

**Ensayos Clínicos en Pediatría.
Limitaciones en el Desarrollo de Medicamentos Pediátricos.**

Claudia Perdomo Martín

Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica,
Universidad de La Laguna

Trabajo Fin de Grado

Tutora: Ana María Santoveña Estévez

Co-tutor: Javier Suárez González

Convocatoria de junio de 2021

CONTENIDO

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN.	4
4. OBJETIVOS.....	7
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
6.1. ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA.....	9
6.2. EJEMPLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS.	12
6.3. ENSAYOS CLÍNICOS EN LA ACTUALIDAD.....	19
7. CONCLUSIONES.	21
8. BIBLIOGRAFÍA.....	22

1. RESUMEN.

Existe una carencia de medicamentos de uso pediátrico debido a los fuertes condicionantes y requisitos legales vinculados a la vulnerabilidad de la población infantil. Sin embargo, el estudio mediante ensayos clínicos es altamente necesario para establecer nuevos tratamientos específicos, con suficiente información que permita disminuir la habitual práctica basada en la prescripción fuera de ficha técnica de medicamentos indicados para adultos, y los efectos secundarios o reacciones adversas perjudiciales que de ella se puedan derivar. Con la finalidad de dar cobertura legal adecuada se regula la materia mediante una normativa europea específica transpuesta en España mediante un Real Decreto. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es analizar dicha normativa, tener una percepción de por qué se realizan los ensayos clínicos y las limitaciones que tienen para poder ser ejecutados.

Es la Agencia Europea del Medicamento la encargada de incitar la investigación clínica señalando las necesidades de medicamentos pediátricos, así como informando sobre el uso no aprobado de medicamentos en niños y las consecuencias que esto conlleva. En España es la Red de Ensayos Clínicos Pediátricos la encargada de realizar ensayos de medicamentos para uso en pediatría garantizando la seguridad y eficacia de la investigación clínica.

La actualidad de los ensayos clínicos en menores está señalada por el desarrollo de una vacuna frente al coronavirus SARS-CoV-2.

2. ABSTRACT.

There is a lack of medicines for pediatric use due to the strong legal constraints and requirements linked to the vulnerability of the pediatric population. However, the study by means of trials is highly necessary to establish new specific treatments, with sufficient information to reduce the usual practice based on the off-label prescription of medicines indicated for adults and the side effects or harmful adverse reactions that may result from it. In order to provide adequate legal coverage, the matter is regulated by a specific European regulation transposed in Spain by means of a Royal Decree. Therefore, the aim of this work is to analyze this regulation, to have a perception of why clinical trials are carried out and the limitations they have to be executed.

The European Medicines Agency is responsible for encouraging clinical research, indicating the need for pediatric medicines, as well as informing on the unapproved use of medicines in children and the consequences that this entails. In Spain, the Pediatric Clinical Trials Network is responsible for conducting trials of medicines for use in pediatrics, guaranteeing the safety and efficacy of clinical research.

The development of a vaccine against the SARS-CoV-2 coronavirus is the latest development in clinical trials in children.

3. INTRODUCCIÓN.

La investigación clínica de medicamentos en la población pediátrica, al igual que en personas embarazadas y mayores, se encuentra fuertemente limitada por cuestiones éticas e implicaciones legales al requerir realizar ensayos con menores. Sin embargo, se trata de un campo importante ya que para muchas enfermedades no existen medicamentos pediátricos específicos recurriéndose en estas ocasiones a la administración y receta de medicamentos verificados y autorizados para adultos, adaptando la dosis para la población pediátrica según la experiencia del médico y sin base en investigación clínica.

La prescripción *off-label*¹, procedimiento que hace referencia al uso por médicos pediatras de medicamentos en unas condiciones distintas a las que están pautadas en el prospecto o ficha técnica, conlleva que se administren con una dosis, indicación, vía por la que se adquiere, edades y pesos diferentes [1]. Por ejemplo, con respecto a la dosificación se calcula la dosis por extrapolación de la dosis del adulto, se fragmenta un comprimido o se utiliza menos volumen de una disolución oral. También se adapta la forma de dosificación mezclando el contenido de una cápsula con agua o alimentos. Muchos medicamentos que se prescriben por vía oral son en realidad formas inyectables destinadas a adultos. Otra de las opciones utilizadas al haber falta de medicamentos comercializados, es la formulación magistral que debe partir de los componentes puros y no de las formas de dosificación comercializadas [2].

¹ El término inglés “off-label” es equivalente al uso fuera de indicación o ficha técnica de los medicamentos.

Como consecuencia de esta práctica se han detectado efectos secundarios debido a la toma de un medicamento que no estaban previstos puesto que un niño no tiene las mismas características farmacocinéticas, farmacodinámicas ni las mismas enfermedades que un adulto [1].

