

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN  
POBLACIÓN PEDIÁTRICA EXTRAHOSPITALARIA

CRISTINA MORALES CARPI

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2007

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 13 de Juliol de 2007 davant un tribunal format per:

- D<sup>a</sup>. Mercedes Juste Ruiz
- D<sup>a</sup>. Elena Rubio Gomis
- D. Emilio Sanz Álvarez
- D<sup>a</sup>. Marta Muro Brussi
- D. Luis Estañ Yago

Va ser dirigida per:

D. Francisco J. Morales Olivas

D<sup>a</sup>. Empar Lurbe Ferrer

©Copyright: Servei de Publicacions  
Cristina Morales Carpi

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-6953-1

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**  
**FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA**  
**Departamento de Farmacología**



**“ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE  
MEDICAMENTOS EN POBLACIÓN  
PEDIÁTRICA EXTRAHOSPITALARIA”**

**TESIS DOCTORAL**

**Presentada** por: Cristina Morales Carpi

**Dirigida** por el Dr. Francisco J. Morales Olivas

y la Dra. Empar Lurbe Ferrer

Valencia, 2007



Francisco J. Morales Olivas, Profesor Titular del Departamento de Farmacología de la Universitat de València y Empar Lurbe Ferrer, Profesora Asociada del Departamento de Pediatría de la Universitat de València y Jefa de Servicio de Pediatría del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia,

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo “**Estudio de utilización de medicamentos en población pediátrica extrahospitalaria**” presentado por la licenciada en Medicina y Cirugía Cristina Morales Carpi para optar al grado de Doctora, ha sido realizado bajo su dirección.

Valencia, Marzo 2007.



A mi padre,  
por todo





## **AGRADECIMIENTOS**

La elaboración de una tesis doctoral requiere la participación directa o indirecta de muchas personas. Ésta no es una excepción, por ello quiero expresar mi gratitud a todas ellas y en especial:

Al Dr. Francisco Morales Olivas, por tantas horas de trabajo, entrega y disponibilidad y, sobre todo, por su dirección flexible y su comprensión.

A la Dra. Empar Lurbe por las facilidades que me ha brindado para realizar la tesis y para formarme como pediatra.

Al Dr. Luis Estañ, por su lectura crítica y constructiva del trabajo y por haber hecho agradables tantos ratos en la Facultad desde su mítica práctica de formas farmacéuticas en tercero.

A la Dra. Elena Rubio por su colaboración inestimable con la base de datos y sus sugerencias sobre la redacción.

A mis compañeros del hospital por su colaboración durante las guardias que ha permitido que pudiese recoger los datos.

A Natalia Julve por sus consejos durante la residencia y por su amistad.

A mis padres por ser la inspiración de mi vida, tanto personal como profesional. Por su apoyo incondicional y por haberme permitido siempre hacer lo que he querido.

A César por estar siempre ahí, por ser comprensivo con mis horarios “marcianos” y por hacer mi vida más fácil y feliz.



## **ÍNDICE**

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LOS NIÑOS QUE INFLUYEN EN EL EFECTO DE LOS MEDICAMENTOS.....	3
1.1. FARMACOCINÉTICA.....	3
Absorción.....	4
Distribución.....	6
Metabolización.....	7
Excreción renal.....	9
1.2 FARMACODINAMIA, RESPUESTA DE LOS NIÑOS A LOS MEDICAMENTOS.....	10
1.3. PAUTAS POSOLÓGICAS EN PEDIATRÍA.....	12
2. LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE MEDICAMENTOS EN LOS NIÑOS.....	13
2.1 HUÉRFANOS TERAPÉUTICOS.....	13
2.2 BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA PARTICIPACIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS.....	15
2.3 DIFICULTADES PRÁCTICAS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN NIÑOS.....	17

2.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	22
El consentimiento.....	22
La evaluación del riesgo .....	23
El uso de placebo .....	25
La compensación económica .....	27
3. INCENTIVOS PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA PEDIÁTRICA .....	29
3.1. ESTADOS UNIDOS .....	29
3.2. UNIÓN EUROPEA .....	31
4. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS .....	33
4.1. CONCEPTO Y UTILIDAD .....	33
4.2. CLASIFICACION DE LOS EUM.....	36
4.3. UNIDADES DE MEDIDA EN LOS EUM .....	38
4.4. PLANIFICACIÓN Y DESARROLLO DE LOS EUM .....	42
4.5. EUM EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA .....	44
4.6. EUM SOBRE CONDICIONES DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN NIÑOS (USO OFF-LABEL) .....	49
II. OBJETIVOS .....	63
III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	67

DISEÑO .....	69
ÁMBITO DE REALIZACIÓN .....	69
PACIENTES.....	70
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	70
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	70
PERIODO DE ESTUDIO.....	71
SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.....	71
RECOGIDA DE DATOS.....	71
VARIABLES .....	72
PROCESADO DE LOS DATOS.....	72
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL .....	74
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	76
ASPECTOS ÉTICOS .....	76
IV. RESULTADOS.....	79
1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	81
2. MEDICAMENTOS.....	82
2.1. DESCRIPCIÓN Y CUANTIFICACIÓN.....	82
2.2. CLASIFICACIÓN.....	88
2.3. MOTIVOS DE PRESCRIPCIÓN.....	91

2.4. ORIGEN DE LA PRESCRIPCIÓN.....	93
2.5. INFORMACIÓN SOBRE USO PEDIÁTRICO EN V-I Y FICHAS TÉCNICAS .....	94
3. COMPARACIÓN ENTRE USO AUTORIZADO Y USO REAL .....	96
3.1 USO AL MARGEN DE LA FICHA TÉCNICA (OFF-LABEL) .....	96
3.2 CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS AL MARGEN DE LA FICHA TÉCNICA.....	100
3.3 ORIGEN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS AL MARGEN DE LA FICHA TÉCNICA.....	103
V. DISCUSIÓN .....	107
VI. CONCLUSIONES .....	125
VII. BIBLIOGRAFÍA .....	129
ANEXO .....	151

## **Listado de figuras**

**Figura 1.-** Cambios de la función gastrointestinal durante el desarrollo.

**Figura 2.-** Cambios en la composición corporal durante el desarrollo.

**Figura 3.-** Cambios de las enzimas metabolizadoras durante el desarrollo.

**Figura 4.-** Grupos terapéuticos según la edad en una cohorte británica.

**Figura 5.-** Número de medicamentos por niño en una cohorte británica.

**Figura 6.-** Porcentaje de pacientes que reciben o no medicamentos en función del control en Consultas Externas y de ingresos previos.

**Figura 7.-** Distribución de pacientes por el número de medicamentos que reciben.

**Figura 8.-** Porcentaje de pacientes que reciben o no medicamentos en función del trimestre natural en que fueron atendidos. Las cifras indican los valores absolutos.

**Figura 9.-** Número de veces que aparecen los principios activos más frecuentes.

**Figura 10.-** Subgrupos de la clasificación ATC para los que se han recogido 10 o más medicamentos.

**Figura 11.-** Grupos de la clasificación ATC según el trimestre de utilización.

**Figura 12.-** Motivos de prescripción y número de veces que aparecen.

**Figura 13.-** Pacientes tratados con antitéticos.

**Figura 14.-** Información sobre medicamentos en V-I y ficha técnica en la página web de la AEMyPS.

**Figura 15.-** Distribución de las prescripciones a medicamentos según las condiciones de uso.

**Figura 16.-** Distribución de pacientes y medicamentos según condiciones de uso.

**Figura 17.-** Distribución de pacientes según condiciones de uso y edad.

**Figura 18.-** Condiciones de uso de los medicamentos más utilizados.

**Figura 19.-** Condiciones de uso de los medicamentos clasificados según la ATC.

**Figura 20.-** Origen de la prescripción clasificada por las condiciones de uso.



## **Listado de tablas**

**Tabla I.-** Beneficios y riesgos potenciales de la participación de niños en ensayos clínicos.

**Tabla II.-** Dificultades prácticas para la realización de ensayos clínicos.

**Tabla III.-** Estudios publicados sobre condiciones de uso de medicamentos en pediatría extrahospitalaria.

**Tabla IV.-** Características de la muestra.

**Tabla V.-** Características de los pacientes según reciban o no medicamentos.

**Tabla VI.-** Características según el origen de la prescripción.

**Tabla VII.-** Uso de medicamentos al margen de la ficha técnica.

**Tabla VIII.-** Motivos de uso off-label según origen de la prescripción.

## **Listado de siglas y acrónimos**

AEMyPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ATC: Anatomical Therapeutic-Chemical Classification

CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

CYP: Citocromo P 450

DDD: Dosis diaria definida

DGFyPS: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

DHD: Dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día

DU90%: Drug utilization 90%

EMA: European Medicines Agency

EUM: Estudios de utilización de medicamentos

FDA: Food and Drug Administration

IRS: Infección de vías respiratorias superiores.

MHRA: Medicines and Health Care Products Regulatory Agency

NIH: National Institute of Health

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PDR: Physicians' Desk Reference

PREA: Pediatric Research Equity Act

SNS: Sistema Nacional de Salud

T: Trimestre.

V-I: Vademecum Internacional Medicom

VI: Valor intrínseco de un medicamento

## **I. INTRODUCCIÓN**

La utilización de medicamentos en niños tiene peculiaridades debido a que el niño no es un adulto en miniatura. Por un lado, existen enfermedades y un modo de enfermar típicamente infantil y por otro, en los distintos momentos del desarrollo, los seres humanos presentan diferencias fisiológicas que pueden influir en la farmacocinética y la farmacodinamia.

## **1. CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LOS NIÑOS QUE INFLUYEN EN EL EFECTO DE LOS MEDICAMENTOS**

### **1.1. FARMACOCINÉTICA**

El uso de fármacos en pacientes pediátricos se basa, con frecuencia, en datos procedentes de estudios realizados en adultos. La práctica de extrapolar las dosis de los adultos teniendo en cuenta el peso o la superficie corporal no tiene en cuenta que los cambios derivados del desarrollo afectan a los procesos farmacocinéticos e incluso a la sensibilidad de los órganos y sistemas, ya que se basa en la errónea creencia de que existe una relación lineal entre el peso y la superficie corporal desde la etapa de lactante hasta la edad adulta. Sin embargo, la superficie corporal del lactante respecto a su peso es proporcionalmente mayor que la del adulto y no evoluciona de forma lineal. Clásicamente las dosis pediátricas se ajustaban por medio de ecuaciones, como la de Fried, para menores de 2 años, o la de Clark o de Young para mayores.

Esta forma de dosificar ha dado lugar a verdaderas tragedias terapéuticas que ilustran la importancia de comprender la influencia de la ontogenia en la farmacocinética y la farmacodinamia y por tanto la necesidad de realizar estudios farmacológicos específicos en población pediátrica<sup>1</sup>.

La composición corporal y el funcionamiento de los distintos aparatos y sistemas se modifican con la edad. Ello da lugar a cambios en los procesos implicados en la farmacocinética. Estos aspectos son el objeto de estudio de lo que se ha llamado “farmacología del desarrollo”<sup>2</sup>. Comentaremos a continuación las peculiaridades de cada una de las fases del proceso farmacocinético en el niño.

### **Absorción**

Los cambios relacionados con el desarrollo, que tienen lugar en superficies de absorción como el tracto gastrointestinal, la piel o el árbol bronquial, influyen en la absorción y por tanto en la biodisponibilidad de los fármacos. Dado que la mayoría de fármacos se administran por vía oral, los cambios en el pH gástrico pueden ser importantes. Por ejemplo, en neonatos el pH es relativamente alto (mayor de 4) por lo que la absorción de ácidos débiles, como el fenobarbital, de amplio uso en unidades neonatales, puede ser menor y para alcanzar niveles

plasmáticos dentro de rango terapéutico se requieren dosis mayores del medicamento.

Existen otros factores que influyen en la absorción. La superficie del intestino es menor en las primeras etapas de la vida, sin embargo, la longitud es proporcionalmente mayor que la del adulto<sup>3</sup>, por lo que no parece plausible que la reducción de la superficie intestinal condicione una reducción en la absorción. No se ha establecido claramente si las diferencias en la actividad de las enzimas intestinales metabolizadoras o en transportadores como la p-glicoproteína pueden modificar la biodisponibilidad de los fármacos.

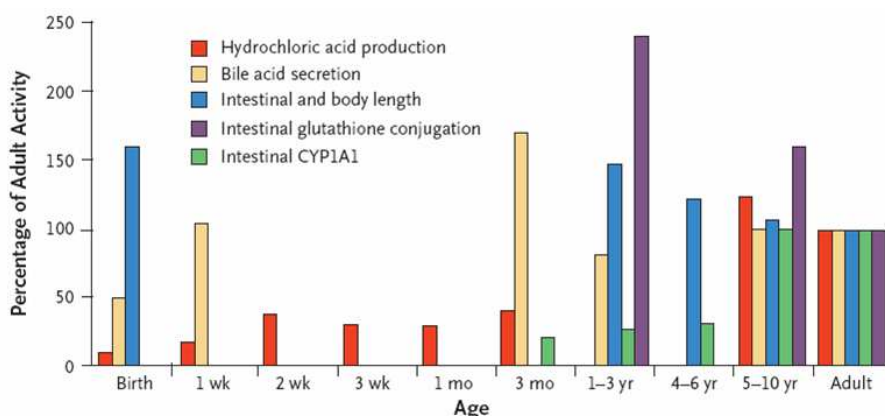


Figura 1.- Cambios de la función gastrointestinal durante el desarrollo<sup>2</sup>

La absorción de fármacos por otras vías también sufre modificaciones a lo largo del crecimiento. Por ejemplo la absorción percutánea está aumentada durante la infancia

debido, en parte, a la existencia de un estrato córneo más fino en el neonato pretérmino<sup>4</sup> y por una mayor perfusión e hidratación en la epidermis del niño en relación a la del adulto<sup>5</sup>.

La proporción entre la superficie y la masa corporal es mayor en lactantes y niños pequeños que en adultos. Por ello los medicamentos que se aplican por vía tópica (ej. corticoides o antisépticos) podrían alcanzar mayores niveles en plasma con el consiguiente riesgo de efectos tóxicos<sup>2</sup>.

### **Distribución**

La composición corporal cambia a lo largo del desarrollo por lo que también lo hacen los espacios fisiológicos en los que un fármaco se distribuye. El líquido extracelular y el agua corporal total son proporcionalmente mayores en los neonatos y lactantes que en los adultos, lo que supone un mayor volumen aparente de distribución que explica que los medicamentos que se dosifican en función del peso alcancen niveles plasmáticos inferiores a los deseados<sup>1</sup>.

Las proteínas plasmáticas están reducidas durante el periodo neonatal y de lactante, lo que provoca una disminución de la capacidad de transporte y que la fracción de fármaco libre, que es la farmacológicamente activa, esté aumentada. Aunque las diferencias en la fracción unida a proteínas sean porcentualmente pequeñas pueden suponer, en fármacos con

elevado porcentaje de unión, un incremento sustancial de la fracción libre. Por ejemplo, la prometacina se une un 70% en el neonato y un 83% en el adulto, por lo que la fracción libre es prácticamente el doble en el neonato.

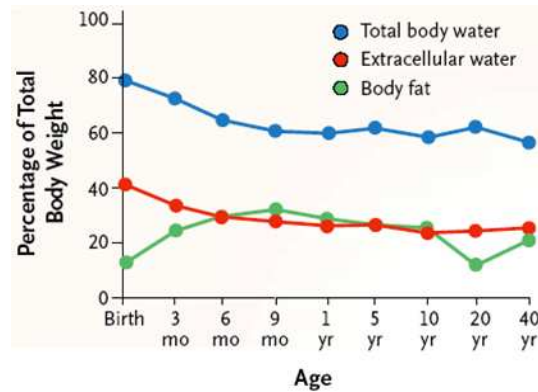


Figura 2.- Cambios en la composición corporal durante el desarrollo<sup>2</sup>

### Metabolización

La biotransformación de fármacos es variable a lo largo del desarrollo humano. La capacidad del hígado para metabolizar es menor al nacer y el desarrollo de los distintos patrones metabólicos puede estar influenciado por exposiciones a fármacos producidas antes o inmediatamente después del nacimiento. El retraso en la maduración de la actividad enzimática metabolizadora de fármacos podría explicar la toxicidad de algunos medicamentos en niños muy pequeños,



aunque en otros casos la capacidad metabolizadora es mayor que la del adulto.

La expresión de enzimas responsables de reacciones de fase I, como las del citocromo P-450 (CYP 450), cambian mucho durante el desarrollo. Algunas, como el CYP 3A7, sólo se expresan en las primeras semanas de vida, y su pérdida de actividad coincide con el incremento de la del CYP 3A4, que es el más importante en la oxidación metabólica de fármacos en humanos<sup>6</sup>. En niños menores de 10 años el aclaramiento hepático de algunas sustancias es mayor que en adultos (por ejemplo la carbamazepina o la teofilina), por lo que para alcanzar niveles terapéuticos se necesitarían dosis relativamente mayores que las calculadas por extrapolación de las de adultos en función del peso. Un buen ejemplo de la variabilidad de la biotransformación en función de la edad lo proporciona la cafeína, sustancia ampliamente utilizada en unidades de neonatología. Ésta se metaboliza por el CYP 1A2 el cual no se expresa en el hígado fetal, alcanzando su máxima actividad a los 4-5 meses de vida. Además, en neonatos con lactancia materna la vida media de la cafeína es más larga que en los que reciben lactancia artificial, lo que se atribuye a la inducción enzimática producida por la leche de fórmula<sup>1</sup>.

A diferencia de lo que ocurre con las reacciones de fase I, la ontogenia de las enzimas de fase II está menos estudiada<sup>7</sup>. No obstante, se sabe que las reacciones de glucuronoconjugación

se desarrollan lentamente, si bien, ello tiene poca repercusión en el aclaramiento hepático dado que existe una mayor actividad de la sulfatación. El metabolismo del paracetamol es un buen ejemplo de ello<sup>8</sup>.

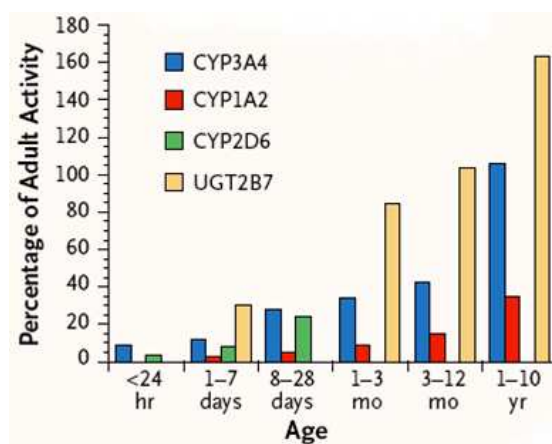


Figura 3.- Cambios de las enzimas metabolizadoras durante el desarrollo<sup>2</sup>

### Excreción renal

La maduración de la función renal es un proceso que se inicia durante la organogénesis fetal y es completa alrededor del primer año de vida. La tasa de filtrado glomerular aumenta rápidamente durante las dos primeras semanas y después de forma gradual hasta alcanzar los valores del adulto entre los 8 y los 12 meses de vida. La secreción tubular también es inmadura al nacimiento y alcanza la capacidad del adulto a lo

largo de los primeros 12 meses<sup>1</sup>. Por todo ello para los medicamentos de eliminación fundamentalmente renal habría que ajustar las pautas de modo individualizado para cada edad. En niños mayores de un año el aclaramiento renal puede ser mayor que el del adulto porque también lo es, proporcionalmente, el tamaño del riñón. Ello explica que las dosis de los antibióticos aminoglicosídicos sean mayores en los niños<sup>10</sup>.

## **1.2 FARMACODINAMIA, RESPUESTA DE LOS NIÑOS A LOS MEDICAMENTOS**

Se acepta que los efectos de los fármacos en los niños son diferentes de los que producen en los adultos, pero realmente esta percepción proviene del hecho de que los medicamentos no se han estudiado adecuadamente en población pediátrica de distintas edades y con diferentes enfermedades. Existe muy poca información sobre el efecto del desarrollo humano en las interacciones entre fármacos y receptores y sus consecuencias. Algunos datos sugieren que a distintas edades hay diferencias en la interacción entre un fármaco y su receptor específico (ej. ciclosporina y warfarina) o en la relación entre el nivel plasmático y el efecto farmacológico de determinadas sustancias (ej. sedación asociada con midazolam)<sup>2</sup>. Las diferencias en el efecto de los medicamentos entre niños y

adultos podrían justificarse fundamentalmente por las diferencias farmacocinéticas en las distintas etapas de la vida, ya que los procesos celulares y los receptores implicados en la farmacodinamia, son similares en humanos y en otros mamíferos independientemente de la edad<sup>11</sup>.

Un obstáculo para valorar la respuesta de los niños a los medicamentos es que, en muchas ocasiones, es difícil medir efectos pequeños que pueden ser significativos. En esta etapa de la vida no se pueden medir efectos subjetivos, e incluso algunos efectos objetivos son difíciles de valorar, a veces porque se desconoce el umbral de la normalidad.

Aunque es necesario realizar ensayos clínicos en niños, no todos los realizados en adultos deberían repetirse en niños. Algunos datos se podrían extrapolar de los resultados de ensayos clínicos en adultos<sup>12</sup>, pero esto sólo sería posible cuando la enfermedad fuera exactamente la misma. Para ello no bastaría con una denominación común sino que sería necesario que el cuadro tuviese la misma fisiopatología. Por ejemplo, el asma no tiene las mismas características en la infancia y en la edad adulta por lo que los resultados de ensayos en adultos asmáticos no son aplicables a la población pediátrica.

