

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA



Maestría en Investigación Clínica Farmacológica

Trabajo final

Título del proyecto:

Análisis de los ensayos en farmacología clínica en pediatría en comparación con los ensayos en farmacología clínica en adultos en la República Argentina en el período 2011-2014

Tutor: Dr. Ricardo Bolaños

Alumna: Laura Traversi (Médica Pediatra)

Título a obtener: Magister en Investigación Clínica Farmacológica

Julio 2017

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	1
ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS.....	2
ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN.....	4
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	7
2. HIPÓTESIS.....	12
3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	13
OBJETIVO GENERAL.....	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
OBJETIVOS EXPLORATORIOS.....	13
4. METODOLOGÍA Y TÉCNICAS UTILIZADAS.....	13
DISEÑO.....	13
DEFINICIÓN/SELECCIÓN DE POBLACIÓN.....	14
PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.....	14
5. ESTADÍSTICA.....	15
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	16
7. RESULTADOS.....	16
ENSAYOS APROBADOS EN EL PERÍODO 2011 - 2014 EN ADULTOS Y PEDIATRÍA.....	16
FASES.....	17
ASPECTOS EN RELACION AL DISEÑO DE LOS ESTUDIOS.....	18
PATOLOGÍAS.....	19
OBJETIVOS EXPLORATORIOS.....	23
8. DISCUSIÓN.....	25
9. CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

TABLAS:

TABLA 1: Total de ensayos clínicos farmacológicos de fase I/II/III aprobados entre el año 2011 y el 2014 por ANMAT.	17
TABLA 2: Ensayos clínicos de fase I/II/III aprobados por A.N.M.A.T anualmente entre 2011 y 2014	17
TABLA 3: Fases de los ensayos clínicos	17
TABLA 4: Asociación entre rango etario y utilización de placebo	18
TABLA 5: Utilización de placebo en adultos y en pediatría analizada anualmente	18
TABLA 6: Cegamiento	19
TABLA 7: Cegamiento analizado anualmente	19
TABLA 8: Enfermedades sobre las que se investigó	19
TABLA 9: Patologías investigadas en pediatría	22
TABLA 10: Distribución por enfermedades pediátricas y no pediátricas	23
TABLA 11: Cantidad de muertes, mortalidad proporcional y tasa de mortalidad (cada 100.000 habitantes de las principales causas de defunción según grupos de edad y sexo. República Argentina- Año 2013	24

GRÁFICOS:

GRÁFICO 1: Enfermedades investigadas en adultos (clasificadas por grupo de enfermedades)	21
GRÁFICO 2: Enfermedades investigadas en pediatría (clasificadas por grupo de enfermedades)	22

ABREVIATURAS

AIJ: Artritis Idiopática Juvenil

A.N.M.A.T: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

DBT: Diabetes

D.E.R.M: Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

EMA: European Medical Agency (Agencia Médica Europea)

F.D.A: Food and Drug Administration (Agencia de medicamentos y alimentos de Estados Unidos)

HTP: Hipertensión Pulmonar

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

NMN: Neumonía

MPS: Mucopolisacaridosis

PBO: Placebo

PTI: Púrpura trombocitopénica idiopática

TVP: Trombosis venosa profunda

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Introducción:

La investigación clínica en pediatría tiene características particulares que la diferencian de la que se realiza en población adulta implicando un gran desafío para todos los actores participantes en la investigación en seres humanos.

Debido a las particularidades de la investigación en niños y a la falta de disponibilidad hasta el momento de una recopilación y análisis de información en relación con lo que se investiga en población infantil en nuestro país, surge la necesidad de conocer y analizar cuánto y qué se investiga en pediatría en Argentina y determinar algunas diferencias existentes con aquello que se investiga en adultos.

Objetivos:

- **General:**

Conocer los ensayos de farmacología clínica de fase I, II y III de pediatría que se han autorizado en el período comprendido entre los años 2011 y 2014 y comparar esos datos con los ensayos que se aprobaron en adultos en el mismo período en la República Argentina.

- **Específicos:**

Determinar el Número total de ensayos clínicos pediátricos de fase I/II/III aprobados.

Conocer las fases más frecuentemente estudiadas en los ensayos clínicos pediátricos.

Conocer la proporción de ensayos clínicos pediátricos que utilizaron placebo como comparador.

Conocer la proporción de ensayos clínicos pediátricos que fueron ciegos /abiertos.

Determinar las enfermedades en las que más se investigó en pediatría.

Comparar la información mencionada con la misma información obtenida de ensayos clínicos de fase I/II/III en adultos aprobados en Argentina en el mismo período.

- **Exploratorios descriptivos:**

Conocer si los ensayos clínicos de pediatría se llevaron a cabo más frecuentemente sobre patologías exclusivamente de la población pediátrica.

Conocer si los ensayos clínicos de pediatría estudiaron más frecuentemente sobre patologías que son causales de mayor mortalidad en niños en nuestro país.

Población en Estudio

Ensayos de farmacología clínica de fase I/II/III autorizados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (A.N.M.A.T) entre 2011 y 2014.

Resumen de la Metodología:

Hipótesis: Los ensayos en farmacología clínica en pediatría llevados a cabo en Argentina son diferentes de los ensayos en farmacología clínica en adultos en los siguientes aspectos:

El N° de ensayos clínicos en pediatría es menor que en adultos.

El N° y proporción de estudios de Fase I es menor en niños que en adultos.

Existe mayor asociación entre rango etario adulto y uso de placebo.

El N° y proporción de estudios que usan cegamiento es menor en niños que en adultos.

Las enfermedades sobre las que se investigan más frecuentemente en niños son diferentes de las que se investigan en adultos.

Diseño: Estudio analítico, observacional, transversal, que comprende el periodo desde el 1° de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2014, llevado a cabo en A.N.M.A.T.

Resultados: El total de estudios que cumplieron con los criterios de inclusión /exclusión de este trabajo fue de 614. De ellos, 552 (90 %) eran ensayos de adultos y 62 (10 %) de pediatría.

La fase en la que más frecuentemente se investigó fue la III en ambas poblaciones (77% del total de los estudios de adultos y 69 % de los pediátricos). En fase I en adultos se investigó en un 2 % y en pediatría en un 5 % arrojando proporciones similares entre ambos grupos.

El uso de placebo en los ensayos fue menos frecuente en estudios pediátricos que en adultos (31 % del total de estudios en niños vs 49% del total de estudios en adultos).

Fue menor el cegamiento en pediatría (58%) que en adultos (74%).

Las patologías investigadas en adultos en primer lugar fueron tumorales (24%), en segundo lugar, enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (17%) y, en tercer lugar, endocrinas, nutricionales y metabólicas (11%).

En pediatría se investigó con mayor frecuencia sobre enfermedades del sistema respiratorio (16%) y enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (16%).

De los 62 ensayos pediátricos, 8 (13%) fueron de patologías exclusivamente pediátricas, 7 (11%) de los cuales se realizaron en artritis idiopática juvenil (AIJ).

No se observó correlación entre las patologías más frecuentes (asma y AIJ) de los ensayos pediátricos y las principales causas de mortalidad infantil en Argentina.

Conclusiones:

Las características propias de la población infantil que la distingue de la población adulta y los desafíos que la investigación en pediatría plantea, pueden explicar los resultados hallados sobre el periodo comprendido entre los años 2011 y 2014 en la República Argentina:

- ◇ Se investiga más en adultos que en niños;
- ◇ La fase más frecuente de los estudios en pediatría fue la III;
- ◇ Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones en algunos aspectos de diseño de los estudios: uso de placebo y cegamiento;
- ◇ Las patologías investigadas en cada población fueron diferentes;
- ◇ Las patologías exclusivamente pediátricas no resultaron ser mayoría en los estudios autorizados para pediatría, pero, la AIJ, que es una enfermedad pediátrica, representó

un 11% del total;

- ◇ Las patologías más frecuentemente investigadas en los ensayos de pediatría no se correlacionaron con las principales causas de mortalidad infantil.

Palabras clave: Investigación clínica en pediatría en Argentina - ensayos clínicos de pediatría-

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La investigación clínica farmacológica en pediatría tiene características particulares que la distinguen de la que se lleva a cabo en otros grupos etarios, constituyendo un verdadero desafío para todos los actores intervinientes en la investigación en seres humanos.

