



Departamento de Farmacología y Terapéutica
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Prescripción de medicamentos en niños: problemas y desafíos.?

Dr. Gustavo Giachetto

La prescripción de medicamentos en niños plantea numerosos desafíos que la distinguen claramente de la prescripción de medicamentos en adultos.

El proceso de selección de un medicamento no siempre está sustentado en la mejor evidencia científica disponible ya que en ocasiones se carece de investigación clínica en relación al tema. En otros, la fuerza de la evidencia es débil, ya que la información derivada de comunicaciones de casos o pequeñas series de casos. Aunque los problemas de la calidad de la evidencia científica, su significado y aplicabilidad posterior a la práctica clínica también observada en la medicina de adultos, este problema adquiere mayores dimensiones en el ejercicio de la pediatría. Es decir, el principio por el cual la selección primaria de un medicamento debe realizarse en base al juicio exhaustivo del balance beneficio (eficacia) – riesgo (seguridad), encuentra debilidades derivadas de la falta de investigación clínica y en ocasiones vacíos de conocimiento. Por tanto, aunque siempre la terapéutica va acompañada de incertidumbres, estas aumentan en la práctica clínica con niños. Quienes ejercen esta profesión conocen bien que los niños no son adultos pequeños. Sin embargo, y a pesar de los avances científicos y tecnológicos, se continúa extrapolando información de estudios realizados con adultos para tratar con medicamentos a niños. Se supone que un medicamento con determinada eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca en adultos, la mantendrá en el tratamiento de las mismas patologías en niños. Se podrían citar múltiples ejemplos y complejizar en función de los diferentes grupos etarios que comprende la Pediatría. En todos los casos, ni el niño es un adulto pequeño ni las patologías del adulto son similares en el niño.

A los problemas y desafíos que plantea la toma de decisiones en la selección, se suman aquellas relacionadas con las características propias de esta etapa de la vida. El continuo proceso de crecimiento y desarrollo impone modificaciones en el grado de maduración de los parámetros fisiológicos y en la capacidad de respuesta y adaptación de los diferentes órganos y sistemas. Pensemos tan solo en tres etapas clave, neonatal, más aun si es prematuro, escolar y adolescencia. Algunas modificaciones son transitorias y conocidas. Un ejemplo son las características farmacocinéticas en el periodo neonatal, mayor pH gástrico, disminución del tránsito

intestinal, mayor absorción cutánea, menor contenido de grasa corporal, mayor permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, menor unión a proteínas plasmáticas, inmadurez de los sistemas enzimáticos hepáticos, menor filtración glomerular. Es evidente que estas características provocan modificaciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. Esto impacta directamente en la dosis y en los intervalos de administración. No es el objetivo de este artículo analizar todas las modificaciones farmacocinéticas, pero existen particularidades en cada etapa de la edad pediátrica. La clásica extrapolación de las dosis del adulto al niño, ajustando en relación al peso y/o superficie corporal, sin considerar los parámetros farmacocinéticos puede derivar en fallas terapéuticas y/o intoxicaciones. La investigación en farmacocinética clínica, aun de fármacos conocidos, es también necesaria. La mayoría de los pediatras recurren para la dosificación a guías que basan sus recomendaciones en parámetros estimados en pequeñas series de casos. Estas no necesariamente reflejan las particularidades del niño a tratar, más aun si se consideran las posibles modificaciones que impone la enfermedad y las influencias genéticas (farmacogenética) y ambientales.

Una dificultad añadida a la terapéutica con medicamentos en niños, es la falta de formulaciones comerciales adecuadas, adaptadas especialmente a los más pequeños. Esto puede determinar errores de cálculo en la dosis, problemas con ciertos excipientes tóxicos (sulfitos, benzoatos, alcohol), dificultades en la administración. La modificación de los preparados disponibles de adultos para su administración en niños como "machacar" o "fraccionar" comprimidos, reformular soluciones a partir de comprimidos, es un hecho corriente. Esto afronta numerosas dificultades relacionadas con falta de estandarización y armonización en la realización de estas fórmulas magistrales. Muchas veces se carece de información sobre la estabilidad de los productos y resulta imposible dar respuesta a las necesidades que plantean los clínicos.

