

Farmacología Pediátrica: pasado, presente y perspectivas de futuro

M^a Asunción Peiré García



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors

BARCELONA - 1914



La Dra Mª Asunción Peiré García es experta en Farmacología Pediátrica desde una perspectiva multidisciplinar. Su formación académica como Licenciada y Doctora *Cum laude* en Medicina y Cirugía, Licenciada en Farmacia y Licenciada en Derecho, le permiten abarcar desde diversos puntos de vista (ético, médico, jurídico y farmacéutico) la compleja investigación de los medicamentos pediátricos, así como los derechos de patentes de estos singulares medicamentos destinados a los niños.

Como experta en este campo científico, es ponente y asesora habitual en diversos foros internacionales, conferenciante, perito judicial, así como profesora en diversos cursos y seminarios. Compagina esta labor además como revisora de diversas publicaciones biomédicas.

Es autora de más de setenta publicaciones científicas entre libros y artículos, tanto desde el campo médico-farmacéutico como en los campos ético y jurídico. Destaca el hecho de ser la autora del primer manual sobre Ensayos Clínicos con Medicamentos en Pediatría editado en España (2000). Recientemente, ha publicado el primer tratado de Farmacología Pediátrica en lengua hispana (2018, en prensa) que ha obtenido el aval científico de la Real Academia Nacional de Medicina.

Ha sido galardonada con diversos premios y distinciones; entre otros, el Premio “Laguna Serrano” de la Real Academia Nacional de Medicina (2014), primera Finalista del V Premio de Derecho Sanitario (2017), Medalla de Oro de la Real Academia Nacional de Medicina (2015), Primer Premio de las Jornadas Internacionales de Medicina Legal y Forense (2016).

Desarrolla su actividad profesional, aparte de como Farmacóloga pediátrica, como médico de Atención Primaria, perito judicial y abogado en ejercicio, así como consultorías independientes para compañías farmacéuticas.

Farmacología Pediátrica: pasado, presente y perspectivas de futuro

Excma. Sra. Dra. M^a Asunción Peiré García

Farmacología Pediátrica: pasado, presente y perspectivas de futuro

Discurso de ingreso en la Real Academia Europea de Doctores, como
Académica Correspondiente, en el acto de su recepción
el 22 de mayo de 2018

Excma. Sra. Dra. M^a Asunción Peiré García
Doctora en Medicina y Cirugía

Y contestación del Académico de Número

Excmo. Sr. Dr. Pere Gascón Vilaplana
Doctor en Medicina

COLECCIÓN REAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors
BARCELONA - 1914

www.raed.academy

© M^a Asunción Peiré García

© Real Academia Europea de Doctores.

La Real Academia Europea de Doctores, respetando como criterio de autor las opiniones expuestas en sus publicaciones, no se hace ni responsable ni solidaria.

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del “Copyright”, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamos públicos.

Producción Gráfica: Ediciones Gráficas Rey, S.L.

Impreso en papel offset blanco Superior por la Real Academia Europea de Doctores.

ISBN: 978-84-09-02147-5

Depósito Legal: B-13911-2018

Impreso en España –Printed in Spain- Barcelona

Fecha de publicación: mayo 2018

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	11
DISCURSO DE INGRESO	15
1.- CONCEPTO DE FARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA.....	15
1.- Consideración histórica del niño	15
2.- Concepto de Farmacología de la edad del desarrollo	17
2.- BREVE HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA:	
HITOS Y FRACASOS TERAPÉUTICOS	19
1.- Devenir histórico en la Terapéutica pediátrica.....	19
2.- Tragedias terapéuticas	24
3.- Situación actual: orfandad terapéutica del menor	25
3.- PECULIARIDADES DE LA FARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA	33
1.- Diferencias Farmacocinéticas.....	34
2.- Singular Farmacodinámica	44
3.- Galénica pediátrica inadecuada.....	47
4.- Empleo de medicamentos sin licencia (off label, unlicensed)	55
5.- Peculiar Farmacovigilancia.....	60
6.- Ensayos clínicos pediátricos: complejidad ética, científica y jurídica....	64
a.- <i>Ética de la investigación con menores de edad</i>	65
b.- <i>Consentimiento Informado por representación en menores</i>	68
c.- <i>Requisitos previos</i>	74
d.- <i>Particularidades de un Ensayo Clínico pediátrico</i>	77
7.- Soporte legal a la investigación con menores.....	83
a.- <i>Legislación española</i>	86
b.- <i>Panorama legislativo en EEUU</i>	90
c.- <i>Regulación en la UE: el Reglamento 1901/2006</i>	91
d.- <i>Nueva regulación europea sobre Ensayos clínicos: el Reglamento nº536/2014</i>	102
4.- PERSPECTIVAS DE FUTURO	103
1.- Desarrollar Fórmulas Magistrales pediátricas	104
2.- Incentivos financieros.....	106
3.- Protección de patentes y derechos de exclusividad comercial.....	109
4.- Propuesta aportada: vales de Registro Prioritario y PUMA	112
5.- Otras propuestas	116

5.-RESPONSABILIDADES DE PRESENTE Y DE FUTURO	121
1.- Formación académica	123
2.- Papel de la industria farmacéutica.....	125
3.- Implicación de la Administración pública.....	127
REFLEXIÓN FINAL.....	129
BIBLIOGRAFÍA.....	131
 DISCURSO DE CONTESTACIÓN.....	 145
Publicaciones de la Real Academia Europea de Doctores	169

❖ PRESENTACIÓN

Excmo Sr Presidente
Excmas Sras y Sres Académicos de la RAED
Ilustrísimas autoridades
Señoras y señores

Gratitud es sin duda la primera palabra que acude a mi mente en este día para expresar mis sentimientos. Gratitud para quienes han querido distinguirme con su aprecio al aceptarme como miembro de la RAED, en especial a la persona de su Presidente, el Excmo Dr. Don Alfredo Rocafort, quien ha depositado su confianza en mi persona, así como a los Vicepresidentes de esta excelsa corporación, Excmo Dr Don Pedro Clarós y Excmo Dr Don Javier Añoberos. A todos ellos además por la extraordinaria acogida humana que me han dispensado desde mi nombramiento. Asimismo, estoy en deuda de gratitud con la Excma Dra Doña Nuria Vallcorba y con el Excmo Dr Don Carlo Maria Gallucci, mis promotores. Gracias a ellos tuve la osadía de presentar mi CV a esta Real Academia sin conocer si podría reunir los méritos suficientes para ser honrada con tal distinción. Gratitud que se extiende a mis padrinos, los ya citados académicos Excmo Dr. Don Javier Añoberos, Exma Dra Doña Nuria Vallcorba y especialmente al Excmo Dr Don Jaime Rodrigo de Larrucea, mi mentor, cuyos consejos, tiempo y afecto han dejado una impronta indeleble en mi persona. Asimismo, dirijo mi gratitud hacia la persona del Excmo Dr Don Pedro Gascón, quien no sólo ha tenido la gentileza de aceptar la *Laudatio* de contestación a mi Discurso de ingreso, sino también ha sido el médico de mi familia en unas circunstancias

muy difíciles. Su altísima cualificación profesional, pero sobre todo el extraordinario humanismo del que hace gala son impagables por nuestra parte. La muestra de diligencia -y ya amistad- que han tenido todos ellos conmigo al elegirme Académica Correspondiente en las tareas de la RAED , me coloca ahora en un trance intelectual y emocionalmente difícil.

Y no me cansaré de expresar mi gratitud, pues como sostiene el Prof. Dr. Diego Gracia, gratitud es la palabra mas profunda que un ser humano puede pronunciar. Las primera personas a quienes debo gratitud son, sin duda, mis padres. Mi madre, presente aquí en este salón, no sólo me ha formado como persona y como profesional, sino que siempre ha creído en mis capacidades humanas e intelectuales para llevar a cabo las más diversas actividades sin el más mínimo reproche; al contrario, siempre me ha animado a caminar más lejos y aspirar al conocimiento verdadero y, también, a disfrutar del arte en mis tiempos libres sin remordimientos. Mi padre, ya ausente físicamente desde hace casi dos años, está hoy presente de forma muy especial en nuestros corazones. Su pasión por la música, la lectura y la Historia me guiaron en mi formación humanista. No me cabe ninguna duda que desde el cielo ha movido los hilos y las conciencias de muchos para ver acceder a su hija donde sabía que a ella le haría más ilusión: la Academia por antonomasia. Deseo asimismo agradecer a mi hermano José Luis su incondicional apoyo a mis decisiones académicas. Travieso compañero de juegos en mi infancia, a él le debo el consejo pronunciado, entre bromas y veras, de iniciar mis estudios jurídicos para acceder al cuerpo de Letrados del Consejo de Estado. Dicha formación sería determinante posteriormente en la comprensión jurídica y ética de la investigación con menores.

Tuve la suerte de ser discípula de grandes maestros, cuya sabiduría se compaginaba con una humanidad franca y una orato-

ria coloquial. Me resulta imposible enumerarlos a todos ellos, pero no por ello quiero dejar de traerlos a la memoria en muestra de agradecimiento y veneración. Los conocimientos que adquirí en Medicina y Cirugía, Farmacia y Derecho han sentado las bases para que pudiera desarrollarlos al servicio del prójimo, y no sólo mis pacientes, también mis amistades y personas conocidas a quienes me gusta transmitir lo aprehendido. No puedo sin embargo, dejar de mencionar el nombre de mi director de Tesis Doctoral, Dr Don Pedro Puig Parellada, quien, con su paciencia y afecto, me formó en la compleja disciplina de un laboratorio de Farmacología básica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona; como tampoco a la persona “culpable” de mi natural inclinación hacia la Farmacología Pediátrica, el Prof Dr Don Manuel Cruz Hernández, catedrático de Pediatría y con quien tuve el gran honor años más tarde de escribir en su gran tratado de Pediatría y realizar otras colaboraciones. Desde esta tribuna expreso mi agradecimiento sincero a la persona del Prof Dr Gérard Lenoir, pediatra fármacólogo del Hospital Necker Enfants Malades de París con quien tuve el privilegio de formarme en esta singular disciplina y de quien tanto aprendí científica y humanamente.

Sorprenderá, sin duda, mi singular trayectoria académica. Y es que en efecto todas las Ciencias son Humanistas, como instrumentos al servicio de la preservación de la dignidad de los hombres. Pero aún podemos ir más lejos al afirmar que la Medicina (junto con la Farmacia) y el Derecho comparten el tener una función terapéutica. Mientras la primera aplica tratamientos para las diversas enfermedades del ser humano, el Derecho soluciona las patologías de las relaciones sociales proponiendo soluciones legales y equitativas. Y es por ello que el médico (y el farmacéutico) es amigo natural del jurista, puesto que ambas disciplinas se ocupan del hombre buscando su bienestar.

¿Cómo aunar estas variadas disciplinas académicas al servicio de una especialidad como la Farmacología Pediátrica? Como sostenía el Premio Nobel de Física Erwin Schrödinger, “la finalidad de la Ciencia y su valor son los mismos que los de cualquier otra rama del conocimiento humano. Ninguna de ellas por sí sola tiene finalidad y valor. Sólo los tienen Todas a la vez”. La humanista y científica Premio Nobel Rita Levi Montalcini se pronunciaba en unos términos semejantes: “La Ciencia es una forma de Humanismo”, entendido como un compromiso moral para darle profundidad a la vida. La máxima de nuestro humanista renacentista Luis Vives, “ars res ciendi” (arte de conocer la propia ignorancia) fue asimilada por la propia galardonada para formular su aforismo kantiano “Atrévete a saber!” como lema de su carrera científica. Por ello en su autobiografía “Elogio de la imperfección” afirmaría: “los conocimientos que se consiguen a través de investigaciones científicas son simples mejoras temporales. Las afirmaciones científicas no son dogmáticas, son progresivamente más precisas a medida que avanza la investigación”.

Como se sabe, todo acto médico es un acto complejo que debe adecuarse a la *Lex artis ad hoc*. El médico debe procurar una vida digna a un paciente que sufre, que en el caso de los niños deberá prestarse con suma delicadeza. Como afirmaba SS el Papa Benedicto XVI, “el cuerpo humano nunca podrá ser considerado como un mero objeto”, pues de lo contrario se impondría la lógica del mercado. El tratamiento farmacológico dirigido a los niños, no lo olvidemos, es sumamente delicado.

Hoy ingreso en esta Real Academia Europea de Doctores con mis tres instrumentos de trabajo: mi conciencia, mi experiencia profesional y mi formación académica aunados en mi constante búsqueda y amor a la Verdad. Con ello confío poder aportar algo en la permanente construcción de este sólido edificio de Ciencia y Humanismo.

A continuación, debo cumplir con el alto honor de pronunciar el preceptivo Discurso de Ingreso en la Real Academia Europea de Doctores como un servicio de dedicación a esta excelsa institución que me ha abierto sus puertas.



❖ 1.- CONCEPTO DE FARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA

1.- Consideración histórica del niño

Si bien los niños han sido considerados a lo largo de la Historia como seres “imperfectos”, no han faltado acérrimos defensores de la infancia. En concreto en España, el ilustre pedagogo Miguel Granell, al hacer un estudio de la magna obra del médico del siglo XVII Jerónimo Soriano (quien publicó el primer tratado de terapéutica Pediátrica) se refiere al niño en los siguientes términos: “es la criatura más adorable y simpática de la Creación, alma pura, sencilla, inocente y candorosa, corazón jugoso de limpidez y castidad, Ángel de la tierra y hermano del cortejo celestial”.

La consideración que ha tenido la sociedad hacia esta población tan vulnerable como es la infancia, ha sido variable a lo largo de la Historia. El niño posee unas características propias que lo configuran como un ser único, y ciertamente nuestra visión de la Infancia es hija del proceso histórico que permitió la aprobación de la Declaración de los Derechos del Niño por la ONU en 1959. Veremos como a lo largo de la Historia el niño va adquiriendo una visibilidad específica, siendo considerada actualmente la juventud como la etapa más admirable de la vida de un ser humano. Con razón se lamentaba la pensadora y filósofa política Hannah Harendt de que “a los niños y adolescentes les proporcionamos experiencias de todo tipo, excepto las específicas del mundo adulto”. Lamentablemente los niños no han sido considerados como seres dignos en todas las etapas

de la Historia. Citando a la Premio Nobel Rita Levi-Montalcini, “el sentido de la dignidad es connatural a todos los individuos: una falta de respeto es subestimar la fragilidad psíquica (y consiguiente vulnerabilidad) característica de la edad juvenil.” Ciertamente, toda ofensa en esta edad dejará una huella indeleble que acompañará al individuo toda su vida de adulto, ya sea un trauma psíquico o un efecto adverso de un medicamento. No hay que olvidar que un niño es un adulto en formación y que además es un ser único por tratarse de un ser humano y también por su especial vulnerabilidad. Compartimos con I. Kant que “el hombre es la única entidad que posee dignidad, no precio, y por tanto no puede ser sustituido por nada equivalente”.

Dirigiendo la mirada hacia atrás en el tiempo, en la **Grecia Clásica** el niño no tenía entidad en sí mismo, se le consideraba como un “adulto en formación”. Si bien Platón o Aristóteles se interesaron por los niños desde el punto de vista del comportamiento psicológico, lo cierto es que apenas se les ha estudiado durante siglos.

Será en el **Siglo XVIII** cuando el menor adquiriera una especial relevancia. No obstante, se le considera todavía como un “bien” de los padres, no teniendo en consecuencia derechos como tales.