En primer lugar, se debe considerar que los niños forman parte de una población particular conocida como población vulnerable. Se define a los grupos vulnerables como aquellos relativa o absolutamente incapaces de proteger sus propios intereses, teniendo más posibilidades de sufrir abuso o daño adicional. Esto implica que la participación de personas vulnerables como sujetos de investigación conlleva el riesgo de ocasionar una distribución desigual de cargas y beneficios.¹ Por esta razón, la investigación médica que involucra a un grupo vulnerable sólo se justifica si responde a necesidades o prioridades de salud de este grupo.²

Las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos¹ establecen que antes de realizar una investigación en la que participarán niños, se debe garantizar que ésta “no podría ser igualmente bien realizada con adultos; el propósito de la investigación es obtener conocimiento relevante sobre las necesidades de salud de los niños; el padre, madre o representante legal de cada niño ha autorizado su participación; el acuerdo de cada niño se ha obtenido teniendo en cuenta sus capacidades; y la negativa de un niño a participar o continuar en la investigación será respetada”.

Asimismo, la Conferencia Internacional de Armonización³, recomienda que, previo al inicio de estudios sobre un producto para pediatría, se analicen algunos aspectos importantes tales como: la prevalencia de la enfermedad en la población pediátrica, la seriedad de esa patología, la disponibilidad de tratamientos alternativos en pediatría (con la consideración de los perfiles de seguridad y eficacia de esos tratamientos), si el producto es novedoso y los rangos etarios a quienes puede estar destinado ese nuevo producto así como la necesidad de desarrollo de una nueva formulación pediátrica. Un análisis preliminar sobre estos interrogantes es fundamental para poder proceder con el desarrollo de un medicamento en niños.

La vulnerabilidad es una característica esencial en los niños que ven restringido el ejercicio de su autonomía debido a que, de manera relativa o absoluta, no tienen la capacidad de proteger sus propios intereses y su integridad personal⁴. Esta situación exige brindarles una especial protección, pero es importante aclarar que ampararlos no debe implicar excluirlos de la participación en investigación clínica, ya que traería como consecuencia la paradoja de tornarlos más vulnerables al exponerlos a tratamientos con medicación no probada para ellos.

La necesidad de contar con medicación de eficacia y seguridad evaluada específicamente en pediatría se basa en el hecho de que esta población presenta características propias que la diferencian de los adultos.

En primer lugar, se debe tener en cuenta que existen enfermedades que son exclusivas de la infancia y a su vez, existen algunas enfermedades que pueden afectar a pacientes de todas las edades, pero tienen diferente forma de presentación y evolución en los niños. Esto obliga a contar con instancias de diagnóstico y tratamiento específicos para pediatría que necesariamente deben ser avalados científicamente.

Otra particularidad fundamental de los niños es que poseen características fisiológicas y fisiopatológicas diferentes a las de los adultos. Desde el nacimiento hasta la edad adulta se producen modificaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas, que influyen en los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción-ADME-), así como también en ciertos aspectos farmacodinámicos, pudiendo este fenómeno provocar respuestas distintas a los medicamentos tanto en relación a su eficacia como a su seguridad.⁵ Las diferencias farmacocinéticas con la población adulta y también las que existen entre las distintas etapas del desarrollo de la población pediátrica, obligan a pautar las dosis de los medicamentos y los intervalos terapéuticos de forma más metódica que en los adultos⁶. Esta situación requiere tener en cuenta cada uno de los subgrupos incluidos en pediatría, los cuales podrían estratificarse, a modo de ejemplo, en: prematuros (nacidos de menos de 37 semanas de edad gestacional); neonatos (bebés de 0 a 27 días de vida); lactantes y niños pequeños (niños de entre 28 días y 23 meses); niños de 2 a 11 años; y adolescentes (de 12 a 16-18 años-dependiendo de la región-).³ Los mencionados rangos etarios constituyen una posible clasificación, pero no la única, y es importante considerar que hay propiedades del desarrollo físico, cognitivo y psicosocial que se pueden superponer entre un grupo y otro. Por consiguiente, toda clasificación resulta arbitraria, pero, debido a la mencionada variabilidad anatómica y fisiológica de cada etapa, es menester contar con evidencia científica sólida de seguridad, farmacocinética y eficacia en los diferentes periodos del desarrollo que avale la terapia farmacológica a aplicar.

Otra característica importante para considerar en esta población es la necesidad de investigar en el desarrollo de formulaciones de medicamentos apropiadas para la edad que son indispensables para optimizar la adherencia a los tratamientos y para adecuar las concentraciones de las dosis de los principios activos a administrar. La ausencia de disponibilidad de formas farmacéuticas adaptadas a la edad pediátrica da origen al concepto de formas farmacéuticas huérfanas. Se entiende por formas farmacéuticas huérfanas a aquellas que no se producen en los laboratorios de especialidades medicinales siendo inexistentes para la utilización del principio activo en niños. Esta problemática puede llevar a situaciones de riesgo como, por

ejemplo, a que un comprimido deba ser pulverizado, fraccionado o diluido comprometiendo la biodisponibilidad (en más o en menos) de ese medicamento y, en consecuencia, su eficacia y/o seguridad.

Como consecuencia de las particularidades propias de la población infantil, la investigación clínica en pediatría presenta dificultades y desafíos importantes desde el punto de vista *ético, metodológico y socio-cultural* adicionales a los que habitualmente se pueden presentar en los ensayos en adultos, que se señalarán a continuación:

- Desde el punto de vista *ético*, tal como se mencionó previamente, al tratarse de población vulnerable, se deben reforzar las medidas para su protección y para garantizar sus derechos, evitando someter a estos pacientes a riesgos innecesarios, o a sufrimiento o daño y esperando siempre un beneficio en este grupo.³

Como toda investigación en seres humanos, los estudios en niños se rigen por los principios universales de la bioética que incluyen el respeto por la autonomía, la no maleficencia/beneficencia y la justicia.

Con relación al principio de autonomía, el consentimiento informado es su expresión explícita y en el caso de la población pediátrica, se presenta la particularidad de que tanto los progenitores como el niño sujeto de la investigación, en la medida en que su madurez lo posibilite, deben manifestar su voluntad de ingresar en un ensayo clínico luego de haber sido invitados a participar e informados sobre el estudio. Es un deber del médico y también un derecho del paciente a ejercer su libertad, que se lleve a cabo un proceso de consentimiento (oral y escrito) adecuado. Quien conduce ese proceso, debe buscar la cooperación voluntaria del niño después de haberle brindado la información, utilizando siempre un lenguaje acorde y todas las herramientas necesarias para que quien recibe la información la comprenda de tal manera que pueda formarse su juicio y decidir su participación o no en el estudio. Se debe explicar claramente sobre la naturaleza de la investigación, sobre la libertad para ingresar o retirarse de la misma y sobre los factores que pueden influir en el deseo de participar (por ejemplo, riesgos, incomodidades, efectos adversos).

Los principios de beneficencia y de no-maleficencia se basan en el concepto de maximizar los beneficios y minimizar los daños. Esto implica que los riesgos de la investigación deben ser razonables a la luz de los beneficios esperados, que los diseños de los protocolos sean válidos y que los investigadores sean idóneos, capacitados y experimentados, tanto en investigación clínica como en la especialidad.¹

La justicia distributiva establece la distribución equitativa de cargas y beneficios al participar en investigación. Este principio requiere, principalmente en el caso de personas vulnerables, que la investigación responda a las condiciones de salud o a las necesidades de esa población.¹ Esto último implica que los niños deberían ser

incluidos sólo en estudios clínicos que intentan responder una necesidad de salud pública de pediatría.⁷

Frente a esta situación de vulnerabilidad, el desafío propuesto es brindar la mayor protección posible, pero sin que esto impida que se realicen ensayos clínicos en esta población conducidos dentro de estrictos parámetros científicos y éticos, obrando en el mejor interés del menor.

Para velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes y contemplar que la investigación cumpla con los principios éticos, se debe contar con la opinión e intervención de un Comité de Ética en investigación capacitado y con competencia en pediatría. De no poseer miembros que cumplan estos requisitos, se debe hacer la consulta a expertos que tengan conocimientos en las particularidades de los ensayos en pediatría, tanto desde el punto de vista ético, clínico como psicosocial.

