
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001, <http://www.eortc.be/Services/Doc/clinical-EU-directive-04-April-01.pdf>.
- Hearn J, Sullivan R. The impact of the clinical trials directive on the cost and conduct of non-commercial cancer trials in the UK. *Eur J Cancer* 2007; 43 (1): 8-13.
- Mitchell C. Clinical trials in paediatric haematology oncology: are future successes threatened by the EU Directive on the conduct of clinical trials? *Arch Dis Child* 2007; 92 (11): 1024-7.
- Baeyens AJ. Impact of the European clinical trials directive on academic clinical research. *Med Law* 2004; 23 (1): 103-10.
- Phillips B. Towards evidence based medicine for paediatricians. *Arch Dis Child* 2004; 89: 286-290.
- Schreiner M. Paediatric clinical trials: redressing the imbalance. *Nature Reviews* 2003; 2: 949-961.
- Cannell E. Clinical Trials Directive slows registration of paediatric studies. *Lancet Oncol* 2007; 8: 10.
- Palkhivala A. The challenge of funding research on rare malignancies. *JNCI* 2011; 103 (22): 1650-1652.
- ECRIN-TWG, Clinical research in Europe: national differences in legislative and regulatory frameworks. Deliverable 4, 2008, see www.ecrin.org.
- EFGCP Ethics Working Party, Subgroup on Ethics Committees Reviewing Investigational Medicinal Products within the European Union. The procedure for the ethical review of protocols for clinical research projects in the European Union. *Int J Pharm Med* 2007; 21: 1-113.
- Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. ICH E11.CPMP/ICH/2711/99, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199EN.pdf>.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

- EuroSOCAP-Project: European Guidance for Healthcare Professional on Confidentiality and Privacy in Healthcare (2006), <http://www.eurosocap.org/Downloads/European-Guidance-for-Healthcare-Professionals-on-Confidentiality-and-Privacy-in-Healthcare.pdf>.
- Gill D. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr* 2004; 163: 53-57.
- Mason S, Megone C. European Neonatal Research: Consent, Ethics Committees, and Law. Ashgate, Aldershot 2001. United Nations High Commissioner for Human Rights: Convention on the Rights of the Child (20/11/1989), <http://www.ohchr.org/english/law/pdf/crc.pdf>.
- De Lourdes Levy M, Larcher V, Kurz R. Informed consent/assent in children. Statement of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr* 2003; 162: 629-633.
- Allmark P, Mason S, Gill AB, Megone C. Is it in a neonate's best interest to enter a randomised controlled trial? *J Med Ethics* 2001; 27: 110-113.
- <http://www.iislafe.org>.
- <http://www.caiber.net>.
- Pritchard-Jones K, Lewison G, Camporesi S, Vassal G, Ladenstein R, Benoit Y, Predojevic J, Sterba J, Stary J, Eckschlager T, Schroeder H, Doz F, Creutzig U, Klingebiel T, Kosmidis H, Garami M, Pieters R, O'Meara A, Dini G, Riccardi R, Rascon J, Ragelienė L, Calvagna V, Czuderna P, Kowalczyk J, Gil-da-Costa M, Norton L, Pereira F, Janic D, Puskacova J, Jazbec J, Canete A, Hjorth L, Ljungman G, Kutluk T, Morland B, Stevens M, Walker D, Sullivan R. The state of research into children with cancer across Europe: new policies for a new decade. *Ecancer-medicalscience* 2011; 5: 210.
- Ruperto N, Eichler I, Herold R, Vassal G, Giaquinto C, Hjorth L, Valls-i-Soler A, Peters C, Helms PJ, Raymond AS. A European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). *Arch Dis Child* 2012 Mar; 97 (3): 185-8.
- Vassal G. Will children with cancer benefit from the new European Paediatric Medicines Regulation? *Eur J Cancer* 2009 Jun; 45 (9): 1535-46.



2. Biobancos: necesidades desde la perspectiva de la investigación pediátrica

Victoria Cusí Sánchez

INTRODUCCIÓN

Durante largo tiempo la preocupación social por la protección del menor ante los riesgos que pueden suponer los ensayos clínicos y la investigación en general le ha excluido como sujeto en muchos casos, por lo que la investigación en menores durante este tiempo ha sido limitada. Como consecuencia, la población infantil, considerada una población vulnerable, se ha encontrado en inferioridad de condiciones en lo que a beneficiarse de los conocimientos generados por la investigación biomédica se refiere. Parece claro que de estos beneficios no podemos, ni debemos, excluir a los niños, y para ello se hace necesario analizar los problemas específicos que presenta y tratar de darles solución.

Para llevar a cabo investigación biomédica de alta calidad, principalmente investigación traslacional, se requieren numerosos bioespecímenes. Debido a ello, en pocos años ha cobrado enorme relevancia la obtención y utilización de muestras biológicas con fines de investigación. Como respuesta a esta necesidad de muestras biológicas de alta calidad, y a la vez a la necesidad de asegurar la protección de los derechos de los pacientes, han surgido los biobancos (bancos de muestras biológicas), con el fin de ayudar a los investigadores en su labor, proporcionándoles muestras en condiciones adecuadas. La característica de los biobancos es su compromiso con la cesión de muestras a grupos de investigación de una forma abierta en beneficio de la ciencia y del paciente. En los biobancos se conservan muestras y datos clínicos a disposición de los investigadores en las condiciones requeridas por las normas bioéticas y por las leyes, y por ello se han convertido en uno de los pilares de la investigación traslacional (1).

En España, la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 (LIB) (2), en su Título V, regula los análisis genéticos, la investigación con muestras biológicas y los biobancos, y el Real Decreto (3) que la desarrolla establece los requerimientos para la acreditación y funcionamiento de estos.

BIOBANCOS PEDIÁTRICOS

En general los biobancos conservan muestras de donantes de todas las edades, sin hacer diferencias entre ellas. Aunque existen algunos que específicamente se dedican a muestras pediátricas, podemos comprobar fácilmente que, a escala mundial, el número de biobancos en los que se pueden obtener muestras biológicas pediátricas es claramente inferior al de biobancos en general. Este hecho refleja que la investigación con muestras biológicas infantiles, y por ende los biobancos pediátricos, afrontan problemas específicos adicionales a los que se dan en biobancos de adultos (4).



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Las condiciones adecuadas que se requieren para la investigación biomédica son, por un lado, la alta calidad técnica de los procedimientos de obtención, almacenamiento, cesión y utilización de las muestras y, por otra parte, el respeto a la dignidad y los derechos de los pacientes, que se concretan principalmente en el consentimiento informado (CI), en las medidas de confidencialidad para la protección de la intimidad del paciente y en asegurar que del proceso no se derive ningún daño para él. Hay que evitar que se pueda producir su estigmatización. Los problemas específicos en el caso de menores se dan en ambos ámbitos como veremos a continuación.

Diferencias con los biobancos de adultos

- En relación con las muestras:
 - El número de muestras y el de donantes/pacientes es inferior al de donantes adultos.
 - Existe una variabilidad de los tejidos durante las distintas etapas del desarrollo que conduce a disponer de un menor número de muestras en cada etapa.
 - El volumen de cada muestra suele ser muy pequeño. Durante varios años de la etapa infantil del desarrollo el volumen corporal es inferior. El excedente de diagnóstico suele ser escaso o muy escaso debido a que en niños se tiende a obtener la menor cantidad de muestra posible para diagnóstico.
 - El concepto de riesgo mínimo que se exige en investigación con menores limita la obtención de muestras de tejido sólido para investigación.
 - Hay un predominio de enfermedades raras en la infancia, de las que hay muy pocos pacientes en cada centro.
 - Dificultades para la obtención de muestras control, derivadas del método de obtención de muestras y del volumen de muestra obtenido. Este punto se discute en un apartado posterior de este anexo.
 - Es frecuente que haya pocas muestras de un determinado tipo y muy escaso volumen de cada una. Esta situación, que por otra parte no es infrecuente, puede dar lugar a un conflicto de intereses entre los investigadores.

Por estas razones los biobancos pediátricos son de valor inapreciable en la investigación traslacional, ya que permiten lo que en muchos casos es extraordinariamente difícil: conseguir muestras suficientes para llevar a cabo determinados proyectos de investigación. Esta dificultad, además, es máxima en la obtención de controles.

- Problemas éticos:
 - En segundo lugar analizaremos los problemas éticos que plantea la obtención, utilización y cesión de muestras y datos de menores, problemas a los que también deben dar solución los biobancos que las custodian. Estos problemas se centran en el CI, la protección de la confidencialidad (identificación codificada de muestras y datos), el acceso al resultado de investigaciones genéticas y la utilización de controles sanos.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La diferencia fundamental de los menores con los adultos es que en el caso de los menores el CI debe otorgarlo un tercero. Al tratarse de una población temporalmente



vulnerable, los puntos que se discuten son quién puede otorgar el CI, qué puede abarcar el CI y si es necesaria una confirmación del CI para seguir utilizando su muestra cuando el menor llegue a la mayoría de edad.

