

El nen i el medicament

Imma Danés¹, Josep M. Arnau^{1,2}

¹Fundació Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona

El registre i la comercialització d'un fàrmac té lloc després que s'hagin succeït diverses fases de recerca i desenvolupament. La documentació que s'exigeix per al seu registre té l'objectiu d'assegurar que arribi al mercat amb unes certes garanties d'eficàcia i toxicitat, però no obvia algunes mancances. Una de les que més directament afecta al pediatre és que sovint la recerca no ha estat tan completa com seria desitjable i poden faltar estudis en nens. Així, rarament s'han fet assaigs clínics en població pediàtrica quan el fàrmac està destinat al tractament de patologies que són més freqüents en adults o, fins i tot en malalties més pròpies de la infantesa, poden marcar dades en alguns subgrups d'edat. Dels fàrmacs que va autoritzar l'Agència Europea del Medicament (EMA) els primers tres anys de funcionament, només es van aprovar en nens el 34% dels destinats a malalties que podien afectar tant adults com nens¹. En canvi, es pot preveure que en alguns casos el pediatre es plantejarà el seu ús. De fet, els darrers anys s'han publicat molts treballs que posen de manifest que la proporció de nens que reben fàrmacs en aquestes condicions és rellevant: un 25-66% dels nens hospitalitzats i un 11-33% dels atesos a l'atenció primària^{2,3}. La utilització de medicaments fora de les indicacions o condicions d'ús autoritzades també és un problema rellevant en el nostre medi⁴ i preocupa especialment perquè, malgrat que pot ser necessari, es fa en condicions d'incertesa i es desconeixen en gran part els resultats obtinguts en la pràctica clínica habitual.

D'altra banda, les dades que es coneixen sobre els efectes indesitjats d'un fàrmac nou són limitades. El nombre de pacients inclosos en els assaigs clínics previs a la comercialització i algunes de les característiques d'aquests pacients (rarament tenen altres malalties i no solen prendre altres fàrmacs, a part dels que s'estan avaluant) fan que no s'hagin descrit efectes indesitjats poc freqüents que només es detectaran un cop s'introdueixi al mercat i s'ampliï la població exposada. Finalment, no cal oblidar tampoc que en el context d'un assaig clínic, es fixa un calendari de visites al pacient que facilita, entre d'altres valoracions, l'adherència al tractament i el seguiment del compliment.

Es podria fer front a algunes d'aquestes limitacions, principalment a la primera, mitjançant accions polítiques o reguladores. Així, per exemple, durant la dècada dels 90 es van començar a plantejar i posar en marxa als Estats Units algunes mesures reguladores amb l'objectiu de reduir la manca d'estudis en nens⁵. Fins i tot s'ha arribat a incentivar la indústria si avalua en nens els fàrmacs nous que es preveu que es poden emprar en aquesta població amb un augment del temps de la seva patent d'exclusivitat. Tot i que s'ha detectat un augment del nombre d'estudis en pediatria tant amb fàrmacs aprovats com amb d'altres que encara no ho estaven, no està clar que aquest efecte perduri perquè tampoc no està clar que es renovi la llei que ho regula⁶. Des de l'EMA s'han elaborat, com a primer pas, unes guies per a la investigació de fàrmacs en nens⁷. Podem intuir que les mesures reguladores, tot i que són importants, no solucionaran totes les deficiències ni tampoc a curt termini.

I el metge? El metge té al seu abast la possibilitat de plantejar-se accions individuals o en col·laboració amb altres professionals per a l'abordatge de situacions en que hi hagi una incertesa raonable sobre l'eficàcia, toxicitat i/o el compliment de la medicació. Una pot ser la de revisar les proves (evidències) disponibles i elaborar unes recomanacions, i una altra la de generar nou coneixement a través d'una recerca el més propera possible a la pràctica clínica habitual. Pel que fa a la primera, cal esmentar que la revisió sistemàtica de les proves disponibles per tractar les malalties que afecten els nens cada vegada es fa amb més freqüència, malgrat que encara s'està lluny del volum assolit en l'adult i els mètodes sovint no són prou rigorosos o crítics. Un bon exemple d'una iniciativa en aquest camp és la tasca feta a la revista *Pediatric Drugs* (Editorial Adis International) des de la seva fundació l'any 1999. Pel que fa a la generació de nou coneixement a través de projectes de recerca pragmàtics, la publicació en aquest número de la revista de l'avaluació del compliment del tractament tuberculostàtic entre població visitada a l'Hospital del Mar n'és un clar exemple. En nens amb patologies amb alt risc d'incompliment per un temps prolongat de tractament o en que l'in-

