

Prescripciones fuera de prospecto

Dres. Norberto Damián Giglio* y Saúl Malozowski**

Palabras clave: prescripciones fuera de prospecto, medicamentos en pediatría, huérfanos terapéuticos.

Key words: drugs, off label prescriptions, drugs in pediatrics, therapeutic orphans.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son introducidos y utilizados en la mayoría de los países con un marco regulatorio apropiado, tras obtener una autorización de comercialización basada en ensayos clínicos controlados, con criterios científicos definidos. Estos ensayos, también llamados ensayos farmacológicos, tienen el objetivo de evaluar y demostrar beneficios terapéuticos superiores a los riesgos que pueden resultar del uso de un medicamento.

Entidades gubernamentales, como ANMAT en Argentina, EMEA en Europa, o FDA en Estados Unidos, son las responsables de la evaluación de la seguridad y eficacia de los diferentes fármacos.

Avaladas por ensayos clínicos de complejidad creciente (Fases 0-IV), las compañías farmacéuticas presentan ante estas entidades la correspondiente solicitud para la aprobación de un medicamento y sus diferentes indicaciones terapéuticas. Tal presentación se realiza mediante una serie de documentos que abarcan detallados estudios químicos, farmacéuticos, toxicológicos y clínicos.¹

Una vez que este frondoso material es evaluado, si la opinión del organismo regulatorio es favorable, se establece un acuerdo entre las entidades gubernamentales y las compañías, con el objetivo de la publicación del prospecto, donde se especifican las indicaciones, así como las diferentes condiciones aprobadas para el uso de un determinado fármaco.

El objetivo de este trabajo es actualizar los conceptos más relevantes de las pres-

cripciones fuera de prospecto en pediatría, además de contribuir al desarrollo de la farmacología pediátrica en nuestro medio.

MARCO CONCEPTUAL

Sin duda, el tema requiere la aclaración de algunos conceptos. Tal es la opinión de autores como William Banner, quien definió esta problemática como suficientemente familiar para cualquier médico, pero como una torre de Babel a la hora de conceptualizar algunos términos.²

Prescripción validada

Ésta implica el uso de un medicamento en una determinada indicación, avalado por organismos reguladores.

En otros términos, se acepta que existe suficiente información científica con relación al rango de edad de la población en la que se usará el fármaco, la indicación, seguridad, eficacia, toxicidad y regímenes de dosificación.

Prescripciones fuera de prospecto

Es el empleo en la práctica médica cotidiana de un fármaco, sin evidencia conocida de beneficios o contraindicaciones para una determinada patología, dosis o población.

Huérfanos terapéuticos

Concepto que incluye un número de fármacos, sin desarrollo científico, con potenciales usos en patologías infrecuentes o en poblaciones donde se dificulta su evaluación.

EL PROBLEMA DEL USO DE LAS PRESCRIPCIONES FUERA DE PROSPECTO EN PEDIATRÍA

Cuando una prescripción se realiza fuera de prospecto, el margen de incertidumbre habitual aumenta, ya que se desconocen evaluaciones y mediciones pre-

* División Promoción y Protección de la Salud-Epidemiología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina.

** División de Diabetes, Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, WDC, USA.

cisas del beneficio a obtener, así como del riesgo asumido.

El problema del uso pediátrico de medicamentos fuera de prospecto genera entre los pediatras, particularmente neonatólogos e internistas, el dilema entre privar a un paciente de la medicación posiblemente adecuada, iniciar tratamientos con medicación insuficiente o extrapolar a la población pediátrica la información correspondiente a los adultos.

Adicionalmente, muchos medicamentos carecen de formulaciones apropiadas para uso pediátrico (por ejemplo, se proveen en cápsulas, comprimidos, etc.) y ante la necesidad de brindar al paciente una opción terapéutica posible, el resultado práctico es su fraccionamiento.

En muchos casos esto es potencialmente grave, por ejemplo, con los fármacos preparados para ser ingeridos bajo la forma de comprimido; el compuesto activo puede no distribuirse uniformemente, por lo que su fragmentación, la modificación de su cobertura o la adición de un diluyente pueden convertir a ese medicamento en ineficaz, de riesgo o ambas cosas en forma aleatoria.^{3,4}

Si bien las evidencias de la práctica clínica todavía son escasas, comunicaciones de efectos adversos (EA) como las publicadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia atribuyen a las prescripciones fuera de prospecto un riesgo aumentado para EA.⁵

Respecto al número de efectos adversos serios (EAS), algunos autores lo asocian con las prescripciones fuera de prospecto, aunque por el momento los datos que avalan esta última hipótesis son insuficientes.⁶

ANTECEDENTES E INICIATIVAS CIENTÍFICAS E INSTITUCIONALES

Desde la aceptación casi universal del procedimiento de desarrollo de medicamentos, basado en fases de creciente complejidad a comienzos de 1960 y hasta mediados de 1990, hubo escasos cambios con relación a la validación del uso de medicamentos en pediatría. Esto resulta paradójico, ya que uno de los acontecimientos que justificaron la reforma del marco legal en este tema en casi todo el mundo fue la detección de toxicidad grave en embarazos y neonatos, como por ejemplo, las malformaciones producidas por talidomida a fi-

nes de la década de 1950 y el "síndrome gris del neonato" en las unidades de neonatología en la misma época.⁷

Hasta hace algunos años, los medicamentos eran estudiados solamente en sus diferentes fases en adultos de sexo masculino. De esta afirmación se desprende que un fármaco alcanzaba su aprobación luego de una acotada experiencia clínica, con la consecuente exclusión de numerosos miembros de la población (niños, ancianos, etc.) que potencialmente harían uso de ellos.

