



FACULTAD DE
MEDICINA
UNIVERSIDAD DE
CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**LIMITACIONES EN LA MEDICACIÓN EN LA INFANCIA:
EL NIÑO COMO HUÉRFANO TERAPÉUTICO**

**LIMITATIONS ON MEDICATION IN CHILDHOOD: THE
CHILD AS A THERAPEUTIC ORPHAN**

Autor: Bárbara Rodríguez Pérez

Director: Dr. Francisco J. Adín Ibarra

Santander, Junio 2016

INDICE

1. Resumen.....	3
2. Objetivos.....	4
3. Metodología.....	5
4. Introducción.....	7
5. El niño como “huérfano terapéutico”.....	8
5.1 Problemática actual.....	8
5.2 Solución: El Reglamento Pediátrico.....	12
5.3 Bases legales de los ensayos clínicos pediátricos.....	14
5.4 Resultados.....	17
6. Limitación en la medicación en la infancia.....	20
6.1 Introducción.....	20
6.2 Meningitis bacteriana.....	21
6.3 Enfermedad por reflujo gastroesofágico.....	25
6.4 Bronquiolitis aguda.....	43
6.5 Omalizumab y asma.....	45
7. Conclusiones.....	47
8. Bibliografía.....	49
9. Agradecimientos.....	53

1. RESUMEN

Los tratamientos en edades pediátricas se han topado desde siempre con grandes limitaciones. La controversia ética y moral ligada a la participación de menores de edad en ensayos clínicos supone el motivo principal. Pero también la falta de disposición, relacionada con una baja rentabilidad económica, por parte de la industria farmacéutica para invertir en el desarrollo de fármacos seguros para los niños, se suma a lo anterior y agrava el problema, obteniéndose como resultado la situación actual en la que nos encontramos. Tratamientos compasivos, indicaciones de medicamentos fuera de ficha técnica (off-label), y prácticas terapéuticas que a diario se emplean sin que un estudio científico oficial las respalde y asegure su efectividad convierten a los niños en huérfanos terapéuticos.

Palabras Clave: Limitaciones en la medicación. Tratamiento compasivo. Indicación off-label. Ensayo clínico. Pediatría. Huérfanos terapéuticos.

1. ABSTRACT

The treatments in paediatric ages have run up from always with big limitations. The ethical controversy and morality tied to the participation of minors in clinical tests supposes the principal motive. But also the lack of disposition, related to low economic profitability, on the part of the pharmaceutical industry to invest in the development of sure medicaments for the children, adds to the previous one and aggravates the problem, there being obtained like proved the current situation in which we are. Compassive treatments, indications of medicines out of specification sheet (off-label), and therapeutic practices that daily are used without a scientific official study them endorses and assures his efficiency turn the children into therapeutic orphans.

Key words: Limitations in the medication. Compassionate treatment. Indication off-label. Clinical test. Pediatrics. Therapeutic orphans.

2. OBJETIVOS

- 1 .Evidenciar el problema que, desde tiempos inmemorables hasta hoy en día, existe en cuanto al tratamiento farmacológico específico y autorizado en los menores de edad.
2. Explicar el “por qué” de tal situación.
3. Analizar las medidas puestas en marcha por la Comisión Europea para intentar subsanar dicho problema.
4. Analizar los principales resultados obtenidos a través de las medidas anteriormente referidas.
5. Aportar una serie de conclusiones a partir de los resultados obtenidos y posibles retos u objetivos para el futuro más próximo.
6. Mediante ejemplos de enfermedades frecuentes con tratamientos conocidos y establecidos, ilustrar como actualmente fármacos que constituyen el tratamiento estandarizado y autorizado para los menores de edad en algunas de dichas enfermedades tienen prescripción farmacológica pediátrica “off label” y exponer como para otras de tales patologías todavía a día de hoy existen vacíos y limitaciones en los tratamientos, siendo por ello los niños huérfanos terapéuticos del sistema sanitario.
7. A partir de las conclusiones obtenidas del punto anterior, reflexionar y proponer posibles soluciones.

3. METODOLOGÍA

La forma de abordar el tema que atañe al trabajo fin de grado que aquí se presenta ha sido desde un principio, la de dividir en trabajo en dos partes bien diferenciadas. Una primera parte referida a la exposición del problema consistente en las limitaciones terapéuticas infantiles y su relación con la necesidad de regular los ensayos clínicos a favor de la investigación con fármacos en edades pediátricas, las soluciones para el mismo y los resultados obtenidos de las medidas tomadas por la Comisión Europea, y una segunda parte donde, de manera práctica e ilustrativa, se pudiera objetivar como, a día de hoy en enfermedades frecuentes y conocidas, con tratamientos estandarizados y utilizados en la práctica pediátrica clínica diaria, todavía las limitaciones que existen en los tratamientos de multitud de patologías convierten a los niños verdaderos “huérfanos terapéuticos”.

La información de éste estudio, en cuanto a la parte teórica, ha sido obtenido, por un lado a partir de la revisión bibliográfica de artículos relacionados con la temática publicados en revistas de divulgación científica así como artículos periodísticos y de opinión publicados en prensa de interés popular a nivel nacional y europeo, y por otro lado mediante la revisión de informes oficiales emitidos por la Comisión Europea y la legislación y reales decretos relacionados que figuran en el BOE.

La información que figura en la parte práctica del trabajo ha sido resultado del análisis bibliográfico de los protocolos de tratamiento de las distintas enfermedades que se exponen, del análisis de publicaciones relacionadas obtenidas de páginas web como www.aeped.es y www.analesdepediatria.es , de las fichas técnicas de los medicamentos que figuran en la AEMPS (agencia española del medicamento y productos sanitarios) y de similar información figurante en páginas web como www.vademecum.es o www.pediamecum.es, entre otras.

Además, significativos datos e información de carácter clínico-práctico nos fue muy amablemente proporcionada por facultativos en pediatría en base a sus experiencias clínicas del día a día. El Dr. Venancio Martínez Suárez, Pediatra del Centro de Salud de El Llano en Gijón, Presidente de la Asociación Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP) y director del grupo de Investigación de la misma sociedad, y el Dr. Enrique Pérez Martínez, Pediatra en el Hospital Pediátrico San Juan de Dios, Barcelona.

Este estudio podría clasificarse estadísticamente como un revisión de parte de la información disponible sobre el tema “Limitaciones en la medicación en la infancia: el niño como huérfano terapéutico”.

4. INTRODUCCIÓN

Entendemos como “huérfano terapéutico” al sujeto o grupo de sujetos cuya afección no dispone de un tratamiento específico.

En relación a éste concepto, podemos definir que un “medicamento huérfano” es aquel que va dirigido a tratar afecciones infrecuentes, graves y que afectan a una pequeña proporción de la población, siendo ésta la razón por la cual la industria farmacéutica no suele estar dispuesta a desarrollarlos, ya que, y pese a ser una necesidad de salud pública, no es rentable económicamente.

Las llamadas “enfermedades raras” son las principales beneficiarias de los “medicamentos huérfanos”, sin embargo, existe otro sector de la población que es tratado del mismo modo: El niño.

El niño supone, en el ámbito de la medicina, un “mundo a parte”. Desde la edad más temprana hasta la adolescencia y en cada una de sus etapas vitales, el propio desarrollo y los cambios en su composición corporal, órganos, sistema endocrino, neurológico, etc hacen del niño una entidad distinta y compleja en cada momento.

Cada una de las etapas de la edad pediátrica representa a una pequeña proporción poblacional e invertir para la obtención de un tratamiento médico específico para cada enfermedad y rango de edad no parece resultar económicamente rentable por el escaso mercado que generaría sumado al alto coste de la investigación, siendo así las enfermedades pediátricas equiparables a “enfermedades raras”.

5. EL NIÑO COMO “HUÉRFANO TERAPÉUTICO”

5.1 PROBLEMÁTICA ACTUAL

A lo largo de la historia de la medicina, la práctica terapéutica habitual que se había estado llevando a cabo en los menores de edad, y que en muchos casos a día de hoy se sigue llevando, estaba basada en la administración del mismo medicamento que se le administraría a un adulto para la misma afección pero de forma diluida en función del peso y edad del niño.

Según los cálculos llevados a cabo por la Comisión Europea (CE) a través de los pertinentes análisis, el 50% de los tratamientos dirigidos a pacientes en edad pediátrica no tienen indicación pediátrica demostrada científicamente ni están autorizados para esas edades¹, aunque este dato podría ser tan sólo la punta del iceberg, ya que un estudio publicado en 2002 por la revista médica estadounidense “New England Journal of Medicine” aumentaba la cifra hasta un alarmante 70%.

Se suman a los datos anteriores las recientes conclusiones obtenidas a partir del estudio “OL-PED”, un estudio transversal llevado a cabo entre 2012 y 2013 por un experimentado grupo de facultativos pediátricos españoles, con en Dr. Roi Piñeiro Pérez a la cabeza. Mediante la realización de una encuesta online dirigida a los pediatras socios de la Asociación Española de Pediatría, el objetivo de este estudio era valorar el uso de fármacos “off-label”, entendiéndose dicho concepto como aquel medicamento cuya prescripción y uso está fuera de su ficha técnica oficial, que estaban siendo prescritos por los pediatras españoles. Un 61% de ellos sostenía que en efecto había prescrito fármacos off-label, un 47% era consciente de que su uso debería estar reflejado en la historia clínica del paciente y que se debía informar de ello a los padres del menor, pero finalmente sólo aproximadamente la mitad de los pediatras que participaron cumplieron con tal premisa².

Se concluye así con la necesidad fomentar la exigencia del cumplimiento de la normativa vigente sobre el uso fuera de ficha técnica de medicamentos así como con continuar con la labor de divulgación e información a través de guías de práctica clínica sobre la eficacia y seguridad del uso de fármacos off-label en niños y de su incorporación a las fichas técnicas autorizadas.

Por estas razones, no cabe lugar a duda de que los niños son auténticos “huérfanos terapéuticos” cuyos tratamientos se basan, en un elevado porcentaje de los casos, en el “uso compasivo de medicamentos”, entendiéndose dicho concepto como, “La utilización, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, de medicamentos para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considere indispensable su utilización”. (R.D. 1090/2015).

El R.D 1090/2015, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, permite la prescripción off-label excepcionalmente, limitándose a situaciones que carezcan de alternativas terapéuticas autorizadas siempre que se respeten las restricciones que se hayan establecido en base a la prescripción y/o dispensación del medicamento. El médico prescriptor deberá justificar en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informará al paciente y a los padres o tutores legales del menor de los beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo formalmente su consentimiento³.

