

Historia de la investigación en pediatría

Dr. Hugo Ávila¹, Dra. Xiomara Gamboa²

^{1 y 2} Asociación Pediátrica y Asociación de Investigación Clínica de Guatemala.

RESUMEN

La investigación en niños es necesaria, ya que los niños no son adultos pequeños como se ha asumido durante las últimas tres décadas. Sin embargo, es necesario conciliar esta necesidad con la protección que la sociedad debe proporcionarles para evitar que se repitan abusos ocurridos en décadas previas. Tanto las agencias reguladoras como otras autoridades sanitarias y organizaciones e instituciones públicas internacionales, han elaborado una serie de recomendaciones para que estos estudios sean realizados respetando los principios y normas éticas básicas en investigación clínica, particularmente en las poblaciones consideradas vulnerables, como los niños. También, las agencias reguladoras de Estados Unidos, Canadá y Europa, han establecido una serie de medidas para fomentar la investigación en el campo de la población pediátrica a nivel mundial, y tratar de cambiar el concepto generalizado de que los niños son considerados “Huérfanos Terapéuticos”.

INTRODUCCION

En el proceso de autorización de un nuevo medicamento es fundamental disponer de los resultados de ensayos clínicos que demuestren su eficacia y seguridad. A partir de éstos se establecen las indicaciones autorizadas y se redactan la ficha técnica y el prospecto para informar a profesionales sanitarios y a pacientes de las condiciones de uso del medicamento. La utilización de medicamentos en niños tiene peculiaridades, pero generalmente éstos no participan en los ensayos previos a la autorización, por lo que no se dispone de información sobre el uso en pediatría (1,2). Un elevado porcentaje de los medicamentos que se utilizan en niños, tanto en Europa como en Estados Unidos, no están autorizados para su uso en este grupo de edad (3,4). Razones éticas y legales pueden justificar que no se realicen ensayos, pero también existen razones económicas, ya que los niños suponen una cuota de mercado pequeña para la mayor parte de los medicamentos (2,5).

Ante la ausencia de información, los pediatras deben extrapolar datos procedentes de estudios realizados en adultos, lo que deja a los pacientes pediátricos en situación de inferioridad en cuanto a la utilización correcta de los medicamentos y puede generar fracaso terapéutico o incluso situaciones de riesgo (5). En 1968 Shirkey (6) calificó a los niños como “huérfanos terapéuticos” por la falta de información sobre los efectos de los medicamentos en este grupo de edad (7).

En la última década tanto en Estados Unidos como en Europa se han producido cambios legislativos para favorecer la investigación de medicamentos en niños. En el caso de Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) puede exigir la realización de ensayos en población pediátrica para ciertos medicamentos, lo que se acompaña de una prolongación de la patente del mismo como estímulo para la realización de los ensayos (8,9,10). En Europa está aprobada desde enero de 2007 una reglamentación similar que no entra plenamente en vigor hasta el año 2009 (8,11).

Por ejemplo, una revisión sobre los medicamentos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (11) en el período 1995-2005 pone de manifiesto que la situación en Europa no ha mejorado respecto a años anteriores en cuanto al número de medicamentos con información pediátrica, que es aproximadamente un tercio de los aprobados.

Cabe considerar que la mayoría de la información de estudios en Pediatría proviene de estudios en pacientes hospitalizados y la mayoría de análisis proviene de bases de datos y no informan del uso real sino de la prescripción.

El crecimiento y desarrollo constantes en la edad pediátrica marcan las especiales características que tiene el uso de fármacos en los niños (1).