¿Cuál es la concepción actual del menor? En pleno **Siglo XXI** se empieza a considerar a los niños como una población vulnerable. De esta acepción extensa se derivarán dos importantes consecuencias. Por un lado, resulta obvio que el niño debe estar protegido a toda costa. Para ello existen instrumentos de tutela, tales como los principios enunciados en la Convención de Derechos del Niño de Naciones Unidas, así como el derecho fundamental a la Tutela por parte de la Autoridad Judicial. Por

otra parte, al menor se le reconoce también como sujeto de Derecho. Es por ello que tiene derechos propios que incluso puede ejercer en contra de sus propios padres, como una especie de derecho de veto frente a ciertos actos relativos a su salud (por ejemplo, el rechazar a participar en un ensayo clínico a pesar del consentimiento firmado por los padres o tutores).

2.- Concepto de Farmacología de la edad del desarrollo

Hablar de Farmacología Pediátrica implica hablar de una Farmacología “sofisticada” o compleja: la Farmacología de la edad del desarrollo. Para entender mejor el concepto, es preciso analizar los dos términos por separado.

Como se sabe, el vocablo “**Farmacología**” procede del griego “Pharmakon” (fármaco, medicamento) y “Logos” (tratado). En esencia se trata de aquella parte de las ciencias biomédicas que estudia las propiedades de los fármacos y sus acciones sobre el organismo. Ello obliga a su vez a aclarar el qué se entiende por “Fármaco” y “Medicamento”.

Un “Fármaco” es toda sustancia química que al interactuar con un organismo vivo, da lugar a una respuesta (ya sea ésta beneficiosa o tóxica). Hoy sabemos sin embargo que también otras sustancias utilizadas con fines medicinales pueden producir efectos terapéuticos.

Por su parte, un “Medicamento” es toda sustancia que es útil para el diagnóstico, tratamiento o prevención de las enfermedades o síntomas patológicos que es además capaz de modificar los ritmos biológicos. En consecuencia, su administración tiene una finalidad terapéutica, en el sentido clásico de “servicio” o “cuidado” del enfermo.

También hemos de tener presente que la **Pediatría** es una peculiar especialidad médica. Considerada ésta en sentido estricto, se puede definir como aquella ciencia que se dedica al estudio de las enfermedades de los niños. No obstante, actualmente el concepto es más amplio, considerando a esta disciplina como aquella especialidad que estudia la salud del niño (tanto sano como enfermo). De esta forma, el término etimológico derivado de las raíces “Paidos” (niño) y “Iatreia” (curación) ha quedado superado por la acepción actual que considera al niño en su totalidad, siendo pues la Pediatría la ciencia del niño y de sus enfermedades..

La infancia es un periodo de la vida caracterizado por un constante desarrollo y evolución de los órganos y sistemas de un organismo inmaduro hacia su devenir en un ser adulto. La consagración de los estudios pediátricos en España como un saber independiente se debe a la figura del médico Jerónimo Soriano, quien en el siglo XVII publicó su conocido tratado “Método y orden de curar las enfermedades de los niños”. El autor de esta pionera monografía dedicada al estudio del tratamiento de las enfermedades infantiles vivió y ejerció su profesión en Teruel, siendo además maestro y publicista de obras de Medicina, adecuando la terapéutica de su época a las necesidades de entonces. Vemos como un galeno español ya procuraba una atención especial al tratamiento farmacológico de los niños, y en este sentido, se le puede considerar como un pionero de la Farmacología Pediátrica.

En suma, la Farmacología Pediátrica es una **disciplina híbrida** entre la Pediatría y la Farmacología, pero con entidad propia que procura el mejor tratamiento farmacológico de un ser tan especial y delicado como es un niño.



❖ 2.- BREVE HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA: HITOS Y FRACASOS TERAPÉUTICOS

1.- Devenir histórico en la Terapéutica Pediátrica

En su desarrollo histórico, las Ciencias y las Humanidades confluyen siempre en su destinatario: el ser humano. Comprender la situación actual de la Terapéutica Pediátrica Química pasa necesariamente por conocer, someramente, el devenir histórico de ésta. Y es que como recuerda P. Laín Entralgo, el estudio de la Historia de la Terapéutica no sólo incrementa la dignidad intelectual del facultativo y su claridad intelectual, sino que conlleva a una mayor libertad personal e intelectual, de modo que quien conoce, puede elegir con mayor tranquilidad y acierto.

La administración de medicamentos de síntesis química a los niños sigue una historia paralela a la de los adultos hasta la constatación, ya en el siglo XX, de que los niños son seres especialmente vulnerables a raíz de las grandes tragedias terapéuticas de las que fueron víctimas inocentes. No obstante, a lo largo de la Historia de la Terapéutica Química, voces como la de Galeno, ya advertían de las peculiares diferencias de los niños, y si bien ya se les empezó a considerar como seres desprotegidos, dos siglos más tarde E. Jenner se “atrevería” a realizar el primer ensayo clínico con vacunas ¡precisamente en niños!.

Convenimos con Renouard en su conocida “Historia de la Medicina” la siguiente reflexión: “Las ciencias se forman por crecimientos sucesivos. Sólo remontándose al conocimiento de lo

sucedido en los siglos pasados es como se pueden determinar las leyes de su desenvolvimiento”. Y es que en efecto, como sentenció Fissoneli en sus “Lecciones de Medicina Clínica”: “El médico que ignore la Historia de la facultad que profesa, no tiene disculpa en el tribunal literario de la justicia y de la razón; debe por lo mismo ser considerado como hijo *bastardo* de la Medicina”.

Viajando en sentido retrospectivo a través del tiempo, ya en el Egipto faraónico encontramos remedios específicos para los infantes, y es que una sociedad matriarcal como la egipcia, en palabras del Profesor Laín Entralgo, procuraba que las costumbres con los niños fueran suaves. En el papiro de Ebers se mencionan numerosas drogas, muchas de las cuales han sobrevivido a nuestra Farmacopea. Por otra parte, en el papiro de Westcar, se describe como la ingesta de alimentos o drogas por parte de la madre lactante se podía reflejar en su leche y por ello en el lactante. De esta forma (Eb. 272 b) se recomienda dar medicinas a la nodriza si el pequeño no puede tragar. Entre algunas curiosidades, merece la pena citar que a los niños se les daba adormidera para que no chillasen (Eb. 782) o en caso de que sufrieran molestias de dentición se les tratase con ratón frito en aceite (Zaub., 8, 2-3). En suma, la terapéutica pediátrica era mucho más parecida a la medicina para adultos coetánea, con la salvedad de que sólo a los niños muy pequeños se les administraban las drogas disueltas en leche (Eb. 273) o se les daban indirectamente, administrándolas a la nodriza (Eb, 872).

También la antigua medicina china se hace eco de la terapéutica infantil. Así, por ejemplo, y bajo la dinastía de los Suei y de los T’ang (589-907), en el tratado de Pediatría “Fontanela” se alude al empleo del veneno de sapo en la terapéutica, mientras que ya en la dinastía de los Song, se propone como tratamiento de las convulsiones infantiles la mandrágora como sedante.

La *materia medica* conoce su desarrollo a partir del Renacimiento gracias a la recuperación de los textos terapéuticos de la Antigüedad clásica, los herbarios ilustrados y sobretodo, la introducción en la terapéutica de las drogas de América y Asia a través de las expediciones filantrópicas. El predominio de la doctrina humoral, en donde los simples medicinales (principios activos) se calificaban por su temperamento y calidad, será desterrado con las valiosas aportaciones de Paracelso con quien se inicia la teoría de los **principios activos** en las drogas y la especialidad de los medicamentos para algunas enfermedades, acabando así con el caos imperante hasta entonces. El pasar de los jardines botánicos al desarrollo de la química farmacéutica, donde se profundizan las ideas de Galeno, se hará gracias a la comprensión de que los principios activos contenidos en las plantas eran los agentes terapéuticos (y no el mero aspecto exterior de la planta). A ello contribuyó sin duda la mejora de las técnicas de destilación que empezaban a usar los apotecarios, en cuya virtud la vía húmeda servía para obtener esencias y principios activos de las drogas, en tanto que la vía seca lo sería para separar los metales.

Recuerda P. Laín Entralgo que será sin embargo Galeno, quien cree una farmacología racional, en donde se ordenen los fármacos y su acción. Consideraba éste último la constitución biológica individual del enfermo era importante y por eso afirmaba: *“es preciso determinar las diferencias que resultan de la edad, a continuación las derivadas del temperamento...”* y *“escribir lo que es general en la terapéutica tiene un interés secundario”*. También prohibió la práctica de la flebotomía en niños menores de 14 años. Como se aprecia, para uno de los padres de la Medicina moderna, la **edad suponía un condicionante terapéutico** (idea que habrá que retomar en el siglo XXI).

Pero como ya hemos indicado, será la figura de Paracelso quien destierre definitivamente la doctrina humoral afirmando que la

enfermedad es debida a una reacción de elementos del cuerpo con los elementos matrices y que, en contraposición a Galeno, debe administrarse un solo agente con una virtud específica (arcano), introduciendo la terapia química, base de la actual Farmacología. En la misma época, Jerónimo Soriano, médico renacentista aragonés, publica en 1600 en Zaragoza un libro que llevaba por título “*Método y orden de curar las enfermedades de los niños*” donde concedía una especial importancia al estudio de los remedios, cuya composición y modo de administración relata con gran cuidado. El paso decisivo para la evolución terapéutica será, no obstante, la introducción de productos químicos en la *materia medica* por parte de Oswald Croll.

En este punto, merece la pena recordar la figura de nuestro compatriota Jerónimo Soriano. Este médico afincado en Teruel, era sin duda un médico severo y estricto. Ello se deduce de los escrúpulos que deja entrever en algunos capítulos de su tratado “*Método y orden de curar las enfermedades de los niños*”, en donde hace referencias continuas a los conocidos aforismos de Hipócrates y Galeno, así como a las doctrinas de Avicena entre otros. Su obra está sistematizada en capítulos donde expone la definición del proceso, las posibles causas de su origen, y lo que más nos interesa en esta disciplina, los diferentes remedios para obtener su curación.

En palabras de su biógrafo, Miguel Granell, podemos leer: “El venerable nombre del Dr Jerónimo Soriano es digno de ser esculpido en letras diamantinas, porque su paso por este mundo no fue más que una estela de bondad y de caridad, por cuanto toda su actuación propendía a buscar el bienestar de la humanidad”.

Entre sus “curiosos” remedios terapéuticos podemos destacar: para la sarna humana, manzanilla, aceite de laurel, trementina

en manteca de cerdo; para la letargia (sueño profundo) ortigas picantes y fomentos en la cabeza, con cocimiento de ajedrez y vino fuerte; para la vista corta, vino de Eufrasia; contra el asma orégano y aguamiel; contra las lombrices, jarabe de agrio de limones, de hierbabuena, tomado en ayunas

Como anticipábamos, el primer “farmacólogo pediátrico”, Edward Jenner, ensayó la vacuna de la viruela (*smallpox*) en su primer hijo, siendo la reina Carolina de Inglaterra quien procuró que se usara tal vacuna en un hospital de niños antes de administrarla a los infantes de la familia. En 1721, lady Wortley-Montague, esposa del embajador inglés en Constantinopla, ordenó inocularla a sus propios hijos. Una fecha para recordar en los anales de la terapéutica pediátrica es la del 14 de mayo de 1796 cuando el Dr Jenner “vacunó” a un niño llamado James Phipps utilizando la linfa tomada de las vesículas del dedo de la lechera Sarah Nelmes. No hay que olvidar que desde España partió la expedición hacia América del Sur y Centro al mando del médico alicantino Javier de Balmis en 1803, difundiendo el remedio contra la viruela en una hazaña personal y científica sin parangón.

La farmacología experimental debutará a mediados del siglo XIX. En 1847, John Snow, médico británico, empieza a administrar éter a los niños entre 4 y 16 años para anestésarlos. Además, también experimentará con *cloroformo*, describiendo así el proceso de la anestesia con éxito en niños menores de un año. A este autor se le debe además el mérito de haber descrito por primera vez las diferencias entre el metabolismo de los niños y de los adultos: en efecto, observó como los efectos del *cloroformo* son más rápidos en su aparición y también su desaparición es más veloz debido a que la respiración y la circulación de los niños son también más rápidas.

2.- Tragedias terapéuticas

Conforme avanzan los años, avanza el progreso médico, pero también surgen las tragedias. En 1938 en EEUU se aprueba la “*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*” con el objeto de garantizar la seguridad de los fármacos. Ello fue a consecuencia de la tragedia de la muerte de 107 niños que ingirieron un elixir de *Sulfanilamida*. Este lamentable suceso corroboró la necesidad de exigir estudios de seguridad de medicamentos antes de su comercialización.

Unos años más tarde, acontecería otra tragedia aún más llamativa: el desastre de la *Talidomida*. Este desastre terapéutico obligó en EEUU a la promulgación en 1962 de la “*New Drug Regulations*” en donde los fármacos deben demostrar ser seguros y efectivos en las condiciones de prescripción y en la población destinada. Dos años más tarde, en 1964, la especial protección de los sujetos sometidos a investigaciones clínicas fue reconocida en la Declaración de Helsinki, donde se prohibió la investigación médica con niños (debido a su limitada capacidad para otorgar el consentimiento).

Los niños, como seres especialmente vulnerables, pueden ser utilizados o buscados como sujetos de experimentación científica. No debemos olvidar los terribles experimentos de la Alemania Nazi ¡también con niños!, que evidentemente no tenían ninguna finalidad científica. Basta recordar el asesinato de catorce niños gemelos por el Dr Mengele con Hexobarbital. Y es que los campos de concentración constituyeron una fuerte de seres “inferiores” que podían ser utilizados como sujetos de investigación. Lamentablemente, la investigación farmacológica, como recuerda el Dr López-Muñoz, “se constituyó como una herramienta más de poder político y control social”.

Pero es que al otro lado del Atlántico las cosas no eran mucho mejores: en los EEUU se llegaron a administrar cereales radioactivos en niños para realizar estudios de farmacocinética, así como estudios con medios de contraste como el Plutonio para estudiar su distribución sobre el organismo. Sin embargo, los estudios del renombrado pediatra Dr Krugman con niños deficientes mentales en el colegio estatal Willobrook marcaron un antes y un después en la concepción ética de la investigación con seres humanos. No obstante, el Dr Krugman perseguía una noble finalidad: desarrollar una vacuna contra la hepatitis. Sin embargo, tal finalidad no justificaba los medios: inoculó el virus de la hepatitis a niños de la escuela, que también hay que recordarlo estaban en unas paupérrimas condiciones de higiene y desnutrición, con el objeto de obtener las necesarias gammaglobulinas. Con gran orgullo publicó su “experimento” hasta que la comunidad científica alertó del grave atentado ético que se había cometido. Sin duda, fue el caso más sangrante acontecido tras la Segunda Guerra Mundial.