Quién puede otorgar el CI

En una revisión de guías de buena práctica, Hens *et al.* (2009) (5) observaron que existe acuerdo general en que no deben utilizarse muestras biológicas de niños para investigación sin CI y que las personas que deben otorgarlo son sus padres o tutores legales. El CI paterno tiene una validez temporal hasta que el menor llegue a la mayoría de edad. La validez de este CI y la naturaleza del material genético aconsejan que sean ambos padres quienes lo otorguen. Si bien es cierto que en la práctica, del mismo modo que sucede en la práctica asistencial, se suele aceptar la firma del padre o de la madre para simplificar el proceso, en caso de padres separados o divorciados, o de conflicto familiar, es imprescindible la firma de ambos progenitores.

Antes de llegar a la firma del CI hemos de tener presente que los menores tienen derecho a ser informados al nivel que puedan entender. A medida que los menores maduran hay que darles la oportunidad de asentir o disentir, y su opinión debe respetarse. Una objeción deliberada de un menor maduro a participar en una investigación se debe respetar siempre, aunque los padres hayan dado su consentimiento, excepto si el menor necesita tratamiento que no se puede conseguir fuera de la investigación. A partir de los 12 años el menor debe firmar también el consentimiento, pero con su asentimiento no basta para participar en una investigación; es imprescindible el consentimiento de los padres o tutores.

Consentimiento amplio frente a consentimiento específico

En los biobancos, dado que no es posible saber en qué proyectos se utilizará la muestra, se acepta un consentimiento amplio (no general) para investigación biomédica (6). El donante puede establecer todas las limitaciones que desee al uso de sus muestras y también puede aceptar una utilización sin restricciones. El hecho de que en Pediatría sea un tercero quien otorgue el CI para investigación, que en muchos casos será investigación genética, ha llevado a poner en duda si los padres o tutores pueden otorgar un CI amplio. En general se admite un CI amplio siempre que todos los proyectos en que participen las muestras cuenten con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI). En el caso de cesión de muestras en un biobanco, el CEI del biobanco debe aprobar cada una de las cesiones. Es el CEI el que se hace garante de la idoneidad del proyecto para utilizar esas muestras y el que decidirá si es necesario un nuevo consentimiento para que las muestras de los menores participen en él.

Revocación o ratificación del CI a la mayoría de edad

Desde el primer momento el asentimiento del menor es necesario y si tiene más de 12 años debe constar por escrito. Al llegar a la mayoría de edad tiene el derecho de revocar su CI. En este momento lo que genera inquietudes y en lo que no hay acuerdo es en la necesidad de una ratificación expresa del menor al llegar a su mayoría de edad para poder seguir utilizando su muestra y sus datos. ¿Es necesario que el biobanco se ponga en contacto con él para pedirle su ratificación? En la práctica, ante las



dificultades para contactar con los pacientes y el esfuerzo que requiere este proceso (4), muchos biobancos consideran válido el consentimiento inicial si no hay ninguna manifestación en contra por parte del donante y hacen referencia expresa a este punto en el documento de consentimiento informado.

RIESGO MÍNIMO

La ley española recoge en su artículo 20 las condiciones en que se podrá realizar una investigación en una persona menor o incapaz de obrar. Una de ellas es que la investigación entrañe un riesgo y una carga mínimos. Merece una consideración especial el concepto de riesgo mínimo aplicado al tema que nos ocupa, ya que, además de en los pacientes, debemos considerar su aplicación en los controles sanos.

En toda investigación se necesitan muestras y datos clínicos de controles. Estas muestras control de menores son muy escasas y en muchos estudios pediátricos la falta de controles de la misma edad y género de los pacientes constituye una limitación crítica. Podemos considerar que una de las funciones de un biobanco pediátrico es apoyar la obtención de muestras control. Una de las condiciones de obtención y de uso de muestras tanto de los pacientes como de muestras control es que el riesgo para el menor sea mínimo. Es decir, que en la obtención de la muestra no se permite nada agresivo a un menor, por lo que debería limitarse a la utilización de muestras excedentes de diagnóstico o a las que se pudieran obtener en el curso de un procedimiento asistencial y que no supusiera un riesgo o carga adicional para el paciente/donante.

También debemos considerar el riesgo mínimo en la utilización de los datos clínicos y de los resultados de las investigaciones genéticas. El ADN es el mismo para toda la vida del individuo y el daño para el paciente puede derivar del conocimiento de algunas características génicas que puedan suponer la estigmatización del individuo. Con los nuevos métodos de secuenciación del ADN completo pueden encontrarse sus datos en bases de datos que al cabo de un tiempo sean de acceso público; de ahí la necesidad de proteger la identidad del donante mediante anonimización o codificación múltiple. Algunos autores (7, 8) defienden que hay que distinguir entre biobancos específicos de enfermedad y biobancos poblacionales y dar un tratamiento distinto a sus muestras y datos. Otros autores (9-11) creen que no debe hacerse distinción ninguna entre estos dos tipos de biobancos. En todos hay acuerdo en que deben extremarse las medidas para garantizar la confidencialidad y en que todos los proyectos en los que vayan a utilizarse las muestras deben contar con la aprobación del comité de ética. Para extremar la confidencialidad se establece un acceso restringido a muestras y datos y se suele utilizar una doble codificación, de modo que los investigadores no lleguen a conocer datos personales de los donantes. Solamente el biobanco puede establecer una relación entre los resultados de las investigaciones y el donante. De este modo se asegura también la trazabilidad de la muestra y es posible conservar la información que se debe proporcionar al donante cuando llegue a su mayoría de edad si la solicita.

Los comités de ética pueden aprobar los proyectos y solicitudes si consideran que la protección de la intimidad de los pacientes es adecuada para lo que se pretende en



el proyecto. En lo que se refiere a los controles, por lo general los comités de ética consideran que tanto las muestras como los datos relacionados deben ser anónimos, es decir, no identificables. Consideran que se deben destruir todos los vínculos que puedan relacionar las muestras y datos clínicos con los datos personales del paciente, de modo que no se puedan relacionar en ningún caso con su identidad.

INFORMACIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN. INFORMACIÓN SOBRE LOS RESULTADOS INDIVIDUALES EN INVESTIGACIÓN GENÉTICA EN PEDIATRÍA

Los donantes tienen derecho, y así lo reconoce la ley española, a conocer los resultados relevantes de las investigaciones en las que hayan participado sus muestras como manifestación del respeto a la autonomía del paciente que la ley española garantiza. Tienen derecho a los resultados si estos tienen significado clínico, están validados y pueden aportar un beneficio potencial. Los resultados de investigación con muestras de menores deben conservarse a disposición del menor cuando llegue este a la mayoría de edad.

Pero, en el caso de la información a los padres sobre los resultados individuales en investigación genética de sus hijos, deben tenerse en cuenta otros aspectos. Aunque los padres pueden permitir que se lleve a cabo investigación genética con una muestra biológica de sus hijos, se discute si tienen derecho a acceder a cualquier dato genético de sus hijos y es un sentir común que en investigación deben aplicarse las normas que se aplican en las pruebas genéticas diagnósticas en niños (4, 12). Saber que un niño es portador de algunos genes asociados a patologías de aparición tardía puede provocar ansiedad a la familia, que se trate a los niños como si ya estuvieran enfermos y sobre todo se priva a los menores de la posibilidad de decidir si desean o no conocer el diagnóstico cuando lleguen a tener capacidad de decisión al llegar a su mayoría de edad. Se les priva de su derecho a no saber. En estas situaciones la autonomía de los padres no es el mejor bien para el hijo. Si posponer el acceso a la información no priva al menor de un posible tratamiento preventivo, debe retrasarse la información hasta que el menor sea adulto y pueda decidir por sí mismo.

También debemos considerar otro aspecto: el derecho a “no saber” el resultado de las investigaciones, que la ley reconoce. Este derecho a “no saber” no se aplica a los padres en relación con información de enfermedades de inicio temprano, o tratables de modo preventivo, que afecten a sus hijos. Hay autores que creen que no se les debe dar esta opción en el documento de CI (12). La autonomía de los padres está limitada por el mejor bien del niño.

CONCLUSIONES

- La investigación biomédica es la fuente principal de generación de conocimiento para mejorar el tratamiento o la prevención de las enfermedades. Para generar conocimiento sobre las enfermedades que aquejan a los niños esta investigación requiere gran número de muestras biológicas procedentes de menores, que presen-



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

tan problemas específicos: la escasez de muestras y de donantes y los problemas éticos específicos de investigación con menores.

- Los biobancos son un recurso que puede favorecer la investigación biomédica en menores, colaborando y estimulando la obtención, conservación y utilización de muestras biológicas y sus datos asociados y la obtención y utilización de muestras control.
- También pueden colaborar en la detección de los conflictos organizativos y éticos que se generan en la obtención y utilización de las muestras y datos, y aportar su experiencia a la resolución de los mismos.