### 1.3. PAUTAS POSOLÓGICAS EN PEDIATRÍA

Una de las cuestiones más importantes en el desarrollo de medicamentos para niños es establecer las pautas posológicas adecuadas para cada edad y ello sólo puede hacerse si se dispone de información sobre la farmacocinética de cada sustancia. Como se ha comentado en los apartados anteriores los cálculos simplificados a partir de las dosis de adultos no son útiles para todas las edades. Debido a que los cambios a lo largo del desarrollo no se producen de manera lineal, los métodos alométricos que dan dosis crecientes en función del peso o de la superficie corporal, a menudo fallan y no proporcionan la dosis óptima, especialmente en neonatos y lactantes<sup>13</sup>. Para conseguir aproximaciones más precisas existen modelos que combinan las características farmacocinéticas y farmacodinámicas<sup>14</sup>. El modelo ideal sería aquel que relacionase la información sobre el fármaco con la información sobre la ontogenia de los procesos farmacocinéticos. En cualquier caso, para obtener los datos necesarios para aplicar el modelo resulta imprescindible la realización de ensayos clínicos rigurosos y correctamente diseñados que incluyan pacientes pediátricos de diferentes edades.

## **2. LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE MEDICAMENTOS EN LOS NIÑOS**

Para que las autoridades sanitarias autoricen la comercialización de un medicamento, sus fabricantes deben presentar los resultados de la investigación llevada a cabo con el nuevo compuesto. La realización de ensayos clínicos, que demuestren la eficacia y la seguridad del fármaco, constituye un elemento fundamental en este proceso de autorización. A partir de los resultados de los ensayos es posible establecer las indicaciones del medicamento y redactar la ficha técnica y el prospecto que informan, respectivamente, a profesionales sanitarios y a pacientes de sus propiedades y condiciones de uso<sup>15</sup>.

### **2.1 HUÉRFANOS TERAPÉUTICOS**

Lo más frecuente es que en los ensayos previos a la autorización de un nuevo medicamento no participen niños, por lo que no se dispone de información sobre su uso en pediatría<sup>16</sup>. Diversos estudios han puesto de manifiesto que un elevado porcentaje de los medicamentos que se utilizan en niños, tanto en Europa como en Estados Unidos, no están autorizados para su uso en este grupo de edad<sup>17-20</sup>. La mayor parte de estos estudios se ha realizado en niños

hospitalizados, pero existen algunos que muestran que la situación es similar en medio extrahospitalario<sup>21-25</sup>.

La falta de información deja a los pacientes pediátricos en situación de inferioridad respecto a los adultos en cuanto a la utilización correcta de los medicamentos y puede generar fracaso terapéutico o incluso situaciones de riesgo<sup>26</sup>. Ante la ausencia de información los pediatras deben extrapolar datos procedentes de estudios en adultos. En 1968 HC Shirkey<sup>27</sup> calificó a los niños como “huérfanos terapéuticos” por la falta de información para el uso de medicamentos en este grupo de edad. En 1999 un número monográfico de la revista *Pediatrics*<sup>28</sup> sobre tratamiento farmacológico reeditaba el artículo de Shirkey para llamar la atención sobre lo poco que había cambiado la situación a lo largo de más de 30 años. Wong<sup>29</sup> refleja bien la situación del uso de medicamentos en niños cuando llama la atención sobre la paradoja que supone que la sociedad exija controles rigurosos en la fabricación de juguetes, a la vez que permite que los niños sean tratados con medicamentos no estudiados previamente en ellos. La escasez de información sobre uso de medicamentos en pediatría se ha intentado explicar con diferentes argumentos. Por ejemplo, se ha invocado el poco interés que para la industria farmacéutica pueden tener algunos medicamentos de uso pediátrico, debido a que la población potencialmente usuaria sería pequeña; también se ha relacionado con la falta de conocimiento preciso

sobre los efectos de la edad y el desarrollo en la farmacocinética y la farmacodinamia de los distintos fármacos, pero probablemente la razón principal sea la dificultad para realizar ensayos clínicos en población pediátrica, como se comentará en apartados posteriores.

## **2.2 BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA PARTICIPACIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS**

Participar en ensayos clínicos aleatorizados puede reportar beneficios a los pacientes, no sólo por los efectos del medicamento investigado sino por recibir una mejor asistencia. Algunos estudios muestran que los pacientes, adultos y niños, que participan en ensayos (incluso los asignados al grupo placebo) tienen una menor mortalidad y menos complicaciones que los pacientes tratados fuera de los ensayos clínicos y ello no se puede justificar por diferencias en las condiciones basales de la enfermedad o por otros factores pronósticos ni por sesgos de selección<sup>30,31</sup>.

La participación en ensayos clínicos tiene inconvenientes y riesgos potenciales. El riesgo principal es sufrir reacciones adversas relacionadas con la medicación en estudio. En niños existen otros riesgos que habitualmente no se tienen en cuenta en los estudios en adultos, como son el dolor, el miedo, la necesidad de estar separados de los padres, los efectos



potenciales de los fármacos sobre el crecimiento y el hecho de que pueden ser necesarios volúmenes de muestras biológicas demasiado grandes para el tamaño del niño<sup>30</sup>. Se considera aceptable la extracción de muestras sanguíneas que supongan entre el 1 y el 5% de la volemia.

<b>Tabla I.- Beneficios y riesgos potenciales de la participación de niños en ensayos clínicos</b>	
<b>Beneficios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acceso a nuevos tratamientos</li> <li>- Mejor cuidado médico</li> <li>- Visitas más frecuentes</li> <li>- Mejores resultados de salud</li> <li>- Menos complicaciones</li> </ul>
<b>Riesgos e inconvenientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acontecimientos adversos relacionados o no con el fármaco</li> <li>- Dolor</li> <li>- Miedo</li> <li>- Separación de los padres</li> <li>- Volumen de muestras biológicas</li> </ul>

Los padres, e incluso los médicos, tienen en muchas ocasiones una concepción equivocada de la investigación clínica y prefieren tratar a los niños con medicamentos no estudiados, ignorando que esto puede suponer más riesgo para el niño que participar en un ensayo clínico controlado, ya que se desconocen las dosis óptimas y se les expone a reacciones adversas desconocidas o al fracaso terapéutico<sup>32</sup>. Si bien, hay que admitir que en la mayor parte de las ocasiones, padres y

profesionales sanitarios desconocen la falta de investigación clínica pediátrica previa a la comercialización de ciertos medicamentos.

El riesgo que puede considerarse aceptable depende de la naturaleza terapéutica o no terapéutica de la investigación. Los padres están dispuestos a aceptar un mayor riesgo cuando el estudio puede mejorar o modificar la enfermedad de sus hijos que cuando éste tiene como objetivo la prevención de enfermedades o el estudio de la farmacocinética de un medicamento<sup>33</sup>.

### **2.3 DIFICULTADES PRÁCTICAS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN NIÑOS**

Con frecuencia se piensa que los aspectos éticos son el mayor obstáculo para la realización de ensayos clínicos en niños, pero también existen otras limitaciones prácticas como el reclutamiento, la falta de formulaciones galénicas adecuadas o los aspectos económicos<sup>16,34</sup>.

El reclutamiento de un número adecuado de pacientes puede resultar difícil debido a la baja prevalencia de algunas enfermedades en la edad pediátrica. Además, los rápidos cambios que se producen debido al crecimiento y al desarrollo son un obstáculo importante para la realización de estudios a largo plazo y para la interpretación de los resultados obtenidos,

ya que es difícil establecer qué parte del efecto de los fármacos se debe a los cambios derivados del desarrollo.

Los ensayos que incluyen un número reducido de pacientes habitualmente no tienen suficiente potencia para detectar efectos pequeños o moderados del tratamiento, que pueden tener relevancia clínica<sup>34</sup>. Además no están bien establecidos los métodos para diseñar y realizar ensayos clínicos con un número pequeño de participantes.

En un estudio que revisaba los ensayos publicados en Archives of Disease of Childhood de 1982 a 1996, el 48% de los ensayos reclutaba menos de 40 niños y el 81.5% menos de 100<sup>35</sup>. En otro estudio reciente que analizaba los ensayos clínicos en niños publicados de 1996 a 2002, sólo el 38% de 736 ensayos incluía más de 100 pacientes<sup>36</sup>. Una solución a este problema podría ser la realización de grandes ensayos multicéntricos. Este tipo de diseño podría, además, evitar los problemas debidos al desarrollo y al crecimiento. En los estudios antes mencionados sólo el 18% y el 24% de los ensayos eran multicéntricos y sólo uno multinacional. En ocasiones los niños se incluyeron como subgrupo de estudios realizados en adultos cuyos resultados pueden ayudar a explicar la influencia de la edad en los efectos de los medicamentos estudiados, pero no dan información sobre otros aspectos relevantes, por lo que las conclusiones raramente se podrían generalizar a la población pediátrica<sup>30</sup>.

Disponer de formas farmacéuticas adecuadas es esencial para un adecuado tratamiento farmacológico. En niños se necesitan formas distintas de las empleadas para adultos. Existe poca información sobre la aceptación por parte de los niños de diferentes formas, volúmenes y sabores o incluso sobre la seguridad de la formulación de excipientes en función de la edad o del estadio de desarrollo del paciente pediátrico. La mayoría de los medicamentos se comercializan como formas orales sólidas y la edad a la que un niño es capaz de tragarlas es muy variable<sup>37</sup>. El hecho de que muchos medicamentos no estén disponibles en la forma farmacéutica adecuada hace que las farmacias hospitalarias o de la comunidad tengan que adaptar las formas existentes para facilitar la administración a niños, preparando soluciones extemporáneas que no siempre siguen las buenas prácticas de fabricación<sup>38</sup>.

Un estudio realizado en Holanda<sup>39</sup> con datos de dispensación farmacéutica mostró que el 50% de las formulaciones usadas en niños eran para vía oral, pero en un elevado porcentaje de los casos no estaban disponibles en preparación líquida adecuada y se tenían que preparar formulaciones extemporáneas con el consiguiente riesgo de sobredosificación o de falta de eficacia. La industria farmacéutica debe asegurar la existencia de formulaciones adecuadas para niños. Este aspecto también debería contemplarse en el diseño de los ensayos clínicos pediátricos.

El alto coste de la investigación clínica es una barrera importante para que la industria farmacéutica promueva ensayos en niños, ya que en muchas ocasiones son pocos los que padecen la enfermedad en estudio y suponen una pequeña cuota de mercado para la mayor parte de los medicamentos. Aunque el cáncer pediátrico pueda parecer una excepción porque en EEUU hasta el 70% de los pacientes oncológicos participan en ensayos clínicos, éstos están patrocinados por el National Cancer Institute<sup>16</sup>.

En los ensayos clínicos se necesita un agente con el que comparar el fármaco en estudio para valorar su eficacia o seguridad. Podría tratarse de placebo, de otro medicamento o incluso del no tratamiento, aunque las autoridades reguladoras indican que siempre que sea éticamente posible se debe utilizar el placebo<sup>40</sup>. Cuando existe un medicamento con eficacia demostrada, el uso de placebo no es ético y se deben utilizar fármacos activos. La Declaración de Helsinki establece que al grupo control se le debe administrar el mejor tratamiento estándar y al grupo experimental otro tan bueno o mejor que él, pero en niños muchas veces no está claro cuál es el mejor tratamiento estándar debido a la falta de ensayos previos. Esto dificulta claramente el diseño de estudios comparativos<sup>41</sup>.

En ocasiones tampoco es fácil definir el objetivo del ensayo, a diferencia de lo que ocurre en adultos, para muchas enfermedades no existen criterios diagnósticos o evolutivos

ampliamente aceptados y es necesario definirlos. Debido a los cambios derivados del desarrollo, a veces, no pueden evaluarse objetivos a largo plazo, por lo que hay que recurrir a objetivos intermedios (surrogate endpoints) que no serían aceptables en un estudio en adultos<sup>12</sup>.

<b>Tabla II.- Dificultades prácticas para la realización de ensayos clínicos</b>	
Reclutamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baja prevalencia de algunas enfermedades</li> <li>- Cambios por el desarrollo</li> <li>- Influencia de la edad en el efecto de los fármacos</li> <li>- Poco poder estadístico</li> </ul>
Formas farmacéuticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de preparaciones líquidas</li> <li>- Dificultades para tragar</li> <li>- Preparaciones extemporáneas</li> </ul>
Aspectos económicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pequeña cuota de mercado</li> </ul>
Tratamiento grupo control	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ética del uso de placebo</li> <li>- Falta de tratamiento estándar</li> </ul>
Objetivos y variables de medida	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de criterios establecidos</li> <li>- Utilización de objetivos intermedios</li> </ul>

Es difícil establecer en qué momento del desarrollo de un fármaco se debería realizar un ensayo pediátrico. Hay factores que son decisivos como el fármaco en estudio, el tipo de enfermedad a tratar y la eficacia y seguridad de tratamientos alternativos. Los estudios deberían realizarse en fases iniciales

del desarrollo para tratar enfermedades graves que ponen en riesgo la vida de los pacientes y en fases posteriores para otras enfermedades. Algunos pediatras creen que incluir a adultos antes que a niños, en muchos casos retrasa o priva a los niños de tratamientos potencialmente útiles<sup>42</sup>.

## **2.4 ASPECTOS ÉTICOS**

Los aspectos éticos son una parte fundamental de la investigación clínica. Los niños son considerados un grupo vulnerable y por ello requieren una especial protección cuando son sujetos de investigación. Esto incluye aspectos éticos específicos como la necesidad de obtener el consentimiento informado (por parte de padres o tutores legales, y en el caso de niños mayores y adolescentes de ambos, padres y el propio niño), la cuantificación del riesgo, sobre todo en estudios con niños sanos, el uso de placebo y la forma de compensar, en su caso, a los niños.

### **El consentimiento**

La Declaración de Helsinki permite que el consentimiento sea dado por el representante legal del niño, pero también estipula que el niño debe otorgarlo cuando sea lo suficientemente

mayor como para entender la información más importante. En España es obligatorio en mayores de 12 años.

Los padres o tutores pueden sentirse incómodos ante la responsabilidad de tomar una decisión que puede suponer riesgos. Sin embargo, cuando los niños tienen enfermedades graves los padres pueden ver en el ensayo una esperanza que les impida valorar adecuadamente los riesgos. En general los padres aceptan mejor su propia participación que la de sus hijos en un ensayo clínico<sup>33</sup>. En cualquier caso, el consentimiento es más fácil de obtener cuando se establece una buena relación de confianza entre el médico y los padres<sup>43</sup>.

Según la legislación española<sup>44</sup>, el consentimiento debe ser firmado por el padre o la madre y se considera válido si el otro no se opone expresamente. Además, el promotor de un ensayo clínico en el que participen niños debe comunicar al Ministerio Fiscal su realización antes de su inicio, especificando el título del ensayo y remitiendo, si el fiscal lo solicita, los formularios de consentimiento informado que se vayan a utilizar. En ensayos multicéntricos la comunicación se debe hacer a la Audiencia Provincial de todas las provincias donde se vaya a realizar.

### **La evaluación del riesgo**

El riesgo ligado a cualquier actividad humana se valora comparándolo con el de las actividades de la vida diaria y se



clasifica como “no incremento de riesgo”, “riesgo mínimo” o “riesgo mayor que mínimo”<sup>45</sup>. El riesgo de participar en un estudio farmacocinético se relaciona con las potenciales reacciones adversas y las incomodidades y el dolor producidos por la obtención de muestras de sangre. En adultos este riesgo se considera mínimo, pero el trauma que esto puede suponer para un niño hace que el riesgo deba considerarse mayor. Incluso niños mayores que parecen entender bien los inconvenientes, comentan después del ensayo que el miedo y la incomodidad fueron mayores de lo esperado<sup>46</sup>.

La regulación sobre los aspectos éticos del ensayo clínico puede ser difícil, en parte por la ambigüedad de los términos utilizados para la clasificación del riesgo. Por ello los comités éticos deben valorar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo. El problema es que la mayor parte de los comités tienen poca experiencia pediátrica. En un estudio<sup>47</sup> para valorar cómo aplicaban los comités las normas para investigación pediátrica en EEUU, se llegó a la conclusión de que la interpretación del riesgo era muy variable y a veces incongruente con la propia norma. Por ejemplo una punción lumbar era clasificada en distintas categorías de riesgo por diferentes comités. La legislación española exige que cuando un comité ético evalúe un ensayo que incluya menores sea asesorado por un profesional con experiencia en el tratamiento de la población específica incluida en el ensayo.

Uno de los conceptos sobre aspectos éticos más debatidos es si los niños deben participar como voluntarios en investigación no terapéutica y especialmente en estudios farmacocinéticos. Podría argumentarse que este tipo de estudios se podría realizar en adultos y luego extrapolar los datos, pero como se ha comentado es muy importante estudiar la influencia del desarrollo en la cinética. Las autoridades sanitarias exigen estos estudios y existen normativas sobre cómo realizarlos, pero los padres, y a veces los médicos, continúan creyendo que son innecesarios en muchos casos. En general se debería incluir en los estudios a niños que se pudiesen beneficiar de la participación. Lo difícil es definir beneficio. Si se considera el beneficio potencial, cualquier niño sano podría beneficiarse en el futuro si padeciese la enfermedad en estudio. Desde este punto de vista Koren<sup>45</sup> matiza que ello sólo es cierto cuando hablamos de cuadros clínicos de alta prevalencia en la infancia.

### **El uso de placebo**

El uso de placebo constituye uno de los temas menos tratados con respecto a la investigación clínica pediátrica. En 1995 la American Academy of Pediatrics<sup>48</sup> autorizó el uso de placebo en ciertas circunstancias basándose en la existencia o no de un tratamiento bien establecido para la enfermedad en estudio. El hecho de que éste no exista para la mayor parte de las

enfermedades crónicas infantiles hace obligatorio el uso de placebo al investigar posibles tratamientos para las mismas. Uno de los grupos terapéuticos para los que se están realizando ensayos en los últimos años es el de los antihipertensivos<sup>49</sup>. Flynn<sup>50</sup> ha revisado la ética del uso de placebo en estos ensayos y sus conclusiones pueden generalizarse a otros grupos terapéuticos de uso crónico. La hipertensión, como otros procesos crónicos que afectan a niños y adultos, tiene un tratamiento bien establecido en adultos pero hay poca información sobre las consecuencias de no tratar y de cuál es el mejor tratamiento para los niños. De acuerdo con la Declaración de Helsinki no se debe usar placebo cuando existe un tratamiento efectivo, por ello no es ético realizar ensayos con placebo para estudiar antihipertensivos en adultos. Pero en niños la cuestión es demostrar precisamente esa eficacia, por lo que se debe usar placebo al menos durante un periodo corto, generalmente de 12 semanas.

De acuerdo con la propuesta de Flynn<sup>50</sup> el uso de placebo como control en ensayos clínicos que incluyen niños con enfermedades crónicas, puede considerarse ético: si no hay un tratamiento bien establecido para la enfermedad en estudio; si no es la práctica habitual iniciar el tratamiento inmediatamente después del diagnóstico; si el niño incluido en el ensayo presenta una gravedad leve o moderada y sin complicaciones y por último si el placebo se usa durante el periodo más corto

posible y la evolución de la enfermedad es vigilada estrechamente.

### **La compensación económica**

Los participantes en ensayos clínicos, sobre todo cuando no se espera que obtengan beneficios terapéuticos, como en los de fase I o en los estudios farmacocinéticos, suelen recibir una compensación económica por las molestias ocasionadas o los días de trabajo perdidos. En algunos casos los niños que participan en ensayos también pueden recibir este tipo de contrapartida<sup>51</sup>. El pago podría distorsionar la toma de decisiones por parte de los padres<sup>52</sup>. Parece claro que es necesario compensar los costes ocasionados a los padres por la participación del niño en el ensayo, pero el pago no está justificado si no existen costes adicionales a la propia asistencia sanitaria. En cuanto a la compensación al niño, ésta podría ser un juguete, como por ejemplo, un peluche, pero éste siempre se le debería dar por sorpresa y no mencionándolo antes del consentimiento o aceptación. Dado lo delicado de la cuestión cualquier compensación debería ser aprobada previamente por un comité ético<sup>53</sup>.

En la evaluación ética de la participación de niños en investigación clínica es necesario considerar que la única alternativa es la aceptación del estatus de huérfanos

terapéuticos y continuar exponiendo a los niños al uso de medicamentos no investigados previamente con los riesgos que ello conlleva.

Un ejemplo puede ilustrar las dificultades para establecer qué actitudes resultan éticas en la investigación clínica pediátrica. Se diseñó un ensayo<sup>54</sup> para valorar la eficacia de los glucocorticoides en la prevención de la displasia broncopulmonar. Se partía del hecho bien establecido de que la hidrocortisona reduce la mortalidad de adultos con shock séptico e insuficiencia suprarrenal. Los niños que desarrollan displasia broncopulmonar tienen también insuficiencia adrenal, por lo que se planteó comparar la hidrocortisona con placebo en neonatos pretérmino con esta alteración. El comité de seguridad del estudio recomendó que se suspendiese el reclutamiento por la aparición de casos de perforación gastrointestinal en el grupo tratado, a pesar de que la incidencia era similar a la de otros estudios con corticoides. El ensayo podría haber proporcionado información sobre el tratamiento de un cuadro clínico sin terapéutica establecida. El cierre precoz basándose en razones de seguridad ha evitado problemas a los neonatos participantes, pero no va a evitar que muchos neonatos con displasia broncopulmonar sigan siendo tratados con corticoides a pesar de que no se ha establecido su eficacia. En un comentario sobre esta situación RS Roberts<sup>55</sup> afirmó “los escépticos deberían plantearse también la ética de

iniciar un estudio si no están preparados para permitir que éste continúe hasta el momento en que pueda aportar una contribución al conocimiento científico”.