- Desde el enfoque *metodológico*, deben contemplarse en el diseño de estudios pediátricos diversos aspectos tales como que:
 - existe una menor proporción de pacientes;
 - los datos de dosis, seguridad y tolerabilidad iniciales surgen de personas adultas;
 - los instrumentos y parámetros de evaluación a utilizar deben ser validados y apropiados para la edad;
 - las medidas de resultado de los estudios deben ser adecuadas para pediatría;
 - en la mayoría de los ensayos se deben evaluar ciertas características propias de esta población, como, por ejemplo, crecimiento y desarrollo;
 - se requiere llevar a cabo estudios a largo plazo;
 - el uso de placebo, además de requerir justificación ética y metodológica, debe ser restringido en el diseño de estos estudios;
 - se debe procurar utilizar técnicas lo menos invasivas posibles, disminuyendo al máximo el dolor, las molestias y el stress;
 - es necesario minimizar y justificar los volúmenes de sangre a extraer a los pacientes;
 - se debe considerar la presencia de diferentes estratos etarios, con características propias, teniendo en cuenta que en un ensayo prolongado los pacientes pueden cambiar de un grupo a otro.³

Cabe aclarar que lo planteado en este apartado no se puede dissociar del punto anterior, es decir, si la investigación en seres humanos es científica y metodológicamente inadecuada no se considera ética y, por lo tanto, no se puede llevar a cabo (y viceversa).

Además de los aspectos relacionados con las consideraciones éticas y de diseño del protocolo, los centros de investigación en donde se lleven a cabo ensayos clínicos

pediátricos deben contar con la infraestructura necesaria y apropiada para la edad a fin de evitar riesgos e incomodidades para los pacientes. Asimismo, el personal involucrado en estos estudios, además de contar con experiencia en investigación clínica farmacológica, debe estar capacitado y contar con experiencia comprobable en el trato a pacientes pediátricos.

- Desde un enfoque *sociocultural*, aún se necesita educar e informar a la sociedad en conjunto (incluyendo a los profesionales de la salud) sobre los aspectos del proceso de desarrollo de medicamentos en niños, remarcando que los sujetos participantes de un ensayo clínico no están siendo sometidos a un “experimento” o siendo objeto de explotación.

Las características propias de la población infantil y los desafíos que la investigación en pediatría plantea, pueden explicar el hecho de que, históricamente, muchos productos no se hayan ensayado en la población pediátrica, aunque fueran dirigidos contra enfermedades que también ocurrían en la infancia. Esta situación ha convertido a los niños en “huérfanos terapéuticos”, excluyéndolos de los beneficios de nuevos fármacos o siendo expuestos a ellos aun conociéndose poco de sus efectos específicos o de su seguridad en pediatría.¹ Según diversos estudios, hasta un 70% de los fármacos no tienen descriptos en su ficha técnica suficientes datos sobre la edad pediátrica.⁸ Por esta razón, ante los recursos terapéuticos disponibles, muchos medicamentos en la actualidad son utilizados en los niños a partir de estudios y experiencias desarrolladas únicamente en adultos, es decir, son indicados “fuera de prospecto”. Esta situación incrementa el riesgo de falta de eficacia o de aparición de efectos adversos en la población infantil y es aún más compleja cuanto menor sea la edad del paciente, especialmente en neonatos.

Existen ejemplos históricos de la utilización de fármacos sin haber sido previamente validados para la población a la cual se indicaba, que significaron catástrofes para la salud infantil. En 1959 se describió que el cloranfenicol utilizado en recién nacidos, especialmente prematuros, provocaba una reacción de intoxicación mortal conocida como “síndrome gris del recién nacido”⁹. Este fenómeno era producido por la imposibilidad del neonato, debido a su inmadurez, de metabolizar adecuadamente por vía hepática el medicamento a las dosis aplicadas. Otro ejemplo paradigmático descrito en 1962 fue el ocasionado por el uso de talidomida en embarazadas como sedante y antiemético, provocando el nacimiento de bebés con focomelia¹⁰. Este último caso llevó a los principales organismos dedicados al control de medicamentos a tomar medidas para regular más estrictamente la investigación clínica. Además, hechos como estos, contribuyeron a exponer la necesidad existente de investigación en población infantil para poder garantizar a los pacientes pediátricos la disponibilidad de medicamentos adecuados, de dosis óptimas, de formulaciones

apropiadas y seguras, de tratamientos para problemas de salud en niños y de terapéuticas que mejoren la salud infantil.

Con el fin de estimular la investigación en pediatría, en las últimas dos décadas, se han producido cambios progresivos en la legislación tanto en la Agencia de Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration) como en la Agencia Médica Europea (EMA). Estos cambios incluyeron el otorgamiento de incentivos a la Industria Farmacéutica con el objetivo de promover la investigación sobre seguridad y eficacia de los medicamentos en todos los grupos de edades, desarrollar formulaciones pediátricas e incluir la información obtenida en los prospectos. Además, se exigió a las compañías farmacéuticas que, dentro del programa de desarrollo de sus medicamentos, elaboraran y presentaran un programa de investigación pediátrica. Estas acciones, tendientes a promover avances en el conocimiento sobre medicamentos en población infantil, debieran reflejar un aumento progresivo y significativo de la investigación en pediatría a nivel mundial. En particular, en nuestro país, no se dispone de publicaciones que informen sobre cuánto y qué se investiga en farmacología clínica pediátrica.

Teniendo en cuenta las características particulares de la investigación clínica en niños, las diferencias, desafíos y limitaciones citadas con respecto a la investigación en adultos y la falta de disponibilidad hasta el momento de una recopilación y análisis de información en relación a lo que se investiga en farmacología clínica en población infantil en nuestro país, surge la necesidad de conocer y analizar cuánto y qué se investiga en pediatría en Argentina y determinar algunas diferencias existentes con aquello que se investiga en adultos.

2. HIPÓTESIS

Los ensayos clínicos farmacológicos pediátricos en Argentina son diferentes de los ensayos clínicos farmacológicos en adultos en los siguientes aspectos:

- El número de ensayos clínicos realizados en pediatría es menor que en adultos.
- El número y proporción de estudios de Fase I es menor en niños que en adultos.
- Aspectos de los diseños:
Existe mayor asociación entre rango etario adulto y uso de placebo
El número y proporción de estudios que usan cegamiento es menor en niños que en adultos.
- Patologías implicadas: Las enfermedades sobre las que se investigan más frecuentemente en niños son diferentes de las que se investigan más frecuentemente en adultos.

3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

- Conocer datos sobre los ensayos de farmacología clínica de fase I, II y III de pediatría que se han aprobado en el período comprendido entre los años 2011 y 2014 y comparar esos datos con los ensayos que se aprobaron en adultos en el mismo período en la República Argentina.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el Número total de ensayos clínicos pediátricos de fase I/II/III aprobados por A.N.M.A.T entre el 1 de enero de 2011 y 31 de diciembre de 2014.
- Conocer las fases más frecuentemente estudiadas en los ensayos clínicos pediátricos.
- Conocer algunos aspectos de los diseños planteados más frecuentemente:
Conocer la proporción de ensayos clínicos pediátricos que utilizaron placebo como comparador.
Conocer la proporción de ensayos clínicos pediátricos que fueron ciegos.
- Determinar las enfermedades en las que más se investigó en pediatría en ese período.
- Comparar la información mencionada con la misma información obtenida de ensayos clínicos en adultos de fase I/II/III aprobados por A.N.M.A.T en el mismo período.

OBJETIVOS EXPLORATORIOS

- Analizar si los ensayos clínicos de pediatría aprobados en Argentina durante el período 2011-2014, estudian más frecuentemente sobre patologías exclusivamente de la población pediátrica.
- Analizar si los ensayos clínicos de pediatría aprobados en Argentina durante el período 2011-2014, estudian más frecuentemente sobre patologías que producen mayor mortalidad en niños en nuestro país.

4. METODOLOGÍA Y TÉCNICAS UTILIZADAS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico, observacional, transversal, que comprende el período desde el 1° de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2014, llevado a cabo en la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (D.E.R.M) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T).

