¿Es necesaria una farmacología específicamente pediátrica?

MA. Peiré García
Médico. Farmaceútica. Farmacología clínica pediátrica.
Universidad de París. CAP San Gervasio. Barcelona.

Resumen

La Farmacología Clínica Pediátrica es una disciplina relativamente joven en nuestro país. Consiste esencialmente en la Farmacología de la edad del desarrollo, entendiéndose por tal el estudio de la farmacocinética, farmacodinamia, reacciones adversas y farmacovigilancia, así como los importantes ensayos clínicos pediátricos entre otras materias. Su estudio es multidisciplinar, competiendo no sólo a epidemiólogos y farmacólogos, sino sobretodo a pediatras.

Esta revisión pretende justificar la necesidad de conocer esta disciplina por los pediatras para un mejor uso racional de los medicamentos en el niño.

Palabras clave: *Farmacología. Ensayos clínicos. Farmacocinética.*

Abstract

Paediatric clinical pharmacology is a relative recent discipline in our country. It consists basically in the Pharmacology of the development, such the study of pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse drug reactions and pharmacosurveillance, as well as the very important paediatric clinical trials.

His study is multidisciplinary, interesting not only to epidemiologists and pharmacologists, but overall to paediatricians.

This review pretends to justify the necessity of the knowledge of this discipline to paediatricians in order to improve the more rational use of drugs in children.

Key words: *Pharmacology. Clinical Trials. Pharmacokinetics.*

Si bien tenemos plenamente asumido desde el punto de vista clínico que un niño no es un "adulto en miniatura", ya ha llegado la hora de asumir que tampoco lo es desde el punto de vista farmacológico. No se puede considerar la farmacología pediátrica como una farmacología del adulto con la simple diferencia de emplear dosis menores o proporcionales al peso del niño. Existen grandes diferencias farmacocinéticas, pero sobretodo farmacodinámicas[1] que hacen al niño un ser espe-

cialmente único desde el punto de vista farmacológico. Así, ¿por qué ciertos antihistamínicos sedantes en adultos producen excitación paradójica en niños?, o ¿por qué el cloramfenicol en recién nacidos (y no a otras edades) produjo el desgraciado síndrome del bebé gris? Evidentemente estos dos ejemplos no pueden ser interpretados sólo desde el punto de vista de la dosis empleada. Insistimos, el paciente pediátrico ofrece unas peculiaridades únicas desde el punto de vista farmacológico que lo convierten en un paciente especialmente vulnerable[2].

A todo ello debemos añadir la escasez de formas farmacéuticas específicas pediátricas, así como la existencia de una patología exclusivamente pediátrica (apneas del prematuro, raquitismo, etc) que justifican el axioma de que "el niño no es un adulto en miniatura".

A pesar de estos inconvenientes nos encontramos con una gran paradoja: los niños son grandes consumidores de medicamentos. Del total de fármacos vendidos en todo el mundo, el 20% está destinado a pacientes menores de 18 años. Este dato no sería escalofriante si no añadiéramos que de esta cifra sólo un pequeño porcentaje de los fármacos ha merecido estudios serios y honestos, esto es, ensayos clínicos. ¡Cuántos errores se hubieran prevenido de conocer de antemano la dosis correcta y efectos adversos!. En España existe gran reticencia a realizar ensayos clínicos pediátricos, pero no hay ningún reparo (como en otros países de nuestro entorno) en emplear fármacos no evaluados en pediatría o de los que no disponemos una galénica apropiada.

Podemos afirmar sin ningún reparo, que actualmente el niño sigue siendo un *huérfano terapéutico*, ya que se ve privado de recibir (o al menos ensayar) los mejores recursos farmacológicos porque no se investiga con los mismos a estas edades.

Así pues, los ensayos clínicos son fundamentales para asegurar que los niños recibirán medicamentos seguros y eficaces[3]. No obstante, a veces los ensayos clínicos no llegan a detectar todas las reacciones adversas de la población pediátrica en general. A tal efecto disponemos de un instrumento utilísimo: la farmacovigilancia o estudios de postcomercialización. También estos estudios presentan unas peculiaridades pediátricas que comentaremos más adelante.