### **3. INCENTIVOS PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA PEDIÁTRICA**

Como se ha comentado, la industria farmacéutica puede estar poco interesada en la investigación clínica pediátrica. Dado que los niños tienen el mismo derecho que los adultos a disponer de información que permita un uso correcto de los medicamentos las autoridades sanitarias deberían incentivarla. A lo largo de la última década en Europa y en Estados Unidos se han producido modificaciones legislativas con este fin.

#### **3.1. ESTADOS UNIDOS**

En 1979 la FDA requirió a los laboratorios farmacéuticos la inclusión de información sobre uso pediátrico de los medicamentos con potencial utilización en niños. En 1994 hizo obligatorio obtener una autorización específica para uso pediátrico. De hecho entre 1991 y 1996 los fabricantes se comprometieron a realizar 71 estudios con medicamentos ya comercializados de los que sólo concluyeron 11<sup>16</sup>.

Ante esta situación, el Congreso de los Estados Unidos aprobó en 1997 el acta de modernización de la FDA (Food and Drug Administration Modernization Act, FDAMA) que modificaba algunos aspectos fundamentales de esta agencia estatal. Uno de ellos es el llamado “proceso de exclusividad pediátrica”, mediante el cual se intentaba estimular el estudio de los medicamentos utilizados en pediatría concediendo 6 meses de prolongación de la patente de aquellos con los que se realizasen ensayos clínicos que incluyesen niños. Como complemento de la FDAMA, en 1998 se promulgó una norma (“Pediatric Final Rule”) que obligaba a estudiar en niños todos los medicamentos nuevos con potencial uso pediátrico.

En 2002 otro acuerdo (“The Best Pharmaceutical for Children Act”) renovó los incentivos para la investigación en niños y autorizó a los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) a financiar investigación con medicamentos ya comercializados<sup>56</sup>. Un tribunal de Columbia consideró que la FDA se había excedido en sus competencias y anuló la Pediatric Final Rule<sup>57</sup>, pero en 2003 el Congreso de los Estados Unidos aprobó la Pediatric Research Equity Act (PREA) que autorizaba a la FDA a exigir estos estudios para ciertos medicamentos. Estas decisiones han sido aplaudidas por algunos, pero también han recibido críticas ya que la prolongación de la patente, sobre todo en el caso de medicamentos de amplio uso en adultos, tiene un elevado coste económico al retrasar la aparición de

medicamentos genéricos. Es importante señalar que la prolongación de la patente se produce cuando se realiza el ensayo en niños, con independencia de los resultados obtenidos<sup>58</sup>.

Desde la modificación de la legislación, en EEUU se han producido más de 100 modificaciones de las fichas técnicas de otros tantos medicamentos que ahora incluyen información para uso pediátrico procedente de ensayos clínicos, pero si bien los nuevos fármacos pueden verse beneficiados por estos cambios, es difícil que afecten a los medicamentos que fueron introducidos en terapéutica hace muchos años y no están protegidos por una patente<sup>16,41,59</sup>, a menos que la investigación sea financiada con fondos públicos.

### **3.2. UNIÓN EUROPEA**

En Europa existe una legislación similar. En el año 2000 la Agencia Europea del Medicamento puso en marcha la llamada “Iniciativa Pediátrica” con contenido semejante al de la Pediatric Final Rule americana y que ha dado lugar a la redacción de una normativa aprobada en septiembre de 2005 por el Parlamento Europeo<sup>60,61</sup>. La norma fue publicada en el Diario Oficial de la Unión Europea el 27 de diciembre de 2006<sup>62</sup> y entró en vigor un mes después. Para su desarrollo es necesaria la creación de un comité cuyo nombramiento se



debe producir antes de julio de 2007. Los diversos aspectos de la norma se deben ir desarrollando hasta enero de 2009. Aún es pronto para valorar la influencia que esta modificación legislativa pueda tener en la investigación clínica pediátrica en Europa.

Mientras se discutía la redacción de la normativa europea, en 2002 se creó un Registro Europeo de ensayos clínicos pediátricos que funciona desde julio de 2004 y en el que participan España, Francia, Italia y el Reino Unido<sup>59,63</sup>. Este registro es único por estar orientado a un grupo de población en exclusiva.

En el año 2000 se publicó una guía para ayudar al diseño y realización de estudios de investigación clínica en niños por parte de la comisión internacional de armonización (ICH 11)<sup>53</sup>. Esta comisión con representantes de Estados Unidos, de Japón y de la Unión Europea genera documentos de consenso que aunque carecen de fuerza legal, suelen ser tenidos en cuenta por las autoridades sanitarias para tomar decisiones sobre la autorización de medicamentos. La guía contempla tanto aspectos metodológicos como éticos.

En el Reino Unido la “Medicines and Health Care Products Regulatory Agency (MHRA)” ha creado un grupo de trabajo como subcomité del “Committee on Safety of Medicines” para establecer las autorizaciones y la información de

medicamentos de uso pediátrico. En 2003 se publicó un informe sobre investigación pediátrica en niños<sup>64</sup> y desde 2005 se publica un formulario nacional específico para niños (BNF for Children)<sup>65</sup>.

Una revisión sobre los medicamentos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>66</sup> en el periodo 1995-2005 pone de manifiesto que la situación en Europa no ha mejorado respecto a años anteriores en cuanto al porcentaje de medicamentos con información pediátrica, aproximadamente un tercio de los aprobados, no obstante los autores refieren un incremento de los ensayos clínicos con niños en los últimos años.

#### **4. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS**

##### **4.1. CONCEPTO Y UTILIDAD**

Con frecuencia se dice que se consumen demasiados medicamentos pero para hablar de consumo de medicamentos se necesita una valoración de su uso real. Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son la herramienta más eficaz. Según la OMS<sup>67</sup> son: “Los que tratan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con especial énfasis en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes”.

Se trata de estudios de tipo observacional que proporcionan información sobre el uso de los medicamentos en un momento y una localización concretos.

Las amplias diferencias que se observan en el uso de medicamentos entre países semejantes ponen de relieve la influencia de factores culturales, médicos, económicos e incluso políticos<sup>68</sup>. Un uso inapropiado debería preocupar no sólo a las autoridades y a los profesionales sanitarios, sino también a los ciudadanos.

Analizar los hábitos de prescripción permite valorar si se hace un uso racional de los medicamentos y por tanto la calidad de la prescripción. Un uso racional de medicamentos supone el empleo de aquellos que son eficaces y seguros, en indicaciones correctas y con dosificación y forma farmacéutica adecuadas, además los medicamentos deberían estar fácilmente disponibles a un coste razonable. En los países industrializados la disponibilidad está asegurada y el coste en muchos casos, por ejemplo en España, es sufragado en su mayor parte con cargo a los presupuestos públicos, lo que hace que debamos centrar el enfoque en la forma de utilización, especialmente en la indicación y la dosificación. Una condición indispensable para valorar si el medicamento se utiliza de forma racional es tener información suficiente sobre el mismo<sup>69,70</sup>.

Los EUM pueden identificar diferentes tipos de problemas relacionados con el uso de medicamentos<sup>71</sup>.

- 1) Utilización de medicamentos inadecuados bien por su calidad intrínseca o por la información disponible sobre la eficacia y la relación beneficio/riesgo de los mismos para una enfermedad o indicación determinada.
- 2) Utilización insuficiente del tratamiento farmacológico en una enfermedad o indicación concreta (infrautilización).
- 3) Utilización excesiva del tratamiento farmacológico en una enfermedad o indicación concreta (sobreutilización).
- 4) Utilización excesiva o insuficiente de ciertos medicamentos en comparación con otras alternativas farmacológicas.
- 5) Utilización inadecuada de los medicamentos respecto de la pauta terapéutica correcta (dosis o vías de administración inadecuadas, mal cumplimiento) o de la indicación para la que están autorizados (uso "off-label").

En los EUM se investiga la forma de uso de los medicamentos y se compara con un "patrón de referencia" considerado óptimo. Éste puede ser el que se deduce de los resultados de ensayos clínicos u otros estudios publicados, pero también puede basarse en las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC), de las conferencias de consenso o de

las condiciones de uso aprobadas por las autoridades sanitarias.

#### **4.2. CLASIFICACION DE LOS EUM**

No existe una clasificación unánimemente aceptada. Diferentes autores<sup>71-74</sup> han propuesto clasificaciones que atienden a dos características, el tipo de información que se obtiene y el elemento fundamental que describen.

Desde el punto de vista de la información obtenida pueden ser:

- 1) Cuantitativos, cuando su objetivo es obtener información como la cantidad de medicamento vendido, prescrito, dispensado o consumido.
- 2) Cualitativos, cuando valoran la calidad terapéutica del medicamento.

En función del elemento principal que pretenden describir se pueden distinguir:

- 1) Estudios de oferta: describen los medicamentos disponibles en un país, zona geográfica, centro sanitario, etc...
- 2) Estudios de consumo: describen qué medicamentos se utilizan y en qué cantidades.
- 3) Estudios de prescripción-indicación: analizan las indicaciones para las que se utiliza un medicamento.

- 4) Estudios de indicación-prescripción: analizan los medicamentos utilizados en una determinada indicación o enfermedad.
- 5) Estudios sobre la pauta terapéutica: describen las características de la utilización práctica de los medicamentos (dosis, monitorización de los niveles plasmáticos, duración del tratamiento, cumplimiento, etc.).
- 6) Estudios de los factores que condicionan la utilización (prescripción, dispensación, automedicación, etc.): describen características de los prescriptores, de los dispensadores, de los pacientes o de otros elementos relacionados con los medicamentos y su relación con los hábitos de utilización de los mismos.
- 7) Estudios de las consecuencias de la utilización de medicamentos: describen efectos beneficiosos, efectos adversos o costes reales del tratamiento farmacológico.
- 8) Estudios de intervención: describen las características de la utilización de medicamentos en relación con un programa de intervención concreto sobre el uso de los mismos. Generalmente las medidas de intervención pueden ser reguladoras (por ejemplo, listas restringidas de medicamentos) o educativas (por ejemplo, protocolos terapéuticos, sesiones informativas, boletines terapéuticos, etc.).

Es frecuente que un estudio incluya varios de los tipos citados. Habitualmente, los estudios de tipo 6, 7 y 8 utilizan también la descripción de elementos de los 5 primeros tipos.

El análisis crítico de los resultados de los EUM permite obtener conclusiones y generar hipótesis, pero debe tenerse en cuenta que los resultados de un EUM se producen en un contexto y en un momento determinado, y su extrapolación a otras poblaciones o ámbitos debe hacerse con cautela.

#### **4.3. UNIDADES DE MEDIDA EN LOS EUM**

Para que los EUM tengan utilidad más allá de la mera descripción del uso de medicamentos es necesario que sus resultados puedan compararse, ello obliga a la utilización de una clasificación de los medicamentos y de unas unidades de medida estables en el tiempo y aplicables en todos los ámbitos<sup>74,75</sup>.

La OMS recomienda aplicar la Clasificación Anatómica Terapéutica Química (Anatomical Therapeutic Chemical Classification, ATC). En este sistema los medicamentos son divididos en 14 grupos anatómicos principales según el sistema u órgano sobre el que actúan (primer nivel de clasificación designado por una letra mayúscula). Estos grupos se dividen en grupos y subgrupos terapéuticos (segundo y tercer nivel, designados por un número de dos cifras y una letra

respectivamente). El cuarto nivel está formado por los subgrupos químico-terapéuticos designados por una letra y el quinto nivel, designado por dos cifras, corresponde al principio activo. Por ejemplo, el paracetamol, se clasifica como N02BE51, siendo N Sistema nervioso central, N02 analgésicos, N02B otros analgésicos y antipiréticos, N02BE anilidas, y N02BE51 paracetamol.

Aunque con este sistema resulta sencillo clasificar la mayor parte de los medicamentos, presenta algunas limitaciones. Los medicamentos con distintas indicaciones sólo están incluidos en un grupo o subgrupo y para los que son combinaciones de varios principios activos a dosis fijas, se define su lugar en la clasificación en función del componente que se considera principal, aunque se distinguen con un dígito especial (el 5) en el quinto nivel. Las asociaciones con psicofármacos incluyen el 7 como primer dígito del quinto nivel.

En los estudios de consumo los parámetros de medida pueden ser las cantidades dispensadas, tales como el número de envases, unidades de dosificación (comprimidos, gotas, etc.), unidades de peso de sustancia activa (mg, g, etc.), número de prescripciones o el coste monetario. No obstante, con estos parámetros puede ser difícil comparar porque pueden variar según el medicamento considerado (e incluso para un mismo medicamento a lo largo del tiempo) y de un país a otro.



Para obviar este problema, la OMS propuso una unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos, denominada Dosis Diaria Definida (DDD) que es la dosis diaria media de un fármaco en su indicación principal<sup>74</sup>. Se establece de forma arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas, del laboratorio fabricante y de la experiencia acumulada. La DDD se expresa en forma de peso de sustancia activa y se refiere a la dosis de mantenimiento en adultos. Normalmente las DDD son iguales para las distintas vías de administración pero para los fármacos administrados en dosis claramente distintas según la vía de administración se establecen distintas DDD, una para cada vía.

En general, el número de DDD consumidas se expresa por 1.000 habitantes y por día. A esta unidad en ocasiones se le llama DHD. Este valor puede proporcionar una estimación del número de pacientes tratados diariamente con un determinado fármaco (siempre que se trate de tratamientos crónicos). La DDD y la DHD permiten realizar estudios comparativos de consumo en distintas zonas geográficas y dentro de una misma zona en distintos períodos de tiempo, pero presentan algunas limitaciones: su valor no equivale a la dosis diaria prescrita, no refleja las indicaciones para las que se utilizan los medicamentos y un mismo fármaco puede tener dosis diferentes para distintas indicaciones. Además, como se ha comentado, están definidos sólo para adultos y por tanto no

deben emplearse en EUM en población pediátrica, ya que se infravaloraría la magnitud de la población tratada.

Para medir la calidad en los estudios de tipo cualitativo, se pueden utilizar diferentes tipos de aproximación<sup>75</sup>.

1) Valorar la calidad de los medicamentos utilizados en función de su composición y la información disponible sobre eficacia y relación beneficio/riesgo en indicaciones concretas. Los parámetros más utilizados son el número de principios activos que contiene el medicamento, la inclusión de éste en determinadas listas restringidas (lista de medicamentos esenciales de la OMS, formularios nacionales, etc.) y el "valor intrínseco" (VI) del medicamento.

Otras características que se pueden utilizar como patrón de referencia en el análisis de la calidad de EUM prescripción-indicación son las indicaciones y condiciones de uso autorizadas para cada medicamento.

2) Valorar la calidad en función de la frecuencia con que una determinada indicación o grupo de indicaciones se trata con medicamentos, comparando con un patrón de referencia considerado óptimo, que puede ser identificado a partir de las publicaciones médicas.

3) Valorar la calidad en función de la frecuencia de utilización de distintos fármacos eficaces en una misma indicación, comparando con un patrón de referencia, considerado óptimo,

extraído de la bibliografía o de elaboración propia. El patrón de referencia suele jerarquizar las distintas alternativas basándose en criterios como la eficacia, la relación beneficio/riesgo y la relación beneficio/coste.

4) Valorar la calidad en función del número de principios activos utilizados. Para ello se ha propuesto el cálculo de la DU90% (drug utilization 90%), que tras ordenar los principios activos utilizados de mayor a menor consumo expresado en DDD, cuenta cuántos son necesarios para alcanzar el 90% del volumen total de DDD. Se puede aplicar al conjunto de los medicamentos utilizados o a algún grupo terapéutico concreto<sup>76</sup>.

#### **4.4. PLANIFICACIÓN Y DESARROLLO DE LOS EUM**

Los EUM pueden ser diseñados, organizados y realizados por los médicos prescriptores como un "control de calidad interno", o bien por investigadores sin relación directa con la prescripción como un "control de calidad externo".

Es fundamental establecer de forma clara y precisa el objetivo de un EUM (problema que se sospecha y se pretende detectar) y el diseño metodológico (tipo de EUM, fuentes de identificación de los datos, número de casos necesarios, criterios de inclusión y exclusión, variables analizadas, análisis estadístico, etc.).

En los estudios de consumo, la fuente básica suelen ser los datos de prescripción o los de facturación del Sistema Nacional de Salud (SNS). En otros tipos de EUM la información se obtiene a partir de la historia clínica o de registros especiales (por ejemplo, el de medicamentos administrados de forma crónica). En algunos estudios es imprescindible obtener la información básica a partir de una entrevista con el paciente, realizada por el médico responsable u otros profesionales sanitarios relacionados con el uso de los medicamentos analizados. En los estudios que evalúan las consecuencias prácticas de la utilización de medicamentos es necesario, con frecuencia, una valoración clínica directa del paciente para analizar la efectividad del tratamiento.

En el diseño metodológico de un EUM, es imprescindible la elaboración de un protocolo del estudio y de una hoja o cuaderno de recogida de datos con sus instrucciones. La realización de una fase piloto puede ser interesante porque permite comprobar la factibilidad de los proyectos y facilita un mejor diseño del estudio al permitir la incorporación de las correcciones necesarias en el protocolo y en la hoja de recogida de datos. Lo ideal es introducir los datos en una base informatizada. Al terminar el estudio se debe hacer el análisis e interpretación de los resultados. El último paso es la elaboración de un documento o informe final donde se

describan los problemas identificados y se sugieran posibles estrategias de intervención para resolverlos<sup>71,73</sup>.

#### **4.5. EUM EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

Los estudios de utilización de medicamentos que describen cómo se utilizan éstos en niños son escasos y además la mayoría de la información se refiere a niños hospitalizados. Desde hace una década ha crecido el interés por este tipo de estudios, sobre todo por la valoración de las condiciones de uso con respecto a las autorizadas.

No obstante, existen algunos EUM descriptivos realizados en pacientes extrahospitalarios. Hace casi 20 años se publicaron los resultados de un estudio realizado en Tenerife<sup>77</sup>. Participaron 25 médicos, de los que 15 eran pediatras, que recogieron el tratamiento de 1327 pacientes, el 8,4% de los cuales no recibía medicamentos. Los niños con tratamiento farmacológico tomaban una media de más de cuatro medicamentos, siendo mayor el número en los menores de 2 años. El grupo terapéutico más usado era el de los antibióticos (28,5%), casi la mitad de los medicamentos contenían más de un principio activo. Estos resultados fueron comparados con un estudio semejante realizado en Suecia<sup>78</sup> concluyendo que en el país nórdico se utilizaba un menor número de medicamentos y que lo habitual era que contuviesen un solo principio activo.

Ello pone de manifiesto las peculiaridades del uso de medicamentos en cada lugar y apoya la dificultad para extrapolar datos de unos países a otros.

En 1991 se publicaron los resultados de un estudio que valoró la prescripción pediátrica durante 10 años (1977-87) en Suecia<sup>79</sup>. Los resultados muestran un descenso del uso de medicamentos durante este periodo, en especial en lo que respecta a los antibióticos y un uso frecuente de descongestivos nasales y antiasmáticos. El estudio concluía que era necesario realizar estudios farmacoepidemiológicos para valorar el uso de medicamentos y promover un uso racional de los mismos.

Más recientemente, en 2001 Cazzato et al<sup>80</sup> publicaron los resultados de un estudio realizado en el sur de Italia por 71 pediatras de atención primaria, que a lo largo de tres meses (abril-junio 1998) recogieron un día por semana todos los medicamentos prescritos a todos los niños atendidos por ellos, el 73% fue visitados en la consulta y el 10% en el domicilio, el 17% restante fue atendido por teléfono. Se incluyeron 9917 pacientes (40,5% menores de 2 años) en 455 días, un 64,7% de ellos recibieron un total de 8805 medicamentos que contenían 228 principios activos diferentes, de los cuales sólo 20 representan casi 2/3 de las prescripciones. La media de medicamentos por paciente fue de 1,4 (rango 1-6) y los niños menores de 6 años recibieron medicamentos con más

frecuencia. Los grupos terapéuticos más utilizados fueron el R (33,3%) y el J (28,7%) que junto con el N y el A suponían más del 80% de las prescripciones. El fármaco más utilizado fue el paracetamol, seguido de la amoxicilina y la beclometasona. Los motivos de consulta más frecuentes la faringoamigdalitis, la tos y la otitis media aguda. La utilización de medicamentos para el tratamiento del resfriado con descongestivos y antihistamínicos y de antitusígenos y mucolíticos fue muy frecuente. Las prescripciones, en general, no seguían las guías de práctica clínica y con frecuencia no estaban basadas en la evidencia científica, lo que en opinión de los autores, aconseja la implantación de programas formativos dirigidos tanto a los pediatras como a los padres y la realización de más estudios de utilización para detectar las condiciones reales de la terapéutica farmacológica pediátrica. Debe destacarse que este estudio fue el primero realizado en Italia y que los autores se refieren a la inexistencia de otros semejantes en el área mediterránea.