La decisión de analizar ensayos clínicos aprobados desde el 1° de enero de 2011 fue tomada con el fin de poder obtener una muestra más homogénea, basada en el hecho de que la Disposición 6677/10¹¹ de A.N.M.A.T, que es la regulación actual para investigación clínica farmacológica, se encuentra vigente desde noviembre de 2010 y, con esta normativa, se modificó el ámbito de aplicación y alcance en relación al tipo de ensayos que evalúa la D.E.R.M comparado con los estudios que se evaluaban previo a esta Disposición.

Se incluyeron todos los Ensayos clínicos de fase I/II/III pediátricos aprobados por esta Agencia Regulatoria en ese período de tiempo y todos los Ensayos clínicos de fase I/II/III en adultos aprobados en el mismo período de tiempo.

Los datos fueron obtenidos de la base de consultas en estudios de farmacología clínica de ANMAT Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/ensayos_clinicos/principal.asp. Dado que la estratificación entre estudios de pediatría y estudios de adultos no se encontraba actualizada en la base de datos citada y que esta base registra el título del estudio, la fase, el patrocinante, el primer centro / investigador autorizados y el Comité de Ética en Investigación (C.E.I) correspondiente, los datos debieron ser corroborados y completados con las bases de datos propias de los evaluadores de ensayos clínicos de D.E.R.M de A.N.M.A.T. y con la base pública de clinicaltrials.gov.

DEFINICIÓN/SELECCIÓN DE POBLACIÓN

Criterios de selección:

a) Criterios de inclusión:

Ensayos de farmacología clínica de fase I/II/III (estratificados en ensayos en pacientes menores de 18 años y en pacientes de 18 años o más de edad) aprobados por la A.N.M.A.T entre 2011 y 2014.

b) Criterios de exclusión:

Ensayos clínicos que no se encuentran dentro del ámbito de aplicación y alcance de la Disposición 6677/10 de A.N.M.A.T, así como los que no figuren en la base de datos de A.N.M.A.T.

Ensayos de farmacología clínica presentados a A.N.M.A.T, pero no autorizados.

Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Ensayos que incluyen población pediátrica y adulta conjuntamente.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Variables independientes:

Ensayos clínicos con medicamentos (los medicamentos son la variable independiente) en pediatría, aprobados por A.N.M.A.T entre 2011-2014: Se definen como ensayos en pacientes pediátricos a aquellos cuyos sujetos de investigación tienen una edad menor a 18 años al momento de su inclusión en el estudio. Se calculó el número total.

Ensayos clínicos con medicamentos en adultos, aprobados por ANMAT entre 2011-2014: Se definen ensayos en pacientes adultos a aquellos cuyos sujetos de investigación tienen 18 o más años al momento de su inclusión en el estudio. Se calculó el número total.

VARIABLES DEPENDIENTES:

Tipos de diseños empleados de acuerdo con la Fase Clínica de investigación.

Fases: Se estratificaron en estudios de fase I (que incluyen fase Ia y Ib), fase II (que incluyen fase IIa y IIb), fase III (que incluyen fase IIIa y IIIb) y otras (fases: I/II, Ib/II, II/III, IIb/III). Variables cualitativas.

Estudio de fase I: introducción inicial de un nuevo medicamento de investigación en humanos para determinar su metabolismo, acciones farmacológicas, efectos secundarios con dosis crecientes y, si fuera posible, de obtener evidencia temprana sobre la eficacia. Incluye el estudio de variaciones entre subpoblaciones e interacciones con ingesta de alimentos u otros fármacos. Estos estudios deben fundamentar el uso del producto en Fase II. Típicamente, los estudios de Fase I son monitoreados muy cercanamente y pueden ser conducidos en sujetos voluntarios sanos o en alguna ocasión en pacientes.

Estudio de fase II: En esta fase se determinan la eficacia y la seguridad de los rangos de dosis. De ser posible, también, se establecen las relaciones dosis-respuesta, con el objeto de obtener sólidos antecedentes para el diseño de estudios terapéuticos ampliados (Fase III).

Estudio de fase III: estudios realizados en grandes y variados grupos de participantes con el objetivo de determinar tanto el balance beneficio-riesgo a corto y largo plazo de la o las formulaciones propuestas como el valor terapéutico relativo de manera general. Se exploran el tipo y perfil de las reacciones adversas más frecuentes y las características especiales de la droga y/o especialidad medicinal como, por ejemplo, las interacciones clínicamente relevantes y los factores modificatorios principales del efecto, tales como la edad, etc.¹¹

Patologías: categorizadas de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades 10° CIE 10° REVISION¹². Variables cualitativas **nominales**.

5. ESTADÍSTICA

Dado que el presente trabajo incluyó para el análisis el total de ensayos clínicos de fase I/II/III aprobados en A.N.M.A.T en el período de tiempo comprendido entre 1° de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2014, no se debió realizar cálculo del tamaño muestral.

Estrategia Univariada:

Se proporcionó información estadística descriptiva.

Se describió el número total de ensayos aprobados por A.N.M.A.T en el periodo mencionado, el número total de ensayos pediátricos y el número total de ensayos en adultos.

Se describieron, además, fases, patologías y algunas características de los diseños estudiados en cada grupo (descripción de pediatría vs adultos); por último, se realizó una descripción sobre las patologías que más se investigaron en pediatría en el período seleccionado analizando si son exclusivamente pediátricas y si pertenecen al grupo de patologías que provocan mayor mortalidad en la infancia.

Operacionalización de las variables: Se calcularon proporciones y sus correspondientes porcentajes.

Estrategia Bivariada:

Hipótesis nula (H0): $\pi_p = \pi_A$ (la proporción de estudios pediátricos no difiere de la proporción de estudios en adultos).

Hipótesis alterna (H1): $\pi_p \neq \pi_A$ (proporción de estudios pediátricos difiere de la proporción de estudios en adultos cuando $p < \alpha$ (5%)).

Para la estadística inferencial se empleó la Prueba Binomial para comparación de Proporciones y la prueba de Chi cuadrado para la determinación de asociación entre rango etario y uso de placebo. Se determinó un nivel de Error $\alpha = 5\%$ (0.05), estableciendo para el rechazo de H0 un nivel de $p < \alpha$ (5%).

Para análisis de datos se utilizó el programa estadístico Bioestat 5.3.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Dado que se utilizó información públicamente disponible, no existiendo posibilidad alguna de identificar datos personales de sujetos ni otros datos confidenciales de los ensayos clínicos, no se plantean conflictos éticos con relación a la confidencialidad de datos en este trabajo.

7. RESULTADOS

ENSAYOS APROBADOS EN EL PERÍODO 2011 - 2014 EN ADULTOS Y PEDIATRÍA

Se analizaron todos los ensayos clínicos de fase I, II y III aprobados en A.N.M.A.T desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2014. El total de estudios que cumplía con los criterios de inclusión /exclusión de este trabajo fue de 614. De ellos, 552 (90 %) eran ensayos de adultos y 62 (10 %) de pediatría (VER TABLA 1). Con estos resultados, se rechaza la hipótesis nula de igualdad de proporciones de estudios en adultos que en niños dado que hay una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) entre ensayos en adultos y en pediatría (Poder= 1).

TABLA 1- Total de ensayos clínicos farmacológicos de fase I/II/III aprobados entre el año 2011 y el 2014 por ANMAT.

RANGO ETARIO	ENSAYOS APROBADOS (2011 -2014)	
	N	%
ADULTOS	552	90
PEDIÁTRICOS	62	10
TOTAL	614	100

Cabe destacar que, si se analizan estos resultados anualmente, el número de ensayos pediátricos en el 2014 se duplicó en relación con el año 2011, es decir que se produjo un aumento del 100%. Se observa además que hubo una tendencia anual ascendente. (VER TABLA 2)

TABLA 2- Ensayos clínicos de fase I/II/III aprobados por A.N.M.A.T anualmente entre 2011 y 2014

RANGO ETARIO	Año 2011 N (%)	Año 2012 N (%)	Año 2013 N (%)	Año 2014 N (%)
ADULTOS	141 (94%)	112 (88%)	169 (89%)	130 (88%)
PEDIÁTRICOS	9 (6%)	15 (12%)	20 (11%)	18 (12%)
TOTAL	150(100%)	127 (100%)	189 (100%)	148 (100%)

FASES

Con respecto a las fases de los ensayos, en ambos grupos (adultos y pediátricos) la más frecuentemente investigada en Argentina fue la fase III, constituyendo un 77% del total de los estudios de adultos y un 69 % de los pediátricos.