La prescripción fuera de ficha técnica es una práctica habitual a nivel hospitalario y en algunas especialidades como pediatría, oncología, psiquiatría, ginecología y cuidados paliativos para el tratamiento de la población pediátrica. Como ejemplo, dentro del área de psiquiatría, las prescripciones de antipsicóticos fuera de indicación superan el 90%. Como muestra, en el área de medicamentos que pertenecen al grupo terapéutico del sistema nervioso, los psicodélicos no tienen indicación en psiquiatría para niños y adolescentes pero cuentan con pautas de dosificación para otras indicaciones. Los psicoanalépticos no se recomiendan en población pediátrica; y los fármacos usados en desórdenes adictivos tienen contraindicaciones explícitas en niños y adolescentes [3].

Con el objetivo de evitar todos los inconvenientes que dificultan el desarrollo de los medicamentos para la población infantil, se creó una normativa europea, el Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004 [4]. Gracias a este, se ha podido regular la calidad de la investigación relacionada con el diseño de los medicamentos pediátricos, así como su autorización y la disponibilidad de la información sobre estos.

Posteriormente, se publicó el Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, por el que se derogó la Directiva 2001/20/CE [5], en el que se especifica sobre los ensayos clínicos con medicamentos y se añaden nuevas definiciones y conceptos. En nuestro país, con motivo de los cambios de este Reglamento, se aprueba el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos [6].

Entre las definiciones que contiene el Reglamento sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, se deben destacar las siguientes para poder hacer un correcto análisis del presente documento:

Ensayo clínico: *“Un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones: a) se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado; b) la decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico, o c) se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual”* [5].

Menor: *“sujeto de ensayo que, según la normativa del Estado miembro implicado, no ha alcanzado la edad legal para dar su consentimiento informado”* [5].

Consentimiento informado: *“La expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de ensayo clínico de su voluntad de participar en un ensayo clínico determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean pertinentes para su decisión de participar o, en el caso de los sujetos de ensayo menores o incapaces, una autorización o acuerdo de sus representantes legalmente designados de incluirlos en el ensayo clínico”* [5].

Los ensayos clínicos constan de 4 fases; la fase I tiene como objetivo principal identificar la dosis máxima tolerada, seguridad y toxicidad del fármaco que se encuentra en investigación y la fase II consiste en evaluar el uso terapéutico específico del principio activo, considerando las dosis óptimas, frecuencia, mejor ruta de administración y la seguridad de su uso. Los que se encuentran en fase III su objetivo es el de comprobar la eficacia, efectividad y seguridad y por último, los de fase IV, son aquellos que comprueban la eficacia, efectividad y seguridad del fármaco ya comercializado [7].

4. OBJETIVOS.

Con este trabajo se pretende analizar, recopilar y unificar la normativa sobre los medicamentos pediátricos y sus ensayos clínicos; tener una visión de las causas y motivos por los que se realizan dichas investigaciones y las limitaciones que existen para poder llevarlos a cabo, así como ver la evolución del desarrollo de los ensayos clínicos desde que se ha implantado la normativa hasta la actualidad.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se ha realizado una búsqueda de la normativa europea por la página web “Eur-lex” para localizar los textos consolidados, actualizados y comprobar su vigencia. Para ello, se introdujeron las siguientes palabras clave: “ensayos clínicos” y “pediatría”². Se ha realizado la misma búsqueda para establecer la normativa aplicada en España en la página web del Boletín Oficial del Estado.

Al tratarse de una revisión bibliográfica, y en la búsqueda para ampliar y completar la información, se ha realizado una investigación a través de la herramienta “Google académico” utilizando las siguientes palabras claves: “pediatría”, “medicamentos”, “ensayos clínicos”, “autorización”, “*off-label*: uso fuera de ficha técnica”, “repercusiones”, “España”. Se han seleccionado todos aquellos artículos cuya fecha de revisión y publicación es posterior al año 2017, momento de revisión y publicación del informe de la normativa de aplicación, descartando aquellos que tuvieran un título en concreto, como los que se centraban en algún medicamento o enfermedad específica. Se inicia la búsqueda con 16.700 resultados, reduciéndose la misma a 66 al introducir todas las palabras claves anteriormente nombradas en una búsqueda avanzada.