En 2006 se publicó un estudio<sup>81</sup> para valorar el patrón de prescripción para las enfermedades respiratorias en Italia. 71 pediatras recogieron la medicación administrada a los pacientes tratados en un día de los meses de noviembre de 2002 y de febrero y de junio de 2003. Se incluyeron 2151 visitas con un 61,5% de pacientes con enfermedad aguda, de los cuales el 60% tenía infección respiratoria. La mitad de los

niños ya recibían al acudir a la consulta, al menos un medicamento que en el 50,6% de los casos había sido prescrito por un pediatra y el 28,4% era por automedicación. El grupo R suponía el 34,6% de las prescripciones, el N el 26,5% y el J el 11,7%. Al 75% de los pacientes les fue prescrito al menos un medicamento como resultado de la consulta, siendo lo más frecuente el empleo de un antiinfeccioso por vía general (grupo J de la ATC) seguido de los medicamentos de los grupos R, A y N.

Recientemente se han publicado los datos de la exposición a medicamentos de una cohorte británica<sup>82</sup> de más de 10000 niños seguidos desde el nacimiento hasta los 7,5 años. El periodo de inclusión se extendió desde abril de 1991 a diciembre de 1992 y los últimos datos son del año 2000. La información se obtuvo por encuesta postal a los padres o tutores en cuatro momentos (menos de 8 semanas y a los 54, 78 y 91 meses) e incluía el uso de medicamentos y productos sanitarios independientemente del origen de la prescripción, excluyendo sólo los administrados como consecuencia de hospitalización, por lo que incluye todos los productos realmente recibidos por los niños fuera del hospital. El 76,4% de los menores de 8 semanas (10897 encuestas) recibieron algún medicamento, siendo lo más frecuente que recibieran 1 o 2 diferentes, el grupo terapéutico más utilizado fue el D, productos dermatológicos, por el gran uso de emolientes y



protectores (D02), seguido del grupo A. Las encuestas de los niños mayores recogían los medicamentos de los últimos 12 meses y prácticamente la totalidad de los niños habían recibido alguno. Lo más frecuente era que hubiesen tomado entre 2 y 5 medicamentos, con tendencia a disminuir según avanzaba la edad y predominio de los grupos N y R para las tres edades.

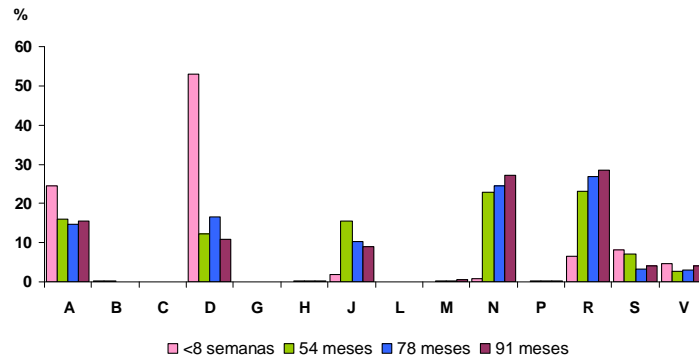


Figura 4.- Grupos terapéuticos según la edad en una cohorte británica<sup>82</sup>

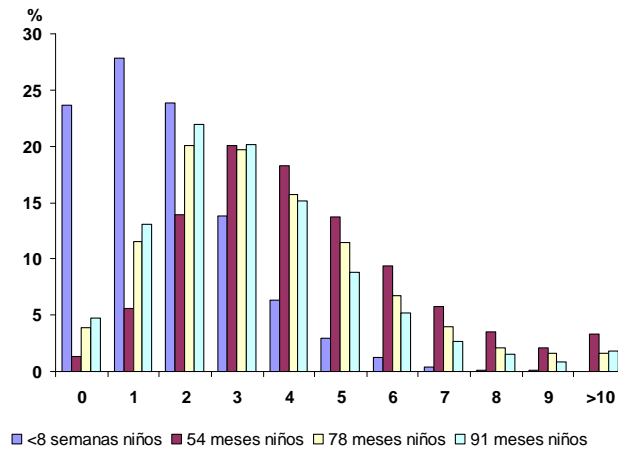


Figura 5.- Número de medicamentos por niño en una cohorte británica<sup>82</sup>

Llama la atención que el grupo J, antiinfecciosos por vía general, va disminuyendo según avanza la edad tanto si se considera el porcentaje que supone sobre el total de medicamentos como el de niños tratados. Mientras que más del 60% de los niños de 54 meses había recibido algún antibiótico, el porcentaje era inferior al 30% en los de 91 meses. Como el estudio es longitudinal los datos pueden interpretarse no sólo como la evolución debida a la edad sino también como cambios en el patrón de prescripción. Los grupos de la ATC A, J, N y R fueron los más utilizados en el conjunto del estudio.

#### **4.6. EUM SOBRE CONDICIONES DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN NIÑOS (USO “OFF-LABEL”)**

Como se ha comentado anteriormente existe poca información sobre los efectos y el modo de utilización de muchos medicamentos en población pediátrica, debido, al menos en parte, a la escasez de investigación clínica en niños. Por ello con frecuencia para prescribir, los pediatras se ven forzados a extrapolar datos procedentes de estudios realizados en adultos, lo que puede tener como consecuencia el uso de ciertos medicamentos en condiciones diferentes de las aprobadas por las autoridades sanitarias.

La utilización de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas se denomina en inglés “off-label use”<sup>83</sup>, porque no hay suficiente información en el “labeling” que es el equivalente a nuestra ficha técnica. No existe una traducción española aceptada para la expresión inglesa “off-label use”, pero tal vez lo más próximo sería “uso al margen de la ficha técnica”. Se ha empleado también “uso no autorizado”, pero en la bibliografía inglesa se utiliza “unlicensed”<sup>17</sup>, cuya traducción literal sería no autorizado, para otras situaciones relacionadas con manipulaciones de los medicamentos al margen de las buenas prácticas de fabricación, o para la utilización de medicamentos no aprobados en un determinado país y obtenidos, por ejemplo, mediante importación.

La utilización al margen de la ficha técnica engloba situaciones muy diferentes, como el uso en indicaciones distintas de las aprobadas, o en pacientes de edad inferior a la establecida. También incluye el uso de dosis superiores o inferiores, o de una vía de administración diferente a la recomendada<sup>17,26</sup>. Aquellos medicamentos para los que no existe información pediátrica en las fuentes habitualmente utilizadas por los profesionales, en España el Vademécum Internacional Medicom o la base de fichas técnicas del Ministerio de Sanidad y Consumo, se usan forzosamente al margen de la ficha técnica, aunque también podría considerarse su uso como no autorizado (unlicensed).

El uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas constituye un experimento incontrolado en el que el paciente es incluido sin su consentimiento. No obstante, este procedimiento va generando información que, si fuera recogida de forma sistemática podría contribuir a un mejor conocimiento de los efectos de los medicamentos, aunque sin el rigor de la que procede de ensayos clínicos.

Para algunos autores la utilización de medicamentos al margen de la ficha técnica es más un problema administrativo o legal que científico<sup>84</sup> y, en ocasiones, las sociedades científicas hacen recomendaciones que favorecen este tipo de uso<sup>25</sup>. Existen datos contradictorios sobre la influencia de este tipo de uso de medicamentos en la incidencia de reacciones adversas, un estudio francés en pacientes extrahospitalarios y otro realizado en Gran Bretaña en niños hospitalizados describen un mayor riesgo<sup>85,86</sup>, pero otro estudio alemán en pacientes hospitalarios no ha encontrado diferencias<sup>87</sup>.

En España, la ley de garantías y uso racional de los medicamentos de 2006 no dice de forma expresa que no se puedan utilizar los medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, pero una publicación reciente del Ministerio de Sanidad<sup>15</sup> califica de incorrecto este uso y advierte a los profesionales sanitarios de los riesgos legales que ello conlleva y de que deben consultar siempre la ficha técnica antes de prescribir un medicamento. En sentido estricto la utilización de

medicamentos al margen de las condiciones autorizadas debería hacerse siempre como “uso compasivo”<sup>88</sup>, aunque ello podría entrañar dificultades administrativas importantes. Se entiende por uso compasivo la utilización de medicamentos en pacientes, al margen de un ensayo clínico, para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, bajo la exclusiva responsabilidad del médico prescriptor. El uso compasivo está restringido a casos excepcionales en los que no hay una alternativa terapéutica posible y para ello se requiere el consentimiento informado del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS). El médico debe, además, comunicar a la AEMyPS los resultados del tratamiento y las sospechas de reacciones adversas<sup>44</sup>.

En 2005 Pandolfini y Bonati<sup>20</sup> revisaron los artículos publicados sobre uso al margen de ficha técnica en niños. Identificaron 30 trabajos publicados entre 1980 y 2004, de los que 18 se habían realizado en hospitales, de ellos 7 en unidades neonatales y 12 en pediatría extrahospitalaria. El porcentaje de prescripciones fuera de autorización oscilaba entre el 11 y el 80% en medio hospitalario y entre el 9 y el 33% en el extrahospitalario. Entre el 16 y el 97% de los pacientes incluidos en los estudios había

recibido al menos un medicamento en condiciones distintas de las autorizadas.

Se suele citar como primer estudio publicado sobre uso “off-label” el de Erickson et al<sup>89</sup> en 1980. Estos autores revisaron 500 prescripciones realizadas por médicos de familia en Washington a lo largo de 3 meses, y compararon la forma de utilización con la información existente en la ficha técnica y en el formulario PDR (Physicians’ Desk Reference). El 9,2% de las prescripciones fueron “off-label”. La muestra incluía adultos y niños, sin especificar cuántos de cada grupo de edad.

En 1998 Turner et al.<sup>90</sup> describieron los resultados de un estudio prospectivo, realizado a lo largo de 13 semanas en las salas de hospitalización pediátrica de un hospital del Reino Unido. De un total de 2013 prescripciones para 609 pacientes, el 25% eran al margen de la ficha técnica, situación que afectaba a 256 pacientes. El tipo de uso al margen de la ficha técnica más frecuente fue el empleo de dosis mayores que las recomendadas y el uso en indicaciones no autorizadas, en muchos casos porque los medicamentos estaban restringidos a niños mayores de cierta edad.

En un estudio prospectivo en salas pediátricas de hospitales de Alemania, Holanda, Italia, Reino Unido y Suecia<sup>18</sup> que incluyó 624 pacientes con 2262 prescripciones, el 67% de los pacientes recibió al menos un medicamento al margen de las

condiciones autorizadas, lo que afectó al 46% de las prescripciones. Se encontraron grandes diferencias tanto en el patrón de prescripción como en el porcentaje de pacientes que reciben medicamentos al margen de la ficha técnica, que osciló entre el 90% en Holanda y el 43% en Suecia.

t’Jong et al.<sup>91</sup> en 2001 en un estudio realizado en Holanda con 237 pacientes hospitalarios describen que el 90% de los niños recibía al menos un medicamento al margen de las condiciones autorizadas, situación que afectaba a más del 65% de las prescripciones. Estos mismos autores en otro estudio<sup>92</sup> sobre 293 pacientes hospitalarios con 1017 medicamentos, encontraron un 72% de uso al margen de la ficha técnica que afectaba al 91% de los pacientes.

Pandolfini et al.<sup>93</sup> publicaron en 2002 los resultados de un estudio que incluía 1461 niños en 9 hospitales italianos, con uso “off-label” en el 60% de las prescripciones que afectaba a un 81% de los pacientes y a un 89% de los que recibían medicamentos. En la mitad de los casos el uso no autorizado era por empleo de dosis o intervalos inadecuados con predominio de la sobredosificación. No existían diferencias en cuanto al porcentaje de uso al margen de la ficha técnica para los diferentes grupos de edad. Para los fármacos del grupo C el uso “off-label” afectaba a la totalidad de los medicamentos utilizados. 20 principios activos suponían el 73% de las prescripciones. El fármaco más frecuentemente utilizado fue el

paracetamol seguido de la beclometasona, la ceftriaxona, el salbutamol y la betametasona, y los que se administraron más veces al margen de la ficha técnica beclometasona, paracetamol y betametasona.

Como se ha comentado, la revisión de Pandolfini y Bonati<sup>20</sup> identificó 30 artículos en un periodo de 25 años. En diciembre de 2006 hemos realizado una búsqueda utilizando los mismos criterios que estos autores y hemos localizado sólo 3 artículos más<sup>25,59,94</sup>. Uno de ellos está realizado en España, es el publicado por Danés et al. en *Anales de Pediatría*<sup>59</sup> y que probablemente no fue incluido en la revisión porque, aunque no se especifica, en ésta se debieron analizar solamente artículos publicados en inglés. Muchos de los estudios, como el español anteriormente citado, se realizan con datos procedentes de bases de prescripción y sus resultados hacen referencia a la información disponible sobre el medicamento más que a las condiciones reales de uso. No obstante, algunos estudios son prospectivos y recogen los datos de los pacientes de forma individual, éstos son los que pueden proporcionar mayor información sobre la forma en que se utilizan los medicamentos en la práctica clínica.

La tabla III recoge las características de los estudios realizados en medio extrahospitalario y que valoran todos los grupos terapéuticos, no se incluyen aquellos que analizan únicamente los medicamentos utilizados en determinadas especialidades.



Como se puede observar, en algunos estudios no se dan datos sobre el número de pacientes o de medicamentos analizados. Aunque todos incluyen información sobre el porcentaje de medicamentos utilizados “off-label” sólo la mitad calcula el porcentaje de pacientes afectados. Los resultados presentan una gran dispersión y los valores de uso al margen de la ficha técnica obtenidos oscilan entre el 9,2% y el 37,2% para los medicamentos y entre el 9% y 56% para los pacientes afectados. Existen también diferencias en el método utilizado y especialmente en la definición de uso al margen de la ficha técnica. Mientras que un trabajo analiza sólo la indicación, otros incluyen hasta 6 tipos distintos de este uso. Algunos analizan por separado el uso “off-label” y el de medicamentos no autorizados (unlicensed), en la tabla se han incluido de forma conjunta.

Sólo en 5 estudios los datos han sido recogidos por pediatras, aunque en uno de ellos el objetivo principal no era valorar el uso “off-label” sino la influencia de éste en la incidencia de reacciones adversas. Excepto uno publicado en 1980 todos han sido publicados entre los años 2000 y 2005. La mayor parte han sido realizados en países europeos y son retrospectivos, ya que sólo 4 están realizados de forma prospectiva (dos franceses, uno israelí y otro italiano). Comentamos a continuación los principales resultados de los estudios prospectivos.

## Estudio de utilización de medicamentos en población pediátrica

**Tabla III.- Estudios publicados sobre condiciones de uso de medicamentos en pediatría extrahospitalaria.**

Referencia	País	Diseño	Origen	Tipo de off-label	Medicamentos	% off-label	Pacientes	% off-label
Erikson SH et al. JAMA 1980;243:1543-6	USA	R	MF	IND	500	9,2		
Chalumeau M et al. Arch Dis Child 2000;83:502-5	Francia	P	PED	IND/EDAD/DOSIS/VIA	2522	33	989	56
Gavrilov V et al. Isr Med Assoc J 2000;2:595-7	Israel	R	PED	EDAD/DOSIS		34	132	42
Mc Intyre J et al. Arch Dis Child 2000;83:498-501	UK	R	MF	EDAD/DOSIS/VIA/FORM	3347 (160)	10,8	1175	
Bucheler R et al. BMJ 2002;324:1311-2	Alemania	R	BD	INF/DOSIS/FORM	1592006	13,2		
Horen B et al. Br J Clin Pharmacol 2002;54:665-70	Francia	P	RAM	IND/EDAD/DOSIS/VIA/		18,9	1419	42
Lifshitz M et al. Curr Ther Res Clin Exp 2002;63:830-7	Israel	P	PED	IND/EDAD/DOSIS/VIA/	1925 (160)	15,5	1802	15,5
t Jong GW et al. BMJ 2002;324:1313-4	Holanda	R	MF	IND/INF/EDAD/DOSIS/VIA/FORM	17453	28,9	6141	
Schirm E et al. Pediatrics 2003;111:291-5	Holanda	R	BD	INF/EDAD/DOSIS/VIA/FORM	66222	37,2	18943	
Ufer M et al. Eur J Clin Pharmacol 2003;58:779-83	Suecia	R	BD	EDAD/FORM/VIA	575526 (300)	20,7	357784	
Ekins-Daukes S et al. Eur J Clin Pharmacol 2004;60:349-53	UK	R	BD	EDAD/DOSIS/FORM	(215)	15-25	17715	26,1
Pandolfini C et al. Acta Paediatr 2005;94:753-7	Italia	P	PED	INF/EDAD/DOSIS/VIA/FORM	8476 (267)	17	9917	9

R: retrospectivo; P prospectivo; MF: médico de familia; PED: pediatra; BD: base de datos; N RAM: notificación de reacciones adversas a medicamentos; IND: indicación; FORM: formulación galénica

Chalumeau et al.<sup>21</sup> analizaron las condiciones de utilización de 2522 prescripciones hechas a 989 niños por 77 pediatras de París en un día de trabajo (29 de junio de 1999). La media de edad fue de 18 meses (rango 2 días-15 años) y el número medio de medicamentos fue de 2 (1-8). Los más prescritos fueron la vacuna pentavalente, cloruro sódico, ergocalciferol y paracetamol (en supositorios y en solución). Las indicaciones más frecuentes fueron además de la vacunación (15,2%), la fiebre (13%) y el resfriado común (10,3%). El 4% de las prescripciones fueron consideradas “unlicensed” y el 29% “off-label”. El 56% de los pacientes recibió al menos una prescripción al margen de la ficha técnica. La prescripción de medicamentos a niños con edad diferente de la autorizada fue el motivo más frecuente de uso no autorizado, seguido de la indicación, la dosis y la vía de administración. En el 6% de los casos había más de un motivo. En los neonatos, que constituyen el 5% de la muestra, hubo un 70% de uso al margen de la ficha técnica, mientras que en los niños de 2 a 15 años (43% de la muestra) el porcentaje fue del 31% y en los niños de 1 mes a 2 años del 27%. Los medicamentos administrados por vía tópica se utilizaron “off-label” con mayor frecuencia que los que se daban por otras vías. Sólo en el 8% de los casos de uso al margen de la ficha técnica los pediatras eran conscientes de este tipo de uso.

Otro estudio realizado en Francia<sup>85</sup> investigó la relación entre uso al margen de la ficha técnica y reacciones adversas en pacientes pediátricos. Participaron 39 pediatras que incluyeron 1419 pacientes, con predominio de los de sexo masculino, cada uno de ellos era el primero visitado en un día predeterminado. El número medio de medicamentos fue de 3, los grupos más frecuentemente utilizados fueron R, A, J y D. El 42% de los pacientes recibió al menos una prescripción al margen de ficha técnica, el 19% de las prescripciones lo fueron en estas condiciones, lo más frecuente fue el empleo en indicaciones no autorizadas, seguido de dosificación inadecuada. Se detectaron 20 reacciones adversas, con mayor riesgo para los medicamentos utilizados “off-label”.

En 2002 se publicaron los resultados de un estudio<sup>95</sup> realizado en 6 clínicas pediátricas de atención primaria en Israel incluyendo 100 pacientes menores de 18 años visitados en cada una de las clínicas y en cada una de las cuatro estaciones entre 2000 y 2001, el total de pacientes fue de 1988. El 90,6% de los pacientes recibieron 160 medicamentos diferentes con una media de 1,03 medicamentos por paciente. Los más comunes fueron la amoxicilina y el paracetamol. El 15,5% de las prescripciones fueron al margen de la ficha técnica y afectaron al mismo porcentaje de niños. El motivo más frecuente de uso “off-label” fue la dosificación inadecuada.

El estudio prospectivo más reciente<sup>25</sup> se ha publicado en 2005 pero los datos son de los meses de abril a junio de 1998. Se recogió información de 9917 pacientes con una media de edad de 4,2 años. El 63 % recibieron 267 medicamentos diferentes con una media de 1,4 (1-6). Los fármacos más prescritos fueron el paracetamol, la amoxicilina y la beclometasona y la indicación más frecuente la infección de las vías respiratorias superiores. El 3% de las prescripciones fueron de medicamentos para los que no había información pediátrica y un tercio de los medicamentos diferentes se emplearon al margen de las condiciones autorizadas, lo que afecta al 17% de los pacientes.

Algunos estudios han analizado exclusivamente el uso de fármacos por parte de algunos especialistas pediátricos. En 2003 Dick et al.<sup>96</sup> publicaron un estudio retrospectivo realizado en consultas de gastroenterología que incluía 308 niños que recibieron 777 prescripciones, de las que el 49% fue al margen de la ficha técnica. Las razones más frecuentes de este uso fueron la infradosificación y el empleo de medicamentos en pacientes de edad menor de la recomendada. El resultado en cuanto al tipo de uso no autorizado coincide con el de Ekins-Daukes<sup>23</sup> en 2004 en un estudio retrospectivo con información procedente de historias clínicas de médicos generales en el Reino Unido.

Ante la ausencia de trabajos prospectivos de utilización de medicamentos en pediatría en nuestro medio y dado que existen diferencias entre los realizados en diferentes países, hemos realizado un estudio valorando los medicamentos que reciben los niños fuera del hospital, tanto por prescripción médica como por automedicación o consejo farmacéutico y valorando sus condiciones de uso, en especial, si están o no autorizados para este grupo de edad y la información disponible sobre la pauta de administración, comparando las condiciones de autorización con las de uso real.