En fases tempranas (I y II), en adultos se investigó en un 22 % y en pediatría en un 29 % arrojando proporciones similares. En el caso de los estudios de fase I, en adultos se investigó en un 2% y en pediatría en un 5%. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,2$) entre las dos poblaciones con respecto a este punto, por lo tanto, no se puede rechazar la hipótesis nula de igualdad de proporciones de estudios de fase I entre ambas poblaciones. (VER TABLA 3).

TABLA 3- Fases de los ensayos clínicos

RANGO ETARIO	FASES TEMPRANAS (I Y II)		FASE III N (%)	OTRAS FASES N (%)	TOTAL DE ESTUDIOS N (%)
	I N (%)	II N (%)			
ADULTOS	8 (2%)	113 (20%)	425 (77%)	6 (1%)	552 (100%)
PEDIÁTRICOS	3 (5%)	15 (24%)	43(69%)	1 (2%)	62(100%)

ASPECTOS EN RELACION AL DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

UTILIZACIÓN DE PLACEBO:

Se observa que del total de estudios en adultos (N=552), en el 49% se usó placebo y en el 51% no se utilizó placebo; en cambio del total de estudios en pediatría, en el 31% se usó placebo mientras que en el 69 % no se utilizó placebo. Se confirma la hipótesis alterna que establece que existe mayor asociación entre rango etario adulto y uso de placebo ($p=0.0074$). (VER TABLA 4)

También se puede observar que mientras que en los adultos la proporción de estudios con uso de placebo se mantuvo estable con los años, en pediatría hubo un descenso progresivo en el uso de placebo a través del tiempo. Hubo una reducción del 17 % en la proporción de utilización de placebo en población infantil. (VER TABLA 5)

TABLA 4: Asociación entre rango etario y utilización de placebo

RANGO ETARIO	CON PLACEBO N (%)	SIN PLACEBO N (%)	TOTAL N (%)
ADULTOS	273 (49%)	279 (51%)	552 (100%)
PEDIATRIA	19 (31%)	43 (69%)	62 (100%)

Resultados: Tabla de Contingencia =2 x 2

Chi-Cuadrado =7.909

Grados de libertad =1

(p) =0.0049

Corrección de Yates =7.172

(p)=0.0074

TABLA 5: Utilización de placebo en adultos y en pediatría analizada anualmente

	AÑO 2011		AÑO 2012		AÑO 2013		AÑO 2014	
	C/ PBO N (%)	S/ PBO N (%)	C/PBO N (%)	S/ PBO N (%)	C/PBO N (%)	S/ PBO N (%)	C/PBO N (%)	S/ PBO N (%)
ADULTOS	74(52%)	67 (48%)	54 (48%)	58 (52%)	77 (46%)	92 (54%)	68 (52%)	62 (48%)
PEDIATRIA	4 (45%)	5 (55%)	4 (27%)	11 (73%)	6(30%)	14(70%)	5 (28%)	13 (72%)

CEGAMIENTO: Tanto en estudios en adultos como pediátricos fue más frecuente el cegamiento (doble /simple ciego), pero fue mayor en adultos (74%) que en pediatría (58%).

Se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0224$) en la utilización de ciego entre adultos y pediatría. Se rechaza la hipótesis nula de igualdad de proporciones en el uso de ciego y se confirma la mayor proporción de su uso a favor de la población adulta. (VER TABLA 6).

De acuerdo a los resultados hallados, en pediatría se observa una tendencia descendente en la proporción de estudios ciegos a lo largo de los años pero en adultos se mantuvo estable (VER TABLA 7).

TABLA 6: Cegamiento

RANGO ETARIO DE LOS ENSAYOS	ABIERTO N (%)	CIEGO N (%)	TOTAL N (%)
ADULTOS	146 (26%)	406 (74%)	552 (100%)
PEDIATRIA	26 (42%)	36 (58%)	62 (100%)

TABLA 7: Cegamiento analizado anualmente

	AÑO 2011		AÑO 2012		AÑO 2013		AÑO 2014	
	ABIERTO N (%)	CIEGO N (%)						
ADULTOS	39(28%)	102(72%)	25(22%)	87(78%)	48(28%)	121(72%)	34(26%)	96(74%)
PEDIATRIA	1 (11%)	8 (89%)	5 (33%)	10(67%)	9 (45%)	11 (55%)	11(61%)	7 (39 %)

PATOLOGÍAS

A continuación, se expone una tabla que describe las enfermedades sobre las que se investigó durante el periodo 2011-2014 agrupadas de acuerdo con la clasificación CIE publicada por la Organización Mundial de la Salud. (TABLA 8)¹²

TABLA 8: Enfermedades sobre las que se investigó

NO CLASIFICADAS POR CIE:			
	ADULTOS	PEDIATRÍA	TOTAL
VOLUNTARIOS SANOS	3	0	3
VACUNAS	2	3	5
GRUPOS DE ENFERMEDADES DE ACUERDO CON LA CLASIFICACIÓN CIE:			
	ADULTOS	PEDIATRÍA	TOTAL
TUMORES (NEOPLASIAS)	132	0	132
ENFERMEDADES DEL SISTEMA OSTEOMUSCULAR Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	94	10	104
ENFERMEDADES ENDOCRINAS, NUTRICIONALES Y METABOLICAS	62	8	70
ENFERMEDADES DEL SISTEMA RESPIRATORIO	56	10	66
ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO	49	3	52
CIERTAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y PARASITARIAS	43	6	49
TRASTORNOS MENTALES Y DEL COMPORTAMIENTO	37	0	37

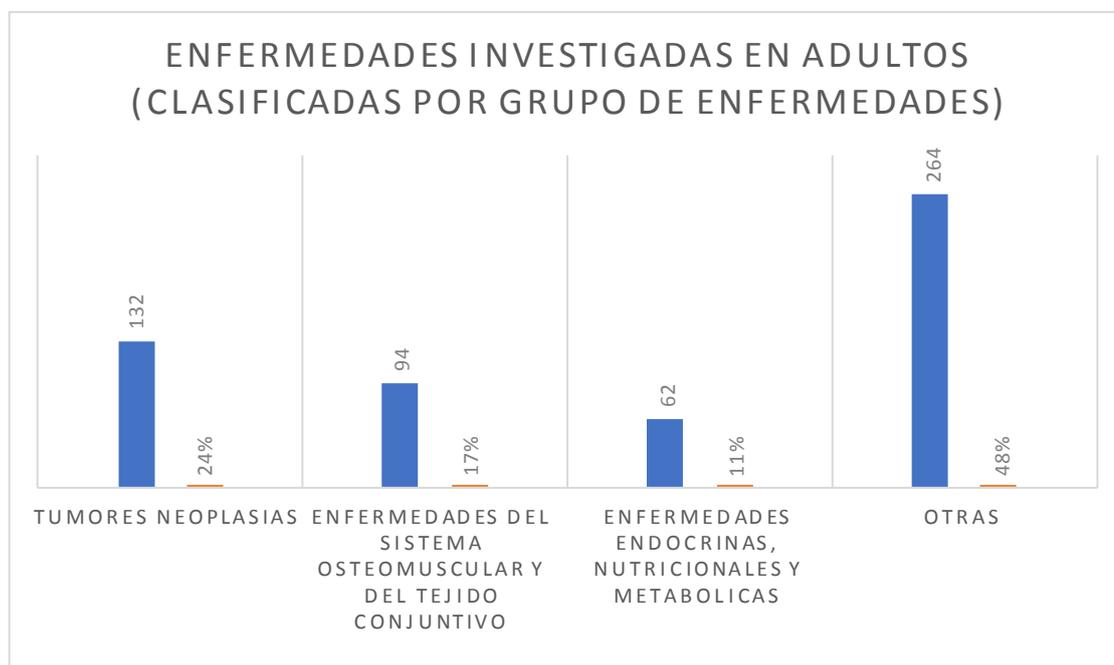
ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO	22	8	30
ENFERMEDADES DE LA PIEL Y EL TEJIDO SUBCUTÁNEO	15	1	16
ENFERMEDADES DEL OJO Y SUS ANEXOS	11	0	11
SINTOMAS, SIGNOS Y HALLAZGOS ANORMALES CLINICOS Y DE LABORATORIO NO CLASIFICADOS EN OTRA PARTE-Síntomas y signos generales	6	4	10
ENFERMEDADES DE LA SANGRE Y DE LOS ÓRGANOS HEMATOPOYETICOS Y CIERTOS TRASTORNOS QUE AFECTAN EL MECANISMO DE LA INMUNIDAD	6	3	9
FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ESTADO DE SALUD Y CONTACTO CON LOS SERVICIOS DE SALUD-(Órganos y tejidos trasplantados)	5	3	8
ENFERMEDADES DEL SISTEMA GENITOURINARIO	4	2	6
ENFERMEDADES DEL SISTEMA DIGESTIVO	3	0	3
TRAUMATISMOS, ENVENENAMIENTOS Y ALGUNAS OTRAS CONSECUENCIAS DE CAUSA EXTERNA	1	0	1
CIERTAS AFECCIONES ORIGINADAS EN EL PERIODO NEONATAL	0	1	1
MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEFORMIDADES Y ANOMALÍAS CROMOSOMICAS	1	0	1
TOTAL	552	62	614