3.- Situación actual: orfandad terapéutica del menor

Con gran acierto descriptivo, en 1968 el Dr Harry Shirkey acuñó el término “huérfano terapéutico” para referirse a la situación de desamparo terapéutico de los niños desde 1962. En efecto, desde entonces, los niños no han tenido la oportunidad de beneficiarse de las mismas novedades farmacológicas que los adultos debido a un razonable y lógico exceso de prudencia terapéutica. Hay que recordar la década de los sesenta del siglo pasado como una época marcada por tragedias terapéuticas que incidieron con especial virulencia sobre la población infantil (focomelias por Talidomida, muertes por elixir de Sulfanilamida, Síndrome del bebé gris por Cloramfenicol, entre otras). La legislación norteamericana, en aras a procurar la mayor protec-

ción de esta población vulnerable, exigía que los medicamentos fuesen seguros y eficaces, pero sólo una pequeña proporción de los mismos se estudiaba en Pediatría. De ahí que cláusulas tales como “No ha sido empleado en niños”, “No se recomienda su empleo en bebés y niños hasta que se realicen estudios en estos grupos de edad”, o incluso “no debe administrarse en niños por falta de estudios” hayan sido una constante en las fichas técnicas y prospectos de los nuevos medicamentos que iban surgiendo.

El problema radica en que la mayoría de medicamentos nuevos no se estudian en una población tan vulnerable como la pediátrica (y en consecuencia las Autoridades Sanitarias no autorizan su empleo en la misma formalmente) y por ello la situación de orfandad terapéutica, lejos de mejorar, con el tiempo y los nuevos avances terapéuticos, va empeorando.

1.- Algunos datos empíricos a considerar

A pesar de que la población pediátrica es una gran consumidora de medicamentos (un 20% de las ventas mundiales), se puede afirmar sin reparo que los niños siguen siendo actualmente “huérfanos terapéuticos” y, en consecuencia, se ven privados de recibir los mejores recursos terapéuticos sencillamente porque no se investiga en ellos. Esta lastimosa situación es debida a múltiples factores ya citados, entre los que destaca una falta de formación académica en Farmacología Clínica Pediátrica, una carencia de motivación de la propia industria farmacéutica así como una serie de condicionantes éticos y posibles riesgos en la investigación pediátrica. Todo ello conlleva a un limitado acceso de los menores a los fármacos innovadores, a una frecuente dosificación inexacta (ya sea por exceso o por defecto) y a la posibilidad real de reacciones adversas graves por desconocimiento de los efectos del fármaco a una determinada edad de

la vida. No hay que olvidar que hasta dos terceras partes de los niños ingresados reciben fármacos para los que no se dispone de una forma o una indicación pediátrica (son los usos “*off-label*” y “*unlicensed drugs*”, fuente de frecuentes reacciones adversas y problemas de asunción de responsabilidad legal entre los facultativos).

Por otra parte la OMS viene alertando de la muerte de niños (tanto de países ricos y desarrollados! como de países en vías de desarrollo) por falta de medicamentos adecuados a sus necesidades. En efecto, es tristemente fácil imaginar que en un país del Tercer Mundo fallezcan niños por las deplorables condiciones sanitarias y el parejo déficit de medicación esencial para tratar patologías que resultan banales en los países industrializados, pero lo que resulta insólito es que en países europeos fallezcan niños en unidades pediátricas de grandes hospitales universitarios por falta de medicamentos esenciales en determinados grupos de edad (como, por ejemplo, *Digoxina* en prematuros). Consciente de esta situación, ya hace once años que la OMS publicó una “Lista de medicamentos esenciales para niños 2007” con objeto de concienciar a las autoridades sanitarias y la industria farmacéutica.

Como se ha comentado, las nobles intenciones del legislador europeo y norteamericano (proteger a los niños de “desconocidos” y potencialmente tóxicos nuevos medicamentos) pronto se vieron superadas por la realidad: los niños no podían verse privados de beneficiarse de medicamentos que mostraban sus excelencias en la población adulta por falta de indicaciones precisas en el etiquetado de los mismos. ¿Qué hacer ante un proceso oncológico grave?, ¿cómo proceder ante un menor con intento de autolisis por una grave depresión?, ¿dejamos a su libre albedrío una infección con grave compromiso vital? Evidentemente los pediatras no se quedaron de brazos cruzados

y, aun asumiendo el riesgo de emplear medicamentos fuera de indicación pediátrica, los menores han sido tratados (con mejor o menor fortuna) bajo la responsabilidad de sus médicos (en ocasiones compartida con sus padres) mientras las “autorizaciones” redactadas en Prospectos y Fichas Técnicas brillaban por su ausencia.

2.- Motivos de Orfandad Terapéutica

Como se aprecia, hasta la segunda mitad del siglo XX la Farmacología y la Terapéutica Pediátrica iban cogidas de la mano. ¿Cómo y cuando se produce esa ruptura? Sin duda las grandes tragedias terapéuticas, pero también los abusos cometidos sobre una población tan vulnerable como la infantil, marcaron un camino de no retorno.

No se investigaba en niños por motivos éticos y en consecuencia no se aprobaban nuevos medicamentos e indicaciones para los mismos. Con los años, además se unieron intereses económicos: ¿qué compañía farmacéutica estaba dispuesta a multiplicar sus costos de desarrollo en tres o cuatro veces para desarrollar un medicamento exclusivamente para niños? Lo que parecía ser un problema circunscrito a pocas moléculas, con la expansión de la química farmacéutica y desarrollo de la farmacología moderna, dicho problema se magnificó hasta llegar a afirmar que el niño es, sin duda, un “huérfano terapéutico”.

La solución, pues, pasa por volver a los orígenes, si bien aprendiendo y previniendo los errores del pasado para tratar de paliar este déficit de opciones terapéuticas para los niños que es real y preocupante. En consecuencia, se hace preciso entresacar de la Farmacología Clínica y de la Pediatría una subespecialidad: la **Farmacología Pediátrica**, con el objeto de mejorar la terapia

farmacológica en los niños. Ello pasa necesariamente por exigir una formación especializada en esta disciplina, tarea que deberían promover Reales Academias, Universidades y centros de excelencia académica, una concienciación de la industria farmacéutica para que invierta recursos y desarrolle medicamentos pediátricos (a través de incentivos legales) y, por último, una actitud decidida y realista de la Administración Pública (tanto de los países como de los organismos internacionales) para poner remedio a esta situación.

¿Por qué a la industria farmacéutica no le interesa investigar para niños? Aparentemente, la primera impresión es que motivos éticos impiden tal asunción. No obstante, es conocido y criticado que las compañías farmacéuticas, en el fondo, destinan sus recursos a estudiar enfermedades comunes y extendidas entre la población con el objetivo mercantilista de obtener un rédito de la inversión inicial, lo cual en sí no es criticable. Investigar y desarrollar medicamentos pediátricos resulta carísimo en términos materiales, económicos y humanos. A ello debe añadirse que el potencial beneficio empresarial es bajo dado el escaso mercado potencial en los países desarrollados debido a la baja natalidad. En conclusión: demasiado riesgo para un mercado muy limitado.

De lo anteriormente expuesto se deduce fácilmente el tremendo coste económico y de recursos que supone el desarrollar un medicamento pediátrico. No vamos a proporcionar cifras económicas (no es el objetivo principal de este trabajo), pues éstas son muy variables según la fuente consultada, pero sí podemos constatar que en términos económicos la inversión resulta elevadísima (multiplíquese por tres o cuatro el coste total de I+D y el lector se hará una idea aproximada de la cifra en cuestión). Como se verá más adelante, a la hora de presentar ante la agencia reguladora un Plan de Investigación Pediátrica para obtener

una Autorización de Comercialización, el laboratorio fabricante debe haber incluido en su documentación todas estas previsiones farmacotécnicas descritas, así como los costosos ensayos clínicos, estudios preclínicos (que incluyan la farmacología del animal joven) y datos clínicos que avalen la seguridad, calidad y eficacia en Pediatría.

Sin la existencia de incentivos, no resulta de extrañar que las compañías farmacéuticas no se aventuren a realizar tal inversión para un mercado potencialmente pequeño.

Se comentará más adelante como, a semejanza de Estados Unidos, la Unión Europea está promoviendo el revertir esta situación.

¿Por qué no se realizan Ensayos Clínicos (EC) en niños? Son múltiples las dificultades existentes a la hora de realizar un EC pediátrico, desde condicionantes éticos y legales, pasando por los metodológicos (debido a las grandes diferencias existentes en la Farmacología Pediátrica, diseño de los protocolos y otros) hasta los no menos importantes factores económicos (para una industria farmacéutica embarcarse en un EC pediátrico le supone multiplicar por tres o cuatro sus costos de I+D tal y como hemos advertido antes). Son precisos pues nuevos incentivos y gratificaciones para que esta inversión, empresarialmente considerada, resulte atractiva desde el punto de vista económico. A estas dificultades empresariales, deben añadirse los problemas logísticos con los que se encuentra el investigador; y en concreto, el reclutamiento de pacientes pediátricos. Algunas propuestas sugeridas para mejorar esta situación son: evitar los tests invasivos (extracciones sanguíneas mínimas, uso de crema anestésica *EMLA*® o similar, obtención de otros fluidos biológicos), respeto de los horarios escolares de los niños, limitar el número de visitas programadas y mayor flexibilidad en los

criterios de inclusión, entre otras. El investigador además en ocasiones carece de la suficiente formación en **Farmacología Pediátrica**, por lo que pasamos a describir muy brevemente las principales notas características de esta disciplina, que tiene un papel garante del bienestar terapéutico de los menores.



❖ 3.- PECULIARIDADES DE LA FARMA- COLOGÍA PEDIÁTRICA

La Farmacología de la edad del desarrollo es, parafraseando al Prof. S. Yaffe, una “disciplina sofisticada”. Y es que si el niño no es un “adulto en miniatura” en palabras de Rousseau, tampoco lo es desde el punto de vista farmacológico. En efecto, no se trata de pautar los medicamentos en base a una mera extrapolación de las dosis eficaces y seguras empleadas en adultos. En ocasiones, al niño hay que administrarle unas dosis superiores a las esperadas teóricamente (por aumento del volumen de distribución) y en otras, habrá que evitar el uso de medicamentos seguros en la población adulta (por estar contraindicados debido a su peculiar metabolismo). Tampoco consiste en realizar “experimentos” galénicos de adaptación de formas farmacéuticas como la conversión de comprimidos a jarabes previa molturación de aquellos y posterior solubilización con un solvente al que se le añade un edulcorante autorizado.

La infancia, no hay que olvidarlo, es un periodo de constate crecimiento y desarrollo en el que paulatinamente van madurando órganos y sistemas, y ello conduce a una importante variabilidad en la respuesta a los medicamentos.

Entre las diferencias que se verifican respecto de los adultos podemos citar: unas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que convierten al niño en un ser único desde el punto de vista farmacológico, a lo que se añade una patología exclusivamente presente en la edad pediátrica que, unido a la ausencia de formas farmacéuticas apropiadas, conllevan el peligroso

empleo de medicamentos no autorizados a estas edades, lo que a su vez determina unas peculiaridades en la farmacovigilancia pediátrica. Por todo ello los niños, además, se consideran un “grupo de riesgo” en investigación clínica.

1.- Diferencias farmacocinéticas

Por farmacocinética se entiende aquella parte de la farmacología que estudia las transformaciones que sufre el fármaco a su paso por el organismo. Por tanto, tiene por objeto el estudio de la circulación del medicamento en el organismo desde su absorción, pasando por su distribución y metabolismo, hasta su total excreción (proceso LADME). Para ello se vale de diversas inferencias y modelos matemáticos que transforman los procesos descritos en datos numéricos.

La nota primordial de la farmacocinética pediátrica es su mutabilidad: ésta es variable para cada periodo de la vida, no pudiendo compararse el metabolismo de un adolescente con el de un escolar, o la absorción cutánea del recién nacido con la del párvulo, por poner unos ejemplos. Por tanto, lo ideal sería disponer del conocimiento de la farmacocinética para rangos de edad estrechos, ya que ésta cambia continuamente.

Los efectos que un organismo inmaduro provoca sobre el fármaco que entra en el mismo difieren notablemente en función de la edad. Siguiendo el clásico esquema LADME, cabe destacar las siguientes diferencias:

1.-Absorción:

Depende en gran medida de la vía de administración del fármaco, lo que va a condicionar su biodisponibilidad. Además, otros factores como el peso molecular, el pKa (y grado de ioni-

zación) o la liposolubilidad también serán determinantes en la fracción de absorción.

Analizando algunas vías de administración, la **vía oral** es la preferible en Pediatría por ser cómoda, segura y fácil de aceptar por el paciente (si las características organolépticas son agradables). Ésta depende del pH gástrico (puesto que determina el grado de ionización del fármaco), lo que resulta de especial interés en el caso del recién nacido, por cuanto en los primeros días de vida el pH es más básico y determina una mejor absorción oral de Penicilina G o Ampicilina. Sin embargo, esta situación favorable se ve contrarrestada por la existencia de un retraso de la maduración de las enzimas intestinales y una disminución de la motilidad intestinal (que alcanzará valores del adulto a los 6-8 meses de edad). Además, también en el recién nacido la cantidad de ácidos biliares está disminuida, lo que conlleva a una menor absorción de vitaminas liposolubles.

Hay que recordar que los niños no pueden deglutir comprimidos hasta la edad de seis años, y cápsulas a partir de doce años. Además, resulta insultante para un adolescente ofrecerle un jarabe de “sabor a fresa” para tratarle una amigdalitis. Por si estas exigencias a la carta fueran pocas, estos pequeños pacientes “gourmets farmacológicos” no tienen las mismas preferencias de sabor en todos los países. En efecto, mientras que en España el sabor “fresa” hace las delicias de cualquier niño, los niños de los países nórdicos prefieren el sabor “plátano”, pues las fresas no les agradan tanto como este exótico aroma. Son necesarios, pues, estudios de preferencia de gustos (palatability test) entre los menores de distintos países antes de lanzarse a comercializar una especialidad farmacéutica en el ámbito de la Unión Europea.

La **vía rectal** resulta muy útil cuando la vía oral no puede emplearse (como vómitos, convulsiones, inconsciencia o preci-

rugía). Presenta pocas diferencias farmacocinéticas, Tan solo advertir que es preferible la forma farmacéutica líquida por su mejor absorción y disponibilidad (como el caso de la administración rectal de Diazepam para el tratamiento de una crisis comicial).

No obstante, aunque esta vía de administración es ampliamente usada en nuestro entorno, no goza de aceptación entre los países nórdicos. Otra cuestión más en la que pensar a la hora de desarrollar un medicamento pediátrico en aras a su comercialización más allá de nuestras fronteras.

Por lo que se refiere a la **vía intramuscular**, ésta presenta una absorción muy errática a medida que la edad sea menor. Se trata de una vía formalmente contraindicada en el recién nacido por varios motivos: por una parte existe una mala perfusión tisular, además resulta muy dolorosa y por último ciertos fármacos básicos pueden producir necrosis tisular (como el caso de Digoxina, Vitamina K o Fenitoína).

Además en los niños son frecuentes las contracturas musculares (cara anterior y lateral del muslo) y las lesiones nerviosas (nervio ciático), así como la posibilidad de formación de abscesos, quistes y cicatrices.

Las **vía cutánea y subcutánea** revisten una especial relevancia en Pediatría. Piénsese que en el caso del recién nacido y lactante la piel es muy fina y vulnerable debido a la delgadez del estrato córneo, a lo que hay que sumar un cociente superficie corporal/ peso muy elevado lo que conlleva a una alta absorción sistémica de muchos fármacos empleados por vía tópica, y consiguiente toxicidad. Se han documentado casos de síndrome de Cushing así como de hipertensión endocraneal benigna por la administración continuada de corticoides tópicos para la dermatitis

del pañal, también salicilismo por salicilatos, convulsiones por detergentes que contienen hexaclorofeno o trastornos tiroideos por productos yodados desinfectantes. Es evidente que estos productos deben limitarse a toda costa a edades tempranas.