## **II. OBJETIVOS**

Partimos de la hipótesis de que la utilización de medicamentos en los pacientes pediátricos atendidos en Urgencias del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia debe ser semejante a las descritas en estudios realizados en otros países. Es decir, debe utilizarse un pequeño número de principios activos pertenecientes a 4 o 5 grupos terapéuticos y en un cierto porcentaje de casos éstos se utilizarán en condiciones diferentes de las autorizadas por la ficha técnica.

Los objetivos principales de este trabajo son:

- 1) Describir y cuantificar los medicamentos que reciben los niños atendidos en Urgencias del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia antes de acudir al hospital, tanto por prescripción médica como por automedicación o consejo farmacéutico.
- 2) Describir y cuantificar el uso de medicamentos al margen de las condiciones autorizadas para este grupo de edad, comparando las condiciones reales de uso con las autorizadas.

Los objetivos secundarios son:

- 1) Clasificar los medicamentos según el grupo terapéutico al que pertenecen, el motivo y el origen de la prescripción.



2) Clasificar y cuantificar los motivos de uso al margen de la ficha técnica (información, indicación, dosificación, vía de administración y forma farmacéutica).

3) Describir los factores asociados al uso de medicamentos al margen de la ficha técnica.

### **III. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **DISEÑO**

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo de utilización de medicamentos. Se registran, cuantifican y clasifican los medicamentos utilizados antes de acudir al hospital por niños de hasta 14 años y se analizan las condiciones de uso comparándolas con las autorizadas.

## **ÁMBITO DE REALIZACIÓN**

El estudio se realiza en urgencias del Servicio de Pediatría del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV). El CHGUV es el hospital general del Departamento de Salud nº 9 de la Comunidad Valenciana y atiende a unos 350.000 habitantes de la ciudad de Valencia y su área metropolitana. Es además hospital de referencia para los Departamentos 8 y 14 (Requena y Xátiva),

El CHGUV tiene un Servicio de Pediatría con 29 camas de pre-escolares y escolares y 10 de neonatología, siendo el número de ingresos anuales de 1329 en el año 2005 y de 1361 en el 2006. En Urgencias se han atendido 17.366 pacientes en el año 2005 y 18.787 en el 2006.

## **PACIENTES**

La población objeto de estudio está constituida por los pacientes pediátricos atendidos en el CHGUV. De los 350.000 habitantes del Departamento 9, unos 46.000 son menores de 14 años.

La muestra está formada por pacientes que acuden a urgencias pediátricas.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Niño menor de 14 años que acude a Urgencias del CHGUV y cuyos padres o tutores legales dan el consentimiento para participar en el estudio. Los niños mayores de 12 años deben aceptar también la participación.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con enfermedad neoplásica o infección conocida por VIH.

Pacientes que acuden a Urgencias y ya han sido incluidos en el estudio (cada paciente se incluye una sola vez).

## **PERIODO DE ESTUDIO**

El estudio se inicia en junio de 2005 y se desarrolla hasta la inclusión de un número suficiente de pacientes. El primer paciente se incluyó el 17 de junio de 2005 y el último el 19 de agosto de 2006.

## **SELECCIÓN DE LOS PACIENTES**

Se incluyen niños atendidos en Urgencias en 6 días elegidos al azar cada uno de los meses del estudio. Se selecciona al primer niño atendido cada hora desde las 16,00 h. hasta las 21,00 h. (6 niños/día) los días laborables y desde las 10,00 h. a las 13,00 h. y desde las 16,00 h. a las 21,00 h. los sábados y festivos (10 niños/día).

## **RECOGIDA DE DATOS**

La información se obtiene mediante entrevista, realizada siempre por la misma persona, a los padres o familiares que acompañan al niño a Urgencias. Se registran las variables relacionadas con el paciente y con la medicación que está

tomando antes de acudir a Urgencias en un formulario diseñado al efecto (ANEXO).

## **VARIABLES**

Para cada paciente se registran las características demográficas y antropométricas, los antecedentes clínicos, el motivo de la consulta a Urgencias y los medicamentos que recibe.

Para cada medicamento: el nombre comercial y el principio activo, la indicación para la que se está usando, la pauta de administración (dosis, intervalo entre dosis, fecha de inicio y forma farmacéutica), el origen de la prescripción (incluyendo los que se administran por automedicación y por consejo farmacéutico) y la información contenida en el Vademecum Internacional Medicom o en la ficha técnica autorizada.

## **PROCESADO DE LOS DATOS**

Los medicamentos se clasifican por su principio activo y el grupo de la ATC al que pertenecen, se utiliza como fuente el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo

General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y la base de datos de la misma entidad ([www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)).

Para comparar las condiciones reales de uso con las autorizadas se revisa, para cada uno de los medicamentos, la información sobre uso pediátrico contenida en la monografía correspondiente del Vademécum Internacional Medicom (V-I) vigente en el momento de la recogida de los datos (45ª de 2004 y 46ª de 2005) y, en caso necesario, se contrasta con la existente en la edición electrónica del mismo. Para los medicamentos no incluidos en el V-I o aquellos cuya monografía no está revisada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS), se utiliza la ficha técnica disponible en la página web de dicha agencia.

Con la información obtenida se clasifican los medicamentos en cuatro grupos:

- a) medicamentos con uso autorizado en pediatría.
- b) medicamentos con uso autorizado en pediatría pero sólo para cierta edad o peso.
- c) medicamentos sin información sobre uso en pediatría.
- d) medicamentos para los que se contraindica su uso en pediatría.

Para los medicamentos autorizados en pediatría (grupos a y b) se comparan la indicación y la dosificación recogidas en la entrevista con las aprobadas en el V-I o en la ficha técnica, teniendo en cuenta la edad y el peso del paciente.

Se considera uso al margen de la ficha técnica (“off-label”) el uso de medicamentos de forma distinta a la prevista en el V-I o en la ficha técnica, ya sea por la indicación, la edad, el peso, la dosis, la vía de administración o la forma farmacéutica. También se considera uso “off-label” la utilización de medicamentos para los que no hay información expresa sobre uso pediátrico y de aquellos que no están recogidos en el V-I y no existe ficha técnica en la página web de la AEMyPS.

Para valorar la adecuación de la dosis se ha considerado un margen de  $\pm 10\%$ , de forma que se considera infradosificación cuando la dosis es inferior al 90% de la recomendada y sobredosificación cuando es superior al 110% de la misma. El mismo criterio aplicado al tiempo se ha empleado para el intervalo entre dosis.

## **CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL**

Según la Encuesta Nacional de Salud de 2003, un 44,98% de los niños entre 0 y 4 años y un 30,04% de los de entre 5 y 15



años había tomado algún medicamento en las dos semanas anteriores a la encuesta, sin diferencias significativas en la distribución por sexo. Estos datos proceden de población general y cabe suponer que la prevalencia de uso será mayor en la población que acude a urgencias. Dado que no existen estudios españoles recientes en medio extrahospitalario consideraremos la situación de mayor incertidumbre estadística (prevalencia del 50%).

Asumimos que el reparto por sexos y edades de la población atendida por el CHGUV es semejante al de la provincia de Valencia en su conjunto, en la cual los niños de hasta 4 años suponen un 3,78% y los de 4 a 14 un 9,42 %. Los habitantes del área con esa edad serán unos 46.200 (13.200 menores de 4 años y 33.000 mayores). Hay un 51% de niños y un 49% de niñas en ambos grupos de edad.

Utilizando la fórmula para el cálculo del tamaño muestral para detección de acontecimientos (uso de medicamentos antes de acudir al hospital) en una población finita con una prevalencia esperada del 50% ( $p=q=0,5$ ), una precisión de  $\pm 5\%$  y un error alfa de 0,05, se obtiene un valor de 381 individuos. Repartidos de acuerdo con los porcentajes calculados anteriormente, se deben incluir 111 menores de 4 años y 270 de 4 a 14 años.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se aplican técnicas de estadística descriptiva. Las variables cualitativas se expresan mediante frecuencias absolutas y porcentajes con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para las variables cuantitativas se calcula la media aritmética, desviación estándar e intervalo de confianza y cuando proceda la mediana, moda e intervalo intercuartílico (IQ).

La comparación entre medias se realiza mediante la prueba de t de Student para valores independientes, y entre proporciones mediante la prueba de Ji-cuadrado, en ambos casos con límite de significación del 95%.

Para valorar la relación entre variables categóricas se calcula la razón de proporciones (Odds ratio: OR) y su intervalo de confianza.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

A pesar de que se trata de un estudio de no intervención, es aconsejable proporcionar información a los padres o tutores sobre el estudio y pedir su autorización (y si procede la de los pacientes) para la recogida de los datos. Con esta finalidad se les da a leer o se les lee el siguiente texto:

*“Estamos realizando un estudio para analizar cómo se utilizan habitualmente los medicamentos para el tratamiento de las enfermedades de los niños. En el programa participarán unos 400 pacientes atendidos en este hospital. Para el estudio se van a registrar los medicamentos que su hijo está tomando y cómo los toma. Su participación es voluntaria y no tendrá ninguna influencia en su tratamiento. Si Vd. decide que el niño participe, rellenaré un formulario con la información sobre su tratamiento y sus respuestas a las preguntas que le voy a hacer. Los datos que se obtengan serán analizados conjuntamente con los de los demás pacientes sin dar a conocer su identidad, que será tratada de forma confidencial. ¿Acepta Vd. participar?”.*

Sólo se incluyen los niños cuyos representantes (y ellos mismos en el caso de mayores de 12 años) aceptan la participación en el estudio.

El protocolo, incluyendo el texto para solicitar el consentimiento, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y la Comisión de Investigación del CHGUV.

## **IV. RESULTADOS**

## 1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Se ha incluido en el estudio a 462 pacientes, de los que 237 son niños y 225 niñas. Los pacientes menores de 4 años son 192 y los mayores de esta edad y menores de 14 años 270. Sólo 3 pacientes son menores de 1 mes.

La media de edad de los pacientes es de  $5,2 \pm 3,7$  años (IC 95% 4,9-5,6). La mediana es 4,6 años (IQ 2,0-8,2). No existen diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los niños ( $4,9 \pm 3,7$  años) y las de las niñas ( $5,6 \pm 3,7$  años).

El 21,9% de los pacientes (101) se controlaban en Consultas Externas del CHGUV y 142 habían sido ingresados previamente. La vacunación era correcta en 444 casos (96,1%). Los pacientes acudieron a Urgencias por 89 motivos diferentes de los cuales los más frecuentes fueron: infección respiratoria superior (IRS, 80), vómitos (29), amigdalitis aguda (27), síndrome febril (23) y dolor abdominal (22). Once cuadros aparecen 10 o más veces y suponen el 59,3% de los motivos de consulta. Se ingresó por el cuadro que presentaban en la visita en que se registraron los datos a 32 niños.

En la mayoría de los casos la persona que acompañaba al paciente a Urgencias y que fue entrevistada para obtener la información fue la madre (81,4%) o el padre (13,0%).

La tabla IV recoge las características de la muestra.

<b>Tabla IV.- Características de la muestra</b>	
Número	462
Edad (media (IC 95%))	5,2 (4,9-5,6)
Edad (mediana (IQ))	4,2 (1,8-7,2)
Sexo (H/M)	237/225
<4 años / >4 años	192/270
Encuesta a madre o padre (%)	94,4
Ingresos previos (%)	30,7
Control consultas externas (%)	21,9
Vacunación correcta (%)	96,1
Ingresados (%)	6,9

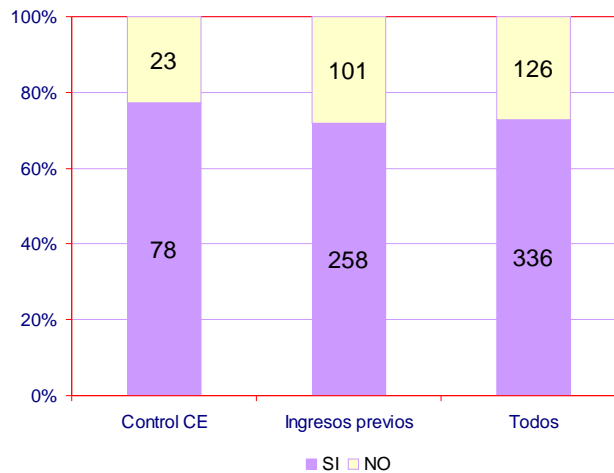
## 2. MEDICAMENTOS

### 2.1. DESCRIPCIÓN Y CUANTIFICACIÓN

336 pacientes de los 462 que se incluyeron en el estudio estaban recibiendo medicamentos en el momento en que acudieron a urgencias, lo que supone un 72,7% de la muestra (IC95% 68,6-76,8). No existen diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pacientes de uno y otro sexo (74,3% de los niños y 71,1% de las niñas; OR 1,17 (IC95% 0,93-1,46)).

Los pacientes que recibían medicamentos tenían una edad significativamente inferior (5,0 años; IC95% 4,6-5,4) que los que no recibían (5,9 años; IC95% 5,2-6,6). El 80,2% de los niños menores de 4 años recibían medicamentos, frente al 67,4% de los mayores de esta edad, porcentajes que difieren significativamente (OR=1,96; IC95% 1,53-2,50).

No existen diferencias significativas entre ambos grupos para otras características, como el hecho de ser controlado en Consultas Externas o el haber estado ingresado previamente (Figura 6).



**Figura 6.-** Porcentaje de pacientes que reciben o no medicamentos en función del control en Consultas Externas y de ingresos previos.

La tabla V resume las características de los pacientes según que recibieran o no medicamentos.

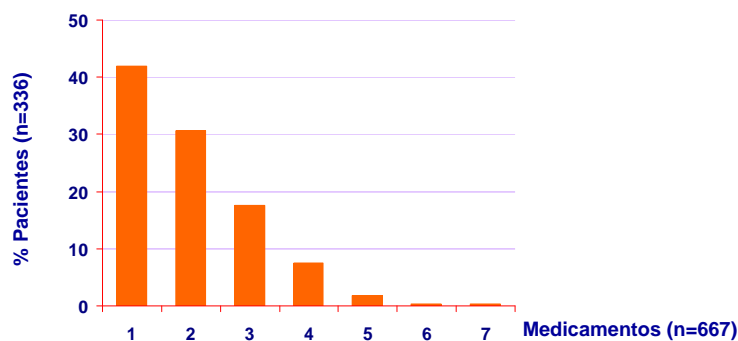
<b>Tabla V.- Características de los pacientes según reciban o no medicamentos</b>		
	<b>Sí medicamentos</b>	<b>No medicamentos</b>
Número (%)	336 (72,7)	126 (27,3)
Edad (media (IC 95%))	5,0 (4,6-5,4)*	5,9 (5,2-6,6)
Edad (mediana (IQ))	4,2 (1,8-7,2)	5,3 (2,8-9,2)
Sexo (H/M)	176/160	61/65
<4 años (%)	80,2**	19,8
>4 años (%)	67,4	31,6
Ingresos previos (%)	71,8	28,2
No ingresos previos (%)	75,4	24,6
Control C. Externas (%)	77,2	22,8
No control C. Externas (%)	71,9	27,1

\*p<0,05 respecto a los que no toman medicamentos; \*\*p<0,05 respecto a >4 años

El número medio de medicamentos que recibían los pacientes era de  $2,0 \pm 1,1$ , con un mínimo de 1 y un máximo de 7. Recibían un solo medicamento 141 pacientes, 103 recibían dos, 59 tres y 33 pacientes recibían cuatro o más, aunque sólo un paciente recibía 6, y otro 7 medicamentos (Figura 7). Los niños que tomaban un solo medicamento eran significativamente mayores ( $5,7 \pm 3,9$  años) que los que tomaban dos o tres ( $4,5 \pm 3,4$  y  $4,3 \pm 3,4$  años respectivamente). La distribución por sexo entre los pacientes que tomaban uno, dos o tres medicamentos es semejante a la de la muestra.



Dado el pequeño número de pacientes que tomaban 4 o más medicamentos no se ha hecho la comparación por edades o sexo.



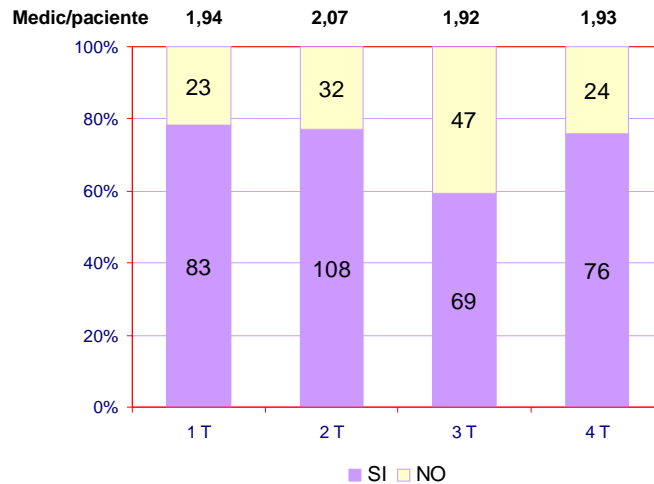
Medicamentos	1	2	3
Años (media (DS))	5,7 (3,9)	4,5 (3,4)*	4,3 (3,3)*

\* p<0,05 respecto a 1

**Figura 7.-** Distribución de pacientes por el número de medicamentos que reciben.

Si se agrupa a los pacientes según el mes en que fueron atendidos, se observa que durante el tercer trimestre ( de julio a septiembre) el porcentaje de niños que recibía medicamentos (59,5%) era significativamente inferior al de los otros tres trimestres (1T: 78,3%; 2T: 77,2%; 4T: 76,0%) entre los cuales no hay diferencias. Sin embargo, el número medio de medicamentos por paciente era similar en los cuatro trimestres naturales. Debe señalarse que como el periodo de recogida se extendió durante 14 meses se incluyeron pacientes en los

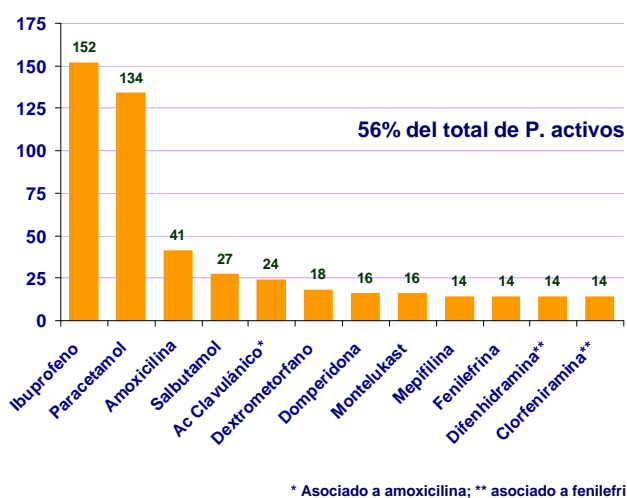
meses de junio, julio y agosto de los años 2005 y 2006, pero el número total de pacientes por trimestre no difiere significativamente (Figura 8).



**Figura 8.-** Porcentaje de pacientes que reciben o no medicamentos en función del trimestre natural en que fueron atendidos. Las cifras indican los valores absolutos.

Los 336 pacientes recibían un total de 667 medicamentos que contenían un total de 864 principios activos. Los medicamentos se pueden agrupar en 152 marcas diferentes y los principios activos en 161 diferentes. De los 152 medicamentos distintos, 115 (75,7%) contienen un solo principio activo, 16 dos y 11 tres. Los otros 10 medicamentos contienen entre 4 y 12 principios activos.

El principio activo más frecuente fue el ibuprofeno (152 veces), seguido del paracetamol (134), la amoxicilina (41) y el salbutamol (27). 14 principios activos aparecen 10 o más veces y suponen el 58,3% del total (Figura 9). 86 medicamentos y 79 principios activos suponen el 90% del total. Los medicamentos, marcas, que aparecen más veces contienen ibuprofeno o paracetamol.



**Figura 9.-** Número de veces que aparecen los principios activos más frecuentes.

La mayor parte de los medicamentos se administraban de forma aguda (93,3%). 38 pacientes recibían 45 medicamentos de forma crónica, el montelukast fue el principio activo que apareció un mayor número de veces (16), seguido del ketotifeno (3), el ácido valproico (2) y un polivitamínico (2); el resto de principios activos apareció una sola vez.

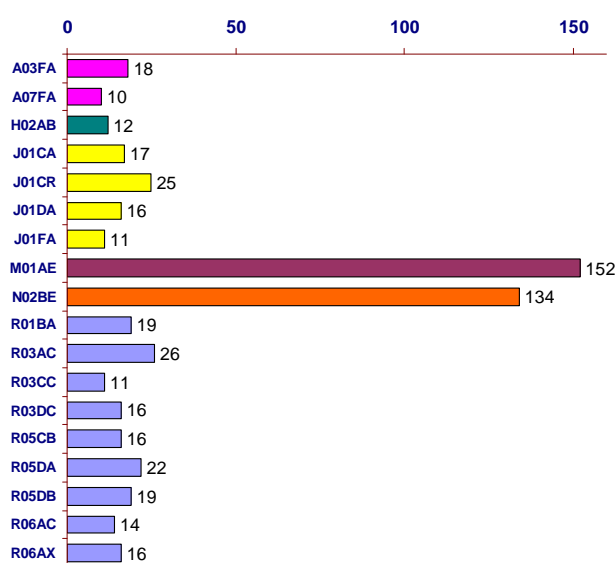
En cuanto a la vía de administración, la vía oral fue la más utilizada (86,2%), seguida de la inhalatoria (5,5%), la tópica (3,6%) y la rectal (3,4%).