1. El niño no es un adulto en miniatura desde el punto de vista farmacológico

Ya hemos apuntado las grandes diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, a las que hay que añadir la exis-

tencia de una patología específicamente pediátrica y la inexistencia de formas galénicas apropiadas.

a) Diferencias farmacocinéticas:

Por farmacocinética se entiende aquella parte de la farmacología que estudia las trasformaciones que sufre el fármaco a su paso por el organismo. Por tanto tiene por objeto el estudio de la circulación del medicamento en el organismo, desde su absorción, pasando por su distribución y metabolismo, hasta su total excreción.

La nota primordial de la farmacología pediátrica es su **mutabilidad**: ésta es variable para cada período de la vida, no pudiendo compararse el metabolismo de un adolescente con el de un escolar, o la absorción cutánea del recién nacido con la del párvulo, por poner unos ejemplos. Por tanto, lo ideal sería disponer conocimientos de la farmacocinética para rangos de edad estrechos, ya que ésta cambia continuamente[4,5] .

En cuanto a la **absorción**, el recién nacido presenta una concentración baja de ácidos biliares, lo que retrasa la absorción de la mayoría de fármacos. Además, también está extraordinariamente aumentada la absorción cutánea, con el consiguiente riesgo de toxicidad sistémica (sobretodo por corticoides). Más graves son todavía los problemas derivados de las erróneas diluciones de las infusiones endovenosas.

La **distribución** está alterada a consecuencia del mayor volumen de distribución (sobretodo en el recién nacido) debido al aumento de los compartimentos hídricos. Por tanto serán precisas dosis de carga mayores de las teóricas. También se produce un aumento de la fracción de fármaco libre (que es la parte activa), con el consiguiente riesgo de toxicidad. No hay que olvidar tampoco el aumento de permeabilidad de la inmadura barrera hematoencefálica.

Quizás donde encontremos las mayores diferencias sea en el **metabolismo** o biotransformación de fármacos. Si bien es fácil imaginar la inmadurez de la mayoría de reacciones metabólicas (sobretodo la glucuronoconjugación o la sulfatación), más insospechado resulta prever la aparición de nuevas reacciones metabólicas únicas y específicas a ciertas edades de la vida, conllevando a la aparición de metabolitos desconocidos e insospechados (algunos inertes, pero otros activos, ya sean beneficiosos o tóxicos). Además, aún cuando el metabolismo esté plenamente maduro, en la adolescencia se verifica un aumento de la actividad de muchas enzimas, haciendo necesaria reducir la dosis de ciertos

medicamentos para evitar su toxicidad (tal es el caso de los antiepilépticos).

También la **excreción** está afectada en la edad pediátrica, en el sentido de sufrir un retraso. Ello produce un aumento de la vida de la mayoría de fármacos, haciendo necesario espaciar los intervalos posológicos. Se puede afirmar plenamente que, por ejemplo, el recién nacido se comporta como un insuficiente renal a todos los efectos.

b) Diferencias farmacodinámicas:

La farmacodinamia se ocupa de la acción que ejerce el fármaco sobre el organismo. Cada medicamento tiene unas peculiaridades en su mecanismo de acción: bien reaccionan con moléculas específicas o dianas (enzimas y receptores), bien actúan de forma inespecífica. En el niño los receptores no están presentes de forma constante en cuanto a número y funcionalidad, sino que varían continuamente en cada etapa del desarrollo. A este hecho hay que añadir el efecto de los medicamentos sobre el crecimiento y la maduración.

Resulta altamente llamativo el efecto que sobre el **crecimiento** provocan algunos medicamentos, sobretodo los corticoides (quizás también los inhalados) y las en principio contraindicadas quinolonas[6].