Es por ello, que grupos vulnerables, como neonatos, niños y mujeres embarazadas, se consideraron durante mucho tiempo huérfanos de tratamiento.^{8,9}

A lo largo de la década de 1990, múltiples artículos justificaron la necesidad de desarrollar y vigilar el uso de medicamentos en niños.¹⁰⁻¹⁵ Una de las publicaciones que generó mayor impacto, al describir una clara advertencia hacia la comunidad científica y gubernamental, fue la de la Academia Americana de Pediatría, donde se describieron las "Guías y conductas éticas para el estudio y evaluación de fármacos en la población pediátrica" en febrero de 1995.¹⁶

En 1997 se creó en Washington la Red de Investigación en Farmacología Pediátrica, con el auspicio del Instituto Nacional de la Salud (NIH) de los Estados Unidos.

Mediante la "Conferencia Huérfanos Terapéuticos. 30 años después" (*Therapeutic Orphan. 30 years later Conference*), también en el mismo año, se presentaron las actividades de farmacología pediátrica promovidas por la Sociedad Europea de Farmacología del Desarrollo (*European Society of Developmental Pharmacology*) y la Red de Unidades de Investigación en Farmacología Pediátrica del NIH (*INH - Pediatric Pharmacology Research Unit Network, PPRU*).¹⁷

En esa conferencia se enfatizó la necesidad, percibida por especialistas y autoridades de todo el mundo desarrollado, de contar con unidades de farmacología pediátrica.

En consonancia con estos conceptos, mediante la Ley de Modernización de la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration Modernization Act, FDAMA*), el Congreso estadounidense a través de sus legisladores estableció de manera efectiva la necesidad de adoptar políticas que reconsideren el uso de

fármacos no licenciados en niños.¹⁸

Un año después, en 1998, el Departamento de Salud y Servicios Humanos del que depende la FDA, publicó la Regla Pediátrica-FDA, (*FDA-Pediatric Rule*), mediante la cual se recomendó a las compañías farmacéuticas y sociedades científicas la generación y revisión de la mayor cantidad de evidencia posible para avalar (o no) el uso de medicamentos en pediatría, con el objetivo de mejorar la eficacia y la seguridad de la terapéutica en niños.¹⁹

A partir de ese año, la FDA clasificó de manera general y conceptual las prioridades para aprobar medicamentos para uso en pediatría.

Se estableció como prioridad la implementación de ensayos clínicos apropiados para los nuevos fármacos y se aceptó que existía suficiente evidencia pediátrica con el uso de fármacos genéricos.²⁰

Estas últimas iniciativas dispararon un profundo conflicto de intereses en los Estados Unidos, que llevó al Congreso a la suspensión de la Regla Pediátrica y a la posterior reautorización mediante la legislación conocida como Ley del Mejor Producto Farmacéutico para Niños (*Best Pharmaceuticals for Children Act*), actualmente vigente.²¹

DISCUSIÓN

Sin duda el tema es controvertido, y existen diferentes puntos de vista respecto a cómo abordar la temática de los medicamentos fuera de prospecto en la población pediátrica.

Durante la última década del siglo XX, innumerables estudios farmacológicos demostraron que existen significativas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre adultos y niños, entre otras, aquellas vinculadas con el crecimiento y desarrollo, así como a procesos metabólicos y madurativos.²²⁻²⁶

A partir de estas comunicaciones, sería demasiado simplista utilizar un acotado número de variables, como el peso o la superficie corporal, en el momento de validar un esquema de dosificación pediátrica con los potenciales efectos negativos que esto implicaría.

Por otro lado, resulta poco convincente que la experiencia de años de terapéutica pediátrica, resumida en formularios como

el Harriet Lane o el Vademecum del Hospital de Niños de Buenos Aires deban ser revaloradas en su totalidad.

¿Por qué no existe información científica sobre uso de medicamentos en niños?

Probablemente son varias las explicaciones, incluidos el miedo a generar efectos adversos en poblaciones vulnerables, así como la complejidad que plantea la toma de una decisión autónoma para la participación de un niño en un ensayo clínico.

Aunque es totalmente comprensible el miedo a generar daño, se crea la situación paradójica de reemplazar una investigación correctamente diseñada, con un número usualmente minimizado de participantes, evaluados en un contexto de garantías máximas, en una investigación a escala individual, repetida innumerables veces, sin registro ordenado de los resultados, con baja probabilidad de poder generalizarse.