ADULTOS: En adultos se investigó en primer lugar sobre enfermedades tumorales (24%), en segundo lugar, sobre enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (17%) y, en tercer lugar, sobre enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (11%). (VER GRAFICO 1).

Dentro de las patologías tumorales, las neoplasias sobre las que más se realizaron ensayos fueron cáncer de mama (N=28) y de pulmón (N=23). Entre las enfermedades del tejido conjuntivo la primera en frecuencia fue artritis reumatoide

(N=59). Con respecto a las enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas, la más frecuentemente investigada fue diabetes (N=50).

GRÁFICO 1: Enfermedades investigadas en adultos (clasificadas por grupo de enfermedades)



PEDIATRIA: En pediatría se investigó más en enfermedades del sistema respiratorio (16%) y en enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (16%) (VER GRÁFICO 2).

Entre las patologías del sistema respiratorio, se investigó más en asma (N=8 (13%)) y entre las del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo, se estudió más en artritis idiopática juvenil (AIJ) (N=7 (11%)). Cabe destacar que la mucopolisacaridosis (N=6 (10%)), que pertenece al grupo de enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas por alternación en el metabolismo de los Glicosaminoglicanos, también fue una patología en la que se investigó significativamente en pediatría (VER TABLAS 9 y 10).

GRÁFICO 2: Enfermedades investigadas en pediatría (clasificadas por grupo de enfermedades)

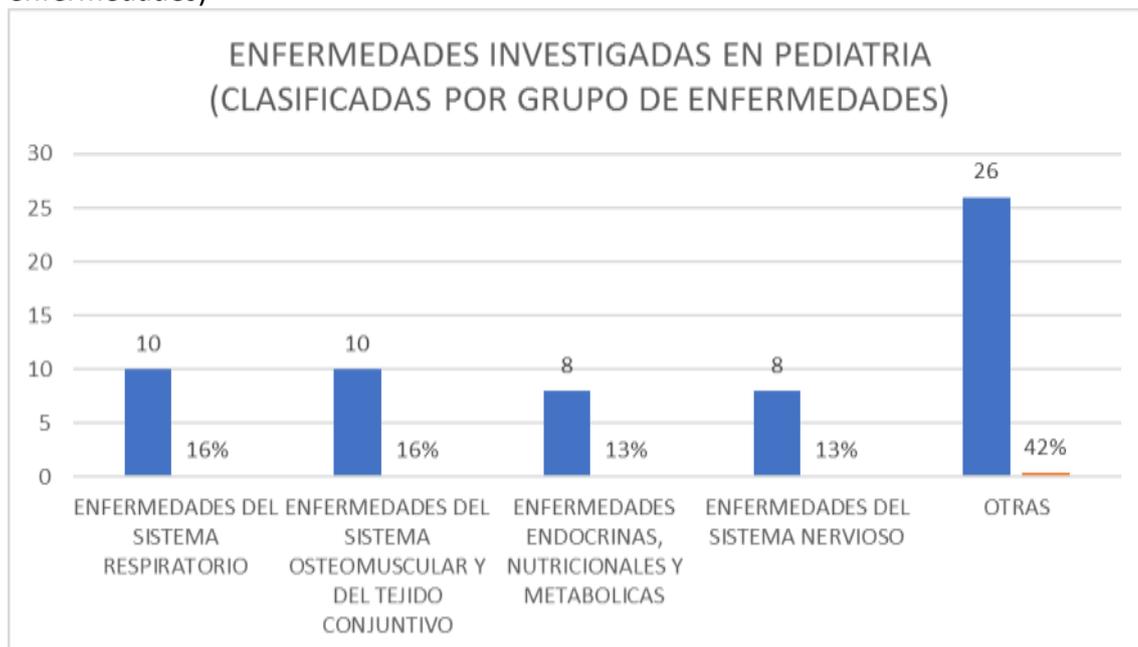


TABLA 9: Patologías investigadas en pediatría

PATOLOGIA	N	%
ASMA	8	12,9
AIJ	7	11,29
MUCOPOLISACARIDOSIS	6	9,7
EPILEPSIA	4	6,45
VOMITOS	4	6,45
VACUNAS	3	4,84
TRANSPLANTES	3	4,84
INFECCIONES INTRAABDOMINALES	3	4,84
NMN	2	3,23
HTP	2	3,23
HEMOFILIA	2	3,23
DUCHENNE	2	3,23
ESPASTICIDAD	1	1,61
LES	1	1,61
FIBROMIALGIA	1	1,61
OSTEOMIELITIS	1	1,61
VIH	1	1,61
RINOCONJUNTIVITIS	1	1,61
BACTERIEMIA	1	1,61
INFECCIONES EN PIEL	1	1,61
DBT	1	1,61
FIBROSIS QUISTICA	1	1,61

TVP	1	1,61
VEJIGA HIPERACTIVA	1	1,61
ENF RENAL CRONICA	1	1,61
PTI	1	1,61
MIGRAÑAS	1	1,61
CANDIDIASIS NEONATAL	1	1,61
	62	100%

OBJETIVOS EXPLORATORIOS

DISTRIBUCIÓN DE ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS Y NO PEDIÁTRICAS

De los 62 ensayos pediátricos, 8 (13%) fueron de patologías exclusivamente pediátricas, 7 (11%) de los cuales se realizaron en Artritis idiopática juvenil. Dentro de las patologías que no son exclusivamente pediátricas, se investigó en mayor proporción en Asma (13%) (VER TABLA 10).

TABLA 10: Distribución por enfermedades pediátricas y no pediátricas

<i>PATOLOGIAS PEDIATRICAS EXCLUSIVAMENTE (N=8) (13% del total)</i>	<i>PATOLOGIAS NO PEDIATRICAS (N=54) (87% del total)</i>
AIJ (N=7) CANDIDIASIS NEONATAL (N=1)	ASMA (N=8) MUCOPOLISACARIDOSIS (N=6) EPILEPSIA (N=4) VOMITOS (N=4) VACUNAS (N=3: 2 antigripales y 1 meningococo) TRANSPLANTES (N=3) INFECCIONES INTRAABDOMINALES (N=3) NEUMONÍA (N=2) HIPERTENSIÓN PULMONAR (N=2) HEMOFILIA (N=2) DUCHENNE (N=2) ESPASTICIDAD (N=1) LES (N=1) FIBROMIALGIA (N=1) OSTEOMIELITIS (N=1) VIH (N=1) RINOCONJUNTIVITIS (N=1) BACTERIEMIA (N=1) INFECCIÓN EN PIEL (N=1) DBT (N=1) FIBROSIS QUISTICA (N=1) TVP (N=1) VEJIGA HIPERACTIVA (N=1) ENFERMEDAD RENAL CRONICA (N=1)