Para la búsqueda de ejemplos de ensayos clínicos, se ha realizado en la misma herramienta anteriormente comentada utilizando los siguientes términos: “ensayos clínicos de inmunología en pediatría”, “ensayos clínicos de vacunas en pediatría”, “ensayos clínicos de enfermedades infecciosas en pediatría”, “ensayos clínicos de oncología en pediatría”. Se han seleccionado aquellos que tuvieran un resumen más completo, con la información necesaria para rellenar las tablas. Además, para alguno de

² La página web utilizada permite la búsqueda en todos los idiomas de los países integrantes de la UE.

los principios activos comentado se ha buscado el ensayo clínico en la página web “ClinicalTrials.gov” para obtener información más específica y detallada.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La falta de ensayos clínicos en pediatría ha llevado al mal uso de medicamentos aplicando los prescriptores el uso fuera de indicación o ficha técnica. Esto ha llevado a la Agencia Europea del Medicamento (EMA), de cara a la incentivación de la investigación clínica de medicamentos pediátricos, a desarrollar de manera continua un inventario de las necesidades de medicamentos para la población pediátrica que suponen oportunidades de desarrollo a los laboratorios fabricantes [8].

En la EMA se pueden localizar los listados de principios activos por clase terapéutica: anestesiología, cardiovascular, diabetes tipos I y II, endocrinología, gastroenterología, inmunología, enfermedades infecciosas, nefrología, neurología, enfermedad pulmonar obstructiva, oncología, oftalmología, dolor, psiquiatría, respiratorio y reumatología. La fecha de publicación varía de unas clases a otras entre los años 2006 y 2016, por lo que se puede apreciar que cada año van autorizándose medicamentos nuevos gracias al desarrollo de ensayos clínicos [8].

Además, la Agencia también informa sobre el uso no aprobado de medicamentos en niños y las consecuencias que conlleva, como son las reacciones adversas que pueden llegar a ser más graves o no conocidas que las que ocurren en los adultos por hacer un uso del medicamento que no está indicado en la ficha técnica. Los anti-infecciosos, antiasmáticos y las reacciones adversas gastrointestinales dominan el perfil de las reacciones adversas en niños [8]. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico tiene un uso fuera de ficha técnica en menores de 16 años y en la enfermedad de Kawasaki. Y la budesonida inhalada tiene un uso fuera de ficha técnica en menores de 6 meses y en la displasia broncopulmonar en lactantes y prematuros [9].

El Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico ya establecía:

“[...] se pretende facilitar el desarrollo y la accesibilidad de medicamentos de uso pediátrico, velar por que dichos medicamentos sean fruto de una

investigación ética y de calidad y estén específicamente autorizados para su administración a la población pediátrica, y mejorar la información disponible sobre el uso de medicamentos en las distintas poblaciones pediátricas. Estos objetivos deben alcanzarse sin someter a la población pediátrica a ensayos clínicos innecesarios y sin retrasar la autorización de medicamentos para otros grupos de edad de la población” [4].

En 2017, se publicó un informe de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo sobre la situación de los medicamentos pediátricos en la UE tras los diez años de la aprobación del Reglamento pediátrico en el que realiza un análisis de la evolución de los ensayos clínicos desde su implantación [10]. El informe registra que se autorizaron más de 260 nuevos medicamentos pediátricos en ese periodo y que el número de Planes de Investigación Pediátrica (PIP) aprobados superaba los 1000 en 2017 de los cuales 131 se habían completado a finales de 2016 mostrando una clara tendencia al aumento del número de PIP finalizados [10]. Además, un artículo publicado este año en la revista *“Frontiers in Medicine”* nos confirma que el 70% de los medicamentos pediátricos que recibieron una aprobación de PIP tenían incluidas las 3 fases de los estudios clínicos en el expediente de la autorización de comercialización [11].

Gracias al citado Reglamento, el desarrollo de medicamentos pediátricos ha aumentando notablemente en Europa y funciona mejor en ámbitos en los que las necesidades de los adultos y niños coinciden. Las áreas que tienen una cantidad mayor de PIP finalizados son las de inmunología/reumatología, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares y vacunas, oncología y enfermedades relacionadas con la endocrinología y el metabolismo. En cambio en las enfermedades raras o exclusivamente pediátricas no se han concretado grandes avances terapéuticos [10].

6.1. ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA.

Se recuerda que en España existe una normativa en relación a los ensayos clínicos, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

En el Real Decreto 1090/2015, del 4 de diciembre, se puede destacar que: *“Los ensayos clínicos deberán realizarse de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial y teniendo en cuenta el Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, así como a cualesquiera otras normas que pudieran resultar de aplicación”* [6].

En el mismo, también se establece que se tendrá en cuenta la opinión del menor cuando tenga doce o más años y se deberá presentar su consentimiento informado a parte del de su representante legal [6].

En España existe una Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos (RECLIP) que se encarga de realizar ensayos clínicos de medicamentos que se utilizan en pediatría incluyendo vacunas, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades infecciosas, gastroenterología, enfermedades respiratorias, endocrinología, neonatología y dispositivos médicos [12].