## 2.2. CLASIFICACIÓN

Cuando se agrupan los medicamentos según la clasificación ATC, los del grupo R (aparato respiratorio) suponen el 26,5% del total. Le siguen, por orden de frecuencia, el grupo M (aparato locomotor) en el que está incluido el ibuprofeno, con el 23,8%, el N (sistema nervioso central) que incluye el paracetamol con el 22,8%, el J (antiinfecciosos por vía general) 10,6%, y el A (aparato digestivo y metabolismo) donde se encuentran los antieméticos, antidiarreicos y las vitaminas con el 10,0%. Aparecen otros 6 grupos de los 14 de la ATC (B, D, G, H, S y V) que suponen un 6,9% del total. Los medicamentos que se administran de forma crónica son predominantemente del grupo R.

La Figura 10 recoge los subgrupos de la clasificación ATC a los que pertenecen los medicamentos que aparecen 10 o más veces. El grupo para el que aparecen mayor número de subgrupos es el R, donde encontramos el R01BA (descongestionantes nasales sistémicos), el R03AC (inhalantes

adrenérgicos: agonistas selectivos de receptores  $\beta_2$  adrenérgicos), el R03CC (adrenérgicos de uso sistémico: agonistas selectivos de receptores  $\beta_2$  adrenérgicos), el R03DC (antagonistas de los receptores de los leucotrienos), el R05CB (mucolíticos), el R05DA (antitusígenos: codeína), el R05DB (otros antitusivos), el R06AC (antihistamínicos sistémicos: etilenodiaminas sustituidas) y el R06AX (otros antihistamínicos sistémicos).



**Figura 10.-** Subgrupos de la clasificación ATC para los que se han recogido 10 o más medicamentos.

En el grupo J sólo aparecen 4 subgrupos: el J01CA (penicilinas de amplio espectro), que incluye la amoxicilina, el J01CR que

incluye la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y los J01DA y J01FA correspondientes a cefalosporinas y macrólidos respectivamente. En el grupo A aparecen el A03FA que incluye la metoclopramida y el A07FA que corresponde a los microorganismos antidiarreicos. En contraste, para los grupos M y N sólo aparece un subgrupo, el M01AE que corresponde a derivados del ácido propiónico y el N02BE (otros analgésicos y antipiréticos: anilidas). Todos los subgrupos anteriormente citados pertenecen a los 5 grupos que incluyen el 93,1% de los medicamentos, de los grupos restantes de la ATC sólo aparece el grupo H, con el subgrupo H02AB que incluye los glucocorticoides sistémicos.

Si se separan los medicamentos clasificados por la ATC según el trimestre natural en el que fueron utilizados (Figura 11), se observa que el patrón cualitativo es semejante para los cuatro trimestres en tanto que los mismos 5 grupos (A, J, M, N y R) suponen más del 90% de los medicamentos registrados. Sin embargo, hay una importante diferencia cuantitativa ya que el grupo R, medicamentos para enfermedades del aparato respiratorio que incluye también a los antihistamínicos por vía general, supone un mayor porcentaje en el primer y cuarto trimestres correspondientes a invierno y otoño. Esta mayor presencia del grupo R se produce a expensas de una

disminución del peso relativo de los grupos M y N en el mismo periodo.

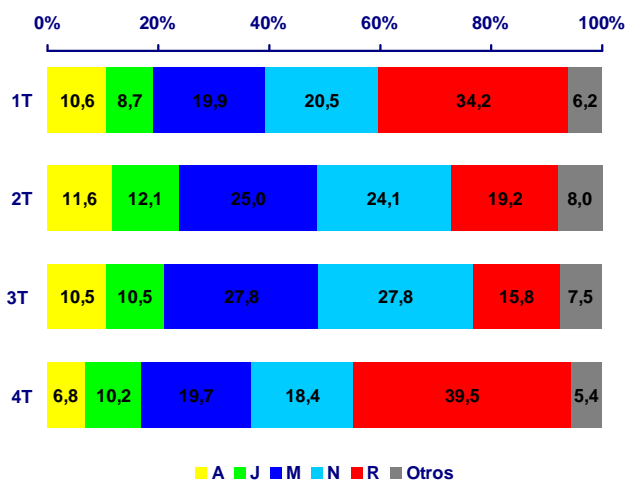
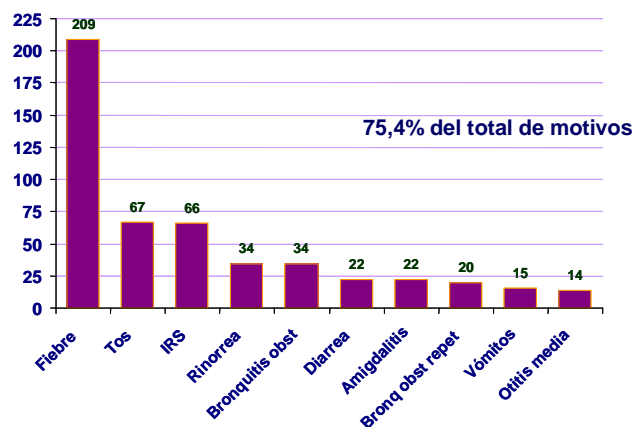


Figura 11.- Grupos de la clasificación ATC según el trimestre de utilización.

### 2.3. MOTIVOS DE PRESCRIPCIÓN

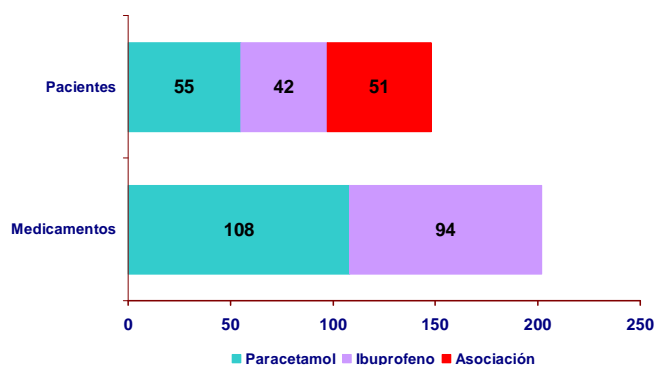
Los 667 medicamentos se utilizaron por 72 motivos diferentes, el más frecuente fue la fiebre (209 veces), seguida de la tos (67) y de la infección de vías respiratorias superiores (IRS, 66). Con mucha menor frecuencia (34 veces) aparecen la rinorrea y la bronquitis obstructiva. 14 cuadros aparecen 10 o más veces y 30 lo hacen una sola vez (Figura 12). Los 3 motivos de prescripción más frecuentes suponen un 51,4% del total. El 90% de las exposiciones a medicamentos están motivadas por aproximadamente un tercio de los motivos de prescripción (26).

## Estudio de utilización de medicamentos en población pediátrica



**Figura 12.-** Motivos de prescripción y número de veces que aparecen.

La fiebre apareció como motivo de uso de medicamentos en 150 pacientes. Los medicamentos utilizados para tratarla son 209 (203 antitérmicos y 6 antibióticos). El más utilizado fue el paracetamol que apareció en 106 ocasiones, seguido del ibuprofeno (93). En 51 pacientes se usaron ambos (Figura 13). Dos pacientes recibían ácido acetilsalicílico, uno de ellos asociado a ibuprofeno y otro a paracetamol.



**Figura 13.-** Pacientes tratados con antitérmicos.



## 2.4. ORIGEN DE LA PRESCRIPCIÓN

La mayor parte de los medicamentos (378) fueron prescritos por pediatras a 213 pacientes. 168 pacientes tomaban 229 medicamentos por automedicación, en muchos casos además de los prescritos por el médico. 52 medicamentos fueron prescritos a 33 pacientes por médicos de familia y sólo 8 pacientes tomaban 8 medicamentos por consejo farmacéutico.

El número medio de medicamentos por automedicación es de  $1,4 \pm 0,6$  por paciente, valor que es significativamente menor que el que procede de la prescripción por pediatras ( $1,8 \pm 0,9$ ) o por médicos de familia ( $1,6 \pm 0,9$ ).

Los pediatras prescribieron 124 medicamentos diferentes, de ellos 8 aparecen 10 o más veces y su composición es la siguiente: ibuprofeno, paracetamol, montelukast, amoxicilina+ácido clavulánico, asociación de fenilefrina con clorfeniramina y difenhidramina (Paidoterin descongestivo®), domperidona, salbutamol y amoxicilina.

Los medicamentos utilizados como automedicación se agrupan en 48 marcas diferentes y los más utilizados contienen: ibuprofeno, paracetamol, salbutamol y dextrometorfano. Los motivos de uso de medicamentos más frecuentes como automedicación fueron la fiebre y la tos. Debe destacarse que

tanto el ibuprofeno como el paracetamol fueron utilizados la mayor parte de las veces como automedicación.

No existen diferencias significativas en la edad o el reparto por sexos de los pacientes que recibieron medicamentos prescritos por pediatras, médicos de familia o por automedicación.

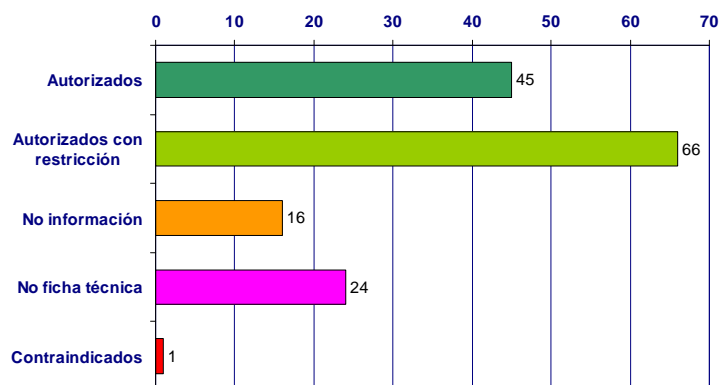
<b>Tabla VI.- Características según el origen de la prescripción</b>				
	Pediatra	M. Fam	Automed.	Farmac.
Pacientes	213	33	168	8
Medicamentos	378	52	229	8
Med/paciente (media(ds))	1,8 (0,9)	1,6 (0,9)	1,4 (0,6)*	1
Sexo (H/M)	108/105	16/17	95/73	4/4
Edad niños (media(ds))	4,1 (3,5)	5,1 (3,8)	4,8 (3,3)	1,7 (1,2)
Edad niñas (media(ds))	5,1 (3,7)	6,6 (3,4)	5,6 (3,5)	8,7 (5,5)

\*p<0,05 respecto a pediatra

## **2.5. INFORMACIÓN SOBRE USO PEDIÁTRICO EN V-I Y FICHAS TÉCNICAS**

De los 152 medicamentos diferentes, 111 tienen uso autorizado en pediatría, de ellos 45 están autorizados sin restricciones y 66 con ellas (59 a partir de cierta edad y 7 a partir de determinado peso). Para 40 medicamentos no existe información sobre uso en pediatría. Sólo un medicamento cuyo

principio activo es el ácido acetilsalicílico está contraindicado en pediatría. (Figura 14).



**Figura 14.-** Información sobre medicamentos en V-I y ficha técnica en la página web de la AEMyPS.

De los 40 medicamentos para los que no existe información, 24 no aparecen en el V-I ni se ha encontrado su ficha técnica en la página web de la AEMyPS, aunque 2 de ellos han sido dados de baja en 2006 (Sulmetín Papaverina® y Mejoral Infantil®). El medicamento más utilizado para el que no existe información es Fluidasa®, cuyo principio activo es la mepifilina y que ha sido utilizado en 14 ocasiones. Para otros 16 medicamentos, el V-I o la ficha no contiene información específica sobre uso pediátrico, entre ellos los que tienen como principio activo un glucocorticoide para aplicación tópica, como son Peitel® o Diprogenta®.

Se ha intentado obtener información de los 24 medicamentos que no disponen de ficha técnica y se ha localizado para 20 de ellos en las siguientes fuentes: 6 en el V-I edición de 2003, 13 en la edición de 1997 y uno en un anuncio aparecido en una revista pediátrica. En algún caso (Varidasa®) la página web del laboratorio farmacéutico (Laboratorios Cantabria) remite a la web de la AEMyPS y en ésta se informa de que no existe ninguna especialidad farmacéutica con ese nombre.

### **3. COMPARACIÓN ENTRE USO AUTORIZADO Y USO REAL**

#### **3.1 USO AL MARGEN DE LA FICHA TÉCNICA (OFF-LABEL)**

De acuerdo con los criterios descritos en el apartado de Pacientes y Métodos, se ha considerado como uso al margen de la ficha técnica el de cualquier medicamento para el que no existe información, está contraindicado o se utiliza de forma distinta a la autorizada.

Se han producido 82 exposiciones (12,3% del total) a los medicamentos para los que no existe información o están contraindicados, que afectan a 74 pacientes (22,7%). Esto supone que un 26,3% de los 152 medicamentos diferentes han sido necesariamente utilizados al margen de las condiciones de autorización por falta de información o contraindicación.

Existe información pediátrica para 585 de los 667 medicamentos registrados, de ellos 111 se han utilizado en 94 pacientes con una indicación diferente de la autorizada y 16 medicamentos en 15 pacientes con edad inferior a la recomendada en la ficha técnica. Esta utilización al margen de la indicación autorizada supone un 19% de las prescripciones. En 15 ocasiones un paciente recibe más de un medicamento fuera de las indicaciones de la ficha técnica.

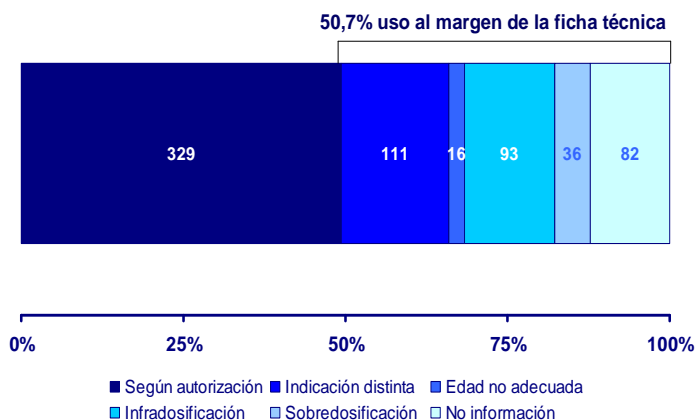
En 129 casos los medicamentos han sido utilizados con una pauta posológica distinta de la recomendada en el V-I o la ficha técnica correspondiente. En 93 casos se ha producido infradosificación: en 67 por administrar menor cantidad de medicamento por dosis, en 15 por usar un intervalo más amplio del recomendado y en 11 por ambas situaciones. En 36 casos se ha producido sobredosificación: 29 por dosis superior, 5 por intervalo menor y 2 por ambos. Estas 129 exposiciones suponen un 19,3% del total y afectan a 108 pacientes.

No se ha detectado ningún medicamento utilizado por vía de administración diferente de la autorizada. Todos los medicamentos se administraron en la forma farmacéutica en que son comercializados.

En total las exposiciones a medicamentos para los que no existe información o son utilizados en condiciones distintas de

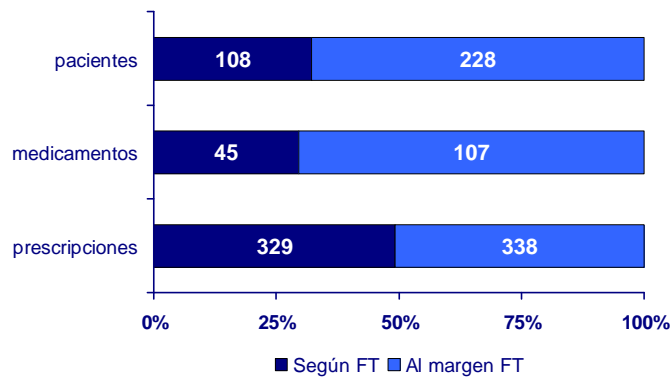
las autorizadas, por indicación o por dosificación, son 338 lo que supone un 50,7% de los analizados. De los 336 pacientes que reciben medicamentos, 228 (67,9%) utilizan al menos uno en condiciones al margen de la ficha técnica, mientras que los 108 restantes los reciben siempre de acuerdo con las condiciones autorizadas (tabla VII y Figuras 15 y 16)

Situación	Medicamentos (107 diferentes)	Pacientes (218 diferentes)
No información	40	74
Indicación distinta	52	105
Infradosificación	28	108
Sobredosificación	15	36



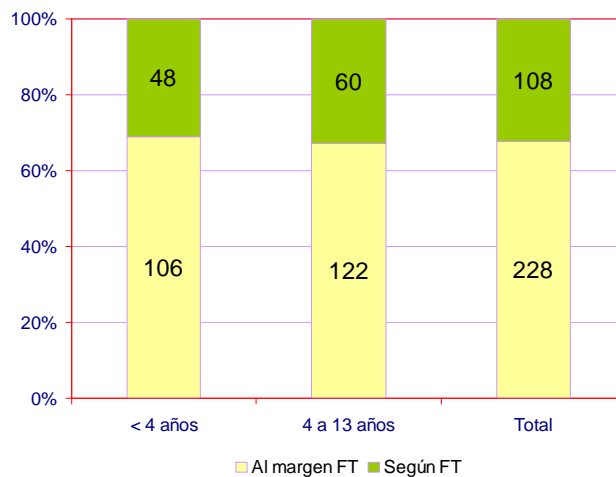
**Figura 15.-** Distribución de las prescripciones a medicamentos según las condiciones de uso.

## Estudio de utilización de medicamentos en población pediátrica



**Figura 16.-** Distribución de pacientes y medicamentos según condiciones de uso.

Un 37,7% de los pacientes no ha recibido ningún medicamento al margen de la ficha técnica, el 38,5% ha recibido uno, el 17,2% dos y el 6% tres. No existen diferencias significativas en la media de edad o el reparto por sexo entre los pacientes que reciben medicamentos en las distintas situaciones (Figura 17).



**Figura 17.-** Distribución de pacientes según condiciones de uso y edad.

En total, 329 medicamentos se han administrado a 219 pacientes de acuerdo con las condiciones autorizadas. Sólo 45 de los 152 medicamentos diferentes se han administrado siempre de acuerdo con las condiciones de la ficha técnica.

Para interpretar adecuadamente los resultados debe tenerse en cuenta que el mismo paciente puede recibir uno o más medicamentos al margen de la ficha técnica junto con otros administrados según la misma y que un mismo medicamento puede ser administrado a unos pacientes según las condiciones autorizadas y a otros al margen de la ficha técnica.

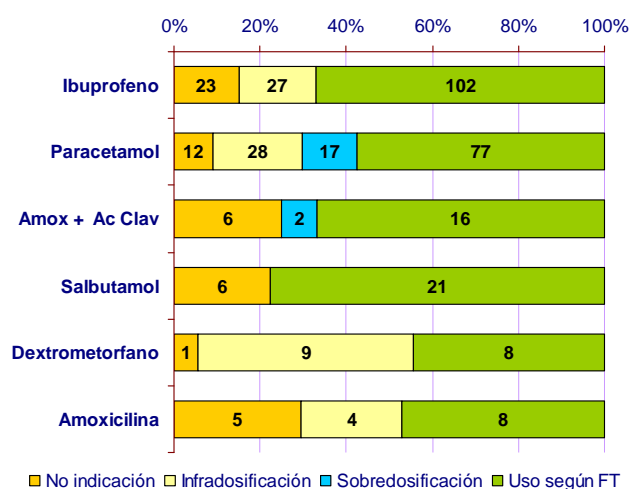
### **3.2 CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS AL MARGEN DE LA FICHA TÉCNICA**

El medicamento utilizado más veces en indicación distinta de la autorizada contiene ibuprofeno (16 veces), le sigue una asociación de fenilefrina con dos antihistamínicos (Paidoterín descongestivo®) autorizado para el tratamiento de la rinitis alérgica y empleado siempre (14 veces) para otras indicaciones. Los principios activos utilizados en indicaciones no autorizadas con más frecuencia son ibuprofeno, paracetamol y fluticasona.



El medicamento más frecuentemente infradosificado (25 casos) contiene ibuprofeno y el segundo paracetamol (24). El paracetamol es también el que se sobredosifica más veces (15). Dos pacientes reciben simultáneamente ibuprofeno infradosificado y paracetamol sobredosificado.

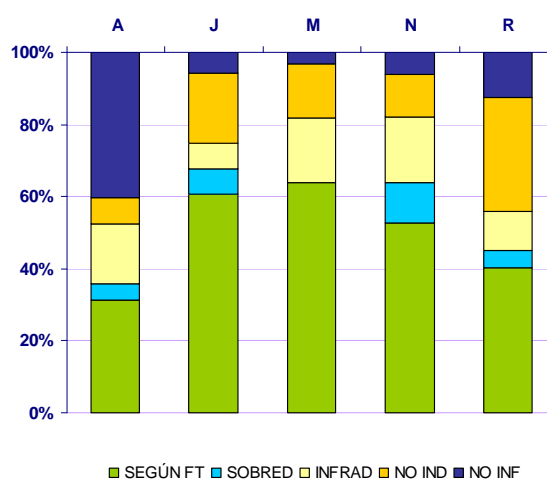
La Figura 18 resume las condiciones de uso de los medicamentos de utilización más frecuente.



**Figura 18.-** Condiciones de uso de los medicamentos más utilizados.

Los grupos terapéuticos de la clasificación ATC utilizados al margen de la ficha técnica son: R (31,4%), N (23,1%), M (16,6%), A (13,6%) y J (8,3%), el resto de los grupos suponen un 8,8%.