Pese a que cuando se prescribe un fármaco fuera de ficha técnica la seguridad suele estar garantizada, es importante señalar que años atrás no se tenían pautas estandarizadas, seguras y demostradas de muchos de los medicamentos que actualmente se utilizan. Generalmente, era necesario probar distintas dosis y pautas terapéuticas hasta encontrar la más adecuada y eficaz procurando evitar los efectos adversos y las posibles complicaciones⁴.

Una de las razones por las cuales estas prácticas eran llevadas a cabo era la controversia moral que existía y a día de hoy aún existe en cuanto a la participación de menores de edad en ensayos clínicos. Por evitar lo anterior, lo que estaba sucediendo es que de manera indirecta, informal y de cuestionable legalidad, ya se estaba sometiendo a los pequeños a ensayo.

Que dicha idea o falso concepto se admitiese y perpetuase en el tiempo ha condenado a que los enfermos en edades pediátricas sean tratados de manera ineficiente o inapropiada tanto terapéutica como moral y legalmente, puesto que gran parte de los fármacos que se utilizan no poseen una base experimental ni estudios de farmacocinética y farmacodinamia específicos para ellos que apoyen fielmente y testifiquen que, en efecto, es la dosis del medicamento adecuado para la enfermedad que se pretende tratar en un niño de determinada edad sin que éste le provoque efectos adversos.

El Dr. Venancio Martínez Suárez, Pediatra del Centro de Salud de El Llano en Gijón, Presidente de la Asociación Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP) y director del grupo de Investigación de la misma sociedad, pone de manifiesto su opinión sobre el término “huérfanos terapéuticos” del siguiente modo: *“Con el término no estoy de acuerdo (es inexacto y sensacionalista), aunque con lo que se quiere decir lo estoy en parte. El que algunos –muchos- medicamentos utilizados habitualmente en los niños no hayan sido suficientemente probados en su seguridad y utilidad tiene que ver con la propia naturaleza del niño, por problemas éticos específicos para poder investigar en él, por la dificultad para obtener el consentimiento informado y para medir las repuestas de cualquier intervención”*⁵.

La problemática existente depende además de otros factores. Uno de los más determinantes es el papel que juega la industria farmacéutica.

A la hora de plantear el tratamiento farmacológico de una enfermedad es necesario disponer de las herramientas necesarias para ello. En este caso no sería preciso el tener que recurrir a la improvisación ni a la medicación fuera de ficha técnica si se pudiese contar con fármacos específicos y seguros para los menores de edad. Sin embargo, esta sencilla conclusión no parece ser del

todo bien recibida por la industria. El hecho es que resulta poco rentable invertir en investigación y realizar ensayos clínicos que permitan desarrollar y comercializar los tan necesarios fármacos siendo los beneficiarios una pequeña proporción de la población, en este caso los niños.

El debate ético y moral de la realización de tales ensayos con fármacos en niños se suma a lo anterior y supone otro gran obstáculo. Y que prevalezca el reparo de “hacer pruebas con niños” sobre la meta principal de encontrar el mejor medicamento posible para sus enfermedades no hace más que agravar el problema.

“Las limitaciones tiene que ver exclusivamente con una deficiente investigación, más en lo que se refiere a la eficacia que en la seguridad. La falta de ensayos clínicos bien diseñados se intenta muchas veces compensar con los estudios postcomercialización, pero estos están casi siempre centrados en los efectos secundarios y no en los terapéuticos. Muchas veces se hace una extrapolación de las pruebas en adultos, pero, evidentemente, los efectos pueden no ser superponibles. Puede haber alternativas a los ensayos clínicos, pero éstas son estudios terapéuticos sin el formato de EC, cuyo valor en cuanto a la validez de las conclusiones siempre será limitada”⁵. Expone el Dr. Venancio Martínez Suárez, Presidente de la SEPEAP.

5.2 SOLUCIÓN: EL REGLAMENTO PEDIÁTRICO

En 1997, la Comisión Europea organizó en la EMEA (European Medicines Agency) un debate de expertos. Allí se iniciaron las primeras discusiones y durante cinco años se analizarían cuales eran en ese momento las necesidades esenciales en cuanto a investigación en la edad pediátrica.

Una de sus más importantes conclusiones fue la de reforzar la legislación mediante incentivos dirigidos a la industria farmacéutica para la comercialización de fármacos pediátricos.

El resultado de los cinco años de debate fue un documento consultivo que años más tarde, el 12 de diciembre de 2006, sería oficialmente aprobado bajo la denominación de “Reglamento Pediátrico” (Reglamento (CE) nº1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006). Aproximadamente un año más tarde entraría en vigor y en 2008 y 2009 comenzarían a aplicarse sus principales disposiciones.

El objetivo primordial del “Reglamento Pediátrico” sería, a través de una serie de medidas, mejorar la salud de los niños promoviendo una investigación de calidad, mejorar la información sobre el uso de los medicamentos y garantizar la disponibilidad de medicamentos debidamente autorizados.

Las principales medidas que se adoptaron para conseguirlo fueron, entre otras⁶:

- La creación en 2007 de un comité de expertos, “ el Comité Pediátrico”, el cual se reúne desde entonces mensualmente para gestionar los planes de investigación, dispensas y aplazamientos relacionados con los medicamentos de uso pediátrico.
- La elaboración de un inventario de necesidades terapéuticas pediátricas y la creación de una red europea de investigadores y centros de ensayos clínicos donde poder llevar a cabo el proyecto.

- La creación de un sistema de asesoramiento científico gratuito y de una base de datos pública de estudios pediátricos.
- La exigencia de que las empresas presenten los datos sobre el uso de los medicamentos pediátricos con arreglo a un plan de investigación pediátrica aprobado cuando soliciten una autorización de comercialización.
- El establecimiento de un sistema de dispensa de requisitos para que los medicamentos solamente se ensayen con menores cuando sea seguro hacerlo.
- La concesión de una recompensa por cumplir los requisitos consistente en una prórroga de dos años del período de diez años de exclusividad comercial de los medicamentos.
- Y para poder llevar todo a cabo, la asignación de una parte de los fondos de investigación de la UE al fomento de la producción y autorización de medicamentos pediátricos no protegidos por una patente.

La apuesta por fomentar los ensayos clínicos para niños enfermos es el pilar principal del objetivo del “Reglamento Pediátrico”. Debe tenerse en cuenta que las fases I y II de los ensayos clínicos no se llevan a cabo en estos niños, si no que se realizan sobre personas adultas, evitando así los principales riesgos. Además, los niños no sólo estarían siendo tratados con el fármaco nuevo, si no que seguirían tomando su medicación habitual⁷.

Algo similar sucede con los ensayos clínicos para la investigación con vacunas sobre niños sanos. Para evitar riesgos y efectos adversos, en primer lugar se prueban con adultos, después en adolescentes, luego en niños y por último en bebés. En este caso, los niños sobre los que se prueban las vacunas no están enfermos y puede que para muchas personas el riesgo al que se someten no está justificado, sin embargo, es igual de necesario fomentar la investigación en sujetos menores sanos, puesto que lo mejor para evitar desarrollar una enfermedad, y las complicaciones que ésta pueda conllevar, es prevenir.

No obstante, el comité Pediátrico apuesta firmemente por fomentar la creación y el uso de nuevas técnicas alternativas. De éste modo se reduciría el número de sujetos menores de edad sometidos a ensayo.

5.3 BASES LEGALES DE LOS ENSAYOS CLINICOS PEDIÁTRICOS

Los menores, sobretodo los de más corta edad, son especialmente vulnerables, sensibles y por lo tanto potencialmente más susceptibles de ser dañados si son sometidos a pruebas clínicas y ensayos terapéuticos. Por esta razón, la inclusión de un menor en un ensayo clínico ha de cumplir con una serie de requisitos básicos y fundamentales y ha de estar siempre justificada debido al riesgo que se asume.

El Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, en su artículo 5, enmarca legalmente las bases de los ensayos clínicos con menores de edad del siguiente modo:

“Artículo 5. Ensayos clínicos con menores³”

Sólo podrá realizarse un ensayo clínico con menores si, además de las condiciones establecidas en los artículos 3* y 4* de este real decreto, se cumplen todas las que se enumeran en el artículo 32 del Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 17 de abril de 2014.

El CEIm que se encargue de evaluar la parte II del informe de evaluación de un ensayo clínico con menores debe contar entre sus miembros con expertos en pediatría o haber recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.

Será necesario que se haya obtenido el consentimiento informado previo de los padres que no estuvieran privados de la patria potestad o del representante legal del menor, a quien deberá oírse si, siendo menor de doce años, tuviera suficiente juicio.

El documento del consentimiento informado de los padres será válido siempre que vaya firmado por uno de ellos con el consentimiento expreso o tácito del otro que debe quedar suficientemente documentado, según lo dispuesto en el artículo 156 del Código Civil. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan, y en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

***Artículo 3. Requisitos generales³.**

En el Artículo 3 se exponen cada uno de los requisitos fundamentales y todas aquellas condiciones que debieran ser cumplidas en su totalidad para poder iniciar un ensayo clínico. Destacan por ser de especial interés para este estudio, las siguientes:

a) Los beneficios para el sujeto del ensayo o para la salud pública esperados justifican los riesgos y los inconvenientes previsibles, y se supervisa de forma constante el cumplimiento de esta condición. No obstante, los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos prevalecen sobre cualquier otro interés.

b) Se obtiene y documenta el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo en los términos previstos en los artículos 4 a 8.

c) El ensayo clínico ha sido diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible para los sujetos del ensayo y tanto el nivel de riesgo como el grado de incomodidad están específicamente definidos en el protocolo y bajo supervisión constante.

d) Se han facilitado al sujeto de ensayo o, si este no es capaz de dar su consentimiento informado, a su representante legalmente designado, los datos de contacto de una entidad que puede proporcionarle información adicional en caso de necesidad. En el caso de personas con discapacidad, esta información complementaria se ofrecerá según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que les resulte accesible y comprensible.

***Artículo 4. Consentimiento informado³.**

Los aspectos de mayor relevancia de este Artículo, en relación a la regulación de los ensayos clínicos con menores de edad son los citados a continuación:

1. En el caso de menores o personas con la capacidad modificada y para dar su consentimiento, habiendo dado el consentimiento su representante legalmente designado, cuando estos alcancen o recuperen la capacidad de consentir, deberá recabarse su consentimiento para continuar participando en el ensayo clínico.