El empleo de la **vía endovenosa** es la preferible en el medio hospitalario, si bien destaca la escasez de formas galénicas apropiadas, lo que conlleva el empleo de diluciones y manejo de volúmenes muy pequeños, con riesgos documentados de graves errores de dosificación (como administrar un quimioterápico a una dosis 10 ó 100 veces mayor de la prescrita). Otro riesgo derivado de esta vía de administración es el de isquemia digital en el recién nacido (con el agravante de que a menudo esta situación no se diagnostica de forma precoz) a consecuencia de intentos repetidos de canulación endovenosa.

¿Qué venas pueden emplearse? Depende de la edad: en el niño mayor las venas del pliegue del codo; sin embargo, en neonatos y lactantes, debido a la dificultad técnica, se recurre a las venas epicraneales o del dorso de la mano.

En cuanto a la **vía alveolar** puede emplearse con dos fines: para la administración de anestésicos gaseosos y volátiles para lograr un efecto sistémico, o bien para la consecución de un efecto local pulmonar. En este segundo caso, se emplean cada vez más broncodilatadores para el tratamiento del asma bronquial, Atropina o Adrenalina en urgencias (puesto que alcanzan rápidamente venas pulmonares), así como ciertos antibióticos como aminoglicósidos sin los peligros de su absorción sistémica (en pacientes afectados de mucoviscidosis). También es preferible esta vía para la administración de Ribavirina en el tratamiento de la bronquiolitis del lactante ocasionada por el Virus Sincitial Respiratorio (pues así, además, se evita su más temido efecto sistémico, la anemia hemolítica).

2.- Distribución:

Una vez el medicamento se ha absorbido, éste debe distribuirse en el organismo para alcanzar su lugar de acción. Los principales parámetros farmacocinéticos a considerar en esta fase son: el tamaño de los compartimentos hídricos (que determinarán el volumen de distribución), la concentración de proteínas plasmáticas transportadoras (de medicamentos y de sustratos endógenos), la permeabilidad de las membranas y diversos factores hemodinámicas.

El **Volumen de distribución** se encuentra elevado para un gran número de fármacos debido al aumento de los compartimentos hídricos (sobre todo en recién nacidos y lactantes, cuyo volumen de distribución viene a ser el doble de los adultos para muchos medicamentos), lo que obliga a aumentar la dosis de carga para obtener las concentraciones plasmáticas deseadas en el caso de Fenobarbital, Fenitoína o Digoxina. Por el contrario, debido a que presentan una vida media muy larga (por inmadurez de los sistemas de eliminación), habrá que espaciar los intervalos posológicos, para no incurrir en riesgo de acumulación y toxicidad.

En cuanto a la **unión a las proteínas plasmáticas**, hay que recordar que los ácidos débiles (como Fenobarbital, Fenitoína o Furosemida) se unen a la albúmina, mientras que las bases débiles lo hacen a la alfa-1-glicoproteína ácida, como es el caso de las Benzodiazepinas. Basta una mera disminución de la unión del fármaco a la proteína del 95% al 90% para que se duplique la concentración plasmática de éste, y por tanto se incremente su toxicidad. Pues bien, en el recién nacido existe una disminución fisiológica de tales proteínas, amén de una disminución de la afinidad por las mismas (debido a la presencia de albúmina fetal), a lo que además hay que añadirle el importante papel de la bilirrubina que compite por los mismos sustratos. Las

proteínas plasmáticas no alcanzarán el nivel del adulto hasta los 10-12 meses de edad.

En el primer mes de vida resulta de vital importancia conocer la **competición de los fármacos con la bilirrubina** fisiológica, interesando tanto quién es el agente desplazante como quien es el desplazado (el fármaco o la bilirrubina). En el caso de que sea la bilirrubina la que tiene mayor afinidad por el sitio de unión de la proteína transportadora, desplazará al fármaco de su unión conllevando a un aumento de la fracción libre de fármaco en sangre, como ocurre con la Difenilhidantoína. Al revés, en el caso de que el fármaco desplace de su sitio de unión a la bilirrubina, se produce una situación más peligrosa en el caso del neonato, produciéndose una ictericia nuclear (o kernicterus) por aumento de la bilirrubina libre que alcanza los núcleos de la base del SNC. Esta situación se ha descrito, entre otros, para el Sulfisoxazol, los Salicilatos a altas dosis y excipientes como el Benzoato.

Por otra parte también hay que considerar la existencia de una **barrera hematoencefálica inmadura**, de tal modo que fármacos liposolubles, tales como sedantes o anestésicos, la atraviesan fácilmente, con el consiguiente riesgo de toxicidad y/o depresión neurológica. También atravesarán fácilmente esta barrera fisiológica fármacos no unidos a proteínas plasmáticas (la fracción libre).

No hay que olvidar, sin embargo, otros factores tales como la propia enfermedad del niño, el flujo sanguíneo local, la perfusión tisular, el equilibrio ácido-base o el gasto cardiaco: todos ellos condicionan la distribución del medicamento. A su vez, los diversos transportadores como la bomba de intercambio ABC y la Glicoproteína P expresadas en intestino y otros órganos, son las responsables de que los medicamentos entren o

no en las células. También su maduración y expresión viene condicionada por la edad.

3.- Metabolismo:

Quizás donde encontremos mayores diferencias farmacocinéticas sea en el caso del metabolismo o biotransformación de fármacos debido a las diferentes fases de maduración de las enzimas que intervienen en dichos procesos bioquímicos. Por metabolismo no cabe entender una destrucción de la molécula del fármaco, sino su transformación química con el objeto de convertirse en una molécula hidrosoluble y ser por tanto fácilmente excretable. Evidentemente, el organismo no se entretiene en destruir la molécula extraña: simplemente la activa generando una carga eléctrica (por oxidación, reducción o hidrólisis) y a continuación, le adiciona (conjugua) una molécula (como glicina, sulfato o ácido glucurónico) para que en conjunto devenga una molécula polar e hidrosoluble. En suma, metabolizar en términos farmacológicos no significa descomponer, sino transformar la molécula inicial en otra de mayor tamaño con características físico-químicas que la hacen propicia a su eliminación.

¿Qué reacciones ocurren pues? El organismo, y de forma secuencial en dos fases, cataliza en la Fase I reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis principalmente (a través de las enzimas localizadas en el citocromo p450), para que la molécula, una vez así activada, sea conjugada en las reacciones de Fase II con diversas moléculas endógenas (como glicina, sulfato y otros sustratos).

Si bien es fácil imaginar la **inmadurez** de gran parte de reacciones metabólicas (como la glucuronoconjugación), más insospechado resulta prever la aparición de **nuevas reacciones metabólicas** únicas y específicas a ciertas edades de la vida,

conllevando a la aparición de metabolitos desconocidos e insospechados (algunos inertes, pero otros activos, ya sean beneficiosos o altamente tóxicos), como el caso de la transformación de la Teofilina a Cafeína por N-metilación o de la Carbamazepina a 10,11-epoxi-carbamazepina. Hay que considerar la posibilidad de que se generen metabolitos tóxicos, y este es uno de los puntos de inflexión que marcan la diferencia respecto de los adultos: ante toda reacción tóxica en la infancia (como una hepatopatía), siempre habrá que indagar sobre la existencia de un metabolito tóxico desconocido que por el propio desarrollo sólo aparecerá en la infancia, y no en la edad adulta.

También en el siglo XXI estamos asistiendo a tragedias terapéuticas por desconocimiento de las rutas metabólicas del recién nacido. Con gran estupor, quien les dirige la palabra, pudo escuchar de primera persona al Profesor Guideon Koren de Canadá, relatar en un congreso de Farmacología del Desarrollo como se había producido la muerte de un bebé recién nacido por intoxicación masiva por Morfina. Se trataba de un neonato amamantado por su madre quien a su vez estaba recibiendo un tratamiento oral para el dolor de la episiotomía con Codeína (60 mg) y Paracetamol (1.000 mg) dos veces al día durante dos semanas. Lo que no se sospechaba es que debido a la inmadurez del citocromo CYP2D6 del recién nacido, se halló una concentración de Morfina (por conversión de la Codeína ingerida) superior a 87 ng/ml que ocasionó el fatal desenlace. Dicho caso, publicado en Lancet en el año 2006, alertó desde entonces de los riesgos de la Codeína y su transformación en Morfina, debido a que ahora se conoce que todos los neonatos son además metabolizadores lentos para este sustrato.

Por otro lado, ciertas vías ya están maduras en fases muy tempranas del desarrollo, lo que determinará la desviación metabólica hacia estas vías preferentes. Ello justifica, por ejemplo,

que el Paracetamol resulte menos tóxico en un p rvalo o un escolar que en un adolescente, pues cuanto más joven es el paciente, mayores recursos tiene (mayor concentración de glutat n o mayor sulfatación) para paliar el déficit fisiológico de la vía detoxificadora adulta (disminución de la glucurunoconjugaci n).

Además, aún cuando el metabolismo se encuentra ya plenamente maduro, en la adolescencia se verifica un aumento de la actividad de muchas enzimas, haciendo necesario reducir la dosis de ciertos medicamentos para evitar su toxicidad (tal es el caso de los antiepilépticos).

Por otra parte hay que recordar que la farmacogenética no est  expresada fenotípicamente, y de esta forma todos los niños hasta los tres años de edad serán acetiladores lentos (a partir de esta edad, lo serán el 50%).

4.- Excreción:

La segunda fase de la Eliminación lo constituye la Excreción, si bien ciertos fármacos pueden sufrir directamente excreción sin ser previamente metabolizados.

Se define ésta como la expuls n del fármaco o sus metabolitos al exterior. Las vías pueden ser: vía renal (la más importante), biliar, leche, saliva (importante desde el punto de vista cualitativo para determinar la concentración de fármaco libre) y por anexos cutáneos (cabellos en los que se determinan tóxicos con arsénico o mercurio, uñas, piel, etc.).

En el caso de la población pediátrica resulta interesante conocer qué vías de excreción emplean los fármacos, pues el estudio de los diversos fluidos biológicos, tales como orina o saliva, podrá

dar una idea de las concentraciones plasmáticas de los mismos, evitando por consiguiente las molestas punciones y extracciones de sangre, resultando más cómodo para el paciente y siendo también mejor aceptado desde el punto de vista ético.

En cuanto a la **excreción renal**, la eliminación de fármacos sufre un retraso. En efecto, la filtración glomerular en el recién nacido está disminuida, siendo del orden del 30-50% del adulto (de 1 a 3 ml/minuto, siendo la del adulto de 100-120). Esto afecta principalmente a los Aminoglicósidos, Digoxina e Indometacina, que ven alargada su vida media y por tanto sus efectos tóxicos.

También la secreción y reabsorción tubulares están muy disminuidas, afectando a diversos fármacos tales como Penicilina o Furosemida.

En consecuencia, el aclaramiento renal está francamente disminuido (lo que obliga a disminuir las dosis) y por otra parte la vida media está aumentada (lo que obliga a espaciar el intervalo posológico).

En resumen, puede afirmarse sin reparo, que un recién nacido se comporta como un “adulto con insuficiencia renal crónica”.

Gracias a los cada vez más rigurosos estudios, hoy se conoce por ejemplo que el aclaramiento de algunos medicamentos es mucho más reducido en pacientes jóvenes que en adultos, lo que obliga a reducir la dosis de Fluvoxamina, Famotidina, Lamivudina, Metilfenidato o Anfetamina. Por el contrario, sustancias tales como Gabapentina, Oxcarbazepina o Levetiracetam muestran un aclaramiento mayor que los adultos, lo que obliga a administrar dosis mayores que en los adultos.

2.- Singular Farmacodinámica

La Farmacodinámica, segundo pilar de la Farmacología junto a la Farmacocinética, se ocupa de la acción que ejerce el fármaco sobre el organismo. Cada medicamento tiene unas peculiaridades en su mecanismo de acción: bien reaccionan con moléculas específicas o dianas (enzimas y receptores), o bien actúan de forma inespecífica. En el niño los receptores no están presentes de forma constante en cuanto a número y funcionalidad, sino que varían continuamente en cada etapa del desarrollo.

Las diferencias farmacodinámicas son todavía, pues, más evidentes que las diferencias farmacocinéticas: un niño en constante maduración y crecimiento puede responder de forma impredecible o paradójica a pesar de mostrar una idéntica concentración plasmática que un adulto. Por una parte los receptores no están presentes de forma constante en cuanto a número y funcionalidad. Además, muchos fármacos interfieren notablemente en el crecimiento y desarrollo somático (corticoides, Montelukast). Mayor preocupación genera la incertidumbre acerca de la afectación sobre la maduración intelectual y personalidad del futuro adulto en desarrollo. Con los estudios se van además descubriendo algunos efectos sorprendentes: cardiotoxicidad por macrólidos, excitación paradójica por antihistamínicos sedantes, psicosis por Metilfenidato o Montelukast entre otros.

En el niño, los **receptores** o dianas terapéuticas donde deben actuar los fármacos no están presentes de forma constante en cuanto a número y funcionalidad, sino que varían continuamente en cada etapa del desarrollo. Así, ciertos receptores faltan por expresarse en el recién nacido, en tanto que otros sólo son operativos a estas edades (por ejemplo, la hormona tiroidea sólo resulta efectiva en los primeros meses de vida).

Los estudios de ontogénesis de receptores cerebrales muestran que ciertos sitios de unión para los neurotransmisores, aunque estén presentes muy precozmente, no están asociados funcionalmente a mecanismos efectores que permiten la traducción de señales como respuesta fisiológica. Aún es más, los receptores pueden estar acoplados transitoriamente a efectores distintos de los del adulto. En el recién nacido, el sistema cardiovascular responde de forma similar al adulto al efecto presor de las catecolaminas, siendo menos sensible para la Atropina. Así, la Noradrenalina provoca un aumento de la frecuencia cardíaca igual a la del adulto, lo que da idea de que los beta-adrenoceptores están maduros. En el caso de la Fenilefrina el grado de midriasis se correlaciona con el grado de madurez del neonato (siendo pobre en el prematuro), lo que indica que si bien en el recién nacido a término no existe déficit de alfa-adrenoceptores, sí puede existir en los prematuros. Los fármacos despolarizantes tipo Curare provocan una mayor respuesta en la placa motriz que a otras edades, siendo más exagerada en el prematuro. A título de ejemplo, se sabe que el conocido antiemético Metoclopramida produce distonía y bradicinesia con mayor frecuencia en niños pequeños en comparación con niños mayores, y sin embargo, las discinesias observadas en el adulto por antipsicóticos son menos frecuentes en los niños.

Como curiosidad, debido a las diferencias temporales en el desarrollo de diversos neurotransmisores, se constata una falta de eficacia a fármacos Antidepresivos tricíclicos e Inhibidores de la MAO (porque el sistema de la Norepinefrina está inmaduro), y en cambio sí se observa una buena respuesta a los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (como Fluoxetina) porque el sistema serotoninérgico está tan bien desarrollado como los adultos.

De forma sorprendente, el Receptor GABA se comporta como excitatorio en niños muy pequeños (cuando su función normal es el de ser inhibitorio). De ahí que se produzcan convulsiones paradójicas en recién nacidos y prematuros a los que se les administra Benzodiazepinas (como Diazepam).