En cuanto a la **maduración**, es harto conocida la ictericia nuclear por aumento de la bilirrubina libre. Lo que no es tan fácil de predecir es conocer qué medicamentos pueden provocar un desplazamiento de la bilirrubina en el recién nacido. Otros ejemplos clásicos que merece la pena citar son: el cierre prematuro del ductus por AINES, la excitación paradójica por antihistamínicos, la sedación por anfetaminas, la cardiotoxicidad (con riesgo de muerte súbita del adolescente) por adriamicina, entre otros. Cabe preguntarse también como pueden los medicamentos afectar al desarrollo intelectual y sobretodo a la personalidad cuando éstos han sido administrados durante las diversas etapas de la época del desarrollo: en estos momentos no estamos en condiciones de predecir sus respuestas, siendo pues necesarios estudios de cohortes con seguimiento a largo plazo (de ello se ocupará la farmacovigilancia).

c) Existe una patología específicamente pediátrica:

De esta forma, ciertos fármacos sólo pueden ser evaluados en este período de la vida: persistencia del ductus, apneas del prematuro, convulsiones febriles, raquitismo, trastorno por déficit de atención, hipocrecimientos, ciertos tumores infantiles, etc[7].

d) Muchos fármacos no tienen formas galénicas pediátricas:

Ello conlleva al grave error de manipulación de formas destinadas a adultos para adaptarlos al niño, lo que conlleva un doble riesgo: errores de cálculo en las diluciones y uso de excipientes incorrectos[8]. Esto hace necesario evaluar los medicamentos, o bien sus nuevas formas adaptadas, bien mediante estudios de bioequivalencia.

e) Se emplean especialidades farmacéuticas no aprobadas para su uso pediátrico:

Ciertos medicamentos se usan en condiciones dudosas, y casi podríamos decir que de forma "clandestina", como ciertos diuréticos, antibióticos, antihistamínicos H_2, IECA, antidepresivos, etc. Por cierto, ¿cómo justificar este empleo si ocurre una reacción adversa grave?, ¿se notifica esta reacción?

2. La investigación en niños es el único modo de asegurar que éstos recibirán fármacos seguros y eficaces

A la vista de lo expuesto, resulta claro comprender que los estudios en adultos con medicamentos (a pesar de ajustar bien las dosis) no pueden predecir la respuesta en el niño[9]. Resulta pues un imperativo moral realizar investigación pediátrica. El no hacer ensayos clínicos (EC) conlleva dos consecuencias: por un lado el privar a los niños de medicamentos seguros y eficaces, y por otro, arriesgarse a usar fármacos no autorizados (con el consiguiente riesgo de reacciones adversas, desde leves hasta letales). Por tanto los ensayos clínicos son una necesidad ética: es mejor realizar ensayos clínicos que contraindicar fármacos por falta de estudios. Los EC permitirán pues conocer la posología adecuada y el margen de seguridad según la edad.

Si bien metodológicamente los ensayos clínicos en niños son iguales a los adultos, presentan unos condicionantes éticos y técnicos que los diferencian. Dada la imposibilidad de extrapolar datos del adulto, el hacer un EC en un grupo seleccionado de niños supone un beneficio global para toda la población pediátrica (los niños como grupo se benefician de la investigación)[10].

Los EC pediátricos nunca son de fase I (excepto en oncología y SIDA) porque los niños no pueden ser voluntarios sanos. En todo caso el niño debe ser informado de forma adecuada a su nivel de comprensión en presencia de sus padres, pudiendo incluso rechazar (no importa su edad) a participar en un EC[11, 12, 13].

Los principales EC pediátricos que se desarrollan en la práctica son:

a) Estudios de farmacocinética:

Tienen por objetivo determinar el mejor esquema posológico, conocer los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción, determinar los metabolitos (y con ello las posibles reacciones adversas), la unión a proteínas plasmáticas (para conocer los desplazamientos), así como recoger diversos datos en función de cada grupo de edad.

Se caracterizan por emplear unos métodos analíticos muy precisos (RIA, HPLC), por lo que volúmenes muy pequeños de muestra sanguínea (del orden de microlitros) bastan para efectuar la determinación[14]. En pediatría es sin embargo más deseable la obtención de muestras de otros fluidos biológicos, como orina y saliva[15, 16]. De gran predicamento actual son las diversas modalidades de farmacocinética poblacional (a partir de pocas muestras sanguíneas por paciente en un grupo grande es posible inferir los resultados a la población general)[17] .

b) Estudios clínicos:

Tratan de demostrar o confirmar cual es la efectividad de un fármaco sin coste alguno de toxicidad. Se emplea la misma metodología que los EC en adultos, pero con unos protocolos adaptados a los niños (respeto de horarios escolares, mínima toma de muestras, procedimientos de evaluación no invasivos, etc)[18,19] .