2. Se comunicará a la persona que participa en el ensayo, particularmente en el caso de personas con especial vulnerabilidad, las vías de acceso a la práctica clínica habitual para su patología.

3. La persona participante en un ensayo clínico, por sí misma o con la asistencia de su representante legalmente designado, o de la persona vinculada a ella por razones familiares o de hecho, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para la persona participante responsabilidad ni perjuicio alguno. La retirada del consentimiento no afectará a las actividades realizadas en base a su consentimiento antes de haberlo retirado, garantizando a su vez que ni los datos ni las muestras obtenidas en base a dicho consentimiento podrán emplearse en análisis ni estudios posteriores a la fecha de retirada a menos que se obtenga su consentimiento para hacer uso de ellos posteriormente o, si la finalidad es legítima, se pueda obtener la información de fuentes accesibles al público.

5.4 RESULTADOS

En el informe del 24 de Junio de 2013 de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo “Mejores medicamentos pediátricos; Del concepto a la realidad”, (informe general sobre la experiencia adquirida a raíz de la aplicación del Reglamento (CE) nº 1901/2006 sobre medicamentos para uso pediátrico)¹, se constatan esperanzadores resultados para poner solución a la problemática terapéutica en los menores de edad, basados en un primer análisis de la experiencia adquirida tras la aplicación del “Reglamento Pediátrico” hasta la fecha.

No obstante, los resultados obtenidos son más bien orientativos, ya que será en 2017 cuando se publique un segundo informe, cuyos resultados estarán basados en un análisis más exhaustivo de la información debido a la mayor experiencia y al mayor margen de tiempo transcurrido.

El objetivo de la investigación en el campo de los medicamentos para la edad pediátrica, además del desarrollo de fármacos nuevos y específicos para los menores, es la investigación dirigida hacia los medicamentos que actualmente están aprobados para su uso en adultos y la adaptación de los mismos para su uso con niños.

El informe refiere que, desde la puesta en marcha del “Reglamento Pediátrico” hasta 2012, la Unión Europea financió con una cantidad total de 80 millones de euros 16 proyectos para la investigación de 20 principios activos no protegidos por una patente como “adrenalina”, “fentanilo”, “metrotrexato”, “morfina” e “hidrocortisona”, entre otros. (*Figura 1*)

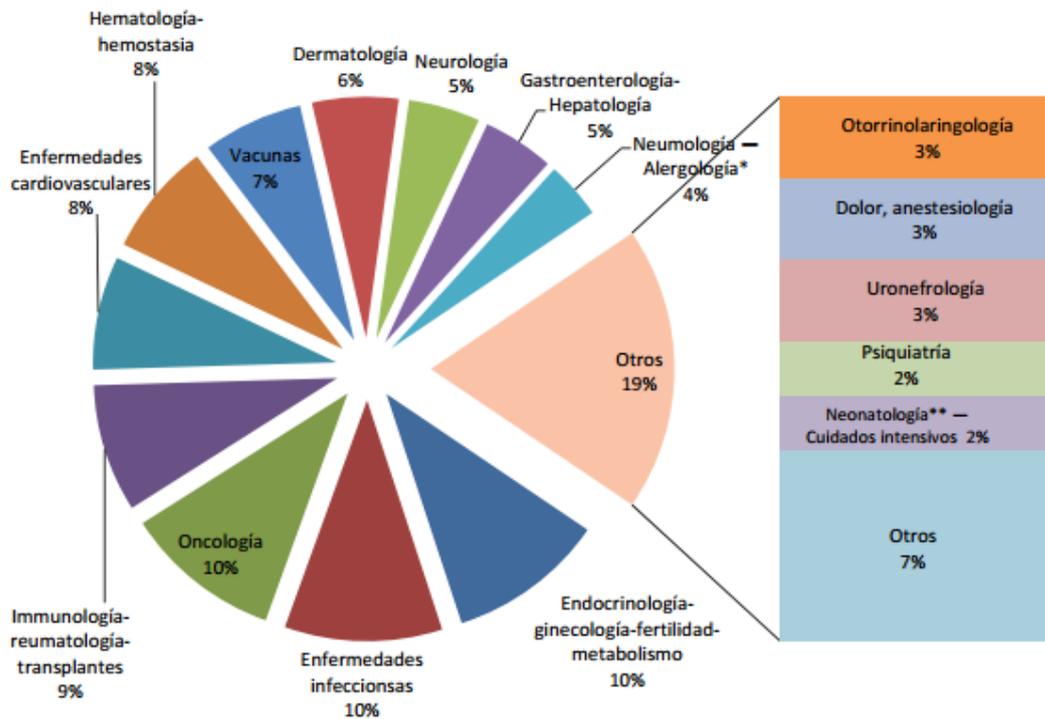
Entre 2007 y 2012 el número de ensayos clínicos que incluyen a niños se ha mantenido estable, alrededor de 350 anuales. Además, se ha producido un importante y positivo aumento del número de niños incluidos en ensayos, que ha pasado de menos de 1.000 en 2007 a aproximadamente 40.000 en 2012. (*Figura 2*)

Figura 1: Número de menores participantes en ensayos clínicos entre 2006-2012

Número de objetos de ensayo	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Prematuros	0	0	0	207	82	2281	1712
Neonatos	0	0	5	64	169	1105	1172
Lactantes y niños pequeños	330	21	20	59	351	2788	3141
Niños	2142	181	200	2230	2055	10325	20677
Adolescentes	368	111	205	1577	2861	9054	13193
Total	2840	313	430	4137	5517	25553	39895
Referencia: número de ensayos pediátricos	316	355	342	404	379	334	332

Fuente: "Better medicines for children. From concep to reality". Documento de la Comisión Europea².

Figura 2: Ámbitos terapéuticos objeto de los planes de investigación pediátrica entre 2007-2011



Fuente: "Better medicines for children. From concep to reality". Documento de la Comisión Europea².

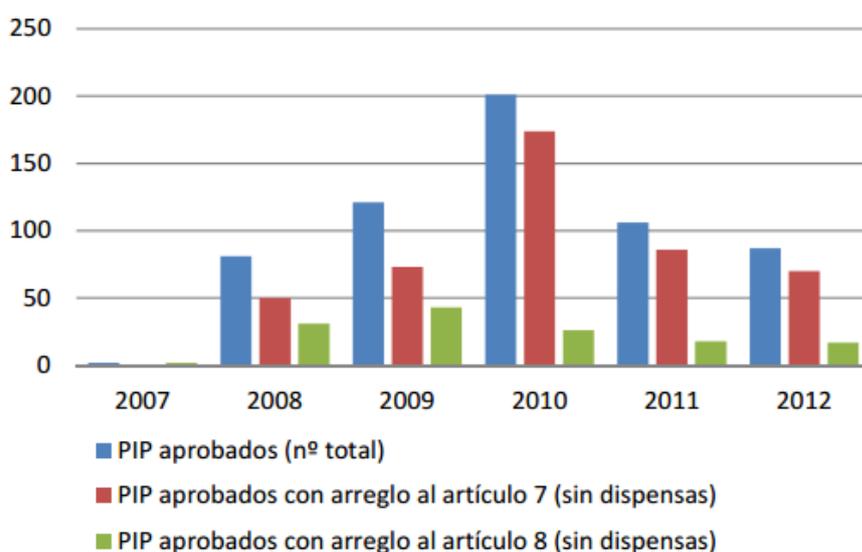
A finales de 2012 habían sido aprobados 600 planes de investigación pediátrica (PIP), de los cuales 453 eran medicamentos que todavía no estaban autorizados en la Unión Europea, y el resto eran nuevas indicaciones de medicamentos protegidos por una patente o autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso pediátrico. Como dato estadístico positivo, los PIP se incrementaron en 2012 hasta en un 23% respecto al 2007. (Figura 3)

Finalmente, a finales del 2012 se aprobaron 72 nuevas indicaciones pediátricas de medicamentos ya autorizados y 26 nuevas formas farmacéuticas para uso pediátrico, y sólo una autorización de comercialización para uso pediátrico exclusivo.

En cuanto a la información sobre el uso de los medicamentos pediátricos, y en base al Artículo 45 del Reglamento pediátrico, desde 2008 se han presentado alrededor de 18.000 nuevos informes con información pediátrica en relación a 2.200 medicamentos, lo que demuestra la inmensa cantidad de información a disposición de la industria farmacéutica que, hasta entonces, no había sido revelada.

A nivel nacional, se han publicado informes sobre los medicamentos autorizados de más de 140 principios activos y aproximadamente 65 modificaciones¹.

Figura 3 : Número de planes de investigación pediátrica aprobados (PIP) entre 2007-2012



Fuente: "Better medicines for children. From concep to reality". Documento de la Comisión Europea².

6. LIMITACIONES EN LA MEDICACIÓN EN LA INFANCIA: EJEMPLOS

6.1 INTRODUCCIÓN

Desde la implantación del Reglamento Pediátrico han sido considerables los avances que favorecen la regulación de las prescripciones de los fármacos dirigidos a los menores de edad.

La nueva normativa legal, los incentivos que ofrece y sobre todo la preocupación ética sobre el uso inadecuado en los niños de los distintos medicamentos que disponemos han sido las principales razones por las cuales las grandes empresas farmacéuticas han dado el tan necesario paso de apostar por un nuevo enfoque en cuanto a investigación.

No sólo se ha considerado necesario investigar y trabajar para descubrir nuevos fármacos, si no que la revisión de cada uno de los aspectos de los medicamentos que en la práctica clínica habitual se utilizan y cuya indicación pediátrica todavía no ha sido aprobada, ha sido sin duda uno de los pilares fundamentales del nuevo proyecto. Sin embargo, los resultados no parecen ser tan favorables, ya que son muchos los medicamentos que actualmente continúan utilizándose fuera de ficha técnica, y pese a todos los esfuerzos son muchas las enfermedades que no gozan todavía de un tratamiento eficaz.

Los ejemplos que se presentarán a continuación pretenden poner en manifiesto las carencias y las limitaciones terapéuticas que a día de hoy continúan presentándose en el campo de la medicación en la infancia.

Mediante la revisión de los tratamientos estandarizados de una serie de enfermedades comunes en la edad pediátrica se analizará si los fármacos que forman parte de tales protocolos poseen actualmente indicación pediátrica aprobada científica y legalmente o si de lo contrario el uso que se les otorga es fuera de ficha técnica.

6.2 MENINGITIS BACTERIANA

La meningitis es un proceso inflamatorio del SNC causado por microorganismos que afecta a las leptomeninges.