Una mención aparte merecen las particularidades farmacodinámicas relacionadas con variaciones en el número y funcionalidad de los receptores en función del desarrollo. En muchos casos se producen efectos diferentes, inesperados, comparados con los observados en adultos. La excitación paradójica por antihistamínicos, barbitúricos o benzodiazepinas; la sedación por anfetaminas; el extrapiramidalismo por metoclopramida; los trastornos del sueño por montelukast, son solo algunos ejemplos. Un hecho preocupante es el posible efecto que tienen los medicamentos sobre el crecimiento y el desarrollo incluyendo no solo los aspectos neurobiológicos, sino los cognitivos y conductuales. Esto cobra especial importancia en función de los cambios epidemiológicos actuales. El control de las enfermedades transmisibles, el desarrollo y el progreso científico se han relacionado con un cambio en la morbilidad. Las enfermedades crónicas y la patología psiquiátrica, son algunos ejemplos de la patología emergente. Esto se asocia con un cambio en los perfiles de prescripción de medicamentos en niños. El tratamiento crónico se transforma en una necesidad y el aumento en el uso de nuevos agentes como psicofármacos y la politerapia una consecuencia. Es bien conocida la influencia de los glucocorticoides sobre el crecimiento, las tetraciclinas sobre la dentición o de algunos antiepilépticos sobre el desarrollo cognitivo y la conducta. Sin embargo, el impacto de los psicofármacos a

largo plazo no es completamente conocido. Estas consideraciones permiten afirmar que existe un riesgo potencial a descubrir en la práctica clínica. Es posible que existan reacciones adversas propias y características de la edad pediátrica. Como la Organización Mundial de la Salud (OMS) los niños constituyen una población de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas a medicamentos (RAM). El desarrollo de la Farmacovigilancia y su incorporación en la práctica clínica constituye una necesidad y una herramienta de enorme valor para monitorizar el tratamiento. Se debe recordar que la información sobre reacciones adversas proviene fundamentalmente de la notificación o publicación de casos y de los estudios postcomercialización de medicamentos. Esto adquiere relevancia al momento de generar nuevas recomendaciones o restricciones de uso de determinados medicamentos en los niños por parte de las autoridades sanitarias y las agencias reguladoras de medicamentos. Se requiere sensibilización y capacitación para monitorizar y vigilar los tratamientos farmacológicos en niños.

Prescripción "off label": una consecuencia necesaria.

Se define prescripción de medicamentos off-label como aquella que se realiza en condiciones distintas a las indicadas en la ficha técnica o prospecto, y por tanto diferentes para las que fueron autorizados y registrados. Esto implica la prescripción de medicamentos con diferente indicación, posología (dosis, intervalo), vía de administración, así como a edades y pesos diferentes. En este tipo de prescripción no existe suficiente evidencia científica; la eficacia y seguridad no han sido claramente contrastadas.

Es importante señalar que estos usos no son necesariamente incorrectos, ya que con frecuencia representan las terapias más racionales y mejor basadas en la evidencia. Sólo significa que las evaluaciones requeridas por las Autoridades Sanitarias no están disponibles o no son suficientes y, por lo tanto, no pueden incluirse en la ficha técnica. En la práctica clínica la prescripción de medicamentos off-labels frecuente en niños y esto es el reflejo de la necesidad de tomar decisiones terapéuticas en el campo de incertidumbres antes señaladas. Algunos ejemplos son la indicación de adrenalina inyectable por vía nebulizada, sildenafil para la hipertensión pulmonar, amitriptilina para la depresión en niños a partir de los 12 años y la profilaxis de migraña, ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros, sulfato de magnesio intravenoso o nebulizado para la crisis asmática incluido el "status asmático".

La frecuencia de la prescripción "off-label" o fuera de ficha técnica en niños es variable. Esta variabilidad se vincula con el país o región, la heterogeneidad en las fuentes de información, el diseño y metodología empleadas y los criterios utilizados en la definición de prescripción "off-label". La mayoría de los estudios son hospitalarios, realizados en unidades de cuidado intensivo neonatal, donde este tipo de prescripción es mucho más frecuente, alcanzando cifras entre 70 y 90%. A nivel ambulatorio este patrón de uso es menos frecuentes, aunque debido a la mayor cantidad de niños asistidos y el mayor número de prescripciones su impacto puede ser más relevante. En Uruguay no se dispone de estudios que aborden este tema.