En los últimos años hay más interés y comprensión sobre la necesidad de hacer estudios de investigación en la población pediátrica con lo cual también han surgido iniciativas para promoverla y a la vez proteger a esta población tan sensible, entre ellas recientemente el proyecto internacional "Investigación ética con niños", ERIC. (12)

MARCO TEORICO

La legislación en materia de investigación y autorización de medicamentos fue introducida para mejorar la seguridad de los seres humanos que recibían medicinas. Su objetivo, así como el de cualquier proceso de autorización, es garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los fármacos previo a su comercialización por la industria farmacéutica (13). Los cambios legislativos, tanto en Europa, como en los EE.UU., se han producido en respuesta a casos graves de toxicidad por fármacos. Dos de esos casos de toxicidad afectaron a recién nacidos -el uso de cloranfenicol y el desarrollo del síndrome del bebé gris (14) y a fetos en proceso de desarrollo el empleo de Talidomida y la subsiguiente focomelia (15) lo cual provocó una sensibilización poblacional global sobre el problema de la ausencia de fármacos adecuadamente autorizados para su uso en niños. La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la Asamblea Mundial de la Salud, reconoció los riesgos significativos que suponía para la población

pediátrica el uso de fármacos no indicados para ellos y emitió la resolución WHA60.20, **(8)** que urgía a sus 163 miembros el desarrollo de medidas para mejorar la disponibilidad y el acceso de fármacos para niños. En España comenzó a regularse hacia 1997 con la formación de un Comité Europeo para el Registro de Productos Medicinales (CPMP), destinado a la evaluación de fármacos para uso pediátrico y al desarrollo de la norma que definió inicialmente las condiciones para la realización de estudios clínicos en niños, así como las necesidades de formulaciones específicas para ellos **(9)**. Más adelante, en el año 2004, se publicó un Reglamento por el cual se establecían los incentivos y normas para la investigación de productos medicinales en pediatría **(16)**. La adopción de la nueva regulación pediátrica implicó varios años de preparación. La discusión sobre los aspectos que debía recoger se basó en la experiencia vivida en los EE.UU. tras la implementación de medidas similares en el año 1997, que proveían incentivos por el desarrollo de fármacos para uso pediátrico **(10)**. La publicación del "Reglamento Pediátrico" en el año 2006 se asoció con los mayores avances logrados en la promoción de la investigación en pediatría. El objetivo del Reglamento es facilitar el desarrollo y el acceso a los medicamentos de uso en la población pediátrica, asegurar que esos medicamentos están sujetos a una investigación ética y de alta

calidad y apropiadamente autorizados para su uso en la población pediátrica. Dichos objetivos deben alcanzarse sin someter a la población pediátrica a estudios clínicos innecesarios y sin retrasar la autorización del medicamento para otros grupos de edad de la población **(11)**. Este Reglamento Pediátrico, que entró en vigor el 26 de enero de 2007 constituye el marco jurídico que debe permitir aumentar la disponibilidad de medicamentos específicamente diseñados y autorizados para los niños.

Junto con la entrada en vigor del citado reglamento surgen en estos últimos años otras normas importantes, como la Directriz del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA sobre el establecimiento de planes de Farmacovigilancia para medicamentos empleados en población pediátrica previo a su autorización, así como unas guías publicadas en el año 2008 sobre el formato y contenido de los Planes de Investigación Pediátrica **(17)**.

En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado unas guías con instrucciones detalladas para la industria farmacéutica sobre la presentación a la Agencia de información y estudios acerca del uso pediátrico de medicamentos autorizados por procedimientos distintos al centralizado, esto es, procedimiento nacional, reconocimiento mutuo o descentralizado, en

cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 46 del Reglamento Pediátrico **(18)**. Los efectos de la aparición de esta nueva regulación en cuanto a una mayor disponibilidad de fármacos para la edad pediátrica en Europa son muy deseados **(19)**. Tanto las regulaciones del organismo de contralor de los EE.UU. (*Food and Drug Administration*, FDA) como de la Unión Europea requieren que la industria farmacéutica desarrolle y pruebe formulaciones para su uso en niños y adolescentes. Para promover este desarrollo, la EMA emitió un "documento de reflexión", **(20)** titulado "Formulaciones de elección para la población pediátrica", para que sirviera de fuente de información mientras se elaboraba una guía directiva con ese mismo fin. Ese documento indica que la disponibilidad de información publicada al respecto es limitada y sugiere que no se conoce en qué medida estos programas de desarrollo farmacéutico se pueden basar en evidencia clínica derivada de la bibliografía disponible **(21, 22)**.