RELACION ENTRE ENSAYOS PEDIATRICOS Y CAUSAS DE MORTALIDAD INFANTIL

De acuerdo con las cifras publicadas por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina en el año 2015¹³, las principales causas de mortalidad infantil por grupos de edades en el año 2013 fueron las descriptas en la siguiente tabla:

TABLA 11: Cantidad de muertes, mortalidad proporcional y tasa de mortalidad (cada 100.000 habitantes de las principales causas de defunción según grupos de edad y sexo. República Argentina- Año 2013

Agrupamiento de causas de defunción	AMBOS SEXOS		
	Cantidad de muertes	Mortalidad proporcional (%)	Tasa de mortalidad (c/ 100.000)
De 0 a 4 años			
Todas las causas	9.531		256,7
Todas las causas bien definidas	9.009	100,0	242,7
Ciertas afecciones originadas en el período neonatal	4.160	46,2	112,1
Malformaciones congénitas	2.329	25,9	62,7
Accidentes. Inclusive secuelas	541	6,0	14,6
Neumonía e influenza	301	3,3	8,1
Septicemias	199	2,2	5,4
Neumonitis debidas a sólidos y líquidos	189	2,1	5,1
De 5 a 14 años			
Todas las causas	1.604		22,8
Todas las causas bien definidas	1.536	100,0	21,8
Accidentes, inclusive secuelas	421	27,4	6,0
Tumores malignos	264	17,2	3,8
Malformaciones congénitas	105	6,8	1,5
Eventos de intención no determinadas, incl. secuelas	74	4,8	1,1
Suicidios, inclusive secuelas	65	4,2	0,9
De 15 a 24 años			
Todas las causas	6.697		94,9
Todas las causas bien definidas	6.471	100,0	91,7
Accidentes, inclusive secuelas	2.180	33,7	30,9
Suicidios, inclusive secuelas	897	13,9	12,7
Eventos de intención no determinadas, incl. secuelas	764	11,8	10,8
Agresiones, inclusive secuelas	674	10,4	9,6
Tumores malignos	458	7,1	6,5

Dentro de las causas de mortalidad en pediatría en Argentina, los accidentes son muy importantes en todos los rangos etarios. Luego, las malformaciones congénitas desde el nacimiento hasta los 14 años constituyen una causa relevante de mortalidad. Asimismo, en el grupo de 0 a 4 años se observó que la causa infecciosa representa una tasa importante de mortalidad.

En los ensayos clínicos no se observó correlación entre lo que se investigó con mayor frecuencia en el periodo 2011-2014 (asma y AIJ entre las más frecuentes) y las principales causas de mortalidad infantil.

8. DISCUSIÓN

Como resultado de la búsqueda bibliográfica realizada para llevar a cabo este trabajo, se halló un estudio titulado "The Globalization of Pediatric Clinical Trials", publicado en el año 2012 por la Academia Americana de Pediatría¹⁴, que incluye un análisis sobre ensayos clínicos en población pediátrica durante el período 2007-2010. Esta publicación tiene un objetivo diferente al presente trabajo exponiendo como principal interés la preocupación existente sobre la potencial explotación de niños enrolados en ensayos clínicos en países en desarrollo. Concluye que Estados Unidos continúa siendo el principal lugar en el que se llevan a cabo ensayos pediátricos, si bien encontraron que durante el período analizado los países en desarrollo participaron más en ensayos en vacunas que en otros productos con respecto a los países desarrollados. Algunas de las variables analizadas coincidentes entre esta publicación y el presente trabajo son: fases más frecuentemente investigadas en pediatría, uso de placebo e indicación terapéutica del producto en investigación. Los resultados del análisis de estas variables fueron similares a los resultados encontrados en este trabajo, es decir, se concluyó que: 1) la fase más frecuentemente investigada en pediatría fue la III; 2) con respecto al relevante tema del uso de placebo, en la publicación de la Academia Americana de Pediatría se encontró que fue utilizado en el 38% de los estudios, análogo a lo hallado en este trabajo, que fue del 31%; 3) en la publicación citada se observó que en los países en desarrollo se investigó en primer lugar en asma (23%), coincidiendo con este trabajo en el que se encontró que esta patología fue investigada con mayor frecuencia (13%). Más allá de los aspectos en común hallados con el citado artículo, cabe aclarar que no se encontraron publicaciones con diseños similares al presente trabajo.

La información analizada en este trabajo confirma que en Argentina se investiga más en población adulta (90% del total) que en pediatría (10%). Sin embargo, se ha observado un incremento del 100% en la cantidad de ensayos pediátricos aprobados por A.N.M.A.T desde el año 2011 al 2014. Este aumento progresivo de estudios en población infantil se alinea con la imperante necesidad de contar con medicamentos científicamente avalados y apropiados para la edad pediátrica y se puede correlacionar con el surgimiento de regulación específica en pediatría por parte de las Agencias Regulatorias de Estados Unidos y Unión Europea para estimular el desarrollo de medicamentos en población infantil.

Con relación a las fases investigadas, se observó que la fase III fue la más frecuente en ambas poblaciones (77% en adultos y 69 % en pediatría). En fases tempranas (I y II), en adultos se investigó en un 22 % y en pediatría en un 29 % arrojando proporciones similares entre ambos grupos etarios.

La hipótesis alterna de este trabajo que proponía un menor número y proporción de estudios de fase I en pediatría en relación con adultos fue planteada considerando que estos estudios se realizan, típicamente, en voluntarios sanos¹¹. Si bien en pediatría existen estudios de fase I, éstos se deben llevar a cabo en pacientes, no siendo ética la participación de voluntarios sanos (las excepciones a esta situación deben estar adecuadamente justificadas, por ejemplo, estudios en vacunas o ensayos de palatabilidad)¹⁵. Sin embargo, los resultados hallados demostraron que el número y proporción de estudios de fase temprana fueron bajos en ambas poblaciones y no solamente en la población infantil como fuera planteado inicialmente en este trabajo. Un posible fundamento puede ser que, en Argentina, durante el período estudiado, no existía regulación alguna sobre estudios de fase I. A partir de mayo de 2017 A.N.M.A.T aprobó la Disposición 4009/17¹⁶ que regula sobre requisitos que deben cumplir los centros asistenciales para ensayos clínicos de fase I y luego se puso en vigencia la Disposición 4008/17¹⁷ que incluye requerimientos para ensayos clínicos de fase I. Esto puede llegar a impulsar la investigación clínica farmacológica de esta fase en nuestro país y, de esta manera, el número y proporción de estos estudios pueden llegar a aumentar y con el tiempo observarse una diferencia estadísticamente significativa entre población adulta y pediátrica.

Con respecto al uso de placebo, se encontró una asociación entre estudios en adultos y su uso en ensayos clínicos. Cabe destacar que, mientras que en los adultos la proporción de estudios con placebo se mantuvo estable con los años, en pediatría se observó un descenso progresivo de su uso a través del tiempo, reduciéndose en un 17%. Estos resultados, que evidencian mayor asociación entre uso de placebo y estudios en adultos, concuerdan con las guías de la Agencia Médica Europea, del año 2008, tituladas “Consideraciones éticas en ensayos clínicos con productos médicos conducidos en población pediátrica” (“Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population”)¹⁵, que refieren que el uso de placebo en niños debe ser más restringido que en adultos.

Con respecto al cegamiento, fue mayor la proporción de estudios ciegos que abiertos en ambas poblaciones. Esto coincide con las recomendaciones existentes para disminuir sesgos en los diseños de ensayos clínicos. Las guías de la EMA citadas en el apartado anterior recomiendan que, al igual que en el caso de los adultos, todas las medidas para evitar sesgos deben ser incluidas en ensayos realizados en niños. Citan que los ensayos no ciegos y / o no controlados para demostrar eficacia aumentan los sesgos y deberían evitarse en la medida de lo posible¹⁵.

En referencia a las enfermedades más frecuentemente investigadas, son diferentes las patologías consideradas en adultos que en pediatría.