Los ensayos clínicos realizados recogidos por áreas temáticas en la figura 1, confirman la necesidad de medicamentos pediátricos en las mismas áreas que ya especificó el informe de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo.

áreas temáticas

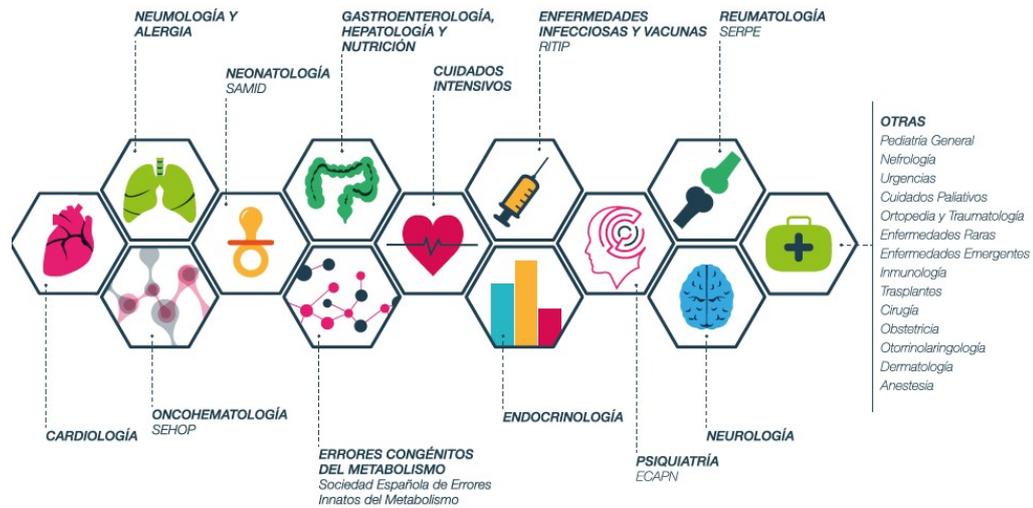


Figura 1. Áreas Temáticas. *Reproducida de áreas temáticas, de Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos (www.reclip.org)*

RECLIP nace a raíz de la fortaleza clínica de los principales hospitales pediátricos de España (ver en figura 2) en combinación con los centros de atención primaria de salud y las redes de investigación temática que desarrollan una actividad relevante en la investigación clínica pediátrica [12].



Figura 2. Centros y Criterios de Clasificación. *Centros y Criterios de Clasificación de Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos (www.reclip.org)*

Llama la atención que de todos los centros que participan en estos ensayos clínicos ninguno se encuentra en Canarias cuando recientemente, según una

revista estadounidense, la *Newsweek*, tres hospitales canarios se encuentran valorados entre los cien mejores de España (Hospital San Roque, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín y del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria) [13].

Gracias a redes como esta, se puede asegurar que la realización ética de ensayos clínicos pediátricos son seguros, eficaces y se garantiza un entorno y una infraestructura adecuada [12].

Esta red apoya todo lo comentado en este trabajo, ya que defiende que gracias a los ensayos clínicos pediátricos se permite confirmar la seguridad, eficacia de los tratamientos y la dosificación adecuada en las poblaciones pediátricas, luchando para evitar la práctica de tratar a los niños como si fueran adultos pequeños.

Según se puede comprobar en la figura 3, la mayor parte de los ensayos clínicos de los últimos 4 años ya se encuentran en fase IV, predominando por tanto los que llegan a comercializarse.



Figura 3. Cifras de los Miembros RECLIP. *Ensayos Clínicos iniciados, de Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos (www.reclip.org)*

6.2. EJEMPLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS.

A continuación se muestra información resumida (ver tablas 1-5), en las que se exponen datos de ensayos clínicos desarrollados en algunas de las áreas que necesitan mayor investigación según especifica el informe publicado en 2017 sobre la situación de los medicamentos pediátricos en la UE a los diez años del Reglamento pediátrico:

- El belimumab es un medicamento que se está investigando en el área de inmunología/reumatología para el lupus eritematoso sistémico (LES) [14].
- El oleozón® pertenece al área de enfermedades infecciosas ya que se utiliza para tratar la giardiasis [15].
- El racecadotril es utilizado en la enfermedad diarreica aguda y por lo tanto se encontraría en el mismo área que el oleozón® [16].
- Las vacunas VALERGEN pertenecen al área de vacunas, como su propio nombre indica, y se investigarían también en el área de inmunología [17].
- El ceritinib que es un medicamento contra las neoplasias malignas pediátricas con una alteración genética en el linfoma quinasa anaplásico (ALK) y se encontraría dentro del área de oncología [18].