En la actualidad hay muchas entidades con iniciativas para la protección y derechos de los niños en el ámbito ético de la investigación, de ahí surge el proyecto internacional "Investigación ética con niños", ERIC, y éste se centra en ayudar a los investigadores y a otras personas a comprender lo que significa planificar y llevar a cabo una investigación ética en la que participen niños y jóvenes

en diferentes contextos geográficos, sociales, culturales y metodológicos. **(12)**

Por "investigación con niños" se entienden todas aquellas investigaciones en las que participen menores de edad, ya sea directa, o indirectamente a través de un representante, independientemente del papel que desempeñe y la metodología o métodos utilizados para recopilar, analizar y transmitir datos o información. De esta manera, la finalidad de ERIC es garantizar el respeto de la dignidad humana de los niños, al igual que sus derechos y el bienestar en todo estudio de investigación, independientemente del contexto. (23)

Actualmente se concede especial atención al valor, la importancia y legitimidad de la investigación que recoge las opiniones y perspectivas de los niños y de los jóvenes.

ERIC promueve "La Carta Internacional para la Investigación Ética de la Niñez" que es una ambiciosa declaración de siete compromisos fundamentales cuyo objetivo consiste en revalorizar la condición, los derechos y el bienestar de todo niño que participe en un estudio de investigación. Ha sido redactada con y para los investigadores y otras partes interesadas comprometidos con la protección de los niños y que han decidido asumir la responsabilidad de seguir los principios éticos en toda investigación que emprendan,

independientemente del contexto en el que se realice.

CARTA INTERNACIONAL PARA LA INVESTIGACIÓN ÉTICA DE LA NIÑEZ

Como comunidad de investigadores que trabajan con niños, nos comprometemos a llevar a cabo y apoyar la investigación ética de alta calidad respetuosa de la dignidad humana, los derechos y el bienestar del niño. Nuestro trabajo se guía por los siguientes siete compromisos:

1.- LA ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN CON NIÑOS ES RESPONSABILIDAD DE TODOS

Nosotros, la comunidad de investigadores, incluyendo a todos aquellos que participen en la realización, encargo, financiación y revisión de la investigación, somos responsables de velar por que se cumplan las más altas normas éticas en toda investigación en la que participen niños, independientemente del enfoque o contexto de investigación.

2.- RESPETAR LA DIGNIDAD DE LOS NIÑOS ES FUNDAMENTAL PARA LA INVESTIGACIÓN ÉTICA

La investigación ética se lleva a cabo con integridad y se muestra respetuosa con los niños, sus puntos de vista y sus culturas. Hacer participar de forma respetuosa a los niños requiere que los investigadores reconozcan la situación de los niños y

la evolución de sus facultades y valoren la diversidad de sus aportaciones.

3.- LA INVESTIGACIÓN CON NIÑOS DEBE SER JUSTA Y EQUITATIVA

Los niños que participan en la investigación tienen derecho a la justicia. Esta exigencia requiere que todos los niños reciban un trato igual, que los beneficios y las cargas que impliquen su participación se distribuyan de manera equitativa, que los niños no sean excluidos de forma injusta y se suprima todo obstáculo discriminatorio a su participación.

4.- LA INVESTIGACIÓN ÉTICA HA DE BENEFICIAR A LOS NIÑOS

Los investigadores deben asegurarse de que la investigación obtenga los máximos beneficios para los niños, de forma individual y/o como grupo social. El investigador tiene la responsabilidad primordial de reflexionar sobre la pertinencia de la investigación y evaluar si va a beneficiar a los niños, a lo largo del proceso de investigación y como consecuencia de éste.