En ambos casos, y siguiendo las recomendaciones de la Unión Europea, se requiere que los EC pediátricos sean diseñados y realizados por farmacólogos pediátricos (figura no existente todavía en nuestro país) y/o pediatras. De esta forma los EC pediátricos son necesarios para evitar el retraso terapéutico debido a la prescripción inadecuada de medicamentos y la no disponibilidad de medicamentos activos.

3. Los estudios de farmacovigilancia pediátrica tienen ciertas particularidades que los diferencian de los conducidos en adultos

La farmacovigilancia (FV) es la identificación y valoración de los efectos de los medicamentos, ya sean éstos indeseables como no (es decir, también se pueden descubrir efectos nuevos que pueden ser útiles). Su principal objetivo es el promover el uso racional de los medicamentos.

Aunque no podemos hablar de una FV distinta, es preciso centrar la atención en los peligros a los que está expuesta la población infantil: por un lado la infancia constituye un grupo hetero-

géneo de edades y por otro lado del 20% de medicamentos prescritos a los niños sólo un pequeño porcentaje ha sido objeto de estudios (EC). En conclusión, **faltan datos acerca de la seguridad en los niños**: la única forma pues de averiguar las reacciones adversas es mediante la FV o estudios de postcomercialización[20].

El principal escollo a la hora de recoger la información es que ésta se verifica a través de intermediarios: los padres. Además, se presentan muchos casos de automedicación por los padres a sus hijos (lo que ante una reacción adversa genera sentimientos de culpabilidad, y puede no llegar a notificarse). Es por ello que existe una franca **infranotificación** de síntomas benignos y frecuentes.

Los tipos de efectos indeseables que podemos encontrar son[21]:

a) Efectos farmacológicos propios:

Si bien son efectos esperados, están intensificados en el niño. Algunos ejemplos lo constituyen los antiepilépticos (y aparición de LES) o los neurolépticos (y riesgo de reacciones extrapiramidales).

b) Interferencia con el desarrollo:

En relación con la **maduración**, podemos apreciar kernicterus (por aumento de la bilirrubina libre en el recién nacido), cierre prematuro del ductus en el feto (por AINES), raquitismo (por antiepilépticos), esterilidad masculina (por inmunosupresores), hipertensión endocraneal (por vitamina A), etc.

En cuanto al **crecimiento**, éste puede verse afectado por glucocorticoides, retinoides o andrógenos, entre otros.

c) Efectos tardíos:

Aparecen muy tarde tras la exposición al fármaco, siendo ya clásicos ejemplos: retraso mental por hidantoínas, insuficiencia cardiaca por adriamicina o tumores por quimioterápicos. Algunos ejemplos más recientes los encontramos recientemente con la cisaprida (trastornos de conducción ECG), el cefaclor y la enfermedad del suero, azitromicina e hipotermia o N-acetilcisteína y convulsiones.

Para establecer la **causalidad** es preciso hacer una valoración de los criterios *cronológicos* (considerando sobretodo los parámetros cinéticos), *semiológicos* que varían con la edad (siendo más inespecíficos los síntomas a menor edad, y más localizados a medida que avanza la edad) y se confunden con muchas viriasis, y *bibliográficos* (dado que disponemos de muy pocos datos en la literatura por la escasez de EC pediátricos, en oca-

siones resulta útil recurrir a la extrapolación de datos obtenidos del anciano).

En conclusión, la **farmacología pediátrica** no es solamente el empleo de engorrosos nomogramas o complicadas fórmulas para calcular las dosis adecuadas al peso. Se trata de una disciplina relativamente joven que comprende no sólo el estudio de la eficacia de los medicamentos para los distintos grupos de edad, sino también de su posología y conocimiento de efectos adversos[22] .