De especial relevancia resulta el efecto que pueden tener determinados fármacos sobre el **crecimiento** de los niños. No se trata de una cuestión menor, por cuanto para muchos de ellos se trata de una situación irreversible. Cabe citar el caso de los corticoides, administrados por cualquier vía (incluida la inhalatoria). Junto a este ejemplo clásico, recientemente se ha descrito para las quinolonas, produciéndose graves dismetrías óseas, lo que implica su contraindicación en Pediatría (salvo su uso compasivo bien justificado). Este ejemplo sirve para enfatizar la importancia que tienen los estudios preclínicos en Farmacología Pediátrica, pues se ha comprobado que efectivamente dichos antibióticos alteran los cultivos de condrocitos humanos jóvenes. También se han descritos frenos en el crecimiento para Metilfenidato y Montelukast, si bien en estos casos se trata de una situación transitoria y subsanable al suspender temporalmente la medicación.

Una cuestión más preocupante que la anterior es el efecto que pueden tener los medicamentos sobre la **maduración intelectual y personalidad** futura del niño. Véase el caso de los antidepresivos ISRS y la tendencia suicida en adolescentes, o las recientes notificaciones de reacciones psicóticas por Montelukast, por ejemplo. En cualquier caso, siempre son aconsejables estudios a largo plazo en pacientes que hayan recibido tratamiento que pueda afectar a su desarrollo neurológico y cognitivo. Actualmente estamos asistiendo al debate sobre la controvertida cuestión de la administración de anestésicos en niños menores de cuatro años y los riesgos de provocar déficits

cognitivos y trastornos de personalidad diez años más tarde. Quien les habla ha sido requerida por la Sociedad Española de Dolor para arrojar luz sobre este tema, pudiéndose encontrar argumentos científicos, éticos y legales en una editorial de la revista Dolor (2017).

Otro efecto llamativo lo constituye la afectación del **sistema cardiovascular**. De esta forma se ha constatado que fármacos tan habituales con los macrólidos o la ya retirada Cisaprida (para el tratamiento de una patología frecuente y banal en el lactante como era el reflujo gastroesofágico) producen importantes alteraciones electrocardiográficas, como alargamiento del QT o arritmias diversas (conocidas como “torsade de pointes”). También se ha constatado este efecto para ciertos antihistamínicos (Terfenadina, Astemizol) y para el antifúngico Ketoconazol.

Otros **clásicos efectos** que se pueden citar son: excitación paradójica por antihistamínicos en principio sedantes, sedación por anfetaminas o cafeína, cardiotoxicidad a largo plazo por Adriamicina (con muerte súbita del adulto joven), o el clásico síndrome del “bebé gris” por Cloramfenicol.

3.- Galénica Pediátrica inadecuada

A fecha de hoy, todavía no disponemos de formas farmacéuticas apropiadas para todo el rango de edades pediátricas (desde recién nacidos hasta adolescentes, con un abanico de pesos que puede ir desde 800 gr hasta 60 Kg). Hay que reconocer el gran esfuerzo que está realizando la industria farmacéutica en desarrollar nuevos medicamentos o, al menos, en actualizar medicamentos antiguos pero tremendamente útiles. Esta carencia es lógica debido a que son muchas las exigencias: por una parte, se hace menester adaptar la forma galénica a la edad del niño (un

adolescente puede deglutir comprimidos, pero un niño pequeño necesita un jarabe y, además, del sabor que más le guste) lo que supone para un mismo medicamento desarrollar múltiples formas farmacéuticas; y por otra parte, las dosis deben ajustarse conforme a las reglas de la posología pediátrica (basadas en estudios farmacocinéticos).

1.- Operaciones arriesgadas:

Si nos centramos en la práctica habitual de muchos servicios hospitalarios, en un intento de adaptar las formas farmacéuticas diseñadas para adultos, veremos con horror el riesgo de tales prácticas por otra parte muy habituales en el uso “*off-label*”. Empleando la vía endovenosa, se han documentado graves efectos adversos por errores de **dilución**, sobretodo debido a errores de cálculo decimal (incrementándose la dosis en 10 ó 100 veces la recomendada). Este lamentable hecho, que en ocasiones ha ocasionado la muerte del pequeño infante, es debido a la extrema dificultad de manipular volúmenes muy pequeños en los tubos y bombas de perfusión, así como errores humanos en la realización (manualmente o por calculadoras) de las operaciones aritméticas de cálculo .

Tampoco resulta recomendable **trocear** tabletas o comprimidos: esta operación mecánica implica un aumento considerable de la temperatura (por molturación) con el riesgo evidente de desnaturalización de los componentes del mismo. De esta forma, se conoce que el hecho de trocear comprimidos de *Lopinavir/Ritonavir* para diluirlo en alimentos o agua modifica sustancialmente la absorción del principio activo disminuyendo el área bajo la curva de biodisponibilidad. Además, no todos los solventes son compatibles con el polvo así obtenido de los comprimidos para que la preparación extemporánea sea estable. A título de ejemplo, una nueva formulación comercializada de

Levotiroxina en forma líquida produce unas tasas de normalización de la función tiroidea menores que si se administrase la misma dosis en forma de comprimidos. Otro ejemplo merece la pena destacar el caso de la *Hidroclortiazida*: cuando ésta se formula en líquido, es muy difícil conseguir su estabilidad y se degrada rápidamente a formaldehído, tremendamente tóxico. Pero lo que realmente resulta peligroso es trocear comprimidos de diseño galénico complejo (de liberación prolongada, multicapas, sistemas osmóticos), ya que dicha operación implica el riesgo de exponer al niño a una dosis muy alta de principio activo de forma rápida con evidente toxicidad (documentado así para los comprimidos de *Ondasetron* de liberación prolongada). En este sentido, cabe advertir que el propio Tribunal Supremo recuerda que manipular los medicamentos es una actividad intrínsecamente peligrosa.

Debido a esta falta de recursos comercializados, la opción que queda es el desarrollar una formulación magistral (la Pediatría es un campo donde actualmente la artesanal profesión farmacéutica se ve privilegiada). En ella, habrá que atenerse a los mismos estándares de calidad que para los medicamentos fabricados industrialmente y con las especificaciones pediátricas ya señaladas (elección de excipientes sobretodo).

De lo expuesto resulta evidente que es preferible el uso de formas sólidas porque en las mismas se emplean excipientes no tóxicos y además son más estables. Si bien hasta hace poco los jarabes y suspensiones eran por antonomasia las formas “pediátricas”, debido a estos condicionantes se están abriendo paso novedosas formulaciones como los mini-comprimidos (que permiten una exquisita dosificación por peso en el niño) o las pajitas de sorber impregnadas en polvo de principio activo (que se ingiere por sorbos que el niño hace al sumergirlo en agua u otro líquido de su elección).

2.- Excipientes peligrosos en niños:

Los excipientes han sido falsamente definidos como “ingredientes inactivos” o “sustancias inertes”. ¡Nada más lejos de la realidad!, al menos en Pediatría. Como sustancias que forman parte de un medicamento, muestran un perfil farmacocinético similar al que sufre el principio activo, revistiendo una especial importancia su metabolismo, así como las posibles interacciones entre ellos y los principios activos del mismo u otros medicamentos concomitantes. Los niños son grandes “gourmets farmacológicos”: exigen medicamentos de sabor agradable, textura homogénea, olor apetecible y por si fuera poco, con un aspecto exterior atractivo. Lo más difícil farmacotécnicamente es enmascarar el sabor amargo. Si bien esto puede lograrse con el empleo de polímeros, azúcares, y otras sustancias, no hay que olvidar que los niños menores de seis años tienen una mayor percepción del gusto que a otras edades y que los adultos y, por ello, que tengan especial aversión al sabor amargo (pues ya están desarrollados los receptores del gusto). Este rechazo al sabor amargo (y la mayoría de medicamentos lo son) no hay que olvidar que constituye un mecanismo ancestral de defensa para evitar la ingesta de plantas tóxicas; de ahí que resulte tan difícil su aceptación por el paladar humano. El sentido del gusto está presente a los pocos días de nacer. Las papilas gustativas del recién nacido y lactante son capaces de reconocer el gusto desagradable (amargo y ácido) y agradable (dulce). Por eso el niño “busca” siempre sabores azucarados. La apetencia de los niños por los sabores dulces y salados, en contraposición a los adultos, se justifica por los mayores requerimientos energéticos que necesitan durante los períodos de máximo crecimiento, ya que muchos alimentos ricos en energía (como la leche materna o la fruta) presentan sabor dulce. Si bien resulta tentador endulzar las formas líquidas orales con sacarosa, el aumento de caries infantil (unido a la epidemia de obesidad

infanto-juvenil actual) está desplazando su empleo por otros edulcorantes menos cariogénicos, como la sucralosa. Ello no constituye ninguna novedad: ya en el diario de Jean Héroard, médico de Luis XIII de Francia, se recoge la causa de la caries del monarca: el delfín por una vez no recibirá la leche de un animal, sino una preparación medicinal que contenía azúcar. El mismo paciente preguntará el 11 de marzo de 1605 *“de savoir si le sucre luy fairo jaunir les dents. Je luy dis que non mangé avec la poire. E come cela? Dict-il mettant un doigt dans le sucre. Oui M., dis-je, comme cela. S'en garde et le mange avec la poire. Il craignoit que ses dents ne se gatassent.”*. La degradación de la dentadura real acababa de comenzar y el monarca sufrirá de adulto por esta causa.

A pesar de que aparentemente muchos excipientes pueden parecer seguros (pues así lo son por su amplio uso y experiencia en adultos), pueden ser extremadamente peligrosos en Pediatría. ¿Cómo predecir los **riesgos** de los excipientes? Un buen modelo predictivo, si bien recientemente ha sido objeto de polémica por la prensa general (véase el reciente caso del jarabe de Ibuprofeno infantil publicado por la prensa), consiste en equiparar su toxicidad con los aditivos alimentarios. De esta forma, se toma como variable la dosis diaria aceptable establecida por la O.M.S. y en función de la misma se decide si el dintel puede ser o no tóxico. No obstante, se está cuestionando hoy en día si estos límites pueden usarse en la población pediátrica.

La **toxicidad**, en la mayoría de casos, está basada en el inmaduro metabolismo del niño. Entre los ejemplos que merece la pena destacar podemos citar:

- *Dietilenglicol*: empleado con solvente en preparaciones farmacéuticas fue el responsable de la muerte de 84 niños en Nigeria en el año 2009

- *Propilenglicol*: muy seguro en adultos empleado como solvente y conservante de jarabes. Sin embargo, en recién nacidos y lactantes produce un grave daño cerebral con convulsiones y también muertes (fue responsable al menos de más de 500 muertes en niños en los últimos 15 años). Algunas preparaciones de *Dexametasona* lo contienen
- *Etanol*: importante tóxico cerebral y hepático, totalmente contraindicado en niños, pues además también produce hipoglicemia, acidosis metabólica, efecto “antabús” y somnolencia. Y es que aunque los niños “no conducen ni manejan maquinaria peligrosa”, no es menos cierto que realizan otras actividades peligrosas (ir caminando solos por la calle, subir o bajar escaleras, práctica de diversos deportes) y por si fuera poco también realizan una actividad académica importante (que puede ser motivo del denominado “fracaso escolar” simplemente por falta de atención al profesor con un cerebro obnubilado). Además, empleado de forma crónica (como está presente en ciertos preparados multivitamínicos) es un potente inductor enzimático. Llama la atención que el mismo todavía esté presente en algunas preparaciones de *Furosemida* o *Dexametasona*
- *Alcohol bencílico*: responsable del denominado “gasping syndrome” en 1981 debido a que en los niños se producía un acúmulo de dos de sus metabolitos (benzaldehído y ácido benzoico) ocasionando acidosis metabólica y neurotoxicidad (fue responsable de la muerte de más de cien niños)
- *Parabenos*: aparte de producir alergias, son conocidos disruptores endocrinos por su unión a diversos receptores hormonales, así como también pueden aumentar la concentración de bilirrubina libre (con riesgo de kernicterus en neonatos)

- *Sulfitos*: muy alergénicos, con riesgo de producción de broncoespasmo en pacientes asmáticos
- *Colorantes azo*: tremendamente alergénicos en niños
- *Aspartamo*: contraindicado formalmente en niños que padecen fenilcetonuria, además de producir hiperactividad en muchos niños
- *Acido bórico*: corrector del pH que puede resultar muy neurotóxico
- *Polisorbato*: solubilizante implicado en la muerte de varios niños si se administra conjuntamente con la vitamina E en forma IV
- *Talco*: responsable de grave distress respiratorio
- *Tartrazina*: colorante y lubricante implicada en la hiperactividad
- *Sacarosa*: responsable de caries dental y predisposición a la obesidad infantil

A todo esto hay que añadir que muchos excipientes no constan en el prospecto porque únicamente existen trazas (imperceptibles para un adulto, pero lo suficientemente evidentes para poner en peligro la salud de un recién nacido).

Recientemente han saltado las alarmas en los medios de comunicación acerca de la seguridad de un colorante en un jarabe pediátrico de Ibuprofeno como posible causante de trastornos neurológicos en niños.

No sólo son importantes los excipientes, también lo son los **solventes residuales**, caballo de batalla de la farmacotecnia y síntesis química. Muchos catalizadores de reacciones de formación de sales son metales pesados y pueden quedar trazas de los mismos, con el consiguiente riesgo de grave toxicidad (neurológica principalmente). Una solución a este problema pasa por emplear tecnologías alternativas de fabricación como el polvo seco o la granulación sin solventes (mucho más caro).

3.- Acondicionamiento: recipientes, envases, blisters y otros

No sólo el contenido, sino también el continente es importante en los medicamentos pediátricos. El aluminio farmacéutico de los blisters y de los envases de vidrio (en este caso en forma de Hidróxido de Aluminio) es un potencial tóxico de gran relevancia: en caso de que dicho metal contamine el medicamento por adsorción, el niño recibirá una dosis del mismo que puede ser tremendamente peligrosa. En la década de los setenta del siglo pasado se documentaron casos de niños prematuros intoxicados por aluminio (con graves efectos neurológicos y algunas muertes) tras haber recibido medicación por vía parenteral procedente de envases fabricados con hidróxido de aluminio (las secuelas neurológicas fueron irreversibles). Hoy existe la polémica acerca del aluminio contenido en las vacunas infantiles como adyuvante y su implicación con el autismo, de manera similar a lo ya demostrado para el mercurio.

Además, los materiales utilizados en los recipientes de plástico también pueden contaminar el medicamento y ser productores de toxicidad no desdeñable (sobretudo debido a Bisfenol A y Ftalatos).

Tampoco la tinta de impresión del cartonaje o de la rotulación manual del recipiente se libra de estar libre de sospecha: mu-

chos lactantes han sufrido metahemoglobinemia por las anilinas contenidas en la tinta.

4.- Empleo de medicamentos sin licencia (*off label, unlicensed*)

Recientes estudios muestran unos alarmantes datos de empleo de medicamentos sin indicación pediátrica. Esta práctica (uso de fármacos sin etiquetaje específico pediátricos) habitual en el ámbito hospitalario, se conoce en la literatura anglosajona con los términos “*unlicensed medicines*” y “*off label medicines*”. En el primer caso se trata de medicamentos modificados de forma diferente a la autorizada para su comercialización (como por ejemplo trocear unos comprimidos y con el polvo obtenido preparar una suspensión o jarabe oral). En el segundo supuesto, se trata de medicamentos empleados de diferente forma a la autorizada (por ejemplo para grupos de edades distintos, indicaciones distintas, dosis o vías de administración no autorizadas, etc.).