5.- SU PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN NUNCA DEBE CAUSAR DAÑO A LOS NIÑOS

Los investigadores deben hacer todo lo necesario para prevenir todo riesgo potencial de dañar a los niños y evaluar si se justifica la necesidad de hacer participar a un determinado niño.

6.- LA INVESTIGACIÓN SIEMPRE DEBE OBTENER EL CONSENTIMIENTO INFORMADO Y CONTINUO DE LOS NIÑOS

Siempre debe solicitarse el consentimiento de los niños, así como el de los padres y deben observarse todas las demás exigencias necesarias para realizar la investigación de acuerdo con los principios éticos. El consentimiento debe basarse en una comprensión equilibrada y justa de todo lo que implica la investigación durante y después del el proceso. Siempre debe respetarse toda indicación de disensión o deseo de retirarse de los niños.

7.- LA INVESTIGACIÓN ÉTICA REQUIERE UNA REFLEXIÓN CONTINUA

La realización de estudios de investigación con la participación de los niños es importante. La investigación ética exige que los investigadores reflexionen continuamente sobre su práctica, mucho más allá de los requisitos formales de revisión ética. Para ello es preciso prestar una atención continua a los supuestos, valores, creencias y prácticas que influyan en el proceso de investigación y tengan repercusiones sobre los niños. **(12)**

Conclusiones:

No cabe duda bajo este marco conceptual, la necesidad de hacer investigación en niños y las implicaciones éticas que esto

conlleva, por lo que debe manejarse con total búsqueda de la protección a su condición de vulnerabilidad conocida independientemente del contexto en el que se realice, comprometiéndonos todos los implicados en el campo de la Investigación a mantener los principios básicos de respeto, beneficio y justicia, que se considere como un derecho indiscutible de los niños para asegurar una terapia apropiada, digna y basada en la medida de lo posible en datos científicos.

Bibliografía:

01. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander S, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology. Drug disposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349:1157-67.
02. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med.* 2002;347:1462-70.
03. Turner S, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed drug use in children in the UK. *Paed Perinatal Drug Ther.* 1997;1:52-5.
04. Pandolfini C, Campi R, Clavenna A, Cazzato T, Bonati M. Italian paediatricians and off-label prescriptions: loyal to regulatory or guideline standards? *Acta Paediatr.* 2005;94:753-7.
05. FJ Morales-Olivas, C Morales-Carpi. Clinical trials in children. *Recent Rev Clin Trials.* 2006;1:251-8. 14. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf.* 2002;25:1-5.
05. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of

unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320:79-82.

06. Shirkey HC. Therapeutic orphans. *J Pediatr*. 1968;2:119-20.

07. Wilson JT. An Update on the Therapeutic Orphan. *Pediatrics*. 1999;104:585-90.

08. World Health Assembly (ed). Resolución WHA60.20: Better medicines for children. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2007 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en:

09. Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. ICH topic E11: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population- CPMP/ICH/2711/99 [monografía en Internet]. Londres: European Medicines Agency; 2001 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en:

10. Office of pediatric therapeutics, editors. Economic assistance and incentives for drug development [monografía en Internet]. Silver Spring, MD: US FDA; 1997 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en:

11. Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre Medicamentos para Uso Pediátrico, 1901/2006 (12 de diciembre, 2006).

12. COMPENDIUM ERIC (INVESTIGACION ETICA CON NIÑOS). Fondo de las Naciones Unidas para La Infancia. Septiembre de 2013.

13. Choonara I, Dunne J. Licensing of medicines. *Arch Dis Child* 1998; 78(5):402-3.

14. Sutherland J. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *AMA. J Dis Child* 1959; 97(6):761-7.

15. Lenz W. Epidemiology of congenital malformations. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 123:228-36.

16. Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los Medicamentos de Uso Humano y Veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (30 de abril de 2004).