En cuanto a las prioridades comerciales de las compañías farmacéuticas, el desarrollo de medicamentos en pediatría es costoso y difícil de implementar, con beneficios económicos parciales para el tratamiento de patologías de baja prevalencia.²⁷

CONCLUSIONES

Si bien el uso de medicamentos no validados en niños no constituye necesariamente una mala práctica médica, es cierto que muchas de las decisiones terapéuticas en pediatría se sostienen a través de las experiencias acumuladas por los prescriptores y la extrapolación de ensayos clínicos realizados en adultos.²⁸ Tal extrapolación muchas veces no es válida. La variación en los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos vinculados al crecimiento y desarrollo no están totalmente esclarecidos y existe un número importante de publicaciones que demuestran que los fenómenos de absorción, metabolismo y eliminación de fármacos maduran con características o patrones diferentes a los del adulto.²⁹⁻³¹

Esta realidad requiere que los pediatras seamos conscientes de esta brecha entre lo que se sabe y lo que sería deseable saber, para desarrollar mecanismos institucionales con el objetivo de reducir este vacío y, de esa manera, poder ofrecer a nuestros pacientes y sus familias las mejores terapéuticas disponibles. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration. New Drug Application (NDA) Process. [en línea] 30 de diciembre de 2003. <http://www.fda.gov/cder/regulatory_applications/nda.htm> [Consulta: febrero de 2004].
2. Banner W. Off label prescribing in children. A view from the United States. *BMJ* 2002; 324:1290-91.
3. Koren G, Jacobson S. Developmental considerations in the clinical pharmacology of analgesics. En: Schester NI, Berde Cb, Yaster M (eds). Pain in infants, children, and adolescents. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: 33-38.
4. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999; 104:607-609.
5. Morales Oliva FJ, Martínez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Pharmacol* 2000; 53:1076-1080.
6. Turner S, Numm 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.
7. Balis F. Drug therapy in neonates and pediatric patients. Clin Prat Program NIH Clinical Center, Bethesda, 2001.
8. The therapeutic orphan- 30 years later. A joint conference of the Pediatric Pharmacology Research Unit Network; the European Society of Developmental Pharmacology and the National Institute of Health and Human Development, Washington DC. May 2, 1997. *Pediatrics* 1999; 104:581-645.
9. Walson J. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics* 1999; 104:585-590.
10. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Content and format for pediatric use supplements. Washington DC 1996:1-6.
11. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane 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. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* 2000; 320:79-82.
12. Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimel K, Tibboel D, van den Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children hospital. *N Engl J Med* 2000; 343:1125.
13. Kauffman RE. Essential drugs for infants and children: North American Perspective. *Pediatrics* 1999; 104:603-605.
14. Choonara I. Essential drugs for infants and children: European perspective. *Pediatrics* 1999; 104:606.
15. Christensen ML, Helms RA, Chesney RW. Is pediatric labeling really necessary? *Pediatrics* 1999; 104:593-597.
16. Committee on Drugs. Guidelines for ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995; 95:286-294.
17. Cohen SN. The Pediatric Pharmacology Research Unit (PPRU) Network and its role in meeting pediatric labeling needs. *Pediatrics* 1999; 104:644-645.
18. US Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiological Health. Modernization Act of 1997.
19. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration. Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drug and biological products in pediatric patients. [21CFR Parts 201, 312, 314 and 601]. [en línea] 2 de diciembre de 1998; 63 N° 231:66632-66672. <<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/120298c.txt>> [Consulta: febrero de 2004].
20. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. CDRE New and Generic Drug Approvals. [en línea] diciembre de 1998. <www.fda.gov/cder/approval>. [Consulta: febrero de 2004].
21. Best Pharmaceutical for Children Act, January 4, 2002 (public Law Nro. 107-109).
22. Kauffman RE, Kearns GL. Pharmacokinetic studies in pediatric patients: Clinical and ethical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1992; 1:10-29.
23. Haycock MB, Schwartz GJ, Wistosky DH. Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children and adults. *J Pediatr* 1978; 83:62-68.
24. Leeder JS, Kearns GL. Pharmacogenetics in Pediatrics: Implications for practice. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:55-77.
25. de Wildt, Kearns, Leeder and van den Anker. Glucuronidation in Humans. Pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36:439-452.
26. Kearns G L. Pharmacogenetics and development: Are infants and children at increased risk for adverse outcomes? *Curr Opin Pediatr* 1995; 7:220-233.
27. Reed M. Optimal sampling theory: An overview of its application to pharmacokinetics studies in infants and children. *Pediatrics* 1999; 104:627-632.
28. Blumer JL. Off-label uses of drugs in children. *Pediatrics* 1999; 104: 598-602.
29. Nies A, Spielberg S. Principios de terapéutica. Goodman y Gilman (eds): Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª New York: Mc Graw-Hill, 1996: 47-55.
30. McLeod HL, Evans WE. Farmacocinética y control de la terapéutica medicamentosa en pediatría. *Pediatr Rev* 1993; 14:70-76.
31. Loebstein R, Koren G. Farmacología clínica y control terapéutico de fármacos entre neonatos y niños. *Pediatr Rev* 1999; 20:67-72.