Tabla 1

Ensayo Clínico Belimumab. Adaptado de ClinicalTrials [14].

Enfermedad:	Lupus eritomatoso sistémico (LES).
Lugar donde se ha realizado el ensayo:	Arizona, Massachusetts, Ohio, Argentina, Alemania, Japón, México, Países Bajos, España.
Fecha:	Iniciado en 2019 y se espera que finalice en 2023.
Fase de ensayo:	Fase II.
Grupo de ensayo:	Población pediátrica de 5 a 17 años.
Participantes:	Actualmente se han reclutado 30 participantes.
Características:	Los participantes deben tener la enfermedad de LES activa, tener unos resultados positivos de la prueba de autoanticuerpos dentro del periodo de selección del estudio como un título de anticuerpos antinucleares > 1:80 y/o un anti-ADN de doble cadena positivo. Deben tener un peso igual o superior a 15 Kg.
Conclusiones:	El estudio se encuentra en reclutamiento por lo que actualmente está reclutando participantes. Por el momento, no hay resultados del estudio publicados.

Tabla 2

Ensayo Clínico Oleozón®. Adaptado de Herrera Aguirre y Cols [15].

Enfermedad:	Giardiasis
Lugar donde se ha realizado el ensayo:	Santiago de Cuba. Interconsulta de Pediatría del Policlínico Universitario “Julián Grimau García”.
Fecha:	2015.
Fase de ensayo:	Fase IV.
Grupo de ensayo:	Población pediátrica de 1 a 18 años.
Participantes:	116 pacientes (58 casos y 58 controles).
Características:	Pacientes con heces fecales que dieran positivo frente a <i>Giardia lamblia</i> y/o presentaran manifestaciones clínicas como dolor abdominal, vómito y anorexia.
Conclusiones:	Es efectivo en el tratamiento contra esta enfermedad ya que las muestras de las heces fecales dieron negativas en todos los casos, no se produjeron reacciones adversas y el coste fue bajo.

Tabla 3

Ensayo Clínico Racecadotriilo. Adaptado de Morales García y Cols [16].

Enfermedad:	Enfermedad diarreica aguda.
Lugar donde se ha realizado el ensayo:	Ecuador. Hospital Vicente Corral Moscoso.
Fecha:	2014
Fase de ensayo:	----
Grupo de ensayo:	Población pediátrica de 3 a 36 meses.
Participantes:	79 pacientes (45 en el grupo sales de rehidratación oral (SRO) más racecadotriilo y 34 grupo SRO más placebo).
Características:	Pacientes con cuadro de enfermedad diarreica aguda, sin deshidratación o con deshidratación leve o moderada, definida como la presencia de al menos 3 deposiciones de menor consistencia de lo habitual en las últimas 12 horas, que no necesiten hospitalización, sin tratamiento antidiarreico o antibiótico previo.
Conclusiones:	Es eficaz en disminuir el número de diarreas a partir de las 48 horas en el tratamiento inicial de niños con enfermedad diarreica aguda, acompañando a la terapia con SRO.

Tabla 4

Ensayo Clínico Vacunas Valergen (VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT). Adaptado de Mateo-Morejón y Cols [17].

Enfermedad:	Asma en niños.
Lugar donde se ha realizado el ensayo:	Cuba.
Fecha:	Febrero 2011 y diciembre 2013
Fase de ensayo:	fase IV
Grupo de ensayo:	Población pediátrica de 5 a 16 años.
Participantes:	1082 pacientes de 15 servicios de alergia, distribuidos en 8 provincias.
Características:	Pacientes con asma leve a moderada, alérgicos al menos a un ácaro del polvo de la casa que cumplen con las indicaciones de inmunoterapia subcutánea (ITSC) o inmunoterapia sublingual (ITSL).
Conclusiones:	Resultados satisfactorios en cuanto a eficacia y seguridad. Notable disminución de la gravedad del asma, frecuencia de las manifestaciones del asma y consumo de medicamentos. Los resultados confirman la eficacia de SCIT y SLIT usando vacunas estandarizadas de alérgenos de ácaros del polvo doméstico para el tratamiento del asma, así como el perfil de seguridad más alto de la vía sublingual.

Tabla 5

Ensayo Clínico Ceritinib. Adaptado de ClinicalTrials [18].