Se ha evidenciado que hasta dos tercios de los niños ingresados reciben medicamentos no autorizados para su edad: fármacos tan útiles y frecuentes como diuréticos, antibióticos, inhibidores de la ECA, antidepresivos ISRS o ciertos antitumorales. Algunos ejemplos recientes dignos de mención son los siguientes: uso de propranolol para el tratamiento de los hemangiomas, adrenalina empleada a dosis superiores a las especificadas en Ficha Técnica para las crisis de laringitis, Levetiracetam en las convulsiones neonatales, Ciprofloxacino reservado a infecciones graves, Hidroxiurea en cápsulas para preparar una suspensión oral para el tratamiento de la drepanocitosis, entre otros.

Lo preocupante de esta situación es el desconocimiento de posibles reacciones adversas graves, y lo que es peor, que por temor a “represalias” legales, éstas no lleguen a notificarse.

A pesar de que la prescripción “*off-label*”, siempre y cuando esté apoyada por un soporte científico (protocolos médicos, comisiones de Farmacia) o legal, en sí misma no constituye ningún ilícito civil o penal, lo que sí resulta cierto es que su empleo **no está exento de riesgos** para el médico prescriptor y para el paciente. Estos riesgos van desde un incremento de los efectos secundarios (por desconocer las interacciones, contraindicaciones y excipientes, entre otros) hasta errores de dosificación (al no constar la dosis pediátrica en el prospecto, ésta se calcula por extrapolación de la dosis adulta) y, lo que es peor, infranotificación o francamente falta total de notificación de las reacciones adversas. Como han evidenciado muchos estudios, las reacciones adversas en el medio hospitalario pediátrico son mucho más frecuentes cuando se emplean medicamentos “*off-label*”, siendo precisos pues mejores esquemas posológicos sobretodo para medicamentos de estrecho margen terapéutico (y muchos de los prescritos bajo esta forma lo son).

Ello no debe constituir motivo de sorpresa por cuanto en la frecuente reformulación de medicamentos se aprovechan muchos comprimidos destinados a adultos solubilizándolos en solventes edulcorados para la fabricación de jarabes infantiles, o por poner otro ejemplo, muchos medicamentos líquidos destinados a la administración oral en los niños son en realidad ¡formas inyectables! destinadas a adultos. Esta ausencia de una adecuada galénica pediátrica obliga pues a los farmacéuticos de Hospital a desacondicionar medicamentos destinados a adultos con el agravante de que los medicamentos diseñados (y autorizados) para un uso parenteral, cuando se destinan a la vía oral, carecen de los necesarios estudios de biodisponibilidad y estabilidad de la solución administrada en un medio distinto: el medio ácido del estómago (lo que puede cambiar la proporción entre la fracción libre e ionizada del fármaco en cuestión y con ello modificar su absorción).

Junto a estas limitaciones farmacotécnicas, no hay que olvidar otra cuestión: ¿cómo se calcula la posología pediátrica? Aunque resulta útil realizar una extrapolación a partir del adulto, hay que considerar la edad del niño para estimar la maduración hepática y renal. Asimismo, en niños pequeños y lactantes debería evitarse el empleo de medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas (por el riesgo de ictericia nuclear). No hay que olvidar, tal y como se ha argumentado en párrafos precedentes, que en recién nacidos además la dosis de carga debe ser mayor que a otras edades para muchos medicamentos debido al tamaño de los compartimentos hídricos (y aumento del volumen de distribución). Piénsese además, por ejemplo, en los múltiples polimorfismos genéticos del citocromo p450 y la enorme variabilidad en la respuesta a los medicamentos.

Si bien las tragedias terapéuticas del pasado marcaron un antes y un después en la regulación de la comercialización de los medicamentos (desde las muertes por un jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol en la década de 1930 del siglo pasado, hasta el desastre de la Talidomida de la década de 1960), los efectos adversos graves siguen existiendo en la actualidad. Según un informe de la Agencia Europea del Medicamento, se está objetivando un aumento de las reacciones adversas en caso de prescripción *“off-label”*. En efecto, la infranotificación es mucho más frecuente en el caso de la prescripción *“off-label”*, a lo que se añade el agravante de que el perfil de reacciones adversas es diferente del observado en adultos, predominando en los niños las reacciones neuro-psiquiátricas. La misma EMA admite que el número de reacciones adversas debidas a esta circunstancia está subestimado debido a que no todas se notifican debidamente.

¿Cuáles son las **consecuencias médico-legales** derivadas de esta práctica?. A nuestro modesto entender, no sólo está im-

plicado el médico al prescribir un medicamento para un uso no aprobado en Pediatría (subsumiendo con ello los riesgos a los que están sometidos los niños), sino también las compañías farmacéuticas fabricantes de medicamentos al no actualizar los datos pediátricos de las Fichas Técnicas de los medicamentos que producen industrialmente (destinados a millones de potenciales pacientes), e incluso la propia Administración como garante de la Salud Pública.

Muy recientemente, el Tribunal Superior de Justicia de Andalucía avaló la indicación realizada por un especialista para una patología que no estaba contemplada entre las indicaciones del prospecto, eximiendo así de responsabilidad disciplinaria a un médico de Familia de un centro de salud. Concluyó el órgano jurisdiccional que el facultativo se ajustó a la Lex Artis basada en su rigor profesional y experiencia científica. En la demanda admitida se justificaba que la Administración no está facultada para “ordenar” cómo debe ejercer el médico su profesión, puesto que el ejercicio de la profesión es libre. ¿Qué dice el Código de Deontología del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos? Pues en unos términos muy similares dice : “el médico debe disponer de libertad de prescripción, respetando la evidencia científica y las indicaciones autorizadas, que le permita actuar con independencia y garantía de calidad” y que “los incentivos ligados a la prescripción tendentes a aliviar el gasto sanitario deberán tener presente la mejoría de la eficiencia salvaguardando la calidad asistencial y la libertad de prescripción”. En suma, la libertad de prescripción no debería verse coactada por órdenes, ajustes presupuestarios, dirección por objetivos y similares.

El Real Decreto 1015/2009, que regula el empleo de medicamentos fuera de lo autorizado en Ficha Técnica, es muy

restrictivo en cuanto a los supuestos de utilización, puesto que compromete la libertad de prescripción por cuanto no siempre es evidente que se trata de supuestos excepcionales en la práctica médica, y que además frecuentemente sí existen otras alternativas terapéuticas autorizadas, pero éstas, a juicio del médico, no son tan convenientes para la curación del niño como el medicamento “off-label”. Para algunos autores el uso “off-label” se muestra como un ejemplo paradigmático de disonancia entre la Deontología Médica y la Ley, que pone en serio compromiso el equilibrio entre lo que permite la Lex Artis pero que proscribe aquella. Existe por tanto una confrontación entre el artículo 13 del Real Decreto 1015/2009, que claramente limita la libertad del médico para poder prescribir fuera de Ficha Técnica, con el artículo 23 del Código de Deontología Médica, que somete la libertad de prescripción a la evidencia científica. No obstante, como hemos sostenido en una publicación, llegamos a la conclusión de que los médicos españoles ajustaban su práctica a criterios deontológicos por encima de los legales.

En conclusión, desde el punto de vista ético, el empleo de un medicamento en condiciones de uso distintas a las autorizadas puede justificarse en base al principio de “beneficencia”, tras evaluar el balance riesgo/beneficio siempre y cuando se cuente con el consentimiento del paciente (en Pediatría, sus representantes legales). No cabe pues argumentar tal uso en base a argumentos de coste o principio de “justicia”, puesto que éstos no están contemplados en la ley. Si bien los gestores de la sanidad pueden cuestionar y discutir el tener que pagar medicamentos no aprobados, en los médicos prima el deber ético de beneficencia y sobretudo la libertad de prescripción.

5.- Peculiar Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia consiste en la identificación y valoración de los efectos de los medicamentos, ya sean estos indeseables o no (es decir, también se pueden descubrir efectos nuevos que pueden ser útiles). Su principal objetivo es el promover el uso racional de los medicamentos.

Si bien es cierto que no podemos hablar de una Farmacovigilancia distinta del adulto, es preciso centrar la atención en los peligros a los que está expuesta la población infantil: como hemos visto, por un lado la infancia constituye un grupo muy heterogéneo de edades (desde neonatos hasta 18 años), y por otro lado, del 20% de medicamentos prescritos a estas edades, sólo un pequeño porcentaje ha sido objeto de estudios adecuados. Además, la toxicidad de los fármacos en niños es distinta a la de los adultos. Si bien ello puede explicarse, como hemos expuesto, por diferencias en el metabolismo de los fármacos, por alteraciones en la unión a las proteínas plasmáticas, o por diferencias en los Receptores, pero es que también pueden deberse a la idiosincrasia. En conclusión, **faltan datos** acerca de la seguridad en niños: la única forma pues de averiguar posibles reacciones adversas es mediante los estudios de post-comercialización.

Resultan tristemente conocidas las tragedias terapéuticas en los niños. Han tenido que ser precisamente ciertos accidentes terapéuticos espectaculares los que han concienciado a los profesionales acerca de la necesidad de seguir evaluando los fármacos una vez éstos han sido comercializados. Y es que, ciertamente, el que un medicamento se dispense libremente porque está aprobado para un uso terapéutico (en Ficha Técnica y Prospecto), no implica, ni mucho menos, que sea perfecto y que

carezca de efectos secundarios, tanto en adultos como en niños. Algunos ejemplos clásicos citados al inicio de esta disertación (Talidomida, Cloramfenicol, Fenitoína) son lo suficientemente ilustrativos como para “aprender la lección” sobre sus consecuencias. Pero, ¿qué ocurre con otros fármacos más recientes?, ¿acaso están “libres de culpa”? El sentido común y la experiencia nos aconsejan acerca de la necesidad de evaluar todos los medicamentos una vez comercializados durante todo el tiempo que dure su disponibilidad en el mercado.

El principal escollo a la hora de recoger la información es que ésta se verifica a través de intermediarios: los padres. Además, se presentan muchos casos de automedicación por los padres a sus hijos o de uso por parte de los pediatras de medicamentos no autorizados en Pediatría, lo que ante una reacción adversa, se generan sentimientos de culpabilidad (y responsabilidad) y lo más frecuente es que no se notifique. Es por ello que se ha evidenciado que existe una franca **infranotificación** de síntomas benignos y frecuentes. De los clásicos ejemplos tales como el síndrome del “bebé gris” por Cloramfenicol descrito en 1959 (por falta de glucuronoconjugación) o kernicterus por sulfamidas (por desplazamiento de la bilirrubina), pasamos a ejemplos más recientes como los trastornos de conducción electrocardiográfica por Cisaprida (empleado en una patología tan banal como el reflujo gastroesofágico), convulsiones por N-Acetilcisteína (usada en el tratamiento de la intoxicación por Paracetamol) o más recientemente linfomas por la aplicación tópica del inmunosupresor Tacrolimus (empleado en una patología no grave como es el eccema atópico).

¿A qué puede ser debida la **toxicidad medicamentosa**? A tres fuentes: del propio fármaco, de los excipientes o de los errores decimales derivados de la adaptación de la posología. En

cuanto a los excipientes, cabe recordar la toxicidad por etanol, sulfitos (que provocan bronco-constricción y asma) o benzoato sódico (que desplaza a la bilirrubina).

Los **tipos de efectos indeseables** que podemos encontrar en la edad pediátrica son de tres tipos:

- **Efectos farmacológicos propios**: si bien son efectos esperados, están intensificados en el niño. Algunos ejemplos lo constituyen los antiepilépticos (y aparición de Lupus Eritematoso Sistémico) o los neurolépticos (y mayor riesgo de reacciones extrapiramidales), trombocitosis por Fentanilo, delirio agudo por Oxibutinina, entre otros.
- **Interferencia con el desarrollo**: en relación con la maduración se han descrito casos de kernicterus, cierre prematuro del ductus en el feto, raquitismos, esterilidad, hipertensión endocraneal, entre otros. En cuanto al crecimiento, éste puede verse afectado por glucocorticoides (incluidos los inhalados), retinoides o andrógenos, entre otros.
- **Efectos tardíos**: aparecen muy tarde tras la exposición al medicamento, constituyendo clásicos ejemplos los siguientes: retraso mental por hidantoínas, insuficiencia cardíaca por Adriamicina o tumores por quimioterápicos. Algunos ejemplos más recientes lo constituyen Cisaprida y trastornos de conducción ECG, Cefaclor y enfermedad del suero, o Azitromicina e hipotermia, invaginación intestinal por vacuna de Rotavirus, entre otros.

No resulta fácil establecer la **causalidad** en Farmacología Pediátrica. Esta debe hacerse combinando diversos criterios: cronológicos, semiológicos y bibliográficos.

- Criterios Cronológicos: es preciso realizar un interrogatorio detallado a niños y adolescentes, y en el caso de lactantes, averiguar si recibe lactancia materna para conocer la hora de tomas de leche y la ingesta del medicamento por la madre (resulta preciso conocer el paso de fármacos a través de la leche materna).
- Criterios semiológicos: los síntomas varían mucho con la edad, siendo muy inespecíficos en neonatos y lactantes y más localizados en niños y adolescentes. Así por ejemplo, ante una diarrea en un párvulo de tres años de edad se pensará en primer lugar en una otitis catarral, a continuación en un virus y por último se sospechará del fármaco (lo contrario del mecanismo deductivo empleado en adultos). Además, siempre hay que buscar causas alternativas víricas, de modo que por ejemplo un eritema polimorfo en niños lo más probable es que sea vírico (y no de causa medicamentosa).
- Criterios bibliográficos: hay que admitir que existen pocas obras de referencia pediátricas, que unido a los escasos Ensayos Clínicos, obliga a extrapolar datos del adulto, y en concreto del anciano (siendo útil como parámetro farmacocinético la vida media del anciano). La más reciente literatura se hace eco de importantes efectos secundarios en la infancia muy distintos de los acontecidos en los adultos. Entre los mismos podemos citar: síndrome DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) inducido por antiepilépticos, sulfasalazina y naproxeno, síndrome de Guillain-Barré por la vacuna antigripal H1N1 durante la campaña del año 2009, síndrome de secreción inadecuada de hormona antipirética por lopinavir, hepatotoxicidad por trimetoprim-sulfametoxazol, aumento de peso por valproato.

6.- Ensayos clínicos pediátricos: complejidad ética, científica y jurídica.

Comprender la complejidad ética, médica y jurídica que se deriva de la realización de Ensayos Clínicos (EC en lo sucesivo) en menores pasa necesariamente por conocer el concepto del mismo, así como su justificación ética y médica.

A pesar de las múltiples definiciones que han ido surgiendo a lo largo de los años (la última en un Reglamento europeo del año 2014), sigue siendo perfectamente válida la proporcionada por Sir Austin Bradford Hill en el siglo XIX por su sencillez y valoración: “es un experimento, cuidadosa y éticamente diseñado, con el fin de poder contestar a preguntas concretas formuladas previamente”.