Un 80% ocurre en la infancia, especialmente en niños menores de 10 años. La introducción de nuevas vacunas frente a los gérmenes causales más frecuentes y el desarrollo de mejores antibióticos con mayor penetración hematoencefálica, ha disminuido la incidencia y ha mejorado el pronóstico de la infección, pero las secuelas y la mortalidad no han sufrido grandes cambios.

6.2.1. Tratamiento

El tratamiento de la meningitis bacteriana en niños ha de llevarse a cabo siempre que exista una sospecha clínica sugestiva. Se realizarán además las pruebas diagnósticas pertinentes para confirmar el diagnóstico.

En primer lugar han de llevarse a cabo una serie de medidas generales y a continuación se comenzará el tratamiento mediante antibioterapia empírica en función al tipo de microorganismo que afecta a cada rango de edad con mayor probabilidad.

Las bacterias más frecuentes en el periodo neonatal son *Streptococcus agalactiae*, *E.coli* y *Listeria monocytogenes*. En los niños entre 1 y 3 meses de vida pueden aislarse los patógenos neonatales y los propios de mayores de 3 meses. En niños mayores de 3 meses los microorganismos más frecuentes son *Meningococo B* y *Neumococo*, siendo actualmente *H. influenzae b* y *Meningococo C* causas excepcionales por la introducción de vacunas⁶.

Además, y pese a que pudiese reducir la cantidad de antibiótico que llega a las meninges, la bibliografía recomienda la administración de corticoides en un periodo de tiempo de 30 minutos previos al tratamiento antibiótico. Este fármaco contribuirá a reducir la mortalidad y las secuelas de la enfermedad, en especial, la sordera grave.

La asociación española de pediatría recoge en el apartado de protocolos de infectología el protocolo del tratamiento de la Meningitis bacteriana⁷, que aquí hemos sintetizado del siguiente modo:

Medidas generales:

- Monitorizar constantes, diuresis, nivel de conciencia y focalidad neurológica.
- Disminuir la hipertensión intracraneal: analgesia, cabecera de la cama elevada, agentes hiperosmolares (suero salino hipertónico, manitol). Evitar la restricción de líquidos y las soluciones hipotónicas que pueden disminuir la presión de perfusión cerebral.
- Determinar si se cumple alguno de los criterios de ingreso en UCIP.

Antibioterapia:

En principio se llevará a cabo antibioterapia empírica según edad y etiología más probable:

- En niños < 1 mes el tratamiento empírico de elección se basará en la administración de Cefotaxima 200-300 mg/kg/día cada 6-8 horas + Ampicilina 200-300 mg/kg/día cada 6 horas.
- A los niños de edad comprendida entre 1 y 3 meses se les administrará Cefotaxima 200-300 mg/kg/día cada 6-8 horas + Ampicilina 200-300 mg/kg/día cada 6 horas, o Vancomicina 60 mg/kg/día cada 6 horas.
- En niños de 3 meses el tratamiento empírico variará en función del riesgo de infección por Neumococo. En los casos de alto riesgo la pauta consistirá en administrar Cefotaxima 200-300 mg/kg/día cada 6-8 horas o Ceftriaxona 100 mg/kg/día cada 12-24 horas + Vancomicina 60 mg/kg/día cada 6 horas. En el caso de que el riesgo sea bajo, se administrará Cefotaxima 200-300 mg/kg/día cada 6-8 horas o Ceftriaxona 100 mg/kg/día cada 12-24 horas.

Después, según el resultado de los cultivos y del antibiograma, se podrá modificar el tratamiento antibiótico empírico y se realizará una terapia antibiótica específica en función del germen responsable del cuadro.

Corticoides:

En meningitis por Hib y en meningitis neumocócica se recomienda terapia inmunomoduladora con Dexametasona 30 minutos antes del tratamiento antibiótico, a dosis de 0,6 mg/kg/día cada 6 horas o 0,8 mg/kg/día cada 12 horas. Ésta terapia disminuye significativamente la mortalidad en adultos y la incidencia de secuelas, sobre todo sordera grave en niños.

6.2.2 Revisión de las fichas técnicas:

Para el siguiente apartado han revisado las indicaciones, contraindicaciones y precauciones de los fármacos anteriormente citados. La información de interés que se ha obtenido figura en las fichas técnicas de los citados medicamentos presentes en la AEMPS y en las populares páginas web de consulta “www.vademecum.es y www.pediamecum.es”:

Dexametasona

La Dexametasona es un glucocorticoide, cuya acción antiinflamatoria e inmunomoduladora reduce de manera relevante la mortalidad y la discapacidad derivada de la infección meníngea. La revisión de su ficha técnica, así como de distintos consensos sobre su uso farmacológico en pediatría han revelado que para el tratamiento de ciertas enfermedades la indicación de este medicamento se realiza “Off-label”. Podemos observar a continuación como la indicación de este fármaco en el tratamiento de la meningitis bacteriana en niños está fuera de ficha técnica.

❖ Indicaciones pediátricas “Off-label” de la Dexametasona:

- En patología infecciosa de la vía aérea que cursa dificultad respiratoria alta.
- Tratamiento coadyuvante en meningitis bacteriana.
- Tratamiento del edema aéreo postextubación.

- Tratamiento de la displasia broncopulmonar del neonato para facilitar el destete del ventilador.
- Diagnóstico en el Síndrome de Cushing.

Ceftriaxona

En cuanto a las indicaciones pediátricas de los antibióticos que conforman el tratamiento de la meningitis bacteriana, nos encontramos con que la Ceftriaxona posee indicación fuera de ficha técnica para la quimioprofilaxis de los contactos de pacientes con enfermedad meningocócica invasiva.

Vancomicina

Finalmente, hallamos que la Vancomicina, entre otras indicaciones “Off- label”, tendría como uso fuera de ficha técnica la vía de administración intratecal/intraventricular a dosis de 5-20 mg/día en el tratamiento de la meningitis.

6.2.3 CONCLUSIONES:

Tras analizar las fichas técnicas de los fármacos que constituyen el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana en niños se ha podido comprobar como, aunque la mayoría son fármacos seguros y poseen indicación pediátrica para este uso, tres de ellos tienen actualmente indicaciones “off-label” relacionadas con el tratamiento de esta enfermedad.

La propuesta ideal para subsanar lo anterior sería llevar a cabo estudios clínicos con el objetivo de establecer mejores y más seguras pautas para aquellas situaciones en las que la prescripción de estos medicamentos se realizase fuera de ficha técnica, y además, contar con protocolos organizados oficiales para el uso de estos fármacos en la práctica clínica que fuesen fruto del consenso de los profesionales sanitarios.

6.3 ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El reflujo gastroesofágico (RGE) es el paso del contenido gástrico a la boca de manera esporádica, retrógrada y sin esfuerzo que no se acompaña de afectación del estado general. Su causa es debida principalmente a la relajación transitoria e inadecuada del esfínter esofágico inferior.

Hablamos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en aquellos casos en los que la frecuencia e intensidad del reflujo condiciona la aparición de una determinada sintomatología con repercusiones clínicas que precisan de un tratamiento.

El RGE fisiológico afecta aproximadamente al 75% de los lactantes entre el primer y cuarto mes de edad con resolución espontánea hacia el año de edad. El ERGE afecta al 8% de los lactantes, resolviéndose en la mayoría de los casos entre el primer y segundo año. En aquellos casos en los que el reflujo persiste, éste, en la mitad de ellos, también persistirá en la edad adulta⁹.

El diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico se realiza en base a la sospecha de una clínica sugestiva junto con una serie de pruebas complementarias. El I-GERQ (Infant GastroEsophageal Reflux Questionnaire) valora para ello parámetros como: características de la regurgitación, cantidad regurgitada, número de regurgitaciones al día, rechazo de la alimentación, duración del llanto, episodios de apnea, complicaciones respiratorias, Síndrome de Sandifer y otros aspectos como diarrea, estreñimiento, alergia o antecedentes de RGE. Las pruebas complementarias que se llevan a cabo incluyen ecografía, endoscopia, gammagrafía, impedancia eléctrica múltiple intraluminal, manometría y ph-metría esofágica, siendo esta última la prueba diagnóstica referencial¹⁰.

6.3.1 Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico son, mediante una serie de medidas generales, posturales, dietéticas, farmacológicas y quirúrgicas, mejorar los síntomas, evitar el daño de la mucosa esofágica, curar las lesiones y evitar complicaciones.

En cuanto al tratamiento farmacológico podemos distinguir dos grupos de medicamentos. En primer lugar se utilizan los bloqueantes del ácido, cuya función es reducir la acidez gástrica y así evitar que el contenido ácido del estómago ascienda. (Figura 4). En segundo lugar contamos con fármacos procinéticos, cuyo mecanismo de acción está basado fundamentalmente en aumentar el peristaltismo esofágico además de acelerar el vaciamiento gástrico. (Figura 4).

Hasta hace unos años, los fármacos procinéticos poseían un papel protagonista en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, el hecho de que el uso del principal medicamento de éste grupo y de reconocida eficacia, la Cisaprida, haya sido restringido debido a sus efectos secundarios, ha condicionado que los fármacos procinéticos estén actualmente desplazados en un segundo plano.

BIOQUEANTES DEL ÁCIDO		PROCINÉTICOS	
Antiácidos	Hidróxido de Mg y Al	Cisaprida	Eritromicina
AntiH2	Ranitidina	Domperidona	Betanecol
IBP	Omeprazol, Lansomeprazol, Esomeprazol	Metoclopramida	Baclofeno

Figura 4: Bloqueantes del ácido y Procinéticos

a) BLOQUEANTES DEL ÁCIDO

Los fármacos bloqueantes del ácido son un grupo de medicamentos que poseen como función principal la reducción de la acidez gástrica. Entre todos ellos destacan, para el tratamiento de la ERGE, los Antiácidos como el Hidróxido de Aluminio y Magnesio, los AntiH₂ como la Ranitidina y los Inhibidores de la bomba de protones como el Omeprazol, el Esomeprazol y el Lansomeprazol.

1. Antiácidos

1.1 Hidróxido de Aluminio y Magnesio

Estos compuestos, tras ser administrados, se combinan con el ácido presente en el estómago y lo neutralizan. Son ventajosos en cuanto a la rapidez de acción, sin embargo poseen problemas de toxicidad a largo plazo. Producen efectos secundarios como estreñimiento, anemia microcítica, osteopenia, neurotoxicidad y bezoar.