Si consideramos la forma de uso de los medicamentos de cada grupo, se observa que para los medicamentos del grupo A se produce un 70% de utilización al margen de la ficha técnica, ya que en este grupo se encuentran varios medicamentos para los que no existe información incluidos en el subgrupo A07FA (microorganismos antidiarreicos) y algunos de los que se infradosifican. En el grupo R se da un 60% de uso al margen de la ficha técnica sobre todo por indicaciones diferentes de las autorizadas, le sigue por orden de frecuencia el grupo N con casi un 50% de prescripciones al margen de la ficha técnica, en buena parte debidas a la infra o sobredosificación del paracetamol. En los grupos M y J el uso al margen de la ficha técnica supone aproximadamente un 30% del total (Figura 19).



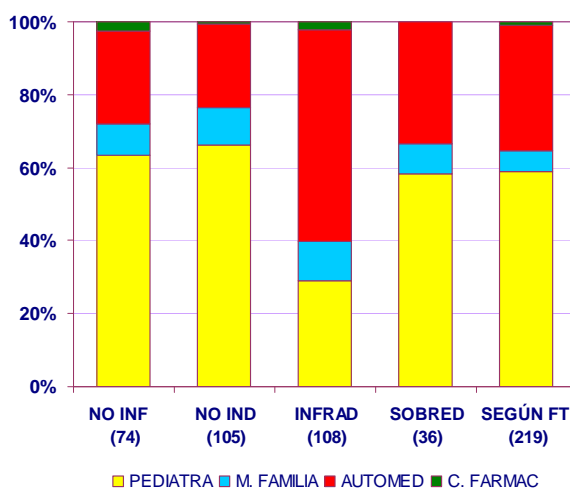
**Figura 19.-** Condiciones de uso de los medicamentos clasificados según la ATC.

### 3.3 ORIGEN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS AL MARGEN DE LA FICHA TÉCNICA

De las 338 exposiciones a medicamentos que se han producido al margen de la ficha técnica, un 54,4% proceden de la prescripción por pediatras y un 34,3% de la automedicación, mientras que los médicos de familia han prescrito el 9,8% y del consejo farmacéutico procede un 1,5%. La tabla VIII recoge los valores absolutos de los distintos tipos de uso agrupados por el origen de la prescripción. Como se puede ver, tanto en el caso de los pediatras como en el de la automedicación, que en conjunto suponen el 91% de las prescripciones realizadas, el uso al margen de la ficha técnica es próximo al 50%, sin diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes orígenes.

<b>Tabla VIII.- Motivos de uso "off-label" según origen de la prescripción</b>				
	Pediatra	M. Fam.	Automed.	Farmac.
No información	52	7	21	2
Indicación no autorizada	84	13	29	1
Infradosificación	27	10	54	2
Sobredosificación	21	3	12	0
Total prescripciones	378	52	229	8
% "off-label"	48,7	63,5	50,7	62,5
% sobre total "off-label"	54,4	9,8	34,3	1,5

Si se agrupan los medicamentos por el tipo de uso (Figura 20), se observa que el origen de la prescripción es semejante para los utilizados de acuerdo con la ficha técnica y para todos los usos “off-label” excepto para la infradosificación.



**Figura 20.-** Origen de la prescripción clasificada por las condiciones de uso.

La prescripción procede mayoritariamente de pediatras, con un porcentaje en torno al 60% cuando se prescribe de acuerdo con la ficha técnica, o cuando se hace al margen de ésta por no existir información, por indicación diferente de la autorizada o por sobredosificación. Para estos mismos motivos de uso la automedicación supone aproximadamente un 30%. El porcentaje restante corresponde a la prescripción por médicos

de familia, ya que sólo en 5 casos el uso de medicamentos en estas condiciones se produce por consejo farmacéutico.

En cuanto a los medicamentos infradosificados, el origen es fundamentalmente la automedicación, que supone casi el 60% de los casos, mientras que el 30% procede de pediatras. Los principios activos infradosificados con mayor frecuencia son el paracetamol (28 casos), el ibuprofeno (27), el dextrometorfano (8) y la domperidona (7). La automedicación es el origen del uso de ibuprofeno en 22 ocasiones, de paracetamol en 21, de dextrometorfano en 5 y de domperidona en 3.

## **V. DISCUSIÓN**

Este estudio prospectivo muestra que 3 de cada 4 pacientes pediátricos que acuden a Urgencias del CHGUV ya están tomando medicamentos, que en su mayoría han sido prescritos por un pediatra, pero que en muchos casos reciben por automedicación. La mitad de las exposiciones a medicamentos se produjeron al margen de las condiciones de uso autorizadas, lo que afectó a casi el 70% de los pacientes que tomaban medicamentos.

La muestra es de 462 pacientes. Aunque el tamaño muestral inicialmente calculado era de 381, ha habido que incrementarlo para que contenga a los 270 pacientes mayores de 4 años necesarios para que la muestra sea representativa de la población de la que procede. Este hecho se explica porque la demanda de atención urgente es superior entre los niños más pequeños, que en nuestro estudio están sobrerrepresentados con respecto a la población objetivo. La prevalencia de uso de medicamentos hallada es muy superior a la supuesta en el cálculo del tamaño muestral lo que hace que el tamaño de la muestra sea superior al realmente necesario y podría incrementar la precisión del estudio. El número de pacientes incluidos supone alrededor del 2,5% del total de los atendidos en urgencias, pero muchos de ellos acuden varias veces cada año y en el estudio se ha incluido a los pacientes una sola vez,

por lo que el porcentaje sería mayor si se calculase respecto de los pacientes distintos atendidos en urgencias.

El porcentaje de pacientes tratados con medicamentos (72,7%) es similar al obtenido por Cazzato et al<sup>80</sup> en una muestra mucho mayor de pacientes pediátricos atendidos en consulta extrahospitalaria en Italia pero algo superior al descrito en otro estudio, también italiano, realizado en consultas de atención primaria<sup>81</sup>. El porcentaje de niños menores de 4 años que reciben medicamentos es superior al de mayores de esta edad, aunque no existen diferencias en cuanto al número medio de medicamentos recibidos. Ello, junto con la menor edad de los que reciben 2 ó 3 medicamentos, coincide con los resultados de otros autores en cuanto a una mayor utilización en los niños más pequeños<sup>77,80</sup>.

Durante los meses de verano desciende el porcentaje de pacientes tratados, lo que apoya la necesidad de registrar los meses en que se realizan los estudios de utilización para poder comparar resultados. Tres de los cuatro estudios prospectivos que hemos localizado realizados en Francia<sup>21,85</sup> e Italia<sup>25</sup> no recogieron datos de todas las estaciones. El cuarto, realizado en Israel<sup>95</sup> si lo hizo pero no encontró diferencias entre ellas, de la misma forma un estudio transversal con datos obtenidos de la base que registra las prescripciones dispensadas en



oficinas de farmacia en Holanda<sup>24</sup> recogió información a lo largo de todo el año, pero aunque analizó los posibles factores de riesgo para recibir medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, no valoró las posibles diferencias estacionales.

El número medio de medicamentos es pequeño y dos tercios de los niños reciben uno o dos medicamentos. En un trabajo anterior<sup>97</sup> realizado en Valencia en 1991-2 se obtuvo una media de 4,4 medicamentos por paciente, pero se recogía la medicación administrada en el mes anterior al ingreso hospitalario. En el estudio realizado por Sanz y Boada<sup>77</sup> en Tenerife en 1988 se encontró un valor superior a 3 medicamentos por paciente. En otro estudio reciente<sup>68</sup> que incluye pacientes pediátricos atendidos en atención primaria en cinco países europeos, entre ellos España con pacientes de Tenerife, Valencia y Barcelona, el número medio de medicamentos oscila entre 1,3 y 2,9, siendo próximo a dos para los pacientes incluidos por pediatras valencianos.

En los estudios recientes realizados en otros países, el número de medicamentos por paciente es también próximo al hallado en este estudio. Así, Horen et al<sup>85</sup> en Francia, describen una media de tres, y Chalumeau et al<sup>21</sup>, también en Francia, dos, mientras que en el estudio prospectivo<sup>95</sup> realizado en Israel la

media era de un medicamento por paciente y en el italiano, publicado en el año 2005<sup>25</sup>, de 1,4 medicamentos. Aunque se ha descrito<sup>18,98,99</sup> que existen grandes diferencias en los patrones de prescripción pediátrica de los distintos países europeos parece que, al menos en los estudios realizados en los últimos años, hay tendencia a la utilización de un bajo número de medicamentos para tratar a los niños. No obstante, aunque coincida el número medio puede haber diferencias en el tipo de medicamentos utilizados y sobre todo en las indicaciones para las que se usan.

De acuerdo con lo descrito por otros autores los medicamentos usados en pediatría se limitan a pocos grupos terapéuticos, con claro predominio de los activos en el aparato respiratorio (grupo R de la ATC). Un dato novedoso en este estudio es la presencia de los medicamentos del grupo M, debida a la utilización del ibuprofeno como antitérmico, situación que no se daba en otros estudios españoles<sup>77,97</sup> por la fecha en que se realizaron, pero que se observa en los llevados a cabo después del año 2000<sup>21,24,25,85</sup>, con la excepción del estudio de cohortes británico publicado hace unos meses<sup>82</sup>. En concordancia con lo observado en un estudio anterior en el que se investigaron las reacciones adversas en pacientes hospitalizados<sup>100</sup> el grupo R tiene mayor presencia en los meses de otoño e invierno.

La utilización de antibióticos es baja, ya que supone alrededor del 10% de las exposiciones totales a medicamentos y los han recibido únicamente 68 pacientes, dato que contrasta con los resultados de estudios realizados hace años<sup>77-79</sup> e incluso con alguno reciente<sup>68</sup> en los que la frecuencia de uso era sensiblemente mayor, pero coincide con otros<sup>80,82</sup>. Es indudable que el ámbito de recogida de la información puede tener influencia en este resultado pero en todo caso parece indicar una tendencia a la disminución en el uso de antibióticos en pacientes pediátricos, como han comentado otros autores<sup>101</sup>. En nuestro estudio resulta llamativo que a pesar de lo extendido del uso de antibióticos en automedicación en nuestro país<sup>102</sup>, son muy pocos los casos que hemos registrado. Debe destacarse además, que la prescripción de este grupo se reduce a 4 subgrupos del grupo J de la ATC con claro predominio de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, que en algunos casos, como en la amigdalitis aguda, no está justificado porque aunque esté autorizado no es la mejor alternativa.

El empleo de medicamentos para tratar la fiebre merece ser comentado. Un tercio de los niños reciben ibuprofeno y paracetamol simultáneamente, una práctica que es común, pero para la que existe poco apoyo científico. Hay tres ensayos clínicos publicados que la analizan, dos de ellos<sup>103,104</sup>

comparan la eficacia de los fármacos aislados frente a la asociación a dosis plenas, el tercero<sup>105</sup> compara paracetamol e ibuprofeno solos frente a la administración alterna, tienen diseños muy diferentes, tanto por lo que respecta al procedimiento de medida de la temperatura como a la pauta de tratamiento y al tiempo de seguimiento, pero de sus resultados no se deduce que administrar ambos antitérmicos simultánea o alternativamente tenga ventajas. En un reciente comentario sobre estos ensayos se desaconseja el empleo tanto de forma combinada como alternativa<sup>106</sup>. Además, al menos en teoría, la utilización conjunta podría incrementar el riesgo de necrosis tubular renal, ya que el ibuprofeno puede causar insuficiencia renal, sobre todo en niños deshidratados, e inhibe la producción renal de glutatión, necesario para evitar la acumulación del metabolito nefrotóxico del paracetamol (N-acetil-p-benzoquinona imina)<sup>107</sup>.

La prescripción de medicamentos se realiza mayoritariamente por pediatras y en un pequeño porcentaje por médicos de familia, el consejo farmacéutico en nuestro estudio representa poco más del 1% de los medicamentos. Sin embargo, la tasa de automedicación es elevada, el hecho de que la fiebre sea el motivo más frecuente para usar medicamentos podría justificar este resultado. En un estudio<sup>81</sup> en consultas de pediatría en Italia que incluyó a 2151 pacientes, de los que el 61,5% sufrían

enfermedades agudas, se observó que la mitad de los niños estaban recibiendo al menos un medicamento en el momento de acudir a la consulta, el cual había sido prescrito por un pediatra en el 50% de los casos, pero en el 28,4% se debía a automedicación. Los medicamentos de los grupos R y N suponían más del 60% de todos los medicamentos. Estos resultados son similares a los nuestros, si bien los métodos son diferentes ya que el estudio italiano recogió datos por medio de 71 pediatras que registraron la medicación de todos los niños visitados un día de los meses de noviembre de 2002 y de febrero y junio de 2003 y su objetivo era determinar los factores que influían en la prescripción en infecciones respiratorias.

Las condiciones de uso de los medicamentos en pediatría están condicionadas por la falta de ensayos clínicos en este grupo de edad, lo que hace que la información que proporcionan los fabricantes de los medicamentos sea con frecuencia escasa o que no exista<sup>41,56</sup>. Además, si existe, en ocasiones es difícil de encontrar. En España el V-I es la fuente más utilizada por los médicos para obtener información sobre medicamentos y aunque no es un formulario oficial, para buena parte de su contenido tiene el respaldo de la administración sanitaria. La empresa editora, Ediciones Medicom, tiene desde 1987 un convenio de colaboración con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFyPS) para la revisión de

los contenidos y por ello, las monografías de algunos medicamentos están señaladas con el logotipo de este organismo. El símbolo indica que la monografía ha sido revisada por la DGFyPS y que contiene los datos más relevantes de la ficha técnica o del último prospecto autorizado e incluye el año de la revisión<sup>108</sup>.

La falta de información en el V-I no implica necesariamente que ésta no exista ya que en ocasiones los resultados de estudios publicados no se utilizan para actualizar las fichas técnicas. En un trabajo anterior pusimos de manifiesto esta situación para los fármacos antihipertensivos<sup>88</sup> en España. Un trabajo holandés<sup>109</sup> describe un panorama similar en el repertorio habitualmente utilizado en este país.

En este estudio no hemos encontrado información para más del 25% de los medicamentos analizados, en 24 de los 40 casos porque no existe ni la monografía en el V-I vigente, ni la ficha técnica en la página web de la AEMyPS. Resulta sorprendente que en algunos casos, pese a seguir comercializados, algunos medicamentos dejen de aparecer en el V-I. El hecho de que aparezca en versiones anteriores no solventa el problema, ya que lo lógico es que los profesionales busquen la información en la edición más actual o en la versión electrónica, no que recurran a ediciones de varios años atrás.

Todo ello demuestra que obtener información fiable sobre las condiciones de uso de medicamentos en nuestro país puede resultar difícil y la necesidad de que la Administración y los fabricantes pongan esa información a disposición de los profesionales sanitarios. A partir de enero de 2007 la AEMyPS ha modificado su página web<sup>10</sup> y ha incluido el prospecto para aquellos medicamentos para los que no existe ficha técnica, si bien, advierte de que se trata de un documento informativo no válido a efectos jurídicos.

El uso de un medicamento para el que no se puede obtener la información y que por tanto podría considerarse no autorizado, puede hacer que éste se utilice mal y dar lugar al fracaso terapéutico o a la aparición de toxicidad<sup>26,83</sup>. Desde el punto de vista científico la información podría obtenerse de otras fuentes, pero la situación legal y administrativa no es clara, sobre todo si tenemos en cuenta las opiniones vertidas en una reciente publicación del propio Ministerio de Sanidad<sup>15</sup>, que como se comentó en la Introducción, califica de incorrecto este uso y advierte a los profesionales sanitarios de los riesgos legales que ello conlleva y de que deben consultar siempre la ficha técnica antes de prescribir un medicamento. Por otra parte el uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas podría tener consecuencias legales y de hecho, genera un elevado porcentaje de las denuncias presentadas

contra los médicos, e incluso contra la industria farmacéutica en Estados Unidos<sup>111</sup>.

Se ha dicho que la falta de información sobre los efectos de los medicamentos en los niños obliga a su uso “off-label”, incluso se ha postulado que el uso al margen de la ficha técnica puede ser una fuente para el descubrimiento de nuevas indicaciones<sup>112</sup>, pero si ello puede ser cierto en el medio hospitalario o en algunas especialidades como la Cardiología, no parece necesario en la Atención Primaria.

De acuerdo con el criterio adoptado en este estudio hemos considerado uso al margen de la ficha técnica las exposiciones a medicamentos para los que no existe información, pero este uso podría considerarse equivalente al “unlicensed” descrito por algunos autores<sup>17,26</sup>.

Entre los 111 medicamentos diferentes para los que existe información pediátrica se ha detectado un elevado número de casos de utilización al margen de la ficha técnica, ya sea por el uso en indicaciones diferentes de las autorizadas o por infra o sobredosificación. En este sentido hay un aspecto llamativo, que es la existencia de datos no coincidentes entre fichas técnicas de medicamentos con la misma composición. Es el caso del ibuprofeno, unas marcas autorizan su uso en niños a partir de los 5 kilos de peso y otras a partir de los 7 Kg y las



fichas técnicas están aprobadas en fechas similares. El “BNF for children”<sup>65</sup>, formulario británico para pediatría, aconseja el uso a partir de 7 kg. Esta situación ya fue analizada para otros principios activos en diferentes países, entre ellos España, hace unos años<sup>113</sup>. En nuestro estudio para valorar la adecuación del uso hemos tenido en cuenta las condiciones de autorización de cada medicamento, pero ello puede dar lugar a situaciones incongruentes para un mismo principio activo. Esto se debe que las fichas técnicas se redactan para cada medicamento en lugar de ser comunes para todos los que contienen un mismo principio activo. Lo lógico sería la existencia de una única ficha, por ejemplo, para el ibuprofeno, como ya se hace en Estados Unidos<sup>114</sup>.

El porcentaje de uso de medicamentos al margen de la ficha técnica es superior al descrito en los otros estudios prospectivos<sup>21,25,85,95</sup>. Sin embargo, el porcentaje de niños afectados por este uso es inferior al descrito por Chalumeau et al.<sup>21</sup> con una muestra 6 veces superior a la nuestra y superior al de los demás estudios<sup>25,85,95</sup>. Debe tenerse en cuenta que no siempre se utiliza el mismo criterio para definir el “uso off-label”, en este sentido hemos intentado ser exhaustivos y recoger todas las posibilidades, lo que no ocurre en ninguno de los estudios prospectivos publicados hasta la fecha. Podría pensarse que el hecho de que un tercio de los medicamentos

registrados se haya administrado por automedicación explicaría esta discordancia, ya que los otros estudios comentados no incluyen la automedicación, pero en nuestro estudio el porcentaje de uso al margen de la ficha técnica para automedicación es sólo 2 puntos porcentuales superior al mismo tipo de uso en la prescripción por pediatras. Sin embargo, la consideración de “off-label” para el uso de medicamentos sin información pediátrica y el criterio utilizado para determinar la infra o sobredosificación pueden tener mayor influencia. Si realizamos el cálculo excluyendo las exposiciones a medicamentos para los que no hay información obtenemos un valor del 38%, más próximo al descrito por Chalumeau<sup>21</sup>. Por otra parte, cuando los datos proceden directamente del pediatra prescriptor, como en el caso de los otros estudios prospectivos, puede haber un sesgo a la hora de decidir el medicamento a prescribir por sentirse observados (efecto Hawthorne).

Nuestro estudio es prospectivo y analiza el uso de cada medicamento en un paciente concreto, por tanto los resultados no se pueden comparar con los de los estudios retrospectivos en los que los datos proceden de bases de prescripción o de historias clínicas y que en general, obtienen valores más bajos de uso al margen de la ficha técnica. Por el contrario los estudios hospitalarios, especialmente los que incluyen

neonatos, obtienen valores más elevados que llegan a afectar a más del 80% de los pacientes<sup>20,83</sup>. Hemos localizado únicamente un estudio realizado en España<sup>59</sup>, pero es retrospectivo y en medio hospitalario, por lo que no es posible la comparación con nuestros resultados.

La razón más común de uso no autorizado en nuestro estudio es el empleo de dosis incorrectas lo que coincide con lo descrito por otros autores<sup>20,23</sup> en estudios retrospectivos y con el realizado en Israel<sup>95</sup> entre los prospectivos. De nuevo, los diferentes criterios para definir el uso pueden tener influencia.

Los grupos terapéuticos con mayor porcentaje de uso al margen de la ficha técnica son el A donde se encuentran un buen número de los medicamentos para los que no hay información, y el R donde se da con mayor frecuencia el uso en indicaciones no autorizadas. En este sentido es llamativo que un medicamento con fenilefrina, clorfeniramina y difenhidramina (Paidoterín descongestivo®) e indicado para el tratamiento de la rinitis alérgica se utilice en el 100% de las ocasiones en otros cuadros. En el grupo N y M se encuentra el mayor porcentaje de dosificación incorrecta, especialmente en el tratamiento de la fiebre en el que el paracetamol es sobredosificado con frecuencia, en coincidencia con lo descrito en otros estudios<sup>115</sup>.

Aunque valorar la calidad de la prescripción no es el objetivo de este trabajo, existen datos a favor de que ésta es aceptable, como el hecho de que la mayoría de los medicamentos utilizados contengan un solo fármaco<sup>116</sup> o que el 90% de la prescripción se realice con menos de la mitad de los medicamentos y los principios activos utilizados. El dato del 90% se puede considerar relevante, pero no constituye el valor del DU90% propuesto por Bergman et al<sup>76</sup> para valorar calidad, ya que el cálculo de este parámetro debe hacerse con las DDD utilizadas, lo que no es posible en nuestro caso.