Los niños siguen siendo huérfanos terapéuticos por:

1. falta de **formación** académica en Farmacología clínica pediátrica;

2. falta de **motivación** en la industria farmacéutica: el coste en investigación supone tres o cuatro veces mayor inversión (ya que es preciso investigar para todos los grupos de edad, así como determinar todos los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos). Además es preciso promover la fabricación de formas galénicas apropiadas a cada grupo de edad;

3. condicionantes **éticos**: por la prescripción más complicada y sobretodo por la oposición de padres y médicos. A este respecto hay que recordar que las recomendaciones de la Unión Europea señalan que los EC son viables y esenciales en niños[23].

A la vista de lo expuesto se puede deducir que nos encontramos no ante una disciplina meramente teórica, sino eminentemente práctica para los pediatras. El no reconocer este hecho sólo supone obrar en perjuicio de los más inocentes: los niños.

Bibliografía

1. Gilman JT, Gal P. *Pharmacokinetic and Pharmacodinamic data collection in children and neonates. A quiet frontier.* Clin Pharmacokinet 1992; 23 (1): 1-9.

2. Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L. *Clinical Pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications.* Clin Pharmacokinet 1980; 5: 485-527.

3. Autret E. *Essais thérapeutiques des médicaments en pédiatrie.* Arch Fr Pédiatr 1988; 45: 155-6.

4. Kauffman RE, Kearns GL. *Pharmacokinetic studies in pediatric patients. Clinical and ethical considerations.* Clin Pharmacokinet 1992; 23 (1): 10-29.

5. Wilson JT, Kearns GL, Murphy D, Yaffe SJ. *Paediatric labelling requeriments. Implications for pharmacokinetic studies.* Clin Pharmacokinet 1994; 26(4): 308-325.

6. Aujard Y, Autret E, Lenoir G. *Pharmacologie et Thérapéutique Pédiatriques. Médecine-Sciences Flammarion.* Paris, 1992.

7. Ward RM. *Developmental pharmacology and toxicology.* Clin Pharmacol Ther 1988; 36: 309.

8. Bernheim C. *Problèmes posés par l'adaptation d'une forme médicamenteuse à l'usage pédiatrique.* Thérapie 1989; 44: 145-150.

9. Rubio González A, Suárez Ochoa J, Azanza Perea J, Honotrato Pérez J. *Farmacología pediátrica: ¿Va la terapéutica infantil precedida de una adecuada investigación?* An Esp Pediatr 1989; 30 (5): 359-362.

10. Peiré MA. *Guía práctica sobre ensayos clínicos con medicamentos en pediatría.* MA Peiré editor. Barcelona, 2000.

11. CPMP/ICH/2711/99. *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population.*

12. American Academy of Pediatrics. Committee on drugs. *Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations.* Pediatrics 1995; 2: 286-294.

13. Shield JOH, Baum JD. *Children's consent to treatment.* BMJ 1994; 308: 1182-3.

14. Grodin MA, Aspert JJ. *Children as participants in medical research.* The pediatric Clinics of North America 1988; 35 (6): 1389-1401.

15. Elorza JKJ, *Tuset C, et al. La saliva: el fluido diagnóstico del 2000.* Acta Pediátrica Española 1996; 54(7): 471-474.

16. Gorodischer R, Koren G. *Salivary excretion of drugs in children: theoretical and practical issues in therapeutic drug monitoring.* Dev Pharmacol Ther 1992; 19: 161-177.

17. Long D, Koren G, James A. *Ethics of drug studies in infants: how many samples are required for accurate estimation of pharmacokinetic parameters in neonates?* J Pediatr 1987; 111: 918 – 21.

18. *Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations.* Commitee on Drugs. Pediatrics 1995; 95 (2): 286-294.

19. Autret E, Dutertre JP, et al. *Parenteral opinions about biomedical research in children in Tours, France.* Dev Pharmacol Ther 1993; 20 : 64-71.

20. Vázquez de la Villa A. *Reacciones adversas causadas por medicamentos en pediatría.* An Esp Pediatr 1989; 31(1): 49-53.

21. Choonara IA, Harris F. *Adverse drug reactions in medical inpatients.* Arch Dis Child 1984; 59: 578-580.

22. Wilson JT. *Pediatric Pharmacology: the pathclears for a noble mission.* J Clin Pharmacol 1993; 33: 210-212.

23. CPMP/EWP/462/95. *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children.*