Su uso está indicado durante cortos períodos de tiempo en niños con regurgitaciones y ERGE moderado con la siguiente pauta: 0,5cc/kg/dosis en 3 o 4 dosis, vía oral. Y siendo su máxima dosis 10cc/dosis.

1.2 Revisión de las fichas técnicas

La información que se ha obtenido figura en las fichas técnicas de los citados medicamentos en la AEMPS y en las populares páginas web de consulta “www.vademecum.es y www.pediamecum.es”. Se han revisado las indicaciones, contraindicaciones y precauciones de los fármacos anteriormente citados obteniéndose como resultado los siguientes datos:

La información obtenida en www.vademecum.es no aporta datos de indicaciones específicas para edades pediátricas, sin embargo revela que el uso de Hidróxido de Al estaría contraindicado en niños menores de 6 años, constatándose de este modo el uso fuera de ficha técnica del mismo en los sujetos de rango de edad comprendido entre 0 y 6 años.

La misma página indica en el apartado de advertencias y precauciones no administrar Hidróxido de Mg a niños menores de 12 años, obteniéndose así una conclusión similar a la anterior.

Ni la ficha técnica del Hidróxido de Aluminio ni la del Hidróxido de Magnesio figuran en www.pediamecum.es, popular web de consulta de fármacos utilizados en pediatría, señal de la limitación en la indicación de tales medicamentos en menores de edad.

Además, la agencia española del medicamento no recomienda el uso de antiácidos en niños menores de 12 años ya que podría enmascarar síntomas más graves (como apendicitis). Además con los antiácidos que contienen magnesio existe un riesgo de hipermagnesemia, especialmente si presentan síntomas de deshidratación o padecen insuficiencia renal.

2. AntiH2

Los Antagonistas de los receptores de la H₂ son medicamentos usados para bloquear las acciones de la histamina a nivel de los receptores en las células parietales en el estómago, lo que produce la reducción de la producción de ácidos gástricos. El AntiH₂ que actualmente se utiliza para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico es la Ranitidina.

2.1 Ranitidina

Posee mayor eficacia que los medicamentos anteriormente citados, siendo ésta también un fármaco de rápida acción. Debe de usarse con precaución ya que produce hipertransaminasemia y muerte neuronal posthipoxemia, además de cefalea, diarrea, estreñimiento, somnolencia, incremento de las infecciones respiratorias por desequilibrio de la flora saprofita, disminución del ritmo y la contractilidad cardíaca y taquifilaxia. La pauta con que se utiliza la Ranitidina es 5-10 mg/kg/día en 2 ó 3 tomas, vía oral, siendo su máxima dosis 600 mg/día. En pacientes con insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis.

2.2 Revisión de las fichas técnicas

En la ficha técnica de la Ranitidina que figura en la AEMPS, se muestra su indicación en niños de 3 a 18 años para el tratamiento de la úlcera péptica a corto plazo y para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio sintomático del reflujo gastroesofágico. Además se advierte que la experiencia clínica con Ranitidina en niños es muy limitada, por lo que la conveniencia de emplearla debe ser evaluada, en cada caso concreto, frente a la posibilidad de riesgos iatrogénicos imprevistos.

Por otro lado, en la ficha de la Ranitidina que figura en la página web www.vademecum.es hallamos la siguiente información con respecto a las indicaciones específicas de dicho fármaco en edades pediátricas.

- En niños entre 3 y 18 años con peso corporal mayor de 30 kg, estaría indicado la administración vía oral de la Ranitidina para el tratamiento agudo de úlcera péptica con una pauta de 4-8 mg/kg/día en 2 dosis durante 4-8 semanas y con dosis máxima de 300 mg/día, y para el tratamiento del reflujo gastroesofágico con una pauta de 5-10 mg/kg/día en 2 dosis y máxima dosis de 600 mg/día.
- En niños con edades comprendidas entre los 6 meses y los 11 años, estaría indicado para el tratamiento agudo de úlcera péptica y para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, vía intravenosa lenta (mínimo 2 minutos), con dosis máxima de 50 mg/6-8 hora. En pacientes con Insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis.

En la ficha de la Ranitidina que figura en la web www.pediamecum.es, además de informar a cerca de las indicaciones, dosificación, contraindicaciones, efectos adversos y precauciones del fármaco, dedica un apartado donde se expone aquellas indicaciones fuera de ficha técnica que puede tener el medicamento.

- Está indicado por vía oral para niños mayores de 3 años, y por vía parenteral a partir de los 6 meses de edad para el tratamiento a corto plazo de la úlcera péptica, para el tratamiento del RGE, esofagitis por reflujo y alivio sintomático del RGE y para la profilaxis de la úlcera de estrés en pacientes críticos por vía parenteral
- Teniendo en consideración las indicaciones anteriores, se considera uso “off-label” el uso de la vía oral para la profilaxis de la úlcera de estrés en menores de edad. Por tanto, en neonatos su uso se hace en condiciones distintas de las autorizadas, así como por vía oral en menores de 3 años y por vía parenteral, en menores de 6 meses.

3. Inhibidores de la bomba de protones

De los tres subgrupos de fármacos es el más eficaz. Los medicamentos que forman parte de este grupo y son de interés para el tratamiento de la ERGE en pediatría son el Omeprazol, con una pauta de 0.5-2 mg/kg/día en 1 ó 2 tomas, con dosis máxima de 40 mg/día, el Esomeprazol, con pauta de 0.5-1 mg/kg/día en 1 ó 2 tomas y máxima dosis de 40 mg/día, y el Lansoprazol, con una pauta de 0.5-1.5 mg/kg/día en 1 ó 2 tomas y dosis máxima de 40 mg/día, con variaciones en la dosis según la edad, siendo éstas más bajas en lactantes menores de un año y más altas entre 1 y 10 años.

La acción de los Inhibidores de la bomba de protones es más potente aunque más lenta, ya que tardan 4 días en actuar. Es importante mencionar que a excepción del Omeprazol y del Esomeprazol, el resto de Inhibidores de la bomba de protones no están aprobados en menores de un año.

Tienen como efectos adversos diarrea, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, cefalea, hiperplasia de células enterocromafines en cuerpo gástrico en terapias de duración mayor de 3 años. Además el Lansoprazol produce hipotensión e hipertransaminasemia, y el Omeprazol en adultos es la primera causa de nefritis intersticial y dificulta la absorción de hierro, calcio y vitamina B12.

3.1 Revisión de las fichas técnicas

3.1.1 Omeprazol

En www.vademecum.es, de entre las distintas indicaciones del Omeprazol nos interesa citar las indicaciones específicas pediátricas en relación con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

- Está indicado en el tratamiento de la esofagitis por reflujo en niños entre 1 y 2 años con peso corporal entre 10 y 20 kg a la dosis de 10 mg 1 vez/día y si fuese preciso 20 mg 1 vez/día, y en niños mayores de 2 años con peso corporal mayor de 20 kg a la dosis de 20 mg 1 vez/día y si fuese preciso 40 mg 1 vez/día, durante 4-8 semanas. También posee indicación en el tratamiento sintomático del ardor y la regurgitación ácida en la ERGE, en niños entre 1 y 2 años y peso corporal entre 10 y 20 kg 10 mg 1 vez/día, y si fuese preciso 20 mg 1 vez/día, y en niños mayores de 2 años con peso mayor de 20 kg a la dosis de 20 mg 1 vez/día y si fuese preciso 40 mg 1 vez/día, durante 2-4 semanas.

En la ficha del mismo medicamento en la página web de fármacos de uso común www.pediamecum.es, además de información sobre cada uno de los aspectos farmacológicos del Omeprazol, se exponen las indicaciones fuera de ficha técnica del mismo.

- Son indicaciones “off-label” de interés para este caso, la administración de Omeprazol por vía oral en condiciones distintas de las autorizadas para el tratamiento de mantenimiento de la esofagitis erosiva grave, sobre todo en pacientes de riesgo, el tratamiento de las úlceras gástricas, el tratamiento de los síndromes de hipersecreción ácida y la profilaxis de úlceras de estrés en niños críticamente enfermos. Además, por vía intravenosa, su uso no está autorizado en niños.

Por otro lado, revisando distintas fichas técnicas de diferentes marcas comerciales de Omeprazol en la página de la AEMPS nos encontramos con que existe la coincidencia general de advertir que la experiencia en el uso de este medicamento en pediatría es reducida.

3.1.2 Esomeprazol

En la página web www.vademecum.es hallamos la siguiente información con respecto a las indicaciones específicas de dicho fármaco en edades pediátricas.

- Su administración está indicada en el tratamiento sintomático de ERGE en niños de entre 1 y 11 años y peso mayor de 10 kg a la dosis de 10 mg 1 vez/día, con una duración de hasta 8 semanas y en adultos y adolescentes mayores de 12 años con una pauta de 20 mg 1 vez/día, en ausencia de esofagitis, durante un tiempo máximo de 4 semanas. Tras la resolución de los síntomas, será necesario un control posterior: También está indicado como tratamiento antisecretor en la esofagitis por reflujo, en niños de entre 1 y 11 años con peso menor de 20 kg, 10 mg 1 vez/día y con peso mayor de 20 kg, 10 ó 20 mg 1 vez/día, y en adolescentes entre 12 y 18 años, 40 mg 1 vez/día y para la cicatrización de úlceras gástricas asociadas a AINE, y prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINE en pacientes de riesgo.
- Es de notable importancia señalar que en el apartado de “Advertencias y precauciones” el uso del Esomeprazol no está recomendado en niños menores de 1 año por experiencia limitada.

En www.pediamecum.es se recogen las indicaciones fuera de ficha técnica de este medicamento, entre las cuales destacan por su interés para este caso las siguientes:

- La administración del Esomeprazol en el tratamiento de la ERGE en pacientes menores de 1 año, en pacientes menores de edad con úlceras gástricas y duodenales, en el tratamiento de los síndromes de hipersecreción ácida en edades pediátricas y en niños que precisan un tratamiento continuado con AINES.

En la ficha técnica que figura en la AEMPS figura que el Esomeprazol está indicado en adolescentes desde los 12 años de edad para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis erosiva por reflujo y para el control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas.

3.1.3 Lansoprazol

Por último, dentro del grupo de los Inhibidores de la bomba de protones, y tras haber revisado la información farmacológica del Lansoprazol en la página www.vademecum.es, no parece haber indicaciones terapéuticas específicas, ni posología para menores de edad. No obstante, en el apartado de “Advertencias y precauciones” se recoge la siguiente información:

- El uso del Lansoprazol no está recomendado en niños debido a la experiencia clínica limitada. Además no debe usarse en niños menores de 1 año ya que datos disponibles no muestran beneficio en el tratamiento del reflujo gastroesofágico.