Enfermedad:	Neoplasias malignas pediátricas con una alteración genética en el linfoma quinasa anaplásico (ALK).
Lugar donde se ha realizado el ensayo:	Massachusetts, Nueva York, Ohio, Tennessee, Texas, Nueva Gales del Sur, Victoria, Ontario, Francia, Alemania, Italia, República de Corea, Países Bajos, España, Reino Unido.
Fecha:	Agosto de 2013 hasta 26 de abril de 2019.
Fase de ensayo:	fase I.
Grupo de ensayo:	Población pediátrica de 12 meses a 17 años.
Participantes:	83 pacientes.
Características:	Pacientes diagnosticados con una neoplasia localmente avanzada o metastásica que ha progresado a pesar de la terapia estándar, o para la cual no existe una terapia estándar efectiva. Deben tener una enfermedad evaluable o medible. El tumor debe portar una alteración genética de ALK.
Conclusiones:	Eficacia en pacientes pediátricos con linfoma anaplásico de células grandes y tumor miofibroblástico/rabdomiosarcoma inflamatorio. Además, los alimentos pueden reducir los síntomas gastrointestinales y permitir un mayor aumento de la dosis.

De estos ejemplos de ensayos clínicos podemos observar que en 4 de ellos los participantes se encuentran en un amplio rango de edad, por lo que se puede destacar que participan diferentes poblaciones pediátricas. Además, el número de participantes en 3 de ellos es similar, próximo al centenar [15, 16, 18].

Destaca el número de participantes en el ensayo de las vacunas, donde se reclutan a más de 1000 menores a través de los centros hospitalarios de 8 provincias del país. El aumento de la muestra utilizada en las fases de los ensayos se puede conseguir mediante la coordinación de diversos centros hospitalarios de diferentes regiones geográficas de un país o incluso, de varios países.

6.3. ENSAYOS CLÍNICOS EN LA ACTUALIDAD.

La actualidad de los ensayos clínicos está marcada por el desarrollo de una vacuna para luchar contra la pandemia generada por el coronavirus SARS-CoV-2.

Como pasa con el resto de medicamentos y enfermedades, la población pediátrica ha quedado excluida de los ensayos clínicos iniciales. En primer lugar se han concluido los ensayos con adultos, autorizando al mercado diferentes marcas de vacunas y actualmente, con un año de retraso, dichos laboratorios farmacéuticos se encuentran realizando los ensayos clínicos en menores. Aunque los menores en esta enfermedad parecen verse menos afectados que los adultos, es necesario establecer una seguridad y una respuesta inmune a la vacuna ya que pueden infectarse y convertirse en vectores para propagar el virus.

Las vacunas que actualmente se están desarrollando se dividen en dos grupos: vacunas de ARNm, entre las que se encuentran la de Pfizer/BionTech (Comirnaty) y Moderna (ARNm-1273), y vacunas de vectores virales, grupo al que pertenecen la de AstraZeneca (Vaxzevria) y Janssen/Johnson&Johnson.

La vacuna Covid-19 Pfizer ya se está inoculando a menores. En su ensayo clínico se incluyeron a casi 300 menores de 16 a 18 años y se realizó junto con

adultos. Posteriormente, se aumentó el número de menores a 2.259 y el rango de edad entre 12 a 15 años y actualmente se ha iniciado la vacunación de 144 niños de 11 años y menores que éstos. Tras pasar este ensayo de fase I se ampliará a otros 4.500 niños [19].

En la última semana de marzo, la compañía farmacéutica de Pfizer ha confirmado que la cobertura alcanza el 100% en la edad de 12 a 15 años. Esto ha sido resultado del ensayo que realizaron de 2.260 voluntarios [20]. A principios de mayo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha autorizado para uso de emergencia la vacuna en adolescentes de este rango de edad para prevenir la enfermedad [21], y en Europa la EMA ha realizado la misma autorización el 28 de mayo [22].

La vacuna Covid-19 Moderna también ha empezado un ensayo clínico en menores sanos de 6 meses a 12 años que no hayan recibido vacunas ni sufrido la enfermedad en las dos semanas previas. En este caso se espera que se involucren unos 6.750 participantes. Se trata de un ensayo en fase II/III de ARNm-1273 que se realizará en Estados Unidos y Canadá. Este ensayo consiste en la vacunación en dos cantidades diferentes de fármacos para niños entre 2 y 12 años, y tres dosis distintas para los niños entre 6 meses y 2 años, además de placebo [23].

En la última semana de mayo, esta compañía ha confirmado la eficacia de su vacuna en los menores de entre 12 y 17 años, y espera que las agencias reguladoras autoricen su uso a principio del mes de junio [24].

La vacuna Covid-19 AstraZeneca ha sido la primera en realizar los ensayos clínicos junto a la universidad de Oxford en niños de 6 a 17 años. Se han reclutado 300 voluntarios de los cuales 240 recibirán la vacuna de AstraZeneca y el resto recibirá una vacuna control contra la meningitis. Este ensayo se realizará en las ciudades de Oxford, Londres, Southampton y Bristol [25].