RECOMENDACIONES

- Estimular la donación a un biobanco del excedente de muestras pediátricas para diagnóstico en los centros asistenciales contribuyendo al establecimiento de circuitos que la favorezcan.
- Colaborar en el mantenimiento de los biobancos pediátricos existentes y favorecer la creación de nuevos.
- Establecer los canales apropiados para llevar a cabo una reflexión multidisciplinar sobre los problemas éticos que plantea la obtención, conservación, utilización y cesión de muestras biológicas en menores, con el objetivo de elaborar unas recomendaciones consensuadas para darles respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brisson AR, Matsui D, Rieder MJ, Fraser DD. Translational research in pediatrics: tissue sampling and biobanking. *Pediatrics* 2012; 129 (1): 153-62.
2. Ley de Investigación Biomédica 14/2007 del 3 de julio de 2007.
3. Real Decreto 1716/2011 del 8 de noviembre.
4. Salvaterra E, Giorda R, Bassi M *et al.* Pediatric biobanking: A Pilot qualitative Survey of Practices, Rules and Researchers Opinions in Ten European Countries. *Biopreservation and Biobanking* 2012; 10: 29-36.
5. Hens K, Nys H, Cassiman JJ and Dierckx K. Biological sample collections from minors for genetic research: a systematic review of guidelines and position papers. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 979-990.
6. Hens *et al.* Children, Biobanks and the scope of parental consent. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 735-739.
7. Gurwitz *et al.* Children and population Biobanks. *Science* 2009; 325: 818-9.
8. Gurwitz D, Fortier I, Lunshoff JE, Knoppers BM. Response. *Science* 2009; 326: 799.
9. Hansson MG, Maschke KJ. Biobanks: Questioning Distinctions. *Science* 2009; 326: 797.
10. Brothers KB, Clayton EW. *Science* 2009; 326: 798-9.
11. Hens K, Wright J, Dierckx K. Biobanks: Oversight Offers Protection. *Science* 2009; 326: 798.
12. Hens K, Cassiman JJ, Nys H, Dierckx K. The return of individual research findings in paediatric genetic research. *J Med Ethics* 2011; 37: 179-83.



3. Modelo de hoja de información para menores de 14 años sobre utilización de muestras para investigación en el ámbito de un biobanco

*Pilar Nicolas Jiménez, María José Calasanz Abinzano**
Ilustrado por www.23pares.com

INTRODUCCIÓN

Este documento se ha diseñado como herramienta para facilitar la información a menores de 14 años sobre la donación de muestras biológicas a un biobanco con fines de investigación biomédica. Se ha considerado adecuado que a partir de esta edad se utilicen las hojas de información elaboradas para mayores de edad, si bien la información oral debería adaptarse a las características particulares de cada individuo en este tramo de edad.

Se describe, a través de ilustraciones y de un lenguaje comprensible, el contenido de la información que el sujeto fuente debe conocer según la Ley de Investigación Biomédica.

Es importante recordar que este documento puede ser un apoyo para quien vaya a informar al menor, pero que es imprescindible que la información se transmita de manera oral.

El proceso de información al menor de 14 años solo debería iniciarse si los padres o representantes legales lo han aceptado, y sería conveniente que estuvieran presentes durante la entrevista. Además, deberán recibir la información sobre la donación en un documento redactado para adultos y firmar el correspondiente consentimiento.

Es aconsejable que en el reverso de esta hoja de información conste: nombre del biobanco y datos de contacto, la firma de los padres o representantes legales y de la persona que ha informado al menor, y que se archiven tres ejemplares junto con los correspondientes del documento de información y consentimiento que hayan suscrito los padres o representantes legales.

Este documento de información al menor estará disponible *on-line* para ser utilizado por aquellos profesionales que así lo deseen, y será descargable a través de la web del Instituto Roche.

El texto del documento se podrá modificar y adaptar a las características de la donación concreta. Son intercambiables las siguientes palabras, frases o párrafos:

- Texto 3: Opción A/opción B.
- Texto 3 (1): Te hicimos un análisis/te operamos.
- Texto 3 (2): Células, sangre, piel, tumor, saliva, orina.
- Texto 5 (3): Padres, padre, madre o nombre propio.

**Las autoras agradecen las sugerencias de Victoria Cusí Sánchez y Xosé Suárez Puente, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo.*



DOCUMENTO DE INFORMACIÓN. MENORES DE 14 AÑOS. ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS EN BIOBANCO PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

1 Para poder entender cómo funciona nuestro cuerpo y por qué nos ponemos enfermos, los investigadores tienen que estudiar nuestros genes, que son como un libro de instrucciones que está en todas nuestras células. Tu participación es importante porque para esta investigación hace falta comparar el libro de instrucciones (los genes) de muchas personas.



2 Por eso te vamos a proponer que nos des algunas de tus células para que los investigadores puedan estudiarlas. Como pasa con las cosas que son más importantes de verdad, no le podemos poner un precio a “tu regalo”. Por eso no os pagamos con dinero, pero hay otra recompensa mayor, que es contribuir a que la ciencia avance y a que en el futuro otras personas se puedan curar gracias a que tú y otros como tú hayan querido colaborar.



Ahora te vamos a contar cómo los científicos van a estudiar tus células.

Puedes hacernos todas las preguntas que quieras mientras te lo explicamos. Nos gustará mucho contestar.

3 Opción A: Como hace unos días viniste al hospital y te hicimos un análisis (1), podemos utilizar esas células para nuestra investigación.

Opción B: Si quieres participar, te pediremos que vengas un día para que nos des un poco de sangre (2).



3. Modelo de hoja de información para menores de 14 años sobre utilización de muestras para investigación en el ámbito de un biobanco



4 Tus células son muy importantes para nosotros y por eso se guardarán en un lugar especial que se llama biobanco. Bio significa “vida” y “banco” almacén.

En el biobanco se encargarán de que no se estropeen y también de prestarlas para las investigaciones más interesantes.

Existe una lista de todos los biobancos que hay en España que se puede consultar por internet. Si las células se trasladan, en esa lista se explica dónde encontrarlas.



5 Los investigadores que van a analizar a tus células no necesitan conocer quién eres. Pero los encargados del biobanco guardaremos tu nombre y otros datos en nuestros ordenadores.

Así podremos seguir el rastro de tus células y sabremos a quién se la hemos prestado. Cuando tú también quieras saberlo, pregúntaselo a tus padres y nosotros se lo diremos. Pero cuando tengas 18 años, tú mismo podrás llamarnos o escribirnos.



Si los investigadores encontraran algo que fuera importante para ti, llamaremos a tus padres (3), se lo contaremos y ellos hablarán contigo.

También podremos hacer que tus células ya no se utilicen más si tú lo decides cualquier día y por cualquier razón. Nos lo pueden pedir tus padres (3) o tú cuando cumplas 18 años. Muchas gracias por tu participación.

Fecha y lugar

En a.....de.....del.....

Firma de los padres
o del representante legal

Firma de la persona
que ha informado

Biobanco (nombre del biobanco):

Datos de contacto:

Teléfono Email

Dirección

El copyright de estas imágenes corresponde a la empresa “23 pares ilustraciones científicas S. L.”, quedando prohibida su reproducción y/o uso en cualquier forma que no sea el propio de este consentimiento informado, sin el consentimiento expreso de “23 pares ilustraciones científicas S. L.”.



4. Un caso histórico: los estudios de hepatitis de la escuela estatal de Willowbrook

Francisco J. de Abajo Iglesias

En el año 1974 el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos de América publicó un Reglamento Federal, el 45 CFR 46, dirigido a proteger los derechos y el bienestar de los seres humanos que se someten a investigaciones biomédicas. El consentimiento informado y la revisión externa por parte de comités independientes se convierten por primera vez en exigencias legales e implícitamente se da por fracasado el intento de autorregulación de los profesionales a través de códigos de ética (la Declaración de Helsinki se adopta en 1964). Esta medida legal fue el resultado de un creciente malestar social a propósito de diversos casos de abusos cometidos sobre seres humanos que fueron objeto de investigación médica, en muchas ocasiones sin información y sin consentimiento y, con frecuencia, en poblaciones vulnerables.

En la década de los 60 se producen ya diversas denuncias de gran alcance como las realizadas por Pappworth y Beecher, pero es a comienzos de los años setenta cuando alcanzan notoriedad pública los dos casos que cambiarían el curso de la historia: el estudio de la sífilis de Tuskegee (una pequeña ciudad del Condado de Macon, en el Estado sureño de Alabama) y los estudios de hepatitis de Willowbrook (una escuela estatal del Estado de Nueva York). Estos dos nombres, Tuskegee y Willowbrook, se hicieron familiares para la población general y desde entonces han quedado ligados a la idea de prácticas no éticas de investigación con seres humanos. Cabe decir que los estudios de hepatitis de Willowbrook han sido probablemente los más controvertidos de todos los casos denunciados, en la medida en que siempre tuvieron defensores muy cualificados (entre ellos, el farmacólogo clínico Louis Lasagna o el preventivista Geoffrey Edsall, o los editores de las revistas *JAMA* y *New England Journal of Medicine*). Tal vez no es exagerado decir que durante los años 70 y buena parte de los 80 no hubo un solo tratado de Medicina Interna que no citara los resultados de los experimentos llevados a cabo por el equipo del Dr. Saul Krugman en la Escuela Estatal de Willowbrook. La mayoría de ellos, no obstante, omitió describir cómo fueron obtenidos dichos resultados.