17. European Commission, editors. Guidance of the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2008 [Acceso: 20/3/2011]. Disponible en:

18. AEMPS, editores. Procedimiento relativo a la presentación a la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) de información y estudios acerca del uso pediátrico de medicamentos autorizados por procedimiento nacional, reconocimiento mutuo o descentralizado [monografía en Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2007 [Acceso: 20/3/2011]. Disponible en:

19. Auby P. Pharmaceutical research in paediatric populations and the new EU paediatric legislation: An industry perspective. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008; 2:38.

20. Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population- EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2006 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en:

21. van Riet-Nales DA, SchobbenAF, Egberts TC, Rademaker CM. Effects of the pharmaceutical technologic aspects of oral

pediatric drugs on patient-related outcomes: A systematic literature review. *Clin Ther* 2010; 32:924-38.

22. World Health Assembly (ed). Resolución WHA60.20: Better medicines for children. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2007 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en:

23. Cecilia Martínez Fernández-Llamazares. Aspectos legales del uso de fármacos en niños. En: *Farmacia Pediátrica Hospitalaria*. Madrid: Elsevier; 2011. Págs. 619-34.

Bibliografía complementaria consultada:

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander S, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology. Drug disposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349:1157-67.

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

Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med*. 2002;347:1462-70.

Turner S, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed drug use in children in the UK. *Paed Perinatal Drug Ther*. 1997;1:52-5.

Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320:79-82.

Jong GW, Vulto AG, De Hoog M, Schimmel K, Tibboel D, Van den Anker JN. Unapproved and off label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med*. 2000;343:1125.

Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164:552-8.

Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Chrocheton N, et al. Off-label and unlicensed drug used among French office based paediatricians. *Arch Dis Child*. 2000;83:502-5.

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.

Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60:349-53.

Schirm E, Tobi H, De Jong-Van den Berg LT. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics*. 2003;111:291-5.

Pandolfini C, Campi R, Clavenna A, Cazzato T, Bonati M. Italian paediatricians and off-label prescriptions: loyal to regulatory or guideline standards? *Acta Paediatr*. 2005;94:753-7.

FJ Morales-Olivas, C Morales-Carpi. Clinical trials in children. *Recent Rev Clin Trials*. 2006;1:251-8. 14. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf*. 2002;25:1-5.

Shirkey HC. Therapeutic orphans. *J Pediatr*. 1968;2:119-20.

Wilson JT. An Update on the Therapeutic Orphan. *Pediatrics*. 1999;104:585-90.

Ufer M, Rane A, Karlsson A, Kimland E, Bergman U. Widespread off-label prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in Stockholm. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58:779-83.

Anónimo. Ficha técnica: contenido e importancia en la prescripción. *Inf Ter SNS*. 2006;30:114-6.

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

Choonara I. Improving children's medicines. *Arch Dis Child*. 2006;91:550-1. 21. Danés I, Fuentes I, Arnau de Bolos JM, Pandolfini C, Bonati M, Sammons H, et al. Un registro europeo de ensayos clínicos en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:212-4.

Schreiner MS. Paediatric clinical trials: redressing the imbalance. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2:949-61.

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

Sanz E, Hernández MA, Ratchina S, Stratchounsky L, Peire MA, Lapeyre-Mestre M, et al. Drug utilisation in outpatient children. A comparison among Tenerife, Valencia, and Barcelona (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria), Bratislava (Slovakia) and Smolensk (Russia). *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60: 127-34.

NHI y AAP necesidad de incluir niños en estudios de investigación, (1997) www.nhi.gov.

COMPENDIUM ERIC (INVESTIGACION ETICA CON NIÑOS). Fondo de las Naciones Unidas para La Infancia. Septiembre de 2013.

Napoleone E. Children and ADRs (adverse drug reactions). *Ital J Pediatr* 2010;36:4.