En población adulta se investigó más en neoplasias, entre ellas, las más frecuentes fueron cáncer de mama y de pulmón. De acuerdo con las cifras publicadas en el año

2015 por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina, los tumores malignos constituyeron la primera causa de mortalidad entre los 35 y los 74 años. Esta información se correlaciona con las patologías más investigadas en adultos durante el periodo analizado.¹³

En pediatría se investigó más frecuentemente sobre enfermedades del sistema respiratorio (asma) y enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (principalmente, en AIJ). Cabe destacar que la mucopolisacaridosis (MPS) (N=6) también fue una patología en la que se investigó frecuentemente en población infantil en este período. De los 62 ensayos pediátricos, 8 (13%) fueron de patologías exclusivamente pediátricas, 7 (11%) de los cuales se realizaron en Artritis idiopática juvenil.

Las enfermedades investigadas en los ensayos clínicos pediátricos autorizados durante el periodo analizado, no se correlacionan con las principales causas de mortalidad infantil de acuerdo con las cifras publicadas en el año 2015 por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina¹³. A pesar de esto, es importante remarcar algunas consideraciones sobre las patologías más frecuentemente investigadas:

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en pediatría y, debido a los elevados índices de consultas a servicios de emergencia, hospitalizaciones y ausentismo escolar, se la considera como la principal causa de morbilidad pediátrica en relación con enfermedades crónicas. Es una enfermedad frecuente, potencialmente grave, controlable pero no curable. El Estudio Internacional sobre Asma y Enfermedades Alérgicas en Niños del año 1991 (International Study of Asthma and Allergies in Childhood; ISAAC, por sus siglas en inglés,) evaluó, en su primera fase, la prevalencia del asma a nivel mundial en grupos de niños de 6-7 años y 13-14 años. La Argentina se ubicó en un rango de prevalencia intermedia con una mayor frecuencia en los niños de 6-7 años (16,4%) que en los de 13-14 años (10,9%).¹⁸

La AIJ, es una enfermedad exclusivamente pediátrica. En estudios de los últimos años se observó que la mayoría de estos niños persisten en sus síntomas o presentan recurrencias continuando con artritis en su vida adulta. Si se logra ser agresivo en su tratamiento inicial, sumado a la aparición de nuevas moléculas y combinado con otras terapéuticas (rehabilitación, etc.) se puede esperar que gran parte de estos niños tengan prolongados periodos de remisión o bajos niveles de actividad de la artritis. De ahí la importancia de reconocer tempranamente la enfermedad, contar con predictores de mal pronóstico y estandarizar el tratamiento.¹⁹

Las MPS constituyen un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias genéticas que están causadas por el defecto en algunas enzimas intralisosomales necesarias para el procesamiento de moléculas llamadas Glicosaminoglicanos. Son enfermedades crónicas y progresivas por lo que es importante la instauración del tratamiento en la edad más temprana posible.²⁰

En conclusión y teniendo en cuenta las consideraciones anteriormente citadas, durante el periodo 2011-2014, en Argentina, se realizaron ensayos clínicos en población pediátrica sobre patologías que representan necesidades o prioridades de salud de este grupo ya sea porque son de alta prevalencia en pediatría (asma), porque son exclusivamente pediátricas (AIJ) o porque requieren iniciar tratamiento a temprana edad (AIJ y MPS), no obstante no ser concordantes con las principales causas de mortalidad en nuestro país. Esto respeta y se correlaciona con las pautas

establecidas en las guías éticas internacionales sobre investigación en población vulnerable que establecen que el propósito de la investigación debe ser obtener conocimiento relevante sobre las necesidades de salud de los niños¹.

9. CONCLUSIONES

Este trabajo aporta un análisis comparativo sobre investigación clínica farmacológica pediátrica y en adultos de estudios autorizados durante el período 2011-2014 en la República Argentina.

Las características propias de la población infantil que la distingue de la población adulta y los desafíos que la investigación en pediatría plantea, pueden explicar lo observado en el presente trabajo:

1) Se investiga más en adultos que en niños, no obstante, durante el período estudiado, hubo una tendencia anual creciente en el número y proporción de ensayos pediátricos, hecho que se alinea con la imperante necesidad de contar con medicamentos de comprobada eficacia y seguridad para esta población. Continúa siendo necesario estimular la investigación en pediatría de calidad que cumpla con estrictos parámetros éticos y científicos;

2) Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones con relación a algunos aspectos del diseño de los estudios: uso de placebo y cegamiento;

3) La fase más frecuente de los estudios en pediatría fue la III;

4) Las patologías investigadas en cada población fueron diferentes;

5) Los ensayos clínicos de pediatría aprobados en Argentina durante el período 2011-2014, no estudiaron con mayor frecuencia sobre patologías exclusivamente de la población pediátrica, sin embargo, la AIJ representó un 11% de las patologías investigadas y fue la segunda enfermedad en frecuencia, luego del asma (13%);

6) Las patologías más investigadas en pediatría no se correlacionaron con las principales causas de mortalidad infantil en Argentina, no obstante, se debe destacar que, durante el período analizado, se investigó principalmente en patologías que representan necesidades o prioridades de salud en los niños.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra, 2002. [Internet]. Disponible en <http://www1.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf>.
- 2- - Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, 2013) [Internet]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>.
- 3- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Harmonised Tripartite Guideline. [Internet] Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (E11); 2000. [Internet]. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf
- 4- Macklin R. Bioethics, vulnerability, and protection. *Bioethics* 2003; 17: 5-6.
- 5- Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M et al. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev Chil Pediatr* 2008; 19 (3): 249-258
- 6- García Peiré M. Importancia de la farmacología clínica en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(2): 99–102
- 7- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Harmonised Tripartite Guideline. Addendum to ICH E11: Clinical Investigation Of Medicinal Products In The Pediatric Population E11(R1) [Internet] Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/ICH_E11_R1_Step_2_25Aug2016_Final.pdf
- 8- Roldán T, Villamañán E, Ruano M, et al. Análisis del número y diseño de ensayos clínicos y de la prescripción de medicamentos para indicaciones no incluidas en su ficha técnica en pacientes hospitalizados pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112(3): 249-253
- 9- Robertson A. Reflections on Errors in Neonatology: II. The "Heroic" Years, 1950 to 1970. *Journal of Perinatology* 2003; 23:154–161. [Internet]. Disponible en: <https://www.nature.com/jp/journal/v23/n2/pdf/7210843a.pdf>

10-Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Talidomida: una historia inacabada. An Pediatr 2013; 78 (5):283-7. [Internet]. Disponible en: <http://analesdepediatria.org/es/talidomida-una-historia-inacabada/articulo/S1695403312005383/#bib0050>

11-Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 6677/10. Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. 2011. [Internet]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/comunicados/dispo_6677-10.pdf

12- Organización Mundial de la Salud Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) Décima Revisión. 2008. [Internet]. Disponible en: http://www.sssalud.gov.ar/hospitales/archivos/cie_10_revi.pdf

13- Ministerio de Salud de la Nación Argentina - Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Sistema estadístico en Salud. Estadísticas vitales-Información Básica. Argentina-Año 2015. Buenos Aires, diciembre de 2016. [Internet]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf>

14- Dunne J, Murphy D, Rodriguez W. Academia Americana de Pediatría. The Globalization of Pediatric Clinical Trials. Pediatrics. [Internet]. Disponible en <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/10/30/peds.2011-3687>

15- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population. 2008. [Internet] Disponible en: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf

16- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 4009/17. 2017. [Internet]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/BO/Disposicion_4009-2017.pdf

17- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 4008/17. 2017. [Internet]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2017/Dispo_4008-17.pdf

18- Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Medicina Interna, Comité Nacional de Familia y Salud Mental. Consenso. Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización 2016. Resumen ejecutivo. Arch Argent Pediatr 2016;114(6):595-6 [Internet]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/uploads/consensos/gu-iacutea-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-asma-bronquial-en-ni-ntildeos-ge-6-a-ntildeos-actualizaci-oacuten-2016.pdf>

19-Sociedad Argentina de Pediatría. Guías de práctica clínica en artritis idiopática juvenil. 2011. [Internet]. Disponible en http://www.reumatologia.org.ar/docs/guias_practica_clinica_artritis_idiopatica_juvenil_2011.pdf

20- del Toro Riera M, Dalmau Serra J, Miñanal V et al. Asociación Española para el estudio de los errores congénitos del metabolismo. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria. Guía para el manejo de las MPS. 2015.[Internet]. Disponible en: https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/guia_manejo_mps.pdf