SOBRE LA ESCUELA ESTATAL DE WILLOWBROOK

La Escuela Estatal de Willowbrook era una institución para niños con retraso mental situada en Staten Island, uno de los cinco distritos que componen la ciudad de Nueva York. Aunque su construcción finalizó en 1942, la escuela no comenzó a aceptar niños hasta el año 1947. En ese periodo sirvió como hospital militar para atender a los soldados enfermos de la Segunda Guerra Mundial. La escuela tenía capacidad para atender a 3.000 niños, pero en 1955 el número era cercano a 5.000. De ellos, el 77% estaba severa o profundamente discapacitado, el 60% no sabía asearse por sí mismo, el 30% presentaba convulsiones y el 64% era incapaz de alimentarse. Sobre las condiciones de la escuela, su director, el Dr. Jack Hammond, dejó escrito lo siguiente:



“Las condiciones de saturación en los edificios dificultaban, cuando no hacían imposible, el cuidado, el tratamiento, la supervisión y la educación de los niños. Cuando estaban levantados en las habitaciones de día, se hacinaban, se ensuciaban, se pegaban unos con otros, se masturbaban y destrozaban su ropa. Por la noche, en muchos dormitorios, las camas tenían que ponerse juntas..., de tal manera que era virtualmente necesario subirse a las camas para alcanzar a los niños”.

Debido a estas condiciones de hacinamiento, las enfermedades infecciosas se habían convertido en un problema grave y difícil de resolver, en particular, el sarampión y la hepatitis. A mediados de los 50 la tasa anual de ataque de hepatitis icterica se estimó en 25 por 1.000. Fue por esos años cuando los Dres Saul Krugman y Robert Ward fueron contratados como consultores en enfermedades infecciosas. Más tarde entró a formar parte del equipo médico la Dra. Joan Giles. Su primer objetivo fue cuantificar la magnitud del problema a través de un amplio estudio epidemiológico. Utilizando unas nuevas pruebas bioquímicas que se introdujeron entonces y que medía los niveles séricos de transaminasas, demostraron que la incidencia de la hepatitis era realmente mucho mayor que la estimada a través de métodos clínicos, dado que una gran proporción de niños presentaban la forma anictérica de la hepatitis. Comprobaron que muchos casos correspondían a la entonces llamada forma infecciosa o hepatitis tipo A, infección que se transmitía por vía fecal-oral. Se conocía ya que esta forma de hepatitis era de poca gravedad especialmente en los niños. Aunque la mejor medida a adoptar habría sido reducir el hacinamiento, tal objetivo parecía imposible de lograr. Así lo describía el propio Dr Krugman:

“Los esfuerzos para corregir la intolerable situación de hacinamiento fueron infructuosos. La sociedad había creado un problema, pero no proporcionaba la solución... Nosotros no estábamos cualificados para afrontar los problemas sociales, pero creíamos que podríamos ayudar a controlar el problema de la hepatitis... En un intento desesperado de reducir el número de niños en la escuela, el director envió cartas a cerca de 5.000 padres, requiriéndoles que devolvieran firmado un cuestionario que contenía la siguiente petición: “Deseo discutir la posibilidad y la conveniencia de retirar a mi hijo de la Escuela Estatal de Willowbrook para que él/ella pueda vivir en casa”. Solo respondieron 24 padres y solo 2 niños fueron llevados a casa.”

A finales de los años 60 el equipo médico se dio cuenta de que muchos niños tenían dos ataques de hepatitis que parecían estar causados por dos cepas diferentes del virus que causaba la hepatitis, la entonces denominada por ellos cepa MS-1 se correspondería con el tipo A y la cepa MS-2 se correspondería con el tipo B, tal como se confirmó entonces cuando estuvo disponible la tecnología necesaria para detectar el antígeno Australia. Ambos tipos parecían endémicos en Willowbrook.

LOS EXPERIMENTOS DE HEPATITIS

En opinión del equipo médico, el control de la hepatitis en Willowbrook solo podría conseguirse si se desarrollara una vacuna, para lo cual era imprescindible conocer mejor la historia natural de la enfermedad. El ser humano era el único huésped sus-



ceptible a la infección. Los intentos realizados para adaptar el agente a animales de laboratorio o a cultivos de tejido habían sido infructuosos. En consecuencia, propusieron exponer a un pequeño número de niños nuevos¹ a las cepas del virus de la hepatitis de Willowbrook, bien ingiriendo una suspensión de virus preparada a partir de las heces de los niños enfermos, o bien inoculándoles por vía intramuscular el suero infeccioso. Los niños que participaban en los experimentos eran llevados a una unidad especial (la unidad de hepatitis) al objeto de aislarlos del resto de la escuela. Allí se les proporcionaba una atención médica y de enfermería especiales.

En sus trabajos los investigadores insistían en que la situación endémica de la escuela les proporcionaba una "oportunidad inusual" para estudiar la epidemiología de la hepatitis y justificaban la realización de los estudios de acuerdo a los siguientes argumentos:

"(1) La mayoría de los niños nuevos contraerían la hepatitis [en estudios llevados a cabo durante los 70 sobre muestras de suero congeladas se detectó que más del 90% de los niños tenían marcadores de infección pasada de hepatitis A y B]; 2) Se sabía que la hepatitis era especialmente leve en niños; de hecho, la mayoría de las infecciones eran inaparentes o benignas y ninguna había sido mortal; 3) La infección artificialmente inducida produciría una inmunidad a la cepa endémica del virus de la hepatitis; 4) Los niños fueron ingresados en una unidad especialmente equipada, y con personal especialmente preparado, donde estaban aislados de la exposición a otras enfermedades endémicas que ocurrían en la institución, como la shigellosis, las enfermedades respiratorias y las infecciones parasitarias; y 5) Solo los niños cuyos padres dieron el consentimiento fueron incluidos; los niños cuya custodia estaba a cargo del Estado y los niños huérfanos nunca fueron incluidos."

La forma de obtener el consentimiento de los padres cambió con el tiempo. Inicialmente se solicitó de forma individual por carta o bien por entrevista personal. Más tarde, se empleó una técnica de grupo, de tal manera que las preguntas sobre el protocolo pudieran surgir más fácilmente. Con independencia del procedimiento utilizado, la voluntariedad de consentimiento paterno se puso en tela de juicio cuando se conoció años más tarde que a algunos padres que deseaban que sus hijos ingresaran en la escuela se les dijo que la escuela estaba saturada y que solo había vacantes en la unidad de hepatitis.

Según Krugman desde 1956 los protocolos fueron revisados y sancionados por varias agencias locales, estatales y federales. Es interesante hacer notar que todos los estudios fueron financiados por las fuerzas armadas.

En 1966, el Dr. Henry Beecher seleccionó los estudios de hepatitis de Willowbrook entre los 22 ejemplos de investigación clínica no ética que describía en un famoso artículo publicado en el *New England Journal of Medicine* (y que previamente había

¹ El número de niños por experimento fue efectivamente pequeño, en torno a los 10-12, aunque en total se estima que fueron expuestos entre 750 y 800 niños.



rechazado *JAMA*). Pero esta mención apenas tuvo efecto sobre el equipo de investigación ni sobre los editores de las revistas donde se publicaban los resultados de los experimentos (el *New England Journal of Medicine* incluido). Un artículo que publicó *JAMA* en 1967 en el que los autores describían “dos tipos de infección distintos desde el punto de vista clínico, epidemiológico e inmunológico” fue reimpresso en 1984 por *JAMA* como un *Landmark Article* (un hito de la medicina). Este artículo fue originalmente acompañado de un comentario editorial en el que se concluía lo siguiente:

“Los recientes estudios de Krugman y colaboradores representan una importante contribución a nuestro conocimiento de la hepatitis que habría sido imposible sin el uso juicioso de seres humanos en estudios experimentales cuidadosamente controlados”.

Este y posteriores trabajos del equipo investigador fueron también subrayados por tres editoriales del *Lancet* entre 1967 y 1971. A propósito del último editorial publicado en *Lancet*, el Dr. Stephen Goldby, un médico británico, escribió una carta al editor protestando del amplio apoyo de la revista a este trabajo y de la falta de consideración de los aspectos éticos:

“Creo que... todo el trabajo de Krugman es injustificable, con independencia de cuáles fueran los objetivos y de lo importantes que fueran los resultados desde un punto de vista académico o terapéutico... Es indefendible dar material potencialmente dañino a niños, especialmente a aquellos que además presentan un retraso mental, con o sin el consentimiento paterno, cuando no es esperable ningún beneficio para el niño... El deber de un pediatra en la situación de la escuela estatal de Willowbrook era intentar mejorar la situación y no aprovecharse de ella para realizar experimentos, con independencia de lo elevados que fueran los objetivos”.

