



**International Pharmaceutical Federation
Fédération internationale pharmaceutique**

PO Box 84200, 2508 AE The Hague, The Netherlands

**FEDERACIÓN FARMACÉUTICA INTERNACIONAL
DECLARACIÓN DE PRINCIPIOS DE LA FIP
INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

INTRODUCCIÓN

No existen etiquetado y dosificación pediátricos disponibles para muchos medicamentos.¹ Sin ellos, médicos y farmacéuticos se enfrentan a dilemas éticos. A menudo, la selección de un medicamento y su dosis para pacientes pediátricos debe estimarse a partir de la información existente para adultos. Además, la dosis para pacientes pediátricos debe prepararse a menudo a partir de la manipulación de la forma farmacéutica para adultos (por ejemplo, preparando fórmulas magistrales). El empleo de medicamentos y de métodos de dosificación no ensayados en pacientes pediátricos incrementa el potencial de resultados adversos.² Cuando no existen preparaciones pediátricas, el farmacéutico debe preparar el producto apropiado en forma extemporánea. Generalmente esto se considera seguro pero debe cuidarse que la preparación y la dosis sean las apropiadas para el paciente pediátrico en cuestión.

Los pacientes pediátricos merecen tener el mismo acceso que los adultos a medicinas eficaces. A pesar de que la exclusión de pacientes pediátricos de los ensayos clínicos se ha basado a menudo en el deseo de proteger a los niños de los riesgos de la experimentación, el uso de medicinas y dosis no comprobadas en pacientes pediátricos debería también ser considerado como experimentación.^{3,4} La ausencia de estudios pediátricos tiene como resultado elecciones inaceptables; bien se niega a pacientes pediátricos medicamentos para su enfermedad o se emplean medicinas sin el beneficio de un riguroso estudio.³ La necesidad de desarrollar terapias potencialmente valiosas para pacientes pediátricos debería contrapesarse con la necesidad de protegerles de ensayos inútiles con medicinas que quedan abandonadas en medio del proceso de desarrollo del medicamento.^{5,6}

El estudio de productos farmacéuticos en neonatos, lactantes, niños y adolescents requiere el conocimiento de las diferencias en la evolución de la eliminación del medicamento y su farmacodinamia, del potencial de toxicidad específicamente pediátrica de los productos farmacéuticos y de un diseño del estudio para incorporar puntos finales validados que puedan ser medidos con exactitud en los pacientes sujetos a estudio. Para la mayoría de los productos farmacéuticos, los estudios clínicos en pacientes pediátricos deben emprenderse después de contar con información sobre la toxicología y después de obtener alguna evidencia sobre los efectos del agente en cuestión en adultos.^{3,5,6,7,8,9} Los métodos de investigación, incluidos aquellos empleados para incluir pacientes, deberían ser transparentes.¹⁰

A medida que más organismos nacionales requieran estudios sobre medicamentos en pediatría, se incluirán más niños para ellos. Mientras la mayoría de los investigadores reconocen el derecho legítimo de los padres (o tutor) a dar consentimiento a que un niño sirva como sujeto de investigación, pocos son los que reconocen los derechos del niño para dar asentimiento informado libre de coacción.^{11,12,13,14,15} El asentimiento es el acuerdo afirmativo del niño a participar en la investigación; la falta de objeción no es un "asentimiento." Al igual que con el consentimiento informado, con el asentimiento informado puede

hacerse caso omiso en circunstancias donde los padres, investigadores y una junta institucional de revisión coinciden en la opinión de que el bienestar del niño se vería dañado significativamente en caso de no participación.² Ambos, consentimiento informado y asentimiento se apoyan en el reconocimiento del respeto a la dignidad del individuo con los derechos inherentes de autodeterminación, la obligación de proteger al individuo de un riesgo excesivo, la imparcialidad al distribuir las cargas y beneficios de la investigación, y el reconocimiento del hecho de que el individuo de cualquier edad debe vivir con los resultados de la investigación.^{3,16}

De forma general se acepta que un niño adecuado, generalmente mayor de 7 años es capaz de comprender la información necesaria para dar asentimiento informado.³ Además de las justificaciones éticas y posibles justificaciones regulatorias para obtener el asentimiento informado de niños como pacientes potenciales en la investigación farmacéutica, el asentimiento informado debe implicar beneficios médicos.¹⁷

RECOMENDACIONES

Por las razones mencionadas previamente la FIP recomienda:

1. Para la mayor parte de los medicamentos con potencial uso pediátrico, la planificación preliminar de estudios pediátricos debería comenzar simultáneamente a la planificación de estudios con adultos; sin embargo, los estudios pediátricos no deberían ser conducidos habitualmente hasta la aparición de evidencias que revelen su seguridad y eficacia en adultos. Los estudios pediátricos deberían estar diseñados correctamente; no es aceptable el incluir a niños en estudios diseñados precariamente y que no conduzcan a un beneficio perceptible o a un avance científico.
2. Las categorías de pacientes según la edad en estudios de farmacocinética debería basarse en las diferencias evolutivas en el mecanismo de aclaramiento del medicamento, caso de ser éste conocido. Las categorías por edad en estudios farmacodinámicos deberían basarse en la edad en que puedan medirse puntos finales validados con exactitud. En neonatos debe considerarse la edad gestacional (edad estimada desde la concepción) y el peso.
3. La dosis inicial empleada en estudios pediátricos farmacodinámicos debería basarse en la información obtenida a partir de estudios farmacodinámicos con adultos y en las diferencias conocidas en la farmacodinamia evolutiva y en la farmacocinética.
4. Se necesita una armonización internacional entre las agencias regulatorias de los requisitos para la investigación pediátrica de cara a facilitar el uso de los estudios pediátricos realizados en su sentido más amplio para obtener el mayor beneficio de estos estudios en todos los niños.
5. Los programas de farmacia clínica pediátrica y farmacología deben estar a disposición y acometidos por investigadores que cumplan los requisitos para la conducción de estudios clínicos con pacientes pediátricos ya que estos estudios requieren una habilidad y experiencia especializadas.
6. Cuando se emprenden estudios de medicamentos con niños, deben tenerse en consideración los efectos potenciales en el desarrollo endocrino y cognitivo y en el crecimiento así como las precauciones de cara a la salud en adultos y se debería incorporar en el diseño de los estudios, periodos de tiempo para el seguimiento a largo plazo.
7. Se debería obtener el apoyo del público a través de la información al respecto y la comprensión del proceso de desarrollo de medicinas seguras y eficaces para niños, incluyendo el papel de ensayos clínicos pediátricos.
8. Los padres (o tutores) deben ser informados de forma aceptable para conceder el consentimiento informado para la participación de sus hijos en la investigación farmacéutica y una vez han dado su consentimiento informado, los niños adecuados (generalmente mayores de 7 años) deben recibir la información suficiente para incrementar su entendimiento antes de buscar su asentimiento, recordándose a ambas partes su derecho a retirarse en cualquier momento.
9. Los métodos empleados para incluir y obtener consentimiento y asentimiento de niños para la participación en investigaciones farmacéuticas deben ser transparentes.

10. Se deberían establecer juntas institucionales de revisión (comités éticos) con capacidad de supervisión para comprobar que los derechos de los padres y niños en estudios farmacéuticos pediátricos sean respetados.

Referencias

1. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Human Medicines Evaluation Unit London, 30 July 1998 EMEA/27164/98 Rcv. 1. Report on the experts' round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 December 1997. Disponible a través de la URL: <http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/General/2716498en.pdf>
2. Pons G, Lassale E, Eschwege E et al. Comment mieux développer et utiliser les médicaments en pédiatrie? *Thérapie* 1999; 54:423-432.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995; 95: 286-94.
4. Tyson JE. Use of unproven therapies in clinical practice and research: how can we better serve our patients and their families? *Semin Perinatol* 1995; 19: 98-111.
5. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. Disponible a través de la URL: <http://www.ifpma.org/ich5e.html>
6. Borrador de las Directivas sobre "Inclusion of pediatric subjects in clinical trials." Health Canada Therapeutic Products Directorate document 97-023732; August 1997. Disponible a través de URL: <http://www.hc-sc.gc.ca>
7. Proceedings of the Public Meeting on FDA's proposed regulation to increase pediatric use information for drugs and biologics; 1997 Oct; Washington, DC. Disponible a través de: URL: <http://www.fda.gov/cder/meeting/transcript/1027pedi.htm>
8. Proceedings of the United States Pharmacopeia Pediatrics Expert Advisory Panel Meeting; 1999 Mar; Rockville, MD. Disponible a través de la URL: <http://www.fda.gov/cder/transcript/1027/pedi.htm>
9. Kauffman RE, Kearns GL. Pharmacokinetic studies in paediatric patients: clinical and ethical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 10-29.
10. *Effective Communications in Pharmacovigilance, The Eric Report*. Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for Drug Monitoring), Uppsala, Sweden, 1998.
11. Alderson P, Montgomery J. Health care choices: making decisions with children. London, UK: Institute for Public Policy Research (IPPR); 1996.
12. DeRenzo EG. Ethical issues related to providing children and adolescents information about their treatment. In: Proceedings of the United States Pharmacopeia Open Conference on Children and Medicines: Information Isn't Just for Grownups; 1996. Rockville.

13. Genevro JL, Andreassen CJ, Bornstein MH. Young children's understanding of routine medical care and strategies for coping with stressful medical experiences. In: Bornstein MC, Genevro JL editors. Child development and behavioral pediatrics. Hillsdale, NJ 1996. Lawrence Erlbaum p. 59-83.
14. Lachaux B, Grison-Curinier J, Lachaux A: Aspects législatifs et éthiques de l'expérimentation des médicaments chez l'enfant et l'adolescent. Arch Pédiatr 1998; 5:425-431.
15. ASHP Guidelines on Clinical Drug Research. Am J Health-Syst Pharm 1998; 55:369-76.
16. Shield JPH, Baum JD: Listen to the children: They will have to live with the treatment. BMJ 308:1182-1183, 1994.
17. Gevers SJKM: Self-determination of the child in medical decision-making. In Last BF, van Veldhuizen VM, editors. Developments in pediatric psychosocial oncology. Amsterdam: Swers & Zeitlinger; 1992.