Detengámonos en algunas palabras clave que aparecen en la misma. Es un “experimento” con todas sus consecuencias realizado en seres humanos, con una base científica (“cuidadosa”) y ética (con exquisito respeto de los principios de autonomía, beneficencia y justicia) que intenta responder a una cuestión previa: si el medicamento A es mejor, igual o peor que el medicamento B y además cuantificado en términos de eficacia y tolerancia. No se trata pues de un mero experimento para satisfacer la curiosidad científica de un científico, también lamentablemente con una finalidad bien distinta se hicieron “experimentos” con seres humanos en la Alemania Nazi. Parafraseando al Profesor Tomás Blasco, el conocimiento científico generado por un Ensayo Clínico (frío en sí mismo) se va a aplicar con calidez, ternura, cariño y respeto que debe conllevar el trato con el ser humano. En este sentido, el Profesor Ramón Bayés afirma con rotundidad que el conocimiento debe encontrarse siempre al servicio del cuidado (siempre al servicio de las necesidades de los enfermos).

a.- Ética de la investigación con menores de edad

A la vista de lo expuesto cabe preguntarse si resulta ético y legítimo realizar EC en una población tan vulnerable como la pediátrica: la respuesta es Afirmativa.

Precisamente lo que resulta éticamente inaceptable es ¡el No realizar EC en niños!. Para justificar tan atrevida afirmación debemos apoyarnos en un trípode formado por tres pilares: existe una justificación ética primero y científica después basado en el conocimiento de la peculiar farmacología pediátrica, en segundo lugar, lógicamente deben tomarse unas especiales medidas protectoras que tienen su correlato legal y por último, recientemente este imperativo ético ha devenido una obligación moral en base a la incentivación de la investigación pediátrica, cuyo culpable es el Reglamento comunitario CE nº 1901/2006 (conocido como el “reglamento pediátrico”) que obliga a las compañías farmacéuticas a realizar EC en menores de edad.

Tampoco hay que olvidar que en la Unión Europea actualmente residen más de cien millones de niños, y que muchos padres desconocen que la mayoría de medicamentos que reciben sus hijos nunca han sido objeto de estudios pediátricos que determinen científicamente las indicaciones o dosis pediátricas. A ello se añade que los niños son grandes consumidores de medicamentos, planteándose un conflicto ético y jurídico por cuanto un gran número de fármacos se emplean actualmente sin licencia de utilización pediátrica (por falta de datos de seguridad pediátricos derivado de la carencia de EC). Podemos seguir afirmando sin reparo que los niños siguen siendo actualmente en el siglo XXI “huérfanos terapéuticos”, por lo que el realizar EC en ellos constituye una auténtica ¡necesidad moral!. Llegados a este punto, resulta evidente que es lícito y necesario realizar EC en menores de edad, pero las cosas no siempre han sido tan claras.

La Historia ha revelado la necesidad de establecer unas pautas éticas que además sean jurídicamente vinculantes. En efecto, el triste historial de abusos realizados sobre esta población desprotegida ha forjado una especial protección a lo largo de la segunda mitad del siglo XX.

La tragedia de la *Talidomida* en la década de los años sesenta del siglo pasado marcó un antes y un después. En efecto, en 1962 la Enmienda “Kevanver-Harris” determinó la exigencia de estudios de seguridad antes de obtener la autorización de comercialización de cualquier medicamento. En conclusión, los niños constituyen una población vulnerable y la sociedad tiene la obligación de protegerles frente a posibles abusos en cualquier investigación.

A pesar de las lamentables prácticas ética y científicamente inaceptables constatados por la Historia, los EC en menores siguen siendo necesarios en base al exquisito respeto de los Principios Éticos de Autonomía, Beneficencia y Justicia. Se entiende por Principio de Autonomía el respeto a las personas (mediante la obtención del consentimiento informado), por Principio de Beneficencia el que los beneficios esperados de la investigación superen a los posibles riesgos (el bienestar del sujeto prevalece sobre los intereses de la sociedad) y su correlato el Principio de No Maleficencia (lo científicamente incorrecto es éticamente inaceptable) y, por último, el Principio de Justicia entendida ésta como justicia distributiva (no cabe establecer discriminaciones y la selección de los sujetos deben constituir una muestra equitativa). Es aquí donde resulta interesante recordar el intenso debate que se suscitó entre dos teólogos de reconocido prestigio en la Comisión del congreso norteamericano del que surgió el Informe Belmont: según Paul Ramsey el niño es un sujeto vulnerable porque tiene una autonomía incompleta y no podría participar, por tanto, en EC que no reportara un bene-

ficio directo para él mismo. Para Richard McCormick, sin embargo, el niño debería considerarse como un miembro en desarrollo en su comunidad cuyos valores y su propia autonomía se constituyen por unos modelos vehiculizados por su padres y su entorno. Este autor sí que aceptaría los EC no terapéuticos en los niños entendidos como un gesto de solidaridad y responsabilidad moral (el niño así lo habría querido moralmente). Finalmente, fue esta segunda tesis la que prosperó entendiendo que se acepta la realización de EC no terapéuticos en menores siempre y cuando no se supere lo que se conoce como “riesgo mínimo”.

¿Cómo conciliar la ética con el progreso científico en Pediatría? La investigación en seres humanos siempre conlleva el conflicto entre el progreso de la ciencia y el respeto de los derechos y bienestar del niño. De ahí la importancia de la correcta obtención del consentimiento informado (CI en lo sucesivo) y el sopesar adecuadamente los riesgos y agresividad de la investigación.

En su momento la Asociación Americana de Pediatría estableció unas directrices éticas en investigación pediátrica en 1977 (y que ha sido revisado en 1995), constituyendo la hasta ahora guía más completa a seguir por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC en lo sucesivo).

Desde el punto de vista ético interesa conocer el procedimiento de obtención del consentimiento informado, el *desideratum* de que los EC sean terapéuticos, el que los protocolos sean simples, la limitación del uso del placebo y el empleo en cualquier caso de métodos no invasivos de valoración.

En **conclusión**, si bien los EC pediátricos resultan más costosos en términos económicos, personales y técnicos que los

realizados en adultos, qué duda cabe que éstos constituyen una necesidad ética. ¿Qué resulta más justo: contraindicar un medicamento potencialmente útil a un niño enfermo por falta de estudios pediátricos o dar la oportunidad de ensayar un fármaco que puede reportarle un beneficio directo? Evidentemente el sentido común inclina la balanza hacia esta segunda opción siempre y cuando los estudios se realicen bajo estrictas condiciones de seguridad y con absoluto respeto de los principios éticos que presiden toda investigación con seres humanos, y en este caso especial, además, vulnerables. Primero el menor, y después el interés de la ciencia constituye una afirmación que debe prevalecer en la mente de todo profesional.

b.- Consentimiento informado por representación en menores

Se puede definir como un acuerdo entre dos voluntades en virtud del cual se obtiene la conformidad del enfermo respecto a una modificación de su organismo. Ello se manifiesta a través de actos que pueden tener consecuencias jurídicas y por tanto el CI es *per se* un Acto Jurídico. El mismo hecho realizado sin la obtención del CI constituiría un atentado a la libertad personal (tipificado penalmente ya sea como un delito contra la libertad personal o incluso como un delito de coacciones). El concepto de CI sin embargo ha resultado ajeno a la Medicina durante mucho tiempo, y su construcción actual se deriva de una base jurisprudencial.

Partiendo de la base jurídica proporcionada por el Art. 1.261 y ss del Código Civil podemos describir los **elementos** que lo definen:

- 1.- Capacidad: se entiende como la aptitud para realizar actos con trascendencia jurídica. El enfermo debe tener una ca-

pacidad natural de juicio y discernimiento que le permita conocer el alcance del tratamiento médico al que se somete y decidir por ello consecuentemente. Los menores, conforme a la dicción del Art. 154 del Código Civil (se refiere a los hijos) si tienen suficiente juicio y sus condiciones de madurez lo permiten deben ser oídos antes de tomar decisiones que les afecten. Es obvio que el CI lo otorgan los representantes legales del niño y siempre en beneficio del mismo, y en consecuencia no es válido el consentimiento obtenido únicamente del menor, por cuanto se otorga validez al proporcionado por sus representantes legales. Ahora bien, el menor puede rechazar el participar en un EC y también tiene derecho a revocar el consentimiento, de tal forma que ante un conflicto entre la voluntad del menor y la de sus padres, el médico ;debe atenerse a la voluntad del menor!, con independencia de su edad.

- 2.- Titularidad: quien consiente evidentemente debe ser titular del bien jurídico o derecho que se pretende disponer. Es pues únicamente el sujeto enfermo el titular en base a la capacidad personalísima de los bienes en juego.
- 3.- Libertad: se exige la ausencia de vicios del consentimiento (Art. 1.265 Código Civil) y en consonancia la información que se proporciona debe ser adecuada y honesta.
- 4.- Objeto: es el acto médico realizado conforme a la *Lex Artis*, con una finalidad curativa y los riesgos que le son inherentes. No comprende, pues, el resultado del tratamiento.
- 5.- Causa: es el objeto que se persigue con la realización del acto médico. Se consideran actos lícitos de disposición del propio cuerpo humano los que pretenden una finalidad curativa.

- 6.- Forma: el CI debe ser expreso, obtenerse por escrito y además concreto. Carecen pues de validez legal los formularios de obtención de CI redactados de forma genérica o indeterminada (por cierto, muy frecuentes todavía en nuestro medio), ya que legalmente suponen casos de evidente fraude de ley o de “dolo o maquinaciones insidiosas”. En suma, la validez y cumplimiento de los contratos no puede dejarse al arbitrio de uno de los contratantes, empleando la terminología propia de la teoría general de los contratos civiles.
- 7.- Tiempo: debe coincidir con el momento de la acción y además mantenerse a lo largo de todo el EC.

Los supuestos de **nulidad** del CI son los descritos en el Código Civil como error, violencia, dolo o intimidación. Por ello y dado el carácter personalísimo de los actos de disposición sobre el propio cuerpo, se exige que cada información que se proporcione y cada firma que se obtenga sea de forma individualizada. También se aplica la misma doctrina de nulidad de los actos jurídicos para aquellos casos en que se impongan cláusulas que limitan la responsabilidad (como por ejemplo comprometerse a no interponer demanda en caso de que aparezca una complicación con el tratamiento), ya que ello pugna claramente con el Art. 1.255 que prohíbe los actos “contrarios a las leyes, moral u orden público”.

El niño debe ser informado adecuadamente a su nivel de comprensión, y la información mínima que se le debe proporcionar es que se trata de un medicamento nuevo y que por tanto habrá que tomar algunas precauciones (como son la toma de muestras de sangre y otras pruebas). Esta información debe ser dada al niño en presencia de sus padres. Evidentemente la participación en un EC no puede implicar nunca una compensación

económica (ni para el niño ni para sus padres) si bien es aceptable el que se cubran los gastos derivados de tal participación (traslados al hospital, dietas) en un importe tal que no resulte un atractivo para que los padres embarquen a sus hijos a múltiples EC por beneficios económicos.

El CI se **caracteriza** por presentar los siguientes rasgos definitorios:

- Informado: es decir, en un lenguaje adaptado al niño, de forma que utilizando palabras o dibujos comprensibles el niño pueda comprender su participación en un ensayo clínico. De manera comprensible y honesta se debe explicar al niño (y también a sus padres) que se trata de un EC, que ello comporta unos beneficios pero también unos riesgos y que además es totalmente voluntario y puede rechazar el participar en el EC en cualquier momento.
- Comprendido: para ello la hoja de información debe de estar adaptada a su capacidad de comprensión (conteniendo información honesta) y además proporcionado por personal especialmente entrenado en el trato con menores (debe informar al menor de los riesgos y beneficios del ensayo en función de su capacidad de entendimiento).
- Competente legalmente: dado que un menor no lo es jurídicamente, debe obtenerse a través de sus representantes legales (padres o en su defecto tutores) quienes a su vez deben transmitir la presunta voluntad del menor a participar en la investigación.
- Voluntario: es decir, obtenido sin ningún tipo de coerción

El CI lo otorgan los padres y también el niño a partir de los 12 años (deben firmar pues el menor y los representantes legales). Además, los niños a partir de los 5 años pueden prestar

el “asentimiento” (esto es, el acuerdo afirmativo a participar en un ensayo). Independientemente de la edad, el menor en cualquier momento puede rechazar el participar en el mismo, y esta decisión obviamente debe respetarse a toda costa. A diferencia de la normativa anterior que obligaba a los investigadores a notificar pormenorizadamente al Ministerio Fiscal todos los menores que se incluían en un ensayo (y que a diferencia de otros países donde no existía tal obligación suponía un serio obstáculo a la realización del EC pediátricos en nuestro entorno), la vigente legislación lo ha sustituido por una mera Comunicación del investigador al Ministerio Fiscal (informando de que en un EC se incluirán menores). No resulta tarea fácil proporcionar una información completa, veraz y comprensible a un niño. Por otra parte hay que advertir que las hojas de información preparadas por las compañías farmacéuticas (en la mayoría de casos) están inadaptadas, y aún en el caso de que estos documentos sean en sí mismos aceptables, resulta difícil concebir como un niño o sus padres puedan leer más de 10 páginas y además retener la información esencial. Se necesita pues un texto formal que resuma la información, y es por ello que no puede proporcionarse en una primera visita y son necesarios múltiples contactos entre el investigador y los participantes para llegar a obtener el CI.

La **obtención** del CI es pues un proceso dinámico que debe proporcionarse antes de que se inicie el EC y además, mantenerse durante todo el ensayo (lo que obliga a ir valorando la maduración del menor si se trata de ensayos muy largos). Por otra parte, si bien no se trata de una cuestión menor, es aconsejable que la entrevista previa de información la proporcione una persona experimentada que ¡no sea el mismo pediatra que trata habitualmente al niño!, ya que podría constituir una coacción a los padres si éstos rechazan su participación. También hay que explicar claramente que el menor puede retirarse

del ensayo en cualquier momento y sin ninguna consecuencia. En el caso de los adolescentes habrá que respetar siempre su decisión y asegurarles además la confidencialidad de datos sensibles.

En situaciones de extrema urgencia o que supongan un compromiso vital para el niño, excepcionalmente podrá incluirse al menor en un EC sin haber recabado previamente el CI si conviven las siguientes condiciones: se trata de una situación de riesgo inmediato, no existe alternativa terapéutica, no resulta posible obtener el CI a través de su representante (se obtendrá de otras personas vinculadas con el menor por lazos familiares o de hecho) y siempre que sea posible se consultará previamente con los familiares del menor. Esta posibilidad tiene que haber estado prevista previamente en el Protocolo de EC y aprobado por el CEIC, el investigador informará inmediatamente al CEIC y al Promotor, debe tratarse de un EC con un específico interés terapéutico y se informará al representante legal (quien otorgará el CI).

No siempre resulta fácil **obtener el CI** por parte de los padres. En ocasiones los progenitores están separados y resulta difícil que ambos otorguen el consentimiento de su hijo: en caso de desacuerdo decidirá el Juez. Por otro lado existen casos de niños muy graves cuyos padres están muy conmocionados o presionados: en este caso resulta esencial que el pediatra que trata al niño sea independiente del pediatra que realiza el EC (el investigador), y no hay que olvidar que obtener el CI el mismo día de la intervención puede ser coercitivo.

Todas estas cuestiones planteadas deben ser rigurosamente valoradas por los miembros de los Comités Éticos de Investigación con Medicamentos (CEIm).

c.- Requisitos previos

Dado que un niño en principio nunca puede participar como voluntario sano en un EC de Fase I, resulta indispensable conocer por parte del investigador algunos datos esenciales tanto clínicos (obtenidos del adulto) como pre-clínicos (donde juegan un papel fundamental los datos procedentes de los estudios en animales jóvenes).