El editor del *Lancet* aceptó las críticas y negó cualquier justificación a los experimentos. Se recibieron después diversas cartas, muchas de ellas apoyando a los investigadores y criticando las posturas del Dr. Goldby y del editor del *Lancet*. Una de ellas fue escrita por el Dr. Geoffrey Edsall, a la sazón superintendente del Laboratorio Estatal del Instituto de Massachusetts y profesor de la Escuela de Salud Pública de Harvard:

“Estoy asombrado de la forma ciega en la que el *Lancet* ha aceptado la postura inclemente del Dr. Stephen Goldby sobre los experimentos de Krugman y Giles acerca de la hepatitis en la Escuela Estatal de Willowbrook. Repetidas veces se ha explicado... que es mejor para el paciente tener una infección conocida, programada y controlada que una infección descontrolada”.

Apenas tres meses más tarde, los investigadores publicaron en *JAMA* un artículo en el que se sugería que la hepatitis viral de tipo B podría prevenirse con una inmunización activa. Acompañaba al artículo un editorial que se lamentaba de las “críticas injustas” que había recibido el grupo de Krugman y les animaba preguntándose en el título: “Prevención de la hepatitis viral: ¿Misión imposible?” y respondiendo al final del editorial: “Misión cumplida”.



Pero las críticas vertidas alcanzaron la luz pública y a partir del 1 de enero de 1972 la escuela no admitió más niños y la unidad de hepatitis fue cerrada. Krugman y sus colaboradores, sin embargo, continuaron publicando resultados de los estudios a lo largo de los 70 aplicando nuevas técnicas a muestras de suero congeladas. En ningún momento el Dr. Krugman o alguno de sus colaboradores mostraron arrepentimiento alguno. En 1986, el Dr. Krugman, siendo entonces ya el único superviviente del equipo investigador, escribió un artículo en el que revisó toda esta historia. Dicho artículo acaba del siguiente modo: "Estoy tan convencido hoy como lo estaba hace 30 años de que nuestros estudios fueron éticos y justificables".

BIBLIOGRAFÍA

- Beecher HK. Ethics and Clinical Research. N Engl J Med 1966; 274: 1354-60.
- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. New York: Oxford University Press, 4th 1994: 519-522.
- Editorial. Prevention of Viral Hepatitis: Mission impossible? JAMA 1971; 217: 70-71
- Goldby S. Experiments at the Willowbrook State School. Lancet 1971; ii: 749.
- Krugman S. The Willowbrook Hepatitis Studies Revisited: ethical aspects. Rev Infect Dis 1986; 8:157-162.
- Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical epidemiological, and immunological types of infection. JAMA 1967; 200: 365-373.

RECOMENDACIONES E ÍNDICE DE ABREVIATURAS





1. Recomendaciones

SOBRE EL DESARROLLO PEDIÁTRICO DE MEDICAMENTOS

1. Los niños tienen derecho a disponer de medicamentos adaptados a sus características y que los fármacos utilizados en esa edad sean estudiados con el mismo rigor que los que se prescriben en los adultos.

La mayor parte de los medicamentos usados en niños carecen de indicaciones específicas para su edad. A los 5 años de edad el 95% de los niños han recibido varios tipos de medicamentos, la mayoría de los cuales no están aprobados para su uso en Pediatría.

A pesar de la información que los ensayos clínicos aportan sobre la seguridad y la eficacia en la utilización de medicamentos, son escasos los ensayos clínicos realizados en Pediatría esgrimiéndose problemas éticos y metodológicos que, tal vez, podrían soslayarse mediante innovaciones en su diseño.

Ante la ausencia de datos procedentes de ensayos clínicos específicos, los pediatras se enfrentan al problema de, o bien no beneficiar a sus pacientes con los progresos terapéuticos, o bien prescribirlos fuera del marco legal; en caso de prescribirlos, se ven forzados a extrapolar los resultados obtenidos de los estudios realizados en adultos, actitud inapropiada y peligrosa por el constante desarrollo evolutivo que tiene lugar durante la infancia y por la falta de información acerca de su eficacia, seguridad y correcta dosificación, que conduce a reacciones adversas y riesgos graves en una población especialmente vulnerable.

2. La planificación del desarrollo clínico de medicamentos pediátricos debe incluir necesariamente una reflexión sobre en qué momento se deben iniciar los estudios clínicos en la población pediátrica y qué tipo de estudios son necesarios con el objetivo de evaluar la indicación pediátrica que se investiga.

La característica fundamental que define la infancia es la del desarrollo evolutivo constante desde su nacimiento hasta completarlo en la adolescencia. La población pediátrica no es homogénea, como tampoco lo es su evolución madurativa, ya que existen diferencias notables en el transcurso de unas cuantas semanas, principalmente en el primer año de vida, y ello condiciona la farmacocinética y la farmacodinamia.

Por tanto, la caracterización del comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos en los diferentes grupos de edad pediátrica es fundamental.

En este sentido, es conveniente tener en cuenta algunas consideraciones sobre las herramientas disponibles en este momento:

Las [técnicas de modelado y simulación](#) (M&S) se pueden utilizar a lo largo del desarrollo con distintos fines que abarcan desde el simple análisis de datos hasta la optimización del diseño de estudios. En concreto, el [análisis farmacocinético poblacional](#)



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

resulta particularmente útil en la población pediátrica, en especial para estimar los parámetros farmacocinéticos, describir su relación con covariables fisiopatológicas e identificar los regímenes posológicos más adecuados, ya que limita las dificultades prácticas –y éticas– que supone la extracción de las numerosas muestras seriadas que un estudio farmacocinético convencional requiere.

La incorporación de la **farmacogenética** en el proceso de investigación de un fármaco aporta la predicción de riesgo de toxicidad y/o ineficacia terapéutica cuando se administra a un paciente concreto, incrementando el balance beneficio/riesgo del tratamiento. Su importancia es crucial en enfermedades graves, como las neoplasias, en las que las opciones curativas son limitadas, y en medicamentos con escaso margen terapéutico capaces de originar reacciones adversas graves, tempranas o tardías, como sucede con los agentes quimioterápicos. Algunas de ellas se manifiestan de forma precoz mientras otras tienen consecuencias tardías persistentes o graves. Por ejemplo, los fármacos empleados en el cáncer infantil han recibido menos atención en cuanto a su seguridad que en cuanto a su eficacia.

Respecto a la demostración de eficacia y seguridad en la población pediátrica se debe tener en cuenta que con cierta frecuencia el desarrollo clínico en los niños viene precedido por los datos obtenidos en pacientes adultos y, por tanto, se debe hacer uso de herramientas que permitan extrapolar la eficacia observada en los adultos a los niños, limitando así su participación en ensayos clínicos o incluso obviando la necesidad de realizar estudios de eficacia que podrían requerir de un tamaño muestral excesivo. En el caso de enfermedades exclusivas de la infancia, el margen para la extrapolación es escaso. Con respecto a la seguridad, casi siempre será necesario realizar un estudio en un número limitado de niños para valorar el perfil de seguridad. El seguimiento a largo plazo es un requisito imprescindible para algunos fármacos.

Por último, dadas las particularidades de la población pediátrica en términos evolutivos, su vulnerabilidad (sobre todo el grupo de prematuros y recién nacidos a término), así como la especificidad de la patología que padecen, se hace necesario contar siempre con la opinión de expertos clínicos (pediatras), expertos en farmacología clínica pediátrica (con formación específica en modelado y simulación) y expertos en formulaciones pediátricas.

3. Con el objetivo de fomentar la disponibilidad y el acceso de la población pediátrica a medicamentos de contrastada calidad, eficacia y seguridad, sería deseable que todos los agentes implicados en el desarrollo de medicamentos pediátricos cooperasen a este fin estimulando las iniciativas de investigación y agilizando al máximo los procedimientos.

Las autoridades sanitarias deberían poner en marcha su propio sistema de incentivos, tal y como contempla el Reglamento Pediátrico ([Reglamento \[CE\] n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico](#)), entre los que podrían estar la prioridad en la evaluación, la reducción de tasas o la financiación pública de proyectos de investigación pediátrica.



Los ensayos clínicos en Pediatría son más difíciles de llevar a cabo que los que se realizan en adultos. A las dificultades de tipo legal y ético, se suma la limitada disponibilidad de pacientes, que obliga a realizar ensayos multicéntricos y multinacionales con tiempos prolongados de reclutamiento, por lo que sería deseable agilizar los tiempos de evaluación de nuevos ensayos y enmiendas por parte de los CEI (Comités de Ética de Investigación), además de unificar criterios entre ellos en cuestiones relativas, por ejemplo, a aspectos metodológicos y a la hoja de información al paciente, aspectos muy importantes en Pediatría debido a que la mayoría de los medicamentos se utilizan fuera de indicación. Además de hacer una llamada a la cooperación por parte de las gerencias de los centros, ya que una de las demoras más importantes se produce en la firma del contrato¹. Por otro lado, el ritmo de desarrollo y crecimiento del paciente, característica de la población pediátrica, no facilita el diseño de ensayos a largo plazo, ya que esta rápida evolución del niño supone una dificultad en el análisis final a la hora de interpretar los resultados.