En www.pediamecum.es, además de encontrar información sobre el medicamento similar a la expuesta por www.vademecum.es, se objetivan datos a cerca de los usos del Lansoprazol fuera de ficha técnica.

- El Lansoprazol tiene indicación “off-label” para el tratamiento del ERGE en Neonatos, lactantes ,niños de 1 a 11 años y mayores de 12, para el tratamiento de la esofagitis erosiva en niños entre 1 y 11 años, en niños mayores de 12 años, además de para el ERGE y para la esofagitis erosiva, también para el tratamiento de ulcera duodenal, ulcera gástrica primaria, ulcera gástrica asociada al uso de AINEs, esofagitis por reflujo, gastritis asociada a H.Pylori, condiciones con hipersecreción patológica.

Por otro lado, en la ficha técnica que figura en la AEMPS no está recomendado para su uso en niños debido a que la experiencia clínica en esta población es limitada.

b) PROCINÉTICOS

Hasta hace unos años, los fármacos procinéticos poseían un papel protagonista en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. El mecanismo de acción de dichos medicamentos está basado fundamentalmente en aumentar el peristaltismo esofágico además de acelerar el vaciamiento gástrico. Sin embargo, el hecho de que el uso del principal fármaco de éste grupo y de reconocida eficacia, la Cisaprida, haya sido limitado debido a sus efectos secundarios, ha condicionado que los procinéticos estén actualmente desplazados en un segundo plano.

Los medicamentos procinéticos en la actualidad de mayor interés para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico son la Cisaprida, Domperidona, Metoclopramida, Eritromicina, Betanecol y Baclofeno. Sus indicaciones en el tratamiento del ERGE en edades pediátricas y el uso “off-label” de los mismos se analizarán a continuación.

1. Cisaprida

La Cisaprida es un medicamento procinético que actúa través de la liberación de Ach con la función de aumentar el tono del EEI, incrementar el peristaltismo esofágico y e intestinal y acelerar el vaciado del estómago.

Hasta la era de los 2000, la Cisaprida era uno de los pilares más importantes en el tratamiento del ERGE. Estudios basados en los graves efectos secundarios que producía relacionados con las interacciones de la Cisaprida con otros medicamentos como Clorpromazina, Claritromicina, Fluconazol, Amitriptilina, Amiodarona, Procainamida, de entre una larga lista de fármacos, interacciones con alimentos como el pomelo y la mayor incidencia de estos graves efectos adversos en personas con patologías cardíacas de base y alteraciones electrolíticas, concluyeron con la retirada del fármaco del mercado en varios países, entre ellos España, cuya suspensión de comercialización data de noviembre de 2004¹¹, y con la restricción de su uso para casos especiales. Este hecho acarrió la importante consecuencia de privar a la ERGE de una parte fundamental de su tratamiento existiendo de tal forma una significativa limitación en la medicación para esta enfermedad.

1.1 Revisión de las fichas técnicas

En www.vademecum.es, hallamos información a cerca de las indicaciones de la Cisaprida en pediatría.

- Está indicado su uso en todas aquellas condiciones del tubo digestivo en las que existe una deficiente coordinación motora, sea o no de origen orgánico, tales como: alteraciones esofágicas por reflujo en lactantes, regurgitaciones o vómitos crónicos y excesivos, cuando hayan fallado las medidas de posición y dietéticas. En gastroparesia de origen diverso, en la dispepsia funcional, en la dispepsia no ulcerosa y para la restauración de la motilidad propulsiva colónica como tratamiento a largo plazo de la constipación crónica. La dosis en niños se corresponde con la dosis usual (en adultos) de es de 0.2 mg/kg, dividida en 3 a 4 veces al día, administrados antes de los alimentos.
- Está contraindicado en niños prematuros (edad gestacional menor a 36 semanas) desde el nacimiento hasta 3 meses después de la fecha de nacimiento.
- Como efectos adversos graves, siendo tales efectos secundarios el motivo principal de la retirada del fármaco la prolongación del intervalo QT, aparición de arritmias cardíacas y la muerte, además de otros efectos como son cólicos abdominales, diarrea, cefalea, mareos y borborigmos.

Ni en la AEMPS ni en la página web www.pediamecum.es, figuran referencias sobre este medicamento. Este hecho constata que la Cisaprida no es un fármaco que se utilice normalmente en la práctica clínica habitual debido a las limitaciones que ofrecen tan importantes efectos secundarios.

2. Domperidona

La Domperidona es un medicamento de utilidad para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico debido a su efecto antidopaminérgico, que aumenta el tono del EEI y acelera el vaciado del estómago.

2.1 Revisión de las fichas técnicas

Según la información recogida en www.vademecum.es, la administración de Domperidona está indicada:

- Para el alivio de síntomas de náuseas y vómitos, en adultos y adolescentes mayores de 12 años y con un peso corporal mayor de 35 kg a la dosis de 10 mg 3 veces/día vía oral y con un máximo de 30 mg/día, y vía rectal 30 mg 2 veces/día, y en niños y adolescentes menores de 12 años y con menos de 35 kg de peso sólo en formas líquidas orales a dosis de 0,25 mg/kg 3 veces/día un máximo de 0,75 mg/kg/día. En pacientes con IR habrá que reducir la frecuencia de administración y la dosis del fármaco y en el resto de casos, siempre que sea viable, se ha de administrar la dosis mínima eficaz el menor tiempo posible, con una duración máxima de aproximadamente una semana.
- Como efectos adversos destacan la prolongación del intervalo QT y la muerte súbita cardíaca, sin frecuencia conocida, además de otros efectos secundarios como boca seca, ansiedad; somnolencia, cefalea, diarrea, rash, prurito, o astenia.
- Como advertencias y precauciones se indica el mayor riesgo de efectos secundarios neurológicos en niños pequeños.

La información hallada en la web de fármacos de uso habitual en pediatría www.pediamecum.es, y en la AEMPS, es en cuanto a indicaciones y posología similar a la referida en Vademecum, sin embargo se amplían los datos a cerca de las precauciones y efectos adversos del medicamento:

- **Precauciones:** Debido al riesgo de efectos secundarios neurológicos, mayor cuanto menor sea la edad del niño, se recomienda que la dosis sea determinada con la mayor exactitud posible y seguida de manera estricta sobretodo en neonatos, lactantes, y niños pequeños. La Domperidona se asocia también con un aumento de riesgo de arritmias ventriculares graves o muerte súbita de origen cardíaco, por ello, se recomienda utilizar la mínima dosis. Además, su junto con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT requiere especial precaución en pacientes con antecedentes de prolongación de intervalos de conducción cardiaca, alteraciones de electrolitos o enfermedad cardíaca esencial como insuficiencia cardiaca congestiva. Puede aumentar los niveles de prolactina de forma sintomática o asintomática. No debe administrarse a pacientes con deterioro grave de la función hepática y se debe utilizar con precaución en caso de IR grave.
- **Efectos adversos:** Raramente puede producir efectos secundarios extrapiramidales en neonatos y lactantes que desaparecen al interrumpir la medicación. Pueden presentar molestias intestinales, reacciones alérgicas (erupción cutánea, picor, sibilancias y/o tumefacción en la cara), trastornos del ritmo cardiaco, prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares. En tales casos se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

3. Metoclopramida

Su mecanismo de acción consiste en aumentar el tono del EEI, incrementar el peristaltismo del antro y del esófago y además relajar el píloro y el bulbo duodenal mediante su acción colinérgica y antidopaminérgica.

3.1 Revisión de las fichas técnicas

La información de interés para este caso recogida de la web www.vademecum.es, nos aporta datos a cerca de las indicaciones de la Metoclopramida en edades pediátricas además de las contraindicaciones de su uso y los efectos secundarios que ésta produce:

- La Metoclopramida está indicada vía oral en niños y adolescentes de entre 1 y 18 años como segunda línea de tratamiento en prevención de náuseas y vómitos retardados en quimioterapia, y vía IV para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios. La dosis pautada en estos casos es de 0,1-0,15 mg/kg hasta 3 veces/día con una duración máxima del tratamiento de 5 días y una dosis máxima de 0,5 mg/kg/día. En I.R. o I.H. graves es conveniente disminuir la dosis.
- Su uso está contraindicado en niños menores de 1 año por aumento del riesgo de reacciones extrapiramidales.
- Efectos adversos: Somnolencia, diarrea, astenia, trastornos extrapiramidales al exceder la dosis recomendada, parkinsonismo, acatisia, depresión e hipotensión.

La página web www.pediamecum.es, además de mostrar información similar a la anterior en cuanto a indicaciones y posología, aporta la siguiente información que encontramos en la AEMPS:

“En el año 2013 se revisó el balance beneficio-riesgo de la Metoclopramida. La AEMPS publicó una nota con las siguientes recomendaciones para la población pediátrica:

- *No utilizar metoclopramida en niños menores de 1 año.*
- *Restringir su uso en niños y adolescentes de 1 a 18 años como segunda línea de tratamiento en prevención de náuseas y vómitos retardados en quimioterapia y en tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.*
- *Limitar la duración del tratamiento a un máximo de 5 días*
- *Limitar la dosis máxima a 0,5 mg por kg de peso en 24 horas”.*

4. Eritromicina

La Eritromicina es un fármaco de interés para el tratamiento de la ERGE ya que es un análogo de la Motilina cuya función es aumentar el tono del EEI y acelerar el vaciado gástrico.

Se administra a una dosis de 10-12 mg/kg/día en 3 dosis como máximo y puede producir como efectos secundarios arritmias, estenosis de píloro y resistencias microbianas.

Su uso y su eficacia para el tratamiento del RGE todavía no ha sido estudiado ni demostrado, pero en algunos casos se utiliza como tratamiento procinético compasivo cuando no existen otras alternativas.

4.1 Revisión de las fichas técnicas

Tras haber buscado en las páginas web mencionadas en el resto de apartados no se han encontrado referencias de este fármaco para el tratamiento de la ERGE.

5. Betanecol

El Betanecol es un medicamento de interés para el tratamiento de la ERGE ya que a través de su acción colinérgica aumenta el tono del EEI y el peristaltismo esofágico.

Al igual que en caso anterior, no se han encontrado referencias.

6. Baclofeno

El Baclofeno es un agonista de los receptores tipo B de GABA que reduce la frecuencia de las relajaciones transitorias del EEI y que acelera el vaciado gástrico.