La primera semana de abril el ensayo de la vacuna AstraZeneca se ha paralizado debido a que la EMA confirmó que existe una “asociación” entre esta vacuna y los eventos trombóticos que han sido diagnosticados en algunos vacunados [26].

En el caso de la vacuna de Janssen, se ha iniciado un ensayo de fase II con adolescentes entre 12 y 17 años en varios centros entre los que se encuentra un hospital español, el Hospital de La Paz. En este se reclutarán a 660 menores a nivel global [27].

7. CONCLUSIONES.

La investigación clínica en menores presenta dificultades éticas y legales, pero es necesaria para poder desarrollar un medicamento indicado para pediatría en una determinada patología a tratar o para permitir ajustar sus fichas técnicas para un uso seguro dentro de especificaciones, y así evitar los efectos secundarios que el empleo fuera de indicación puede provocar.

Gracias a la normativa implantada a partir del año 2006, los ensayos clínicos en menores están regulados, garantizando así su seguridad, que es lo que más puede preocupar a los padres o responsables del menor. El hecho de que existan listados con la necesidad de medicamentos pediátricos a desarrollar para diferentes clases terapéuticas y la normativa, debe ser un aliciente para incrementar el número de ensayos clínicos. Si en 10 años, desde 2006 a 2017, se ha incrementado el número de ensayos clínicos en menores y así se han obtenido nuevos medicamentos pediátricos, se espera que en un futuro se reduzca el uso de medicamentos para adultos o fuera de indicación en la población pediátrica.

En los avances con las vacunas anticovid, se ha podido comprobar el habitual proceso de desarrollo; ensayar primero en adultos y una vez finalizados estos ensayos se han iniciado en niños. Esto ha permitido que en la actualidad se esté inoculando con seguridad la vacuna Pfizer en niños de un determinado rango de edad, y gracias a la continuidad del ensayo, está aprobada también para un rango de edad menor. Se trata de una muestra clara de que gracias a la investigación preclínica y clínica se pueden llegar a desarrollar un medicamento para tratar alguna patología específica pediátrica.

8. BIBLIOGRAFÍA.

- [1] Svendblad, P. Uso off-label de medicamentos en la población pediátrica: aplicación del modelo de regresión logística binaria. Realidad y Reflexión [Internet]. 2019 Junio. [citado el 15 de marzo de 2021] 49. 40-65. Disponible en: <https://doi.org/10.5377/ryr.v49i49.8062>
- [2] Peiré García, M. A., & Gascón Vilaplana, P. Farmacología Pediátrica: pasado, presente y perspectivas de futuro [Internet]. Barcelona: Editorial Real Academia Europea de Doctores; mayo 2018. Disponible en: <https://raed.academy/wp-content/uploads/2018/05/discurso-ingreso-Maria-Asuncion-Peire-Farmacologia-Pediatrica.pdf>
- [3] Dualde Beltrán, F. Las indicaciones conforme a ficha técnica de los psicofármacos prescritos en psiquiatría del niño y del adolescente. Revisión, actualización, uso “fuera de ficha” y consideraciones legales. Revista de psiquiatría infanto-juvenil [Internet]. 2020 Oct-Dic [citado el 05 de mayo de 2021]; 37(4): 5-21. Disponible en: <https://aepnya.eu/index.php/revistaaepnya/article/view/354/327>
- [4] Reglamento (CE) 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea L378, 27 de diciembre de 2006, pp.1-19.
- [5] Reglamento (UE) 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se derogó la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea L 158, 27 de mayo de 2017, pp.1-76.
- [6] Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Boletín Oficial del Estado, número 307 (24 de diciembre de 2015), pp. 121923 a 121964.

[7] Zurita-Cruz JN, Barbosa-Cortés L, Villasís-Keever MÁ. De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. Rev Alerg Mex. 2019;66(2). doi: 10.29262/ram.v66i2.625

[8] EMA: Agencia Europea de Medicamentos [Internet]. [citado el 01 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/needs-paediatric-medicines>

[9] Piñero Pérez, R, Núñez Cuadros E, Rodríguez Marrodán B, Escrig Fernández R, Gil Lemus MA, Manzano Blanco S, et al. Medicamentos fuera de ficha técnica en Pediatría. Anales de Pediatría [Internet]. 2021 Marzo [citado el 05 de mayo de 2021]; 94(3): 188.e1-188.e9. Disponible en: [Medicamentos fuera de ficha técnica en Pediatría | Anales de Pediatría \(analesdepediatria.org\)](https://www.analesdepediatria.org/).

[10] Comisión Europea. Informe de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo. La situación de los medicamentos pediátricos en la UE a los diez años del Reglamento pediátrico [Internet]. Europa.eu. [citado el 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52018DC0716>.