Luo X, Cappelleri JC, Frush K. A systematic review on the application of pharmacoepidemiology in assessing prescription drug-related adverse events in pediatrics. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(5):1015-24.

Luo X, Doherty J, Cappelleri JC, Frush K. Role of pharmacoepidemiology in evaluating prescription drug safety in pediatrics. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(11):2607-15.

Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics* 2008; 121(4):e927-35.

Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/outpatients: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(1):77-83.

Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child* 2011; 96(3):305-6.

Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P. The european paediatric legislation: Benefits and perspectives. *Ital J Pediatr* 2010; 36:56.

Johnson TN. The problems in scaling adult drug doses to children. *Arch Dis Child* 2008; 93(3):207-11.

Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: A prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88 (9): 965-8.

Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001; 285(16):2114-20.

Kaushal R, Bates DW, Abramson EL, Soukup JR, Goldmann DA. Unit-based clinical pharmacists' prevention of serious medication errors in pediatric inpatients. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(13):1254-60.

Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, et al. Prevention of pediatric medication errors by

hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry Pediatrics 2007; 119(1):e77-85.

Joint Commission, (ed). Preventing pediatric medication errors. Oakbrook Terrace, IL: The Joint Commission; Abril 2008 [Acceso: 18/1/2011]. Disponible en:

National Patient Safety Agency (ed). Safety in doses: improving the use of medicine in the NHS. Londres: NHS; 2009 [Acceso: 17/3/2011]. Disponible en:

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo CM. Comunicación de errores en función de la edad del paciente. Boletín de la Red de Farmacias Centinela de la Comunidad de Madrid. Abril 2007;5:2.

Choonara I, Dunne J. Licensing of medicines. Arch Dis Child 1998; 78(5):402-3.

Sutherland J. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. AMA. J Dis Child 1959; 97(6):761-7.

Lenz W. Epidemiology of congenital malformations. Ann N Y Acad Sci 1965; 123:228-36.

Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. ICH topic E11: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population- CPMP/ICH/2711/99 [monografía en Internet]. Londres: European Medicines Agency; 2001 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en:

Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los Medicamentos de Uso Humano y Veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (30 de abril de 2004).

Office of pediatric therapeutics, editors. Economic assistance and incentives for drug development [monografía en Internet]. Silver Spring, MD: US FDA; 1997 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en:

Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre Medicamentos para Uso Pediátrico, 1901/2006 (12 de diciembre, 2006).

Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2005 [Acceso: 20/3/2011]. Disponible en:

European Commission, editors. Guidance of the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2008 [Acceso: 20/3/2011]. Disponible en:

AEMPS, editores. Procedimiento relativo a la presentación a la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) de información y estudios acerca del uso pediátrico de medicamentos autorizados por procedimiento nacional, reconocimiento mutuo o descentralizado [monografía en Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2007 [Acceso: 20/3/2011]. Disponible en:

Auby P Pharmaceutical research in paediatric populations and the new EU paediatric legislation: An industry perspective. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2008; 2:38.

Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. Refection paper: Formulations of choice for the paediatric population-

EMA/CHMP/PEG/194810/2005 [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2006 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en:

Van Riet-Nales DA, SchobbenAF, Egberts TC, Rademaker CM. Effects of the pharmaceutical technologic aspects of oral pediatric drugs on patient-related outcomes: A systematic literature review. Clin Ther 2010; 32:924-38.

Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children-EMA/126327/2004 [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2004 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en:

Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. Artículo 83 de la regulación (EC) N°726/2004 sobre el uso de fármacos en investigación [monografía en Internet].

Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2004 [Acceso: 26/12/2010]. Disponible en:

Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. Guideline of compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) N° 726/2004-EMA/27170/2006 [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2007 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en:

Neubert A, Wong IC, BonifaziA, Catapano M, et al. Defning off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a delphi survey. Pharmacol Res 2008; 58:316-22.