6.1 Revisión de las fichas técnicas

En www.vademecum.es, se recoge la siguiente información:

- El Baclofeno está indicado en edades pediátricas vía oral en estados espásticos de musculatura estriada en esclerosis múltiple, espasticidad muscular en mielopatías de etiología infecciosa, degenerativa, traumática, neoplásica o desconocida y en espasticidad muscular de origen cerebral. Se aconseja que su administración se lleve a cabo de manera progresiva. En niños de 1 a 2 años la dosis recomendada es de 10-20 mg/día y en niños de entre 3 y 10 años, 30-60 mg/día, en 4 tomas.
- Advertencias y precauciones: Trastornos psicóticos, esquizofrenia, estados de confusión, parkinson, epilepsia, úlcera gástrica o duodenal, antecedentes de disreflexia autonómica, insuficiencia cerebrovascular o respiratoria, I.R., administración concomitante con antihipertensores.
- Efectos adversos: Sopor/somnolencia, mareos, cefaleas, náusea, hipotensión, hipotonía.

En www.pediamecum.es, la información reflejada es equiparable a la obtenida a través de Vademecum.

6.3.2 CONCLUSIONES

En ésta revisión del tratamiento de la ERGE, se han descrito, analizado y comparado las indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y demás precauciones a tener en cuenta en la administración de los fármacos que constituyen el tratamiento actual de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en edad pediátrica. Dicha información, como bien se ha mencionado, ha sido obtenida de las fichas técnicas de los fármacos que figuran en la AEMPS y en las páginas web de consulta “www.vademecum.es” y “www.pediamecum.es”.

Del conjunto de fármacos procinéticos que se han descrito podemos observar como solamente la Cisaprida posee en su ficha técnica indicación demostrada para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en edades pediátricas. Sin embargo, debido a sus potencialmente graves efectos adversos como son la prolongación del intervalo QT, la aparición de arritmias cardíacas e incluso la muerte, su indicación para tal uso está actualmente muy limitada, encontrándose retirada del mercado en algunos países y siendo en otros utilizada únicamente en medios hospitalarios bajo supervisión en sólo aquellas circunstancias que lo hacen imprescindible¹².

Esta situación plantea un importante problema para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ya que solamente el uso de ciertos bloqueantes de la acción del ácido está autorizado, dejando de esta forma huérfana una parte esencial del tratamiento como es el tratamiento prócinético.

Desde que el tratamiento procinético de la mano de la Cisaprida fue relegado a un segundo plano, los fármacos protagonistas en el tratamiento de ésta enfermedad son los bloqueantes del ácido, especialmente los inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo también en este grupo de fármacos encontramos limitaciones. Es destacable que ninguno de ellos está actualmente autorizado para ser administrado a niños menores de un año de edad por no disponerse de la experiencia necesaria.

El uso de uno de los bloqueantes del ácido que se han descrito, la Rantidina, está actualmente autorizado vía intravenosa en niños a partir de los 6 meses de edad. Aunque éste es menos eficaz que los anteriores da luz a parte del

problema ya que cubre 6 meses de edad más tempranamente. No obstante, la problemática continúa siendo inmensa ya que como sabemos el 75% de los casos de RGE fisiológico ocurren entre el primer y el cuarto mes de edad y aunque la mayoría se resuelven sin tratamiento pautado y sin secuelas, aproximadamente el 8% desarrollarán ERGE.

Excepcionalmente, sería posible utilizar la Cisaprida como tratamiento compasivo procinético en aquellos casos seleccionados que por su gravedad se considerase su uso indispensable, siempre y cuando dicho tratamiento estuviera médicamente supervisado y se asumiesen formalmente los graves efectos adversos que pudieran ocurrir en consecuencia. En el resto de casos podría utilizarse otro fármacos procinéticos como la Domperidona, a pesar de verdaderamente no posee indicación ni eficacia demostrada para el tratamiento del ERGE en edades pediátricas¹³. Así lo expone el Dr. Venancio Martínez Suárez, Presiente de la Asociación Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP): *“La ERGE es muy frecuente en la infancia, más que en la edad adulta. Cualquier pediatra tiene simultáneamente en su consulta más de un caso. La Cisaprida prácticamente no se usa. Aparte de los inhibidores de la bomba de protones, la Domperidona es de uso habitual, tal como se propone en diferentes guías y protocolos, y de acuerdo con la AEMPS. Su valor en cuanto a la reducción de los episodios de reflujo ácido es controvertido⁴”*.

Y es aquí donde radica el problema. Una pequeña proporción de una población, que ya de por sí es pequeña, sin tratamiento efectivo y testado. Una enfermedad considerablemente frecuente que es manejada de manera compasiva como si de una enfermedad rara se tratase. Situaciones de dudas e inseguridades, de toma de decisiones con medios precarios, asumir responsabilidades y sentimientos de impotencia por parte de los especialistas. Un vacío terapéutico, ético y moral que condena a los niños enfermos a ser verdaderos huérfanos del sistema farmacéutico y sanitario.

6.4 BRONQUIOLITIS AGUDA

La bronquiolitis aguda es una enfermedad viral caracterizada por la inflamación y obstrucción de la vía aérea pequeña, cuyo principal agente causante es el virus respiratorio sincitial (VRS).

Afecta cada año aproximadamente al 10% de los lactantes, principalmente a niños menores de dos años, existiendo un pico de infección entre los tres y seis meses de edad, y provocando en consecuencia, en un 40-50% de los casos, sibilancias recurrentes¹⁴.

El tratamiento actual está basado en el uso de distintas medidas farmacológicas (broncodilatadores, suero salino hipertónico, corticoides, antibióticos, montelukast y/o surfactante), de sostén (oxigenoterapia e hidratación) y preventivas, tanto para la transmisión como para evitar las sibilancias recurrentes. Pero a pesar de todas estas medidas desgraciadamente en la actualidad ninguna es lo suficientemente efectiva.

Diversos estudios exponen el problema. Recientemente la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP) ha publicado el documento “Actualización del diagnóstico y tratamiento de la Bronquiolitis Aguda”, por M. Callén Bleuca, Pediatra de Atención Primaria en el Centro de Saludo de Bidebieta, San Sebastián, en el cual se constata la falta de consenso entre las distintas asociaciones pediátricas a nivel mundial para la definición, tratamiento y prácticas clínicas de ésta enfermedad¹⁵.

Los propios facultativos, desde su experimentada práctica clínica diaria, también declaran la impotencia de tener que enfrentarse de manera rutinaria ante la gran limitación terapéutica que esta enfermedad supone. Así lo manifiesta el Dr. Enrique Pérez Martínez, Pediatra en el Hospital Pediátrico San Juan de Dios, Barcelona : *“La bronquiolitis demuestra la inoperancia científica respecto a esta patología ya que a pesar de ser una enfermedad histórica tan prevalente y que provoca tanta demanda y el consiguiente gasto sanitario para la administración pública, no se ha demostrado la efectividad de ninguno de los tratamientos empleados a lo largo del tiempo”*¹⁶.

La bronquiolitis aguda es la infección del tracto respiratorio inferior más frecuente en el lactante, con una incidencia anual del 10% y una tasa de ingreso del 2-5% que se ha incrementado progresivamente en los últimos años. *“La bronquiolitis es una enfermedad "histórica" que siempre ha acompañado a los pediatras, y por ende a los padres y sus lactantes pequeños. De hecho, es el motivo más frecuente de consulta e ingreso en pediatría en los meses fríos; hasta tal punto que llega a colapsar las salas de espera y las unidades de hospitalización de todos los centros de atención primaria y hospitales de nuestra geografía en esa época”*¹⁶.

Sin embargo, ni la gravedad de sus síntomas basados fundamentalmente en la dificultad respiratoria ni la gran demanda asistencial que ésta enfermedad genera parecen ser razones determinantes a la hora de conseguir definitivamente un tratamiento eficaz. *“La mayoría de los medicamentos que se han probado para esta patología de etiología vírica no han demostrado mejorar los síntomas; el tratamiento ha ido cambiando a lo largo de los años con diversos estudios y probaturas*¹⁶”. Afirma el Dr. Pérez Martínez.

El tratamiento de la bronquiolitis se ha convertido en todo un hándicap para los pediatras. Los fármacos disponibles no surten el efecto deseado y las medidas de sostén parecen haberse convertido en la única herramienta que permite en cierta medida la estabilización de los niños. *“Las medidas que se han demostrado efectivas son "no medicamentosas" (aspirado de secreciones, medidas posturales, espaciamiento de las tomas...), y los pediatras seguimos recurriendo a ellas con la esperanza de que hagan algún efecto*¹⁶”. Concluye el Dr. Pérez Martínez.

Éste es otro claro ejemplo de las limitaciones que existen en la infancia. Como para una de las enfermedades infantiles más prevalentes y que además cursa inicialmente con graves síntomas que precisan de un tratamiento urgente, en la actualidad todavía podemos afirmar que no existe un protocolo de actuación ni un tratamiento consensuado y eficaz.

6.5 OMALIZUMAB Y ASMA

El Omalizumab es uno de los denominados “nuevos medicamentos”, cuyo mecanismo de acción se basa en la eliminación de la circulación de las proteínas involucradas en los procesos alérgicos, las IgE¹⁶. Debido a ello, se ha considerado pertinente su uso para el tratamiento de enfermedades con sustento de base alérgico, como es el caso de algunos tipos de Asma.

Los ensayos clínicos han demostrado que este fármaco es más eficaz para el control de las exacerbaciones asmáticas, con una consecuente disminución del consumo de corticoides inhalados y una mejoría de la calidad de vida de los pacientes. También se ha demostrado una notable reducción del número ingresos hospitalarios y de las visitas a urgencias¹⁷.

Según la información que figura en la ficha técnica del Omalizumab en la AEMPS, el Omalizumab (XolairTM) está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años.

Para adultos y niños a partir de los 12 años, está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalérgenos y con función pulmonar reducida, así como síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche, y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas a pesar de utilizar corticoides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración¹⁸.

Para niños entre 6 y 12 años está indicado bajo las mismas circunstancias que para adultos y adolescentes, a excepción de la función pulmonar reducida, y para los menores de 6 años se informa de que actualmente no se dispone de datos y que todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de este medicamento para dicho rango de edad.

Es importante resaltar que en el apartado de “propiedades farmacológicas” de la ficha técnica del XolairTM se hace referencia a la eficacia clínica y seguridad demostrada mediante la realización de diversos ensayos clínicos en los que participaron pacientes de edades comprendidas entre los 12 y los 79 años.