compliment suposi un alt risc de fracàs, com la tuberculosi, el seguiment sistematitzat és fonamental. A més, s'hi afegeixen altres raons, com el fet que no hi hagi formulacions comercialitzades que siguin adequades per a nens i s'hagi de recórrer en alguns casos a reformulacions. Per exemple, amb etambutol i pirazinamida només hi ha especialitats en comprimits o dragees; a més, en nens (en els quals les dosis es calculen en funció del pes de cadascun) no sol ser possible emprar els preparats comercialitzats que són combinacions a dosis fixes i que podrien facilitar el compliment.

Mirant la situació actual en perspectiva, pensem que hi ha diverses accions amb les quals es podria millorar la situació subòptima en què sovint el pediatre es veu obligat a prendre decisions terapèutiques, entre les que destacaríem les iniciatives següents:

- Estimular i incentivar la recerca sobre medicaments i terapèutica en nens per tal de generar dades adequades d'eficàcia, seguretat i dosificació. En aquest sentit, la creació d'una xarxa de centres públics per a la recerca sobre l'ús de medicaments i terapèutica en pediatria (sola o integrada en alguna xarxa temàtica) més que una possibilitat és una necessitat que pot complementar les iniciatives de la indústria farmacèutica.
- Potenciar sistemes d'informació que permetin estar al dia en les dades que es van generant sobre medicaments i terapèutica en nens. Seria interessant disposar de guies o formularis adaptats al nostre mercat, amb recolzament d'organismes oficials (en la línia del formulari britànic *Medicines for Children*⁸) on es revisin i s'actualitzin amb periodicitat les proves o estudis disponibles en població pediàtrica i el lloc en terapèutica que es proposi per als diferents fàrmacs, a més de la informació reguladora. Podria esdevenir una eina molt útil com a font d'informació i per prendre o recolzar decisions terapèutiques en pediatria, així com per detectar àrees en les quals és prioritari investigar.
- Establir una actitud reguladora que no només respongui a unes necessitats de mercat i de la indústria farmacèutica, sinó que hi hagi interès per ajustar les fitxes tècniques dels medicaments a les necessitats en terapèutica de la població pediàtrica i les proves disponibles en cada moment.

La recent aprovació d'un projecte europeu de registres d'assaigs clínics en pediatria, coordinat pel "Mario Negri" Research Institute i amb la participació catalana pot ser un instrument que recolzi les iniciatives que acabem d'esmentar⁹.

Bibliografia

- 1 Impicciatore P, Choonara I. Status of new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding paediatric use. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 15-18.
- 2 Conroy S. Unlicensed and off-label drug use. Issues and recommendations. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 353-359.
- 3 Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children. Implications for safety. *Drug Saf* 2002; 25: 1-5.
- 4 Danés Carreras I, Vallano Ferraz A, de la Cruz Sugrañes G, Juárez Giménez JC, Arnau de Bolós, JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 414-419.
- 5 Nahata MC. Inadequate pharmacotherapeutic data for drugs used in children. What can be done? *Pediatr Drugs* 1999; 1: 245-249.
- 6 Gottlieb S. Testing of drugs on children ruled unlawful by US judge. *BMJ* 2002; 920.
- 7 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. [Http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/).
- 8 Royal College of Paediatrics and Child Health, Neonatal, and Paediatric Pharmacists Group. *Medicines for Children*. London: ECPCH Publications, 1999.
- 9 Bonati M, Impicciatore P, Pandolfini C. Development of a pan-european register of clinical trials on drug therapy in children. Proposal for a research project. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2000; 14: 88-90.