La industria farmacéutica debería potenciar su participación en proyectos de investigación que constituyan una investigación útil para los niños. Un ejemplo de este tipo de líneas de investigación es el desarrollo de ensayos clínicos con combinaciones de medicamentos en áreas como el tratamiento del cáncer.

Las ventajas que aportan los ensayos clínicos en niños son indudables, como lo demuestra los realizados en Oncología Pediátrica, más del 70% de los niños con cáncer entran en ensayos clínicos nacionales o internacionales y este hecho ha contribuido a un gran progreso en su tratamiento, por lo que es fundamental instruir a los médicos en la utilidad de los ensayos clínicos.

Existe una necesidad de formación en aspectos generales como es la elaboración de un proyecto de investigación. En este sentido hay que resaltar la importancia de difundir las normas regulatorias europeas y nacionales que aplican a estos proyectos (por ejemplo, mediante seminarios, talleres, o cursos *on-line*).

También es necesario mejorar la formación en aspectos más prácticos y concretos como la gestión del equipo de investigación, la elaboración de los consentimientos informados o la formación específica para mejorar la inclusión y el mantenimiento de los niños y sus padres en los estudios.

4. Se deberían realizar campañas para concienciar a la opinión pública de la importancia de realizar estudios en la población pediátrica.

Existe una falta de conocimiento por el público general de las peculiaridades de la investigación clínica en Pediatría, de sus diferencias y de la necesidad imperiosa de realizar ensayos clínicos de calidad. Con este objetivo se deberían realizar campañas de sensibilización específicas en los medios de comunicación que hicieran llegar esta necesidad a la población.

¹Más de tres meses, 93 días. Datos y análisis 11.^a publicación BDMetrics, 26 de enero de 2012.



Además, las sociedades científicas deben fomentar la actualización del conocimiento para las asociaciones de padres de pacientes y divulgarlo en reuniones multidisciplinares regionales y nacionales, incluso en los medios sociales si fuese necesario, para lograr una mejor difusión, pero científicamente organizada o supervisada.

SOBRE LOS PROBLEMAS PRÁCTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL

5. La investigación independiente, especialmente aquella orientada a la evaluación de medicamentos autorizados que hayan perdido su patente y que se utilicen fuera de las condiciones de autorización en la población pediátrica, debería ser potenciada. Las instituciones públicas y las sociedades científicas podrían facilitar la creación de redes de investigación y, cuando dispongan de los medios adecuados, actuar como promotores de la propia investigación.

Los promotores de ensayos clínicos con medicamentos tienen importantes obligaciones detalladas en la normativa legal y en las normas de buena práctica clínica, como la monitorización del ensayo, la gestión de los datos y el seguimiento de la investigación (por ejemplo, notificación de acontecimientos adversos, informes de seguridad, informes de seguimiento). Todo ello dificulta notablemente el que un investigador o un servicio clínico pueda actuar como promotor de un ensayo clínico con medicamentos.

Para cumplir con estas obligaciones las instituciones públicas y las sociedades científicas que quieran actuar como promotores deben disponer de una estructura estable dentro de la misma que gestione el ensayo clínico, y así como los recursos apropiados.

En los planes estratégicos de los centros se debería reconocer el papel de la investigación e innovación, con un especial interés en potenciar líneas de trabajo en medicina traslacional. En muchos centros nacionales la investigación en Pediatría no se contempla, o solo se hace parcialmente dentro de la carrera profesional. Y en aquellos casos en los que se contempla no se desarrollan los mecanismos que la facilitan. Deberían implementarse medidas que permitieran mejorar esta situación, como por ejemplo, la definición por las gerencias, direcciones médicas, y jefes de servicio de tiempos preservados, apoyos estructurales, recursos logísticos, etc. Sería, además, deseable que se crearan Unidades de Ensayos Clínicos en las instituciones, dotadas de los recursos necesarios, y que permitieran dar soporte a estas iniciativas de investigación independiente.

Existe una dificultad para iniciarse en la investigación en Pediatría por parte de jóvenes profesionales. Se deberían implementar medidas que facilitaran circuitos de colaboración de investigadores noveles con investigadores expertos. También se deberían diseñar mecanismos que permitieran la colaboración entre centros, facilitando a investigadores interesados estancias o desplazamientos periódicos en centros con mayor capacidad o con programas de investigación ya establecidos. Una fórmula po-



dría ser la instauración de la figura del “médico joven investigador visitante” en centros nacionales de trayectoria reconocida y con proyectos en marcha.

6. La disponibilidad de formulaciones pediátricas específicas que permitan dosificar a los niños de forma segura, precisa, sencilla y conveniente en términos de aceptabilidad por parte de los pacientes y/o padres y cuidadores es fundamental.

La falta de medicamentos específicos para la población infantil hace que con frecuencia (más acusada a medida que se desciende en edad) la forma farmacéutica disponible para los adultos deba ser manipulada para adaptarla a las necesidades de la población pediátrica. Este proceder plantea, entre otros, los siguientes problemas:

- La administración de excipientes de seguridad no contrastada en la población infantil y/o su administración en cantidad excesiva.
- Errores de medicación: el uso de medicamentos no autorizados se asocia en mayor medida a errores de medicación, sobre todo en niños y neonatos.
- Problemas de cumplimiento terapéutico debido a la dificultad que padres/cuidadores y los propios pacientes tienen para administrar de forma sencilla el medicamento.

Para los medicamentos autorizados que han perdido la patente y que se utilizan con frecuencia en los niños fuera de las condiciones de autorización (uso “off-label”) el Reglamento pediátrico prevé una autorización de comercialización especial llamada “Autorización de comercialización de uso pediátrico (PUMA, por sus siglas en inglés *Paediatric Use Marketing Authorisation*). El objetivo fundamental del PUMA es lograr que estos medicamentos dispongan de una formulación adecuada. Un objetivo añadido es generar la información clínica adicional que se considere necesaria para avalar el uso adecuado de este tipo de medicamentos en los niños.

Para los nuevos medicamentos el desarrollo galénico es una parte fundamental del Plan de Investigación Pediátrica.

En conclusión, se considera que la elaboración de la formulación galénica adecuada y específica, el acondicionamiento de las dosis en los dispositivos y/o las presentaciones que faciliten su administración (a ser posible listos para su uso) debe ser una prioridad de la industria farmacéutica.

7. Sería conveniente promover el establecimiento de protocolos de seguimiento de la utilización de los medicamentos en situaciones especiales para cada uno de los pacientes tratados, así como la creación de bases de datos para la recogida y el análisis de la información obtenida.

Las decisiones sobre el tratamiento farmacológico en la edad pediátrica están frecuentemente basadas en la experiencia clínica a lo largo del tiempo, así como en la extrapolación de datos de adultos, más que en la evidencia aportada por ensayos clínicos. Esta inadecuada información implica asumir riesgos de ineficacia y problemas de seguridad.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

En este sentido serían de especial importancia la monitorización de los niveles plasmáticos (por ejemplo, fármacos con estrecho margen terapéutico), la valoración sistemática del cumplimiento terapéutico y el seguimiento de los problemas relacionados con el uso de medicamentos.

Así mismo, convendría establecer comités multicéntricos de evaluación de las condiciones de utilización de medicamentos en los diferentes grupos de edad pediátricos. De esta forma sería posible definir estrategias de protocolización terapéutica consensuada, así como de líneas de investigación y/o desarrollo de ensayos clínicos.

8. Sería necesario promover programas de gestión de riesgos relacionados con el uso de medicamentos en los diferentes grupos de edad pediátrica.

Estos programas permitirían establecer medidas para la prevención y resolución de los problemas relacionados con medicamentos. La información sobre el medicamento y las normas de correcta administración, al cuidador o al paciente (niños mayores), son fundamentales en este contexto.

Igualmente es necesario realizar estrategias para potenciar la comunicación de errores de medicación y de reacciones adversas a medicamentos, a fin de tomar las medidas oportunas para su prevención.

SOBRE ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DE LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

9. La vulnerabilidad de una persona está en relación directa con la limitación de su capacidad para defenderse apropiadamente de posibles abusos, bien sea por circunstancias permanentes o transitorias, bien por razones personales o sociales. La vulnerabilidad también debe entenderse aumentada cuando los riesgos que se pueden derivar para la persona son superiores a los del resto de la población. Una persona puede tener una o varias capas de vulnerabilidad.

Es habitual reducir la vulnerabilidad a la incapacidad para otorgar el consentimiento informado. Siendo esta una de sus principales causas, no obstante, deben tenerse en cuenta otros posibles factores que hacen más frágiles, en todas sus dimensiones, a los sujetos de investigación. Algunos ejemplos son: los pacientes muy dependientes de la institución sanitaria o de los servicios sociales, los presos, los subordinados, los pacientes con enfermedades críticas, incurables o en situación desesperada, inmigrantes con una inadecuada inserción social o, en general, personas con unas condiciones de vida precarias o en riesgo de exclusión social. En el caso de los menores de edad, la valoración de la vulnerabilidad debe hacerse extensiva a sus padres o tutores legales. No siempre es factible para un CEI la identificación de las circunstancias de vulnerabilidad, por ello los investigadores deberían hacerlas explícitas para que el CEI pueda ayudarles a afrontar mejor este tipo de situaciones complejas.