Además, en otro apartado se expone que también se ha demostrado la eficacia y seguridad de este medicamento en niños entre 6 y 12 años mediante un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo. Estos datos nos muestran como los nuevos medicamentos intentan cumplir la normativa vigente de realizar ensayos clínicos para los distintos rangos de edad¹⁹.

No es frecuente que en las fichas técnicas de medicamentos comunes figure tan detalladamente información relacionada con ensayos clínicos en menores, en parte debido a la inexistencia de los mismos. Debido a ello podemos interpretar como actualmente asoma un progreso realmente positivo para cumplir la meta de asegurar tratamientos seguros y eficaces en los niños.

Sin embargo, también se ha de analizar la otra cara de la moneda, ya que a pesar de la importancia de haber incluido a niños mayores de 6 años en los ensayos clínicos, es relevante destacar que para el rango de edad de entre 0 y 6 no se han hecho ensayos, lo que supone el desconocimiento de su eficacia y efectos adversos para esas edades y por lo tanto la no indicación de su uso.

Para que los menores de 6 años, cuando no existiese alternativa, pudieran beneficiarse de este fármaco, se debería plantear la posibilidad de que su indicación fuese fuera de ficha técnica.

En primer lugar, siempre se habría de informar al paciente/padres/tutores legales de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento informado. Sería imprescindible contar con protocolos terapéuticos asistenciales de dicho medicamento en base a las recomendaciones que emita la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Además, su utilización debería tener carácter excepcional, se limitaría a aquellas situaciones en las que se carezca de alternativa, y siempre se justificaría en la historia clínica la necesidad de su uso²⁰.

Lo que este ejemplo pone de manifiesto es que pese a que se puede demostrar que verdaderamente existen avances y que los nuevos medicamentos son “más legales” todavía son muchas las limitaciones contra las que se tiene que seguir combatiendo.

7. CONCLUSIONES

La lista de enfermedades infantiles que actualmente carecen de tratamiento, así como aquellas en el que su tratamiento se ve limitado es interminable. El problema que esto supone se refleja en la gran cantidad de estudios, artículos de opinión, y distintos documentos relacionados con el tema “Limitaciones en la medicación en la infancia: El niño como huérfano terapéutico”, publicados a través de revistas de divulgación científica, prensa a nivel popular, documentales y demás medios. En muchos de ellos se denuncian prácticas potencialmente inseguras y amorales, y por lo general se expresa la impotencia y la disconformidad de los facultativos que no tienen otra alternativa que la de enfrentarse en su trabajo diario a complejas y comprometidas situaciones de elevada responsabilidad que verdaderamente no son causa de su competencia. En definitiva, se demanda la necesidad de un cambio²¹.

Promover la investigación con medicamentos conocidos, variaciones de los mismos o nuevos medicamentos que cubran la necesidad que existe es la solución, pero, en los tiempos en los que nos encontramos, es una utopía pensar que el remedio pueda ser tan sencillo.

Crear una estrategia que comience por concienciar a las personas de a pie de que algo grave está ocurriendo desde siempre, algo que, probablemente sin saberlo, cualquiera de nosotros en edades más tempranas hemos sufrido y que todavía hoy, aún con los grandes avances médicos y tecnológicos de los que se disponen, puede poner en riesgo la salud de cualquier niño.

Explicar a quien piense que los ensayos clínicos con menores de edad son un atentado contra la integridad física de los niños que lo que verdaderamente no es compatible y atenta contra su bienestar y su salud es dejar que el tratamiento de una enfermedad esté en manos del tanteo y la improvisación, en el mejor de los casos.

Fomentar la investigación de la mano de la industria farmacéutica mediante la creación de incentivos de base económica que les proporcionen rentabilidad, para que así, habiendo cubierto esa primordial premisa, comiencen a preocuparse también por las responsabilidades morales y sociales, o quizás de manera más ambiciosa, financiado por corporativas o personas que crean en esta lucha, crear una industria similar pero de proyección pública, dónde además de investigar sobre los problemas de salud que la sociedad y el sistema sanitario a día de hoy y desde hace tiempo viene demandando, se pudieran crear y comercializar aquellos nuevos fármacos que se necesitasen para cubrir los vacíos que existen.

Promover la inquietud por la investigación desde los comienzos en la formación de los futuros pediatras. Cierto es que durante los seis años que dura la carrera de medicina pocas son las materias que hacen especial incapié o nos incitan a ello. Es de sobra conocido que cualquier aspecto de la medicina no podría progresar ni mejorar si no fuera por el trabajo de investigación en cada distinta especialidad. Por ello sería interesante poder sembrar en los estudiantes desde el principio de su formación la idea de un ejercicio clínico de la medicina que vaya ligado a un activo interés por la investigación.

En conclusión, que la Comisión Europea continúe ejerciendo su labor legal y se esfuerce por mejor y actualizar cada uno de los aspectos de “El reglamento pediátrico” para el beneficio de la promoción de la investigación, que la población, los padres y los propios niños, cuando su madurez lo permita, comprendan el problema, se conciencien y colaboren en la medida de lo posible, que la industria farmacéutica se implique y que se fomente la inquietud por el progreso, los avances y la investigación en los estudiantes de medicina y también en los propios facultativos podrían ser las principales soluciones. Implicar a cada uno de los distintos elementos que finalmente condicionan la investigación para conseguir mejores y más seguros medicamentos pediátricos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Comisión Europea. Informe de situación sobre los medicamentos pediátricos. DG SANCO para la CE. Mejores medicamentos pediátricos: Del concepto a la realidad.
[http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com\(2013\)443_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com(2013)443_en.pdf)
2. Piñeiro Pérez R, Ruiz Antorán M.B, Avendaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega M.J, Mellado Peña M.J. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013(estudio OL-PED). An Pediatr (Barc) 2014; 81: 16-21
3. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. <https://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf>
4. Morales-Carpi C, Estañ Yago L, Torró Doménech I, Lurbe Ferrer E, Morales-Olivas FJ. ¿Son los niños hipertensos españoles huérfanos terapéuticos? An Pediatr.2006; 64:114-9
5. Entrevista personal al Dr. Venancio Martínez Suárez, Pediatra del Centro de Salud de El Llano, Gijón, Presidente de la Asociación Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP) y director del grupo de investigación de la misma sociedad, realizada el 15 de mayo de 2016.
6. Reglamento (CE) Nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 diciembre 2006 sobre Medicamentos para uso pediátrico. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:en:PDF>

7. E. de Benito. 2011. Niños huérfanos terapéuticos. Artículo de prensa. http://elpais.com/diario/2011/03/22/salud/1300748402_850215.html
8. Baquero Artigao F, Vecino López R, del Castillo Martín F. Meningitis bacteriana. 2011. Protocolos de infectología. Asociación Española de Pediatría. <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/meningitis.pdf>
9. Pérez Moreno J, Martínez C, Tolín Hernani M.M , Álvarez Calatayud G. Diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico. An Pediatr Contin. 2013;11:1-10
10. Ortigosa Castillo L, Armas Ramos H, Ferrer González J.P. Reflujo gastroesofágico en niños. 2010. Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Asociación Española de Pediatría. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/rge.pdf>
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Cisaprida: Suspensión de comercialización. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-13_cisaprida.htm
12. Hegar B, Alatas S, Advani N, Firmansyah A, Vandenplas Y. Domperidone versus cisapride in the treatment of infant regurgitation and increased acid gastro-oesophageal reflux: a pilot study. Acta Paediatr. 2009;98(4):750-5.
13. Mt-Isa S, Tomlin S, Sutcliffe A, Underwood M, Williamson P, Croft NM, Ashby D. Prokinetics prescribing in paediatrics: evidence on cisapride, domperidone, and metoclopramide. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(4):508-14

14. Guía de práctica clínica sobre bronquiolitis aguda. Ministerio de sanidad y política social. 2010. Consultada a través del enlace: http://www.neumoped.org/docs/GPC_bronquiolitis_AIAQS_completa.pdf
15. Callén Blecua M. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la bronquiolitis aguda. <http://www.aepap.org/APapCLM/Documentos/Bronquiolitis%20Maite%20Callen.pdf>
16. Entrevista personal al Dr. Enrique Pérez Martínez. Pediatra en el Hospital pediátrico San Juan de Dios, Barcelona, realizada el 13 de mayo de 2016.
17. Velasco L, Sacristán M.P. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Central de Asturias. 2007 Omalizumab. Asma alérgica grave persistente. <http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/farmacia/informes/OMALIZUMAB.pdf>
18. GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma. 2016. Consulta a través de www.gemasm.com.
19. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters E, Nair P. Revisión por Arways group. Omalizumab para el asma crónica en adultos y niños. Cochrane Review 13/01/2014 <http://www.cochrane.org/es/CD003559/omalizumab-para-el-asma-cronica-en-adultos-y-ninos>
20. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2009-12002
21. Peiré García M.A. Importancia de la farmacología clínica en Pediatría. An Pediatr.2010;72:99-102

Consulta de fichas técnicas e información estructurada a través de:

- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. <http://www.aemps.gob.es>
- Pediamécum <http://www.pediamecum.es>
- Vademécum <http://www.vademecum.es>

9. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento al coordinador y director de este proyecto, el Dr. Javier Adín Ibarra, por haberme orientado y guiado siempre que lo he necesitado, por su disposición, comprensión, sus conocimientos y gran experiencia y, en definitiva por su ayuda.

A mi amigo, el Dr. Enrique Pérez Martínez, Pediatra en el hospital San Juan de Dios, Barcelona, por haberme regalado con tanta amabilidad una valiosa información basada en su experiencia personal y en su trabajo que de tanto me ha servido para enfocar y desarrollar parte de éste proyecto.

Al Dr. Venancio Martínez Suárez, Pediatra del Centro de Salud de El Llano en Gijón, Presidente de la Asociación Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP) y director del grupo de Investigación de la misma sociedad, no sólo por su relevante colaboración en este trabajo, si no por su apoyo durante todos estos años. Gracias por haberme transmitido y contagiado la pasión por tu profesión y gracias de mi parte y de parte de mi familia por haberme acompañado con tu interés y cariño hasta el final.

Y para finalizar, gracias a mi familia. A Tita, a mi padre y a mi madre, a mis tíos y a mi primo, por vuestra generosidad, vuestro aliento y vuestro amor incondicional. A Kique, por ser el mejor y más especial coach. Y a mi abuela, a mi abuelo y a Tito. Especialmente esto es para vosotros.