A pesar de no considerarse un uso incorrecto, la prescripción "off-label" extendida se asocia con problemas de seguridad. Diversos estudios han demostrado que estas

prescripciones son un factor de riesgo para desarrollar RAM, errores de medicación, de dosificación, y la posibilidad de fracaso terapéutico. Se estima que el uso off-label está involucrado en la producción de RAM en un rango de 23 a 60%. Es por ello que, ante la decisión de realizar una prescripción en esta categoría es fundamental sustentarla con la mejor evidencia disponible, realizando un análisis crítico de la relación beneficio - riesgo y brindando información a los padres. El registro en la historia clínica y el consentimiento de los padres y/o niño y adolescente son requisitos necesarios.

Un hecho importante es la sensibilización de los profesionales de la salud en torno a este tema. Para ello es necesaria información y conocimiento. En una encuesta realizada en España, el 71% de los pediatras tenían conocimiento del significado de la prescripción "off-label" y el 61% reconocían realizarla en su práctica clínica. Sin embargo, una pequeña proporción registraba su uso en la historia clínica y lo informaba a los padres. Es necesario incorporar estos conceptos en el currículo de grado y posgrado y trabajarlo en los programas de desarrollo profesional médico continuo para mejorar las prácticas de prescripción.

Consideraciones finales

Si bien a nivel internacional, y especialmente en Europa, se están impulsando iniciativas diversas para mejorar la terapéutica con medicamentos en niños, esta no es la realidad en Latinoamérica, especialmente en Uruguay. Se requiere una política de medicamentos que contemple estos vacíos y desafíos. Esto implica el compromiso y trabajo interinstitucional e intersectorial. En tanto esto no ocurra, y no se disponga de un marco normativo y reglamentario adecuado, la formación universitaria debe asumir la responsabilidad de sensibilizar y formar a los profesionales de la salud en los problemas y desafíos de la prescripción de medicamentos en niños. Ello implica también el desarrollo de investigación clínica independiente tendiente a generar evidencia sobre efectividad y seguridad de los medicamentos. La promoción y desarrollo de actividades de extensión y relacionamiento con el medio deberían contemplar esta temática contribuyendo a crear conciencia y responsabilidad ciudadana. Incorporar la farmacovigilancia a la práctica clínica forma parte del reto de cambiar patrones culturales de uso de medicamentos. Es parte de este cambio, la recuperación de los principios de la prescripción. Atender las necesidades asistenciales y tomar decisiones en base a la mejor evidencia disponible por un lado, y por otro, justificar el uso "off-label" informando a los padres y obteniendo su consentimiento, e intentando promover y generar conocimiento en torno al mismo.

Referencias bibliográficas

1. Peiré MA. Importance of clinical pharmacology in pediatrics. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(2):99-102.
2. Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, Catapano M, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacological research*. 2008; 58, 316-322.
3. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *European Journal of Pediatrics*. 2005;164:552-558
4. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off label and unlicensed medicine use and adverse drug reaction in children: a narrative review of literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:21-28.

5. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr.* 2002;91:339-347.
6. Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child.* 2000;83:502-505.
7. 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.
8. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk factors for Unlicensed and Offlabel drug use in children outside the hospital. *Pediatrics.* 2003;111:291-295.
9. Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lubet E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:315-320.
10. Lass J, Irs A, Pisarev H, et al. Off label use of prescription medicines in children in outpatient setting in Estonia is common. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:474-481.
11. Ruíz-Antorán B, Piñero R, Avendaño C, et al. Drug utilization and Offlabel drug use in Spanish Pediatric Gastroenterology Outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):173-177.
12. Blanco E. Prescripción de fármacos en población pediátrica. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* 2014, 2(12): 100- 107. Disponible en <http://www.socesfar.com/attachments/article/259>
Consultado: 20/10/2015