10. Las personas con alguna condición de vulnerabilidad deben ser objeto de especial protección por parte de quienes tienen la responsabilidad de supervisar, sancionar o autorizar la investigación. Ahora bien, la especial protección no necesariamente implica la exclusión de los sujetos vulnerables de los proyectos de investigación, sino que debe valorarse la posibilidad de aplicar medidas tendentes a minimizar los riesgos y a empoderar a los sujetos y/o a sus representantes legales, asegurando las condiciones más apropiadas para la toma de decisiones. La especial protección debe evitar el abuso, pero también debe huir del paternalismo.

Cuando se entiende la vulnerabilidad como capas o condiciones, y no como etiquetas o categorías, es más fácil percibir que la respuesta bioética no siempre ha de ser la exclusión de dichas personas de las investigaciones. La reducción de las personas a categorías puede llevar a la estigmatización, a la discriminación y, en definitiva, a un trato injusto. Cuando se hizo el primer ensayo clínico con zidovudina para el tratamiento del sida, se excluyó del mismo a los presos, en una aplicación rigorista e injusta de la “especial protección” de un grupo considerado vulnerable, cuando más que la exclusión lo que se debería haber hecho es reforzar las garantías que permitieran otorgar un consentimiento libre y voluntario. Una especial protección mal entendida hizo que durante años no se realizaran investigaciones necesarias en los niños para conocer y manejar mejor su enfermedad. Este problema puede estar ocurriendo también en pacientes con enfermedades raras, o de mal pronóstico, al considerar que estas personas son vulnerables porque su situación desesperada les lleva a infravalorar los riesgos de determinadas investigaciones, como las terapias más innovadoras y de riesgo más incierto. Es posible que en estas situaciones el empoderamiento de los sujetos (pacientes, familiares, tutores) y el reforzamiento del control externo sea una respuesta más justa que la restricción de su participación en la investigación. El empoderamiento de los sujetos se puede alcanzar mejorando la forma y las condiciones en las que se proporciona la información. Un recurso de control muy poco utilizado es el llamado “auditor de consentimiento”, una persona designada por el CEI (miembro del mismo o no) que está presente durante todo el proceso de consentimiento informado.

11. La evaluación de la relación beneficio-riesgo de una investigación debe tener en cuenta exclusivamente los beneficios y daños potenciales directos para los participantes en la investigación. Carece de lógica, y puede dar lugar a abusos, incluir en dicha evaluación los beneficios sociales derivados del avance en el conocimiento científico sobre los diferentes aspectos de la enfermedad.

La utilidad social de una investigación (los beneficios potenciales derivados del avance en el conocimiento científico) es un requisito imprescindible de cualquier investigación biomédica que incluya seres humanos o material biológico o biográfico de seres humanos. Tiene, por tanto, una importancia máxima, pero no debe utilizarse en la valoración beneficio-riesgo de una investigación por 2 razones básicas: primero, porque complica o imposibilita la valoración de beneficios y riesgos al no ajustarse a



medidas equivalentes de probabilidad y magnitud (gravedad, reversibilidad, duración) que se utilizan para evaluar los beneficios y riesgos de los sujetos de investigación; y segundo, porque estos beneficios sociales pueden ser tan importantes que lleguen a eclipsar o minusvalorar las consecuencias de la investigación para los participantes. En los infames estudios de hepatitis de Willowbrook, el principal argumento que se utilizó para su defensa fueron, precisamente, sus grandes aportaciones científicas.

12. La investigación biomédica debe tener una relación beneficio-riesgo favorable, o al menos, no desfavorable para los sujetos que participen en la misma. Por tanto, los beneficios potenciales directos para los participantes deben ser proporcionales a los riesgos y, cuando aquellos no sean previsibles, el nivel de riesgo aceptable tiene que ser mínimo. En circunstancias excepcionales se podría considerar la posibilidad de aceptar incrementos menores sobre el riesgo mínimo cuando los beneficios potenciales previstos fueran nulos.

La valoración de los beneficios potenciales y riesgos para los participantes en la investigación tiene que ser realista y ajustarse a los datos conocidos de la intervención que se estudia. Los beneficios potenciales no deben ser meramente especulativos. La gravedad de la enfermedad que presentan los participantes es un elemento a tener en cuenta, de igual modo que las alternativas de prevención, diagnóstico o tratamiento disponibles. Cuando no se dispone de alternativas válidas, el balance beneficio-riesgo potencial de la intervención experimental se debe valorar de forma absoluta; en cambio, cuando hay alternativas validadas y disponibles la valoración de la intervención experimental debe hacerse en términos relativos, de tal modo que su relación beneficio-riesgo sea al menos tan favorable como las alternativas validadas y disponibles (criterio de “equiponderación clínica” o “clinical equipoise”) (a menos que haya otras razones de mayor peso que lo justifiquen). Es importante advertir que la relación beneficio-riesgo no es un atributo de la investigación sino de los sujetos que participan en la misma y que esta puede ser distinta según se aplique a unos sujetos o a otros, a un grupo de comparación o a otro.

Además de los riesgos derivados de la intervención objeto de estudio, se deben tener en cuenta los riesgos de los procedimientos diagnósticos o de monitorización que se utilicen en el estudio, en especial cuando dichos procedimientos no formen parte de la práctica clínica habitual.

Cuando la investigación no ofrezca ninguna posibilidad de beneficio potencial directo, debe quedar suficientemente acreditada la necesidad de dicha investigación en población pediátrica (por ejemplo, enfermedades propias de la infancia o que representen ciertas particularidades en los niños, o que sea durante esta etapa cuando proceda adoptar medidas para su prevención o curación, o algunos estudios de farmacocinética). Por otra parte, los riesgos derivados de la misma deberían ser mínimos. La legislación española sobre ensayos clínicos con medicamentos utiliza el término “riesgo mínimo”, pero no lo define, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica utiliza una definición muy conservadora que entra en conflicto con la definición que se



ofrece en las directrices europeas sobre ensayos clínicos con poblaciones pediátricas (que es la que se utiliza en la legislación norteamericana). Aprovechando la revisión de la legislación sobre investigación clínica sería importante clarificar los criterios que se deben seguir en nuestro ámbito. Las mencionadas directrices europeas realizan una clasificación de los distintos procedimientos que se utilizan en Pediatría en función del riesgo y que puede servir de orientación a los promotores/investigadores y miembros del CEI.

Excepcionalmente se podrían aceptar riesgos superiores al mínimo, pero esta posibilidad depende fundamentalmente de la importancia de la investigación y de la maximización del resto de normas éticas, en particular, el grado de vulnerabilidad de los participantes. En el caso de menores de edad, la legislación española no contempla ninguna excepción, si bien no todos los menores tienen el mismo grado de vulnerabilidad y podría haber razones para excluir de esta limitación a los menores maduros (de 16 años o más).

No debe olvidarse que el propósito de la investigación es mejorar el bienestar de la población pediátrica. En ningún caso se deben “utilizar” a los menores en beneficio de la población adulta. El Comité Director de Bioética (CDBI) del Consejo de Europa ha propuesto algunas preguntas para evaluar si se cumple esta condición, que es recomendable plantearse.

13. La información sobre beneficios potenciales y daños potenciales debe realizarse de tal forma que se asegure su adecuada comprensión por el sujeto y/o sus representantes legales. Debe evitarse tanto la falta de información relevante como el exceso de información, especialmente de datos de significado clínico incierto.

Es una opinión generalizada que las hojas de información a los sujetos de investigación, o sus representantes, no cumplen con el objetivo para el que se diseñan: ayudar a tomar una decisión informada sobre la participación en la investigación, sino que más bien parecen destinadas a proteger a promotores, investigadores e instituciones de posibles responsabilidades. La falta de comprensión de la información puede ser especialmente crítica en lo que respecta a los beneficios potenciales y riesgos de la investigación. La profusión de datos, algunos de dudoso significado clínico, como las pruebas de toxicidad en animales de experimentación, puede ser tan desinformadora como la omisión de información relevante. Es necesario encontrar un justo término en cuanto a la cantidad de información y también en cuanto a su calidad. La gente común tiene con frecuencia dificultades para entender el significado de determinadas cantidades numéricas, como la probabilidad de un beneficio o de un riesgo, y deberían hacerse esfuerzos para que los principales beneficios potenciales y riesgos se expresen de forma más comprensible como, por ejemplo, en forma de tablas o gráficos.

14. Dentro de unos parámetros razonables, debe seguirse un criterio favorable a la consideración de que la madurez del menor es suficiente como para que participe en las decisiones que le atañen, siendo informado, opinando



o incluso decidiendo, y debe ser la inmadurez lo que se deberá probar para que otros le sustituyan en el ejercicio de sus derechos, siempre con el criterio de su mayor beneficio.