Nuestro estudio tiene limitaciones, aunque la muestra es representativa de los pacientes que acuden al CHGUV no podemos afirmar que lo sea de la población general, aunque el hecho de haber recogido datos durante 14 meses naturales nos hace pensar que puede serlo, ya que según la Encuesta Nacional de Salud, más del 80% de los habitantes acuden al menos una vez al año a Urgencias. Otra limitación puede ser la fuente de información, ya que al obtenerse ésta por medio de entrevistas con los padres puede haber inexactitudes en los motivos por los que los niños reciben el tratamiento y las dosis utilizadas, aunque probablemente sean las reales, pueden no responder a las prescritas por los médicos. No obstante, este modo de obtención de datos es considerado ventajoso por otros autores<sup>82</sup> y puede permitir una mejor asociación entre

prescripción e indicación que cuando se utiliza información procedente de bases de datos.

Los estudios de utilización de medicamentos reflejan la situación en un lugar y un momento concreto, de ahí la dificultad para comparar entre estudios y para extrapolar los resultados, dificultad que es mayor si además no utilizan exactamente el mismo método. Es necesario estandarizar métodos y definiciones ya que el concepto de uso al margen de la ficha técnica, como hemos visto, puede tener diferentes interpretaciones. En este sentido es interesante que se estén realizando estudios sobre el conocimiento y las actitudes de los profesionales sanitarios sobre el uso de medicamentos en niños<sup>25,115,47</sup>.

La entrada en vigor del nuevo reglamento europeo sobre investigación clínica pediátrica hace necesaria la realización de un estudio internacional basado en criterios comunes para conocer la realidad de las condiciones de uso de medicamentos en niños y poder tomar las medidas oportunas.

En resumen: un elevado porcentaje de niños reciben medicamentos, siendo mayor la proporción en los de menor edad. La mayor parte de las prescripciones las realizan los pediatras, pero más de un tercio de los medicamentos son administrados por automedicación. Muchos de los

medicamentos utilizados, aunque su frecuencia de uso sea baja, carecen de información o ésta no es fácilmente accesible. El número de grupos terapéuticos y de principios activos es bajo, pero el uso en condiciones diferentes de las autorizadas afecta a más de la mitad de los niños tratados y a una proporción semejante de los medicamentos utilizados en este grupo de edad.

Los niños deberían recibir sólo medicamentos con una relación beneficio-riesgo favorable pero para ello es necesario mejorar la información sobre uso pediátrico de medicamentos y promover acciones formativas dirigidas a los padres y a los profesionales sanitarios<sup>118-120</sup>. Disponer de un formulario que recoja de forma ordenada la evidencia disponible sobre medicamentos en este grupo de edad podría ayudar a resolver el problema. Iniciativas como la traducción, adecuándolo a la realidad española, del BNF for children como ya se ha hecho en Italia<sup>121</sup> podrían ser muy interesantes, pero no podemos olvidar que resulta absolutamente necesario estimular la investigación clínica de los efectos de los medicamentos en niños y que ésta no se limite a los protegidos por patente. En este sentido la EMEA ha publicado un listado de medicamentos sin patente cuya investigación se considera prioritaria<sup>122</sup>, las autoridades sanitarias deberían poner los medios para que ello sea posible.

## **VI. CONCLUSIONES**

1.- La mayoría de los niños que acuden a Urgencias del CHGUV están recibiendo medicamentos. Los menores de 4 años reciben medicamentos en mayor proporción y en mayor número. Durante el verano la proporción de niños que reciben medicamentos es menor.

2.- Los medicamentos son sobre todo para el tratamiento de enfermedades del aparato respiratorio o de la fiebre. Ésta es el motivo más frecuente de uso de medicamentos. La prescripción procede mayoritariamente de pediatras, aunque un tercio de los medicamentos se toma por automedicación.

3.- La mayoría de pacientes recibe al menos un medicamento en condiciones al margen de la ficha técnica, situación que afecta a más de la mitad de las exposiciones a medicamentos.

4.- El motivo más frecuente de uso al margen de ficha técnica es la infradosificación, seguida de las indicaciones distintas a las autorizadas y del uso de medicamentos para los que no existe información.

5.- No se han detectado características especiales en los pacientes que reciben medicamentos al margen de la ficha técnica. Los medicamentos para el tratamiento de enfermedades del aparato digestivo y del metabolismo y de las enfermedades del aparato respiratorio son los más utilizados al margen de la ficha técnica.



## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Fox E, Balis FM. Drug therapy in neonates and pediatric patients. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP eds. Principles of clinical pharmacology. 2ªed Amsterdam. Academic Press: 359-73
- 2.- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander S, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology. Drug disposition, action and therapy in infants and children. New Eng J Med 2003; 349:1157-67
- 3.- Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestinal length: a factor essential for gut adaptation. Gut 1991;32:1321-3
- 4.- Rutter N. Percutaneous drug absorption in the newborn: hazards and uses. Clin Perinatol 1987;14:911-30
- 5.- Fluhr JW, Pfisterer S, Gloor M. Direct comparison of skin physiology in children and adults with bioengineering methods. Pediatr Dermatol 2000;17:436-9
- 6.- Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. J Pharmacol Exp Ther 2002;300:355-60
- 7.- McCarver DG, Hines RN. The ontogeny of human drug metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. J Pharmacol Exp Ther 2002;300:361-6

- 8.- Miller RP, Roberts JR, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. Clin Pharmacol Ther 1976;19:284-94
- 9.- Alcorn J, McNamara PJ. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. Clin Pharmacokinet 2002;41:1077-94
- 10.- Pons G, d'Athis P, Rey E, deLauture D, Richard MO, Badoul J, Olive G. Gentamicin monitoring in neonates. Ther Drug Monit 1988;10:42-7
- 11.- Stephenson T. How children's response to drugs differ from adults. Br J Clin Pharmacol 2005;59:670-3
- 12.- Menson E, Walker AS, Gibb DM. Clinical trials in children. Lancet 2004;364:2176-7
- 13.- Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. A comparison of methods to predict drug clearance in neonates, infants and children. Br J Clin Pharmacol 2004;57: 663-9
- 14.- Johnson TN. Modelling approaches to dose estimation in children. Br J Clin Pharmacol 2004;57: 677-8
- 15.- Anónimo. Ficha técnica: contenido e importancia en la prescripción. Inf Ter SNS 2006;30:114-6
- 16.- Steinbrook R. Testing medications in children. N Eng J Med 2002;347:1462-70

- 17.- Turner S, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed drug use in children in the UK. *Paed Perinatal Drug Ther* 1997;1:52-5
- 18.- Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, A, Knoeppel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, de Hoog M, van den Anker J. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000;320:79-82
- 19.- 't Jong GW, Vulto AG, De Hoog M, Schimmel K, Tibboel D, van den Anker JN. Unapproved and off label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med* 2000;343:1125
- 20.- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164:552-8
- 21.- Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Chrocheton N, Rougeron C, Mares M, Breart G, Pons G. Off-label and unlicensed drug used among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000;83:502-5
- 22.- McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off-label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000;83:498-501
- 23.- Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:349-53

- 24.- Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics* 2003;111:291-5
- 25.- Pandolfini C, Campi R, Clavenna A, Cazzato T, Bonati M. Italian paediatricians and off-label prescriptions: loyal to regulatory or guideline standards? *Acta Paediatr* 2005;94:753-7
- 26.- Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf* 2002;25:1-5
- 27.- Shirkey HC. Therapeutic orphans. *J Pediatr* 1968;2:119-20
- 28.- Wilson JT. An Update on the Therapeutic Orphan. *Pediatrics* 1999;104:585-90
- 29.- Wong I, Sweis D, Cope J, Florence A. Paediatric medicines research in the UK. How to move forward? *Drug Saf* 2003;26:529-37
- 30.- Caldwell PHY, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet* 2004;364:803-11
- 31.- Schmidt B, Gillie P, Caco C, Roberts J, Roberts R. Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial? *J Pediatr* 1999;134:151-55
- 32.- Matsui D, Kwan C, Steer E, Rieder MJ. The trials and tribulations of doing drug research in children. *CMAJ* 2003;169:1033-4

- 33.- Caldwell PHY, Butow PN, Craig JC. Parents' attitudes to randomised controlled trials involving children. *J Pediatr* 2003;145:555-60
- 34.- Smyth RL. Research with children: paediatric practice needs better evidence-gained in collaboration with parents and children. *BMJ* 2001; 322:1377-78
- 35.- Campbell H, Surry SAM, Royle EM. A review of randomised controlled trials published in *Archives of Disease in Childhood* from 1982-96. *Arch Dis Child* 1998;79:192-97
- 36.- Sammons HM, Choonara I. Clinical trials of medication in children, 1996-2002. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:165-7
- 37.- Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:674-6
- 38.- Nahata MC. A lack of paediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999; 104 Suppl:607-9
- 39.- Schirm E, Tobi H, de Vries TW, Choonara I, De Jong-van den Berg LTW. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. *Acta Pædiatr* 2003;92:1486-1489
- 40.- Miller FG, Wendler D, Wilfond B. When do the federal regulations allow placebo-controlled trials in children. *J Pediatr* 2003;142:102-07

- 41.- Schreiner MS. Paediatric clinical trials: redressing the imbalance. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:949-61
- 42.- Caldwell PHY, Butow PN, Craig JC. Paediatricians' attitudes to randomised controlled trials involving children. *J Pediatr* 2002;141:798-803
- 43.- Chappuy H, Gary A, Chéron G, Tréluyer JM. Le consentement dans les essais cliniques pédiatriques. Informed consent in pediatric clinical trials. *Arch Pediatr* 2005;12:778-80
- 44.- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. (BOE 7/02/2004)
- 45.- Koren G, Kearns GL, Reed M, Pons G. Use of healthy children as volunteers in drug studies: The ethical debate. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:147-52
- 46.- Humphrey GB, Boon CM, van Linden van den Heuvell GF, van de Wiel HB. The occurrence of high levels of acute behavioral distress in children and adolescents undergoing routine venipunctures. *Pediatrics* 1992;90:87-91
- 47.- Shah S, Whittle A, Wilfond B, Gensler G, Wendler D. How do institutional review boards apply the federal risk and benefit standards for pediatric research? *JAMA* 2004;291:476-82

48.- Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995;95:286-94

49.- Wells TG. Antihypertensive therapy: basic pharmacokinetic and pharmacodynamic principles as applied to infants and children. *AJH* 2002;15:34-7S

50.- Flynn JT. Ethics of placebo use in pediatric clinical trials. The case of antihypertensive drug studies. *Hypertension* 2003;42:865-9

51.- Wendler D, Rackoff JE, Emanuel EJ, Grady C. The ethics of paying for children's participation in research. *J Pediatr* 2002;141:166-71

52.- Dobson R. Lump sums for children taking part in research may distort parents' judgement. *BMJ* 2002;325:796

53.- EMEA. ICH Topic E11. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). London 2000

54.- Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, Couser RJ, Garland JS, Rozycki HJ, Leach CL, Backstrom C, Shaffer ML. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*. 2004;114:1649-57



55.- Roberts RS. Early closure of the Watterberg trial. *Pediatrics* 2004;114:1670-1

56.- FJ Morales-Olivas, C Morales-Carpi. Clinical trials in children. *Recent Rev Clin Trials* 2006;1:251-8

57.- McKinney RE. Congress, the FDA, and the fair development of new medications for children. *Pediatrics* 2003;112:669-70

58.- Benjamin DK, Smith PB, Murphy MD, Roberts R, Mathis L, Avant D, Califf RM, Li JS. Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. *JAMA* 2006;296:1266-73

59.- Danés I, Fuentes I, Arnau de Bolos JM, Pandolfini C, Bonati M, Sammons H, Choonara I, Jacqz-Aigrain E. Un registro europeo de ensayos clínicos en niños. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:212-4

60.- Rose K. Better medicines for children -where are we now, and where do we want to be? *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:657-9

61.- Choonara I. Improving children's medicines. *Arch Dis Child* 2006;91:550-1

62.- Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products

for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal of the European Union 27/12/2006

63.- About The DEC-net Register (<http://www.dec-net.org/int/about.asp>) (consultado 12 de enero de 2007)

64.- Baber NS. Editor's view. Paediatric special issue. Br J Clin Pharmacol 2005;59:651-4

65.- BNF for children. BMJ Publishing Group Ltd. London 2005

66.- Ceci A, Felisi M, Baiardi P, Bonifazi F, Catapano M, Giaquinto C, Nicolosi A, Sturkenboom M, Neubert A, Wong I. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. Eur J Clin Pharmacol 2006;62:947-52

67.- Comité de expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de informes técnicos, nº 615. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 1977

- 68.- Sanz E, Hernandez MA, Ratchina S, Stratchounsky L, Peire MA, Lapeyre-Mestre M, Horen B, Kriska M, Krajnakova H, Momcheva H, Encheva D, Martinez-Mir I, Palop V. Drug utilisation in outpatient children. A comparison among Tenerife, Valencia, and Barcelona (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria), Bratislava (Slovakia) and Smolensk (Russia). Eur J Clin Pharmacol 2004;60:127-34
- 69.- Bradley CP, Taylor RJ, Blenkinsopp A. Developing prescribing in primary care. BMJ 1997;314:744-7
- 70.- Organización Mundial de la Salud. Uso racional de los medicamentos. Ginebra 1986
- 71.- Figueras A, Vallano A, Narváez E, ed. Fundamentos metodológicos de los estudios de utilización de medicamentos. Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. Managua 2003 ([http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/proyecto\\_adscripcion-web/biblio/manual-um.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/proyecto_adscripcion-web/biblio/manual-um.pdf))
- 72.- Dukes MNG, ed. Studies in drug utilization. Methods and uses. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1993
- 73.- Figueiras A, Caamaño F, Gestal Otero J. Metodología de los estudios de utilización de medicamentos en atención primaria. Gac Sanit 2000; 14 (Suplemento 3):7-19

- 74.- Capella D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. En Principios de epidemiología del medicamento. Laporte JR, Tognoni G ed. 2ª ed. Barcelona. Masson-Salvat. 1993: 67-87
- 75.- Vargas, E, Terleira A, Portolés A. Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. En: Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA ed. 17ª ed. Buenos Aires. Médica Panamericana. 2004:1087-100
- 76.- Bergman U, Popa C, Tomson Y, Wettermark B, Einarson TR, Aberg H, Sjoqvist F. Drug utilization 90%-a simple method for assessing the quality of drug prescribing. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:113-8
- 77.- Sanz EJ, Boada N. Drug utilization by children in Tenerife Island. Eur J Clin Pharmacol 1988;34:495-9
- 78.- Sanz EJ, Bergman U, Dahlström M. Paediatric drug prescribing. A comparison of Tenerife (Canary Islands, Spain) and Sweden. Eur J Clin Pharmacol 1989;37:65-8
- 79.- Wessling A, Söderman P, Boëthius G. Monitoring of drug prescription for children in the County of Jämtland and in Seden as a whole in 1977-1987. Acta Paediatr Scand 1991;80:944-52

- 80.- Cazzato T, Pandolfini C, Campi R, Bonati M. Drug prescribing in out-patients children in Southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:611-6
- 81.- Ciofi degli Atti ML, Massari M, Bella M, Boccia D, Filia A, Salmaso S. Clinical, social and relational determinants of paediatric ambulatory drug prescriptions due to respiratory tract infections in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:1055-64
- 82.- Headley J, Northstone K. Medication administered to children from 0 to 7.5 years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:189-95
- 83.- Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:125-31
- 84.- Ufer M, Rane A, Karlsson A, Kimland E, Bergman U. Widespread off-label prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in Stockholm. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:779-83
- 85.- Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:665-70

86.- Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999;88:965-8

87.- Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004;27:1059-67

88.- C Morales-Carpi, L Estañ Yago, I Torró Doménech, E Lurbe Ferrer. FJ Morales-Olivas. ¿Son los niños hipertensos españoles huérfanos terapéuticos? *An Pediatr (Barc)* 2006;64:114-9

89.- Erickson SH, Berman JJ, Schneeweiss R, Cherkin DC. The use of drugs for unlabeled indications. *JAMA* 1980;243:1543-6

90.- Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 1998;316:343-45

91.- 't Jong GW, Vulto A, Schimmel K, Tibboel D, van den Anker J. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics* 2001;108:1089-93

92.- 't Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM, van der Lely N, Eland I, Stricker B, van den Anker J. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:293-7

- 93.- Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M; Italian Paediatric Off-label Collaborative Group. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* 2002;91:339-47
- 94.- Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, Tolsa JF, Fanconi S, Pannatier A. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly* 2006;136:218-22
- 95.- Lifshitz M, Gavrilov V, Grossman Z, Binsthok M, Hornik D, Roseblum H, Chemmi S, Alkrinawi S, Miron D, Gorodischer R. Unapproved prescription practices in primary pediatric clinics in Israel: a prospective analysis. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002;63:830-7
- 96.- Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, Thomson M, Lloyd BW, Heuschkel R, Afzal NA. Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:571-5
- 97.- García López M. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados menores de dos años. Tesis Doctoral. Universitat de València. 1995

98.- Sanz EJ, Hernandez MA, Ratchina S, Stratchounsky L, Peire MA, Mestre ML, Horen B, Kriska M, Krajnakova H, Momcheva H, Encheva D, Martinez-Mir I, Palop V. Prescribers' indications for drugs in childhood: a survey of five European countries (Spain, France, Bulgaria, Slovakia and Russia). *Acta Paediatr* 2005;94:1784-90

99.- Sanz E, Hernandez MA, Kumari M, Ratchina S, Stratchounsky L, Peire MA, Lapeyre-Mestre M, Horen B, Kriska M, Krajnakova H, Momcheva H, Encheva D, Martinez-Mir I, Palop V. Pharmacological treatment of acute otitis media in children. A comparison among seven locations: Tenerife, Barcelona and Valencia (Spain), Toulouse (France), Smolensk (Russia), Bratislava (Slovakia) and Sofia (Bulgaria). *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:37-43

100.- Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:681-8

101.- Ekins-Daukes S, McLay JS, Taylor MW, Simpson CR, Helms PJ. Antibiotic prescribing for children: too much and too little? Retrospective observational study in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56:92-95



- 102.- Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87
- 103.- Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr* 2000;67:865-70
- 104.- Erlewyn-Lajeunesse MDS, Coppens K, Hunt LP, Chinnick PJ, Davies P, Higginson IM et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child* 2006;91:414-6
- 105.- Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:197-202
- 106.- Hay AD, Redmond N, Fletcher M. Antipyretic drugs for children. *BMJ* 2006; 333:4-5
- 107.- Ulinski T, Guignon V, Dunan O, Bensman A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr* 2004;163:148-50
- 108.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Prólogo. *Vademécum Internacional. Medicom*. 46ª ed. Madrid 2005

- 109.- 't Jong GW, Eland IA, Stricker BHC, Anker JN. Information for paediatric use of medicines in a product information compendium. Paediatr Perinat Drug Ther 2001;4:148–151
- 110.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos autorizados en España <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do> (consultada el 21 de marzo de 2007)
- 111.- Hill P. Off licence and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. Arch Dis Child 2005;90 Suppl 1:i17-8
- 112.- Demonaco HJ, Ali A, Hippel E. The major role of clinicians in the discovery of off-label drug therapies. Pharmacotherapy 2006;26:323-32
- 113.- Reggi V, Balocco-Mattavelli R, Bonati M, Breton I, Figueras A, Jambert E, Kopp C, E. Montane, Rago L, Rocchi F. Prescribing information in 26 countries: a comparative study. Eur J Clin Pharmacol 2003;59:263–270
- 114.- DailyMed. Current Medication Information. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm> (consultada el 21 de marzo de 2007)

- 115.- Marchetti F, Bua J, Ventura A, Notarangelo LD, Di Maio S, Migliore G, Bonati M. The awareness among paediatricians of off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:81-5
- 116.- Vallano A, Montane E, Arnau JM, Vidal X, Pallares C, Coll M, Laporte JR. Medical speciality and pattern of medicines prescription. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:725-30
- 117.- McLay JS, Tanaka M, Ekins-Daukes S, Helms PJ. A prospective questionnaire assessment of attitudes and experiences of off-label prescribing among hospital based paediatricians. *Arch Dis Child* 2006;91:584-7
- 118.- Shaw JM. Children and parents need better information on medicines. *BMJ* 2004;328:525
- 119.- Muro Brussi M. Administración de fármacos en recién nacidos. ¿Es suficiente la experiencia clínica? *An Pediatr (Barc)* 2006;64:395
- 120.- Sutcliffe AG, Wong IC. Rational prescribing for children. *BMJ* 2006;332:1464-5
- 121.- Bonati M, Pandolfini C. Children need international formulary to guarantee rational use of drugs. *BMJ* 2004;328:227

122.- EMEA. Priority-list of off-label medicinal products for paediatric studies. EMEA/496777/2006 Corr. London, 7 December 2006

### Estudio de utilización de medicamentos en población pediátrica

CONSORCIO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO  
VALENCIA

UTILIZACION DE MEDICAMENTOS EN POBLACION PEDIATRICA

IDENTIFICACION					
Fecha		Fecha nacimiento		Número Historia	
Sexo	Mujer    Hombre	INGRESO	SI    NO	Persona entrevistada	
EXPLORACION Y ANTECEDENTES					
Peso		Vacunación	COMPLETA	INCOMPLETA	OTROS
Talla		Lactancia			
Controlado CE	SI    NO	Motivo			
Ingresos previos	SI    NO	Motivo			
OTROS ANTECEDENTES PATOLOGICOS					
ENFERMEDAD ACTUAL					