[11] Toma M, Felisi M, Bonifazi D, Bonifazi F, Giannuzzi V, Reggiardo G, et al. Paediatric medicines in Europe: The Paediatric Regulation-is it time for reform?. Frontiers in medicine [Internet]. 2021 febrero [citado el 17 de mayo de 2021]; 8:593281. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884470/>

[12] RECLIP: Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos [Internet]. Reclip.org. [citado el 25 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.reclip.org/>

[13] Best Hospitals 2021 – Spain [Internet]. Newsweek.com; 2021 [citado el 31 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.newsweek.com/best-hospitals-2021/spain>

[14] ClinicalTrials. Study of subcutaneous (SC) belimumab in pediatric participants with systemic lupus erythematosus (SLE) [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 03 de abril de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04179032?term=belimumab&draw=2&rank=6>.

- [15] Herrera Aguirre, H. d., Ramos Hernández, L., Vega Sam, S., Rondón Rondón, L. E., & Álvarez Escalante, L. Efectividad del Oleozón en el tratamiento de niños y adolescentes con Giardiasis. Medisan [Internet]. 2018 marzo [citado el 07 de abril de 2021]; 22 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000300009
- [16] Morales García, J. X., Escalante Canto, P., Ojeada Orellana, M. R., & Sempértegui Cárdenas, P. X. Eficacia de Racecadotril en el tratamiento de la enfermedad diarreica aguada, en niños de 3 a 36 meses, en el servicio de emergencia del Hospital Vicente Corral Moscoso. Ensayo Clínico controlado ciego. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca [Internet]. 2018 Noviembre [citado el 10 de marzo de 2021]; 36 (2): 9-17. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/32197/1/1%20Eficacia%20de%20Racecadotril%209-17.pdf>.
- [17] Mateo-Morejón M., Castro-Almarales, R. L., Alfonso-Orta, I., Jimenez-Lopez, G., Reyes-Zamora, M. C., & Labrada-Rosado, A. Vigilancia de la efectividad y la seguridad de las vacunas Valergen en el tratamiento del asma en niños. Ensayo clínico fase IV. Rev Cuba hematol inmunol hemoter [Internet]. 2017 [citado el 06 de marzo de 2021]; 33 (S1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/800>.
- [18] ClinicalTrials. Phase I Study of LDK378 in Pediatric, Malignancies With a Genetic Alteration in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 06 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01742286>.
- [19] Criado, Miguel Ángel. Miles de niños ya están probando la vacuna del coronavirus. Elpais.com [Internet]. 2021 marzo [citado el 07 de abril de 2021]. Disponible en: <https://elpais.com/ciencia/2021-03-28/los-fabricantes-de-vacunas-contr-el-coronavirus-prueban-ya-las-versiones-infantiles.html>
- [20] Pfizer.com [Internet]. 2021 marzo [citado el 07 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-biontech-announce-positive-topline-results-pivotal>

[21] Pfizer.com [Internet]. 2021 mayo [citado el 14 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-receive-first-us-authorization>

[22] Pfizer.com [Internet]. 2021 mayo [citado el 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-receive-first-authorization-european>

[23] Modernatx.com [Internet]. 2021 marzo [citado el 07 de abril de 2021]. Disponible en: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-first-participants-dosed-phase-23-study-0>

[24] Modernatx.com [Internet]. 2021 mayo [citado el 26 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-teencove-study-its-covid-19-vaccine>

[25] Redacción Médica. Vacuna Covid-19 AstraZeneca: primeros ensayos en el mundo en niños. Redacción médica [Internet]. 2021 febrero [citado el 07 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/vacuna-covid-19-astrazeneca-primeros-ensayos-mundo-en-ninos-3205>

[26] Europa Press. Paralizan los ensayos de la vacuna de AstraZeneca en niños. Elespanol.com [Internet]. 2021 abril [citado el 06 de abril de 2021]. Disponible en: https://diariodeavisos.elespanol.com/2021/04/paralizan-los-ensayos-de-la-vacuna-de-astrazeneca-en-ninos/?utm_medium=Social&utm_source=Facebook&fbclid=IwAR04WgkgXQG3BmWyYMGPDU97aHQuYPOreO1tJf69qBsn4txQvZpiex4qlIY

[27] Castro, Cristina. España ensayará en niños las vacunas de Janssen y Pfizer contra el Covid. El Independiente [Internet]. 2021 marzo [citado el 07 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.elindependiente.com.cdn.ampproject.org/c/s/www.elindependiente.com/vi-da-sana/salud/2021/03/28/espana-ensayara-en-ninos-las-vacunas-de-janssen-y-pfizer-contr-el-covid/amp/?utm_source=upday&utm_medium=referral