El reconocimiento de la madurez del menor, en tanto promueve su autonomía, se entiende como una forma “de garantizar social y jurídicamente la protección a la infancia”, que favorece la adquisición de “una percepción de control acerca de su situación personal y de su proyección de futuro” y, por lo tanto, medio de protección de la infancia. Según su grado de madurez, el menor participará con mayor o menor intensidad en la toma de decisiones y esta posibilidad debe facilitarse en cada etapa a través de diferentes recursos y herramientas adecuadas para informar al menor en un lenguaje comprensible para él.

La información debe ir adaptándose a la evolución intelectual del menor y tiene también como finalidad garantizar que va a poder ejercitar sus derechos cuando sea mayor, especialmente en el caso de investigaciones prolongadas. Ahora bien, el proceso de información y, en su caso, el consentimiento del menor, en general, estarán vinculados a la aceptación de los representantes legales y debería ser supervisado por estos.

15. Es necesario que la información sobre la investigación en la que participará el menor se facilite a ambos progenitores y que se constate que no existe oposición de ninguno.

La opinión de los dos padres debe ser tenida en cuenta cuando se trata de decisiones que afectan a los hijos. En algunas situaciones es preciso contar con la conformidad expresa de ambos, cuando ni por las circunstancias ni por el uso social se entiende que basta con el consentimiento expreso de uno solo de ellos.

La participación de un menor en investigación biomédica requiere que se informe a los 2 padres de todas las circunstancias de la investigación y que se constate la no oposición de ninguno de ellos. Cuando no hubiera sido posible localizar a uno de los padres puede igualmente ser suficiente el consentimiento expreso de uno de ellos, pero esta circunstancia debe hacerse constar documentalmente.

16. En el caso de investigaciones que supongan un procedimiento invasivo, o cuando se trate de ensayos clínicos con medicamentos, la normativa española establece que se debe informar al Ministerio Fiscal sobre la participación de menores y recabar el acuse de recibo.

Esta comunicación corresponde al promotor o al investigador, y el CEI deberá solicitar copia de la notificación. El Comité debe evaluar si una investigación supone procedimiento invasivo a estos efectos.

En el caso de ensayos clínicos con medicamentos se debe enviar la documentación acreditativa de la resolución de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Pro-



ductos Sanitarios), el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) (debe constar que se ha contado con expertos en Pediatría o se ha recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la Pediatría) y una copia del protocolo.

Cuando se trate de otras investigaciones, pero con procedimientos invasivos debe acreditarse: 1) que no se puede realizar una investigación de eficacia comparable en individuos capaces de otorgar su consentimiento, 2) que la investigación tiene el objeto de contribuir, a través de mejoras significativas en la comprensión de la enfermedad o condición del individuo, a un resultado beneficioso para otras personas de la misma edad o con la misma enfermedad o condición, en un plazo razonable y 3) que la investigación entraña un riesgo y una carga de mínimos para el individuo participante. El dictamen del CEI podría cumplir una función de acreditación de estos extremos.

No se exige la puesta en conocimiento del Fiscal de cada otorgamiento del consentimiento con carácter previo. Por ello, no es necesario comunicar a la Fiscalía ni la identidad de los menores ni el consentimiento prestado.

17. Los CEI que evalúen estudios de investigación en niños y adolescentes deben incluir a expertos en Pediatría capaces de valorar la idoneidad de un estudio y de analizar las necesidades médicas, psicológicas, éticas y sociales características de los niños.

La responsabilidad primordial de los CEI es proteger los derechos del sujeto que entra en un estudio y esto es especialmente relevante para los estudios en menores de edad. Ello obliga a los miembros que lo componen a conocer las leyes y regulaciones y a determinar si el estudio está diseñado de acuerdo a los criterios ético-legales que rigen en el CEI, en la comunidad y en el país donde se desarrolla el estudio.

Es, por tanto, imprescindible que el CEI que evalúe la investigación con menores cuente con asesoramiento de expertos en la materia. Esta exigencia prevista en la legislación sobre ensayos clínicos con medicamentos debe extenderse a toda investigación que involucre a menores. Se podría hacer efectiva a través de la integración de expertos en Pediatría en el comité o de la solicitud de asesoramiento de expertos externos para la investigación concreta. Cuando se evalúen estudios que incluyan poblaciones especiales como recién nacidos, o pacientes críticos, el CEI puede necesitar la asistencia de asesores específicos, además del experto en Pediatría.

En la toma de decisiones sobre la idoneidad de los estudios de investigación en niños, sería muy útil que los CEI dispusieran de una información detallada sobre los Planes de Investigación Pediátrica aprobados por el Comité Pediátrico de la EMA.



18. Dadas las características especiales de los niños y adolescentes, los miembros de los CEI deben recibir formación sobre aspectos éticos y legales de la investigación en Pediatría.

En una encuesta reciente sobre el conocimiento por parte de los miembros de los CEI de los países de la UE de la normativa vigente sobre ensayos clínicos en menores, se puso de manifiesto que la mayoría desconocía la normativa europea sobre investigaciones en menores y que, por lo tanto, esta normativa no influía en sus decisiones. Sin embargo, la mayoría de los CEI que respondieron a la encuesta demostraron el interés de sus miembros en actualizar los conocimientos sobre los estudios en este grupo de edad. La principal conclusión del estudio es que hay una falta de conocimiento de los riesgos y cargas aceptables en la investigación clínica en niños de diferentes edades.

19. La organización de un ensayo clínico en población pediátrica debería prever la existencia de sendos comités de monitorización y de seguridad, con el objetivo de velar por el mantenimiento de la equiponderación clínica (“clinical equipoise”) a lo largo del ensayo y garantizar la seguridad de los sujetos de investigación.

Dado que los niños constituyen una población especialmente vulnerable, deben procurarse las más estrictas normas de control de seguridad durante una investigación. Dado que no es posible prever todos los riesgos relacionados con la investigación es deseable que, al menos, para los ensayos fase III realizados en niños exista una organización independiente que conozca los resultados intermedios a tiempos prefijados en el protocolo (comité de monitorización), así como un comité de vigilancia de la seguridad. También puede ser necesario un comité de seguridad externo independiente para algunos ensayos fase I y II, especialmente si son estudios ciegos. Para los ensayos fase I y II que no dispongan de un comité externo debe asegurarse un plan muy estricto de monitorización. Estos comités deberían evaluar la interrupción prematura del ensayo cuando se detecte algún problema inesperado, cuando los objetivos previstos sean inalcanzables o cuando se detecte una diferencia de eficacia entre las intervenciones investigadas que desborde los límites de significación estadística prefijados.



2. Índice de abreviaturas

ADE: acontecimientos adversos.

ADME: procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

BLMH: bleomicín hidrolasa.

CAIBER: Consorcio de Ayuda a la Investigación Biomédica en Red.

CDBI: Comité Director de la Bioética.

CEI: Comités de Ética de Investigación.

CEIC: Comités Éticos de Investigación Clínica.

CI: consentimiento informado.

CIA: Conferencia Internacional de Armonización (véase ICH).

CIBER: Centros de Investigación Biomédica en Red.

CTA: solicitud de autorización de un nuevo ensayo clínico a las autoridades sanitarias (del inglés, *Clinical Trial Application*).

CTU: Unidades de Ensayos Clínicos.

CYP450: citocromo P450.

DPD: dihidroxi pirimidín deshidrogenasa.

EC: ensayos clínicos.

EFPIA: Asociación Patronal Europea de la Industria Farmacéutica.

EM: errores de medicación.

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

EUCTD: Directiva Europea de Ensayos Clínicos (2001/20/EC).

FC: farmacocinética.

FD: farmacodinámica.

FDA: Food and Drug Administration.

FIS: Fondo de Investigaciones Sanitarias.

FT: ficha técnica.

GCP: buena práctica clínica, del inglés *good clinical practice*.

GST: glutatión transferasa.

GWA: análisis genómicos sistemáticos, del inglés *genome wide analysis*.

ICH: International Conference of Harmonization (véase CIA).

IgD: respuesta inmunitaria secundaria.

IgM: respuesta inmunitaria primaria.

IIS: Institutos de Investigación Sanitaria.

IP: investigador principal.

ISCIll: Instituto de Salud Carlos III.

LIB: Ley de Investigación Biomédica.



Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

MA: medicamentos autorizados.

MDR: multirresistencia a fármacos.

M&S: modelado y simulación.

No AC: Medicamentos para uso pediátrico no autorizados.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PBPK: *physiologically based pharmacokinetic model*.

PDCO: Comité Pediátrico (o *Paediatric Committee*).

PIP: Plan de Investigación Pediátrica, Pediatric Investigational Plan

PUMA: autorización de comercialización para uso pediátrico (o *Paediatric Use Marketing Authorisation*).

RAM: reacción adversa a medicamentos.

RETICS: Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud.

SAWP: Grupo de Trabajo de la Asesoría Científica.

SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas.

SIOP: Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique.

SNC: sistema nervioso central.

SNP: del inglés, *single-nucleotide polymorphism*.

TEDDY: Task Force for European Development of Drugs for the Young.

TMPT: tiopurín metil transferasa.

UC: medicamentos en uso compasivo.

UGT: uridín glucuronosil transferasa.