Todo investigador debe conocer el **dossier preclínico** del medicamento sometido a estudio con objeto de contestar a tres cuestiones: 1) ¿qué propiedades físico-químicas presenta el compuesto? (si es muy liposoluble podrá atravesar la barrera hematoencefálica y causar toxicidad neurológica, si se une excesivamente a las proteínas plasmáticas podrá desplazar a la bilirrubina de su sitio de unión y provocar una ictericia nuclear), 2) ¿es adecuada la forma galénica en Pediatría? (los niños hasta los seis años no saben deglutir comprimidos y cápsulas hasta los doce, muchos excipientes resultan tóxicos a edades tempranas de la vida) y 3) ¿qué ha demostrado la farmacología del animal joven? (cómo afecta el medicamento en cuestión a los huesos y cartílagos de crecimiento, sistema nervioso central y sistema inmunitario).

En consecuencia, antes de redactar un protocolo de EC pediátrico deben conocerse los siguientes datos:

- 1.- Propiedades físico-químicas del fármaco: en concreto su liposolubilidad (y paso a través de barreras biológicas como la placentaria o la hematoencefálica), su pKa (lo que determinará su absorción digestiva), el grado de unión a proteínas plasmáticas (y sus desplazamientos) o el desplazamiento entre bilirrubina y albúmina (en función de quien sea el agente desplazante o desplazado pueden darse las situacio-

nes de ictericia nuclear o en su caso aumento de la fracción libre del fármaco y consiguiente toxicidad).

- 2.- Forma galénica apropiada: no es una cuestión baladí, y de hecho es uno de los principales motivos de rechazo de los Planes de Investigación Pediátrica (PIP) por parte de la Agencia Reguladora del Medicamento Europea (EMA). Debe disponerse de una forma adecuada para la concreta indicación pediátrica, con unas características organolépticas agradables y aceptables por el pequeño paciente y además garantizar la ausencia de toxicidad de los excipientes. Hay que recordar que la capacidad para deglutir comprimidos no se desarrolla hasta los 5-6 años de edad, y hasta los 12 años un niño es incapaz de ingerir una cápsula. Por otra parte tampoco puede ofrecerse un jarabe a un adolescente de 16 años! Hay que disponer pues de formas farmacéuticas que abarquen un rango de edad desde los 0 a los 18 años. Además es preciso el disponer de datos de ensayos previos realizados en niños en los que se demuestren las preferencias de éstos por determinados sabores (muy condicionados por factores culturales), factor muy importante a la hora de asegurar el cumplimiento terapéutico. No menos importante resulta la seguridad de los excipientes, y en concreto deben evitarse a toda costa parabenos, etanol, sulfitos y benzoatos, entre otros.
- 3.- Estudios de toxicidad, mutagénesis y carcinogénesis: la toxicología de los órganos diana debe comprender tanto estudios *in vitro* como *in vivo* y sobretodo en animales jóvenes.
- 4.- Farmacología del animal joven: no resulta ninguna novedad, pero actualmente es un tema que está recobrando un interés renovado. Su razón estriba en que las reacciones adversas en los niños no pueden predecirse a partir de datos obtenidos

de los adultos (debido a las diferencias existentes entre un organismo maduro e inmaduro). Deben recabarse datos cinéticos, funcionales y sobretodo de metabolismo del animal joven (tanto en especies roedor y no roedor). Los principales órganos y sistemas a considerar son: el crecimiento, el sistema endocrino y reproductor, la afectación neurológica y el sistema enzimático. No hay que olvidar sin embargo que los resultados negativos procedentes de los animales jóvenes no garantizan en modo alguno el que dicho fármaco esté exento de producir efectos tóxicos.

En conclusión, los datos preclínicos resultan tan importantes como los clínicos para prevenir errores en el diseño de un EC, permitiendo asegurar la eficacia y tolerabilidad con mayor certeza que si se prescinde de ellos, y lo que resulta más interesante, ayudan a decidir si compensa o no realizar un EC y su justificación.

Además, y por cuanto un niño no participa nunca en ensayos de Fase I (existen algunas excepciones), el investigador deberá conocer también el **dossier clínico** en base a estudios desarrollados previamente en adultos: en concreto los estudios de farmacocinética y de tolerancia y cual ha sido el balance riesgo-beneficio.

También es fundamental conocer lo más detalladamente posible los siguientes parámetros:

- Desplazamiento Bilirrubina-Albúmina: por las razones anteriormente expuestas, bien sea por riesgo de toxicidad del fármaco (aumento de la fracción libre) o de la bilirrubina en recién nacidos (kernicterus).
- Glucuronoconjugación: hay que recordar que recién nacidos y lactantes presentan un déficit fisiológico de esta vía detoxi-

ficadora (y que en ocasiones no existe otra vía alternativa para un sustrato determinado). Debe evitarse, pues, el desarrollar un fármaco para neonatos o lactantes para el que esté demostrado esta vía de eliminación, por el consiguiente peligro de toxicidad (el conocido como “síndrome del bebé gris” fue debido precisamente a la incapacidad de los bebés de metabolizar el *cloramfenicol*).

- Unión a proteínas plasmáticas: es preciso conocer el grado de afinidad para así poder prever las interacciones y toxicidades
- Posibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica: y con ello la posibilidad de causar lesiones neurológicas a corto y a largo plazo (en este último caso son significativas las exigencias de la EMA a la hora de valorar los PIP en donde para fármacos que deban emplearse de forma crónica por niños, como antialérgicos o antiasmáticos, se demandan estudios de farmacovigilancia a largo plazo).

d.- Particularidades de un Ensayo Clínico Pediátrico

Son precisamente estas particularidades lo que definen un EC pediátrico:

- 1.- Los niños nunca son voluntarios sanos: siempre participan niños enfermos afectos de la patología a tratar por el medicamento en estudio. Sin embargo, de forma excepcional se admite la participación de niños sanos no enfermos en dos situaciones: los EC que sirven para determinar las preferencias de sabor y textura de nuevos medicamentos y los EC de vacunas (en grupos muy seleccionados de niños de alto riesgo).
- 2.- Los niños nunca participan en ensayos de Fase I: como en el caso anterior, únicamente se trata de niños enfermos y

por tanto se empiezan los ensayos en la Fase II. Esta norma, sin embargo, también tiene una excepción y se permite la inclusión de niños enfermos en estudios de Fase I: se trata de patologías en las que entra en juego el pronóstico vital, tales como SIDA, oncología o reanimación.

- 3.- Debe estratificarse por grupos de edad: en efecto, no son comparables los resultados obtenidos en un adolescente de 17 años con los obtenidos en un niño de 4 años y éstos a su vez con los derivados de un lactante de 3 meses. Se impone dividir a la población pediátrica por grupos, perfectamente definidos en las guías ICH internacionales y también en el Reglamento Comunitario Pediátrico en cinco grupos.

La población incluida en el EC debe ser representativa de la población de pacientes que se beneficiarán del nuevo fármaco y lo menos heterogénea posible. Los documentos ICH E11, el Reglamento Pediátrico 1901/2006 así como las recomendaciones de la EMA coinciden en distinguir cinco grupos de edad. Resulta inaceptable pues, comparar los resultados obtenidos para niños de 14 años y extrapolarlos a niños de 2 años. No es posible incluir en un mismo ensayo niños con rangos de edad muy dispersos, siendo aconsejable iniciar los ensayos en los grupos de mayor edad y a medida que se obtienen resultados, estudiar los siguientes grupos en orden decreciente de edad para concluir con los pacientes más jóvenes. Los grupos que deben formarse son:

- 1.- Prematuros (<36 sem): resulta necesario adecuar la dosis a la edad gestacional y no al peso. Además presentan una gran inmadurez de todos los órganos y sistemas (renal, hepático, neurológico, hemorragias intraventriculares, enterocolitis necrotizante, etc.). Los volúmenes de sangre a extraer deben ser minúsculos (hay que recordar que un bebé de 500gr de

peso tan solo posee 40 ml de sangre, y debe evitarse a toda costa la expoliación sanguínea).

- 2.- Recién nacido a término (0-27 días): fase de rápido desarrollo, deben extremarse las precauciones por paso a través de la piel, barrera hematoencefálica, desplazamientos con la bilirrubina, entre otros.
- 3.- Lactantes y Párvulos (28 días-23 meses): desarrollo del sistema neurológico (mielinización) e inmune, gran aumento del tamaño del hígado (y aceleración de ciertas reacciones metabólicas).
- 4.- Niños (2-11 años): fase de desarrollo psicomotor (con gran impacto de fármacos psicoactivos con *antidepresivos* o *metilfenidato*) y de desarrollo somático constante (con alteración del crecimiento y la talla definitiva o posibilidad de disimetrías óseas).
- 5.- Adolescentes (12-17 años): fase de maduración sexual, rápido crecimiento, cambio del patrón de algunas enfermedades y, sobretodo, posibilidad de incumplimiento terapéutico o embarazo desconocidos
- 4.- Los EC deben ser terapéuticos: es decir, deben reportar un beneficio concreto para el niño participante. Se admite por la legislación vigente como excepción la realización de EC no terapéuticos (como los estudios de determinación de dosis) siempre y cuando no se supere el “riesgo mínimo”. ¿Qué se entiende por “riesgo mínimo”? aquel riesgo normal derivado de una actividad asistencial cotidiana, como puede ser realizar un interrogatorio al niño o extraer una muestra de sangre. Sin embargo, el practicar una radiografía ya se considera riesgo medio y no mínimo.

- 5.- Selección de los investigadores: deben elegirse en función de su curriculum vitae, así como experiencia en la investigación con menores de edad, formación académica y disponibilidad.
- 6.- Obtención del Consentimiento Informado (CI): se trata de un punto crucial del que haremos especial mención más adelante. Se trata de una exigencia absoluta que debe estar autenticada por escrito. En efecto, se documenta a través de un documento oficial aprobado por el Comité Ético antes de ser utilizado, entendido además como un proceso dinámico de diálogo continuo de tal forma que debe asegurarse que sea voluntario e informado. Por cuanto los menores de edad tienen incapacidad legal para otorgarlo por sí mismos, éste se obtiene por representación (los dos padres), de manera que debe ir firmado por ambos progenitores, el menor a partir de 12 años y el investigador. En caso de que los Tribunales hayan otorgado la patria potestad a uno solo de los progenitores, esta decisión judicial debe constar también en el documento, por cuanto la legislación española exige la firma de los dos progenitores (a diferencia de otros países). Esta especial protección del menor tiene su fundamento en la singular vulnerabilidad de esta población. Los niños son seres extremadamente influenciables, y no pueden por sí mismos valorar los riesgos. En todo caso, independientemente de la edad, siempre deben respetarse sus opiniones.
- 7.- Mínimo empleo de placebo: lo primero que cabe preguntarse es si existe el efecto placebo en Pediatría. La respuesta es afirmativa y por tanto resulta ético y lícito su empleo en investigación clínica. Esta afirmación no obstante debe matizarse en los siguientes puntos: debe demostrarse que para la patología objeto de estudio del fármaco a ensayar existe

el efecto placebo (como por ejemplo el dolor o la fiebre), no debe existir alternativa terapéutica eficaz (así, a título de ejemplo los primeros EC con surfactante pulmonar se contrastaron con placebo), se duda de la eficacia del tratamiento de referencia y además es justificable para aliviar síntomas.

- 8.- Métodos no invasivos: parafraseando al Profesor Cruz Hernández, los niños “odian profundamente” los inyectables y sus padres no quieren que sufran más de lo estrictamente necesario. ¿Cómo obtener pues datos del paciente para definir parámetros farmacocinéticos? La solución pasa por una doble alternativa: por una parte emplear el mínimo número de muestras sanguíneas y además en función de la edad del niño se acudirá a las micromuestras (lo que implica que el laboratorio debe tener la tecnología necesaria para detectar fármaco en tales volúmenes) así como el empleo de técnicas de farmacocinética poblacional y de modelación (“*modeling*”); y por otra parte recurrir a otros fluidos biológicos, con saliva y orina para el análisis de datos farmacocinéticos.

Así pues, con objeto de minimizar el dolor, resulta obligado en Pediatría proceder a la extracción de cualquier muestra sanguínea el anestesiar previamente la zona del pinchazo (con una crema anestésica tipo EMLA®). No resulta tarea fácil proceder a la extracción sanguínea en un niño pequeño, por lo que siempre deberá efectuarlo personal cualificado y además los volúmenes deben ser mínimos (micromuestras que a su vez implican microensayos de determinación y en consecuencia disponer de laboratorios que tengan la tecnología adecuada para tales ensayos). A diferencia de lo recomendado para EC en adultos, en este caso el tiempo de muestreo debe ir coordinado con la clínica (así se evita repetir muestras en el mismo día). Una buena opción justificada éticamente es el empleo de muestras

alternativas a la sangre para la realización de estudios de dosis, tales como pueden ser la saliva o la orina.

9.- Características de los protocolos: la palabra que los define es la sencillez. Ello implica el respetar los horarios escolares, coordinar las agendas de los miembros de la familia del niño, el reducir al máximo el número de muestras biológicas y siempre respetar las opiniones y decisiones del paciente. Se impone el empleo de métodos no invasivos como se comenta más adelante, así como que el criterio de valoración de la respuesta farmacológica sea pediátrico. Pero ¿cómo se valora el efecto analgésico de un fármaco en un adolescente, niño o en un recién nacido? Evidentemente existen medidas de eficacia normalizadas que obligarían a conocer previamente las mismas para decidir cual resulta la más apropiada en cada caso.

10.- Lugar de realización: dado que los niños enfermos son atendidos en unidades pediátricas (en Hospital o en Atención Primaria), es lógico que sea en éstas también donde debe realizarse el EC (no tiene sentido trasladar al niño a una unidad de farmacología). Además hay que recordar que los pediatras deben estar presentes. Por otra parte debe procurarse un ambiente agradable para el niño, como salas de espera con juguetes (y si es posible incluso con un animador infantil), y no olvidar que como viene acompañado por sus padres, éstos también deben sentirse atendidos confortablemente.

11.- Remuneración: ¿puede remunerarse la participación de los menores en una investigación clínica? En este caso la respuesta es un ¡no rotundo! Si bien en adultos está prevista una compensación por las molestias causadas, en el caso de los menores no puede haber ninguna compensación y

de ninguna forma cabe que se induzca su participación por motivos económicos. Para el Derecho Comunitario resulta inaceptable cualquier incentivo por participar, y únicamente se pueden compensar reembolsos y compensaciones (artículo 4 de la Directiva 2001/10/EC), pero no se admiten ni agradecimientos ni incentivos. Que duda cabe que la mejor remuneración es la curación del niño y en su caso la información científica extraída para mejorar el tratamiento de todos los niños.

7.- Soporte legal a la investigación con menores

Justificada ética y científicamente la necesidad de realizar EC en Pediatría, la cuestión que se plantea es: ¿cómo se protege a esta población tan vulnerable? No basta únicamente el buen hacer del investigador, ni siquiera su buena fe: es la Ley, con mayúsculas y con todo su peso, la que va a dirigir toda investigación pediátrica. Ahora bien, por “ley” debe entenderse en sentido amplio como toda norma jurídica que emana del ordenamiento jurídico, abarcando desde la Constitución española, hasta los Tratados Internacionales, las Leyes (entre ellas leyes ordinarias, orgánicas, leyes marco, leyes de base) y también los Reglamentos (que desarrollan a su vez leyes, bajo la denominación de Reglamentos o Reales Decretos).

Los imperativos éticos comentados al inicio de esta exposición tienen su reflejo legal en diversas disposiciones nacionales e internacionales. ¿Por qué es necesario el Derecho en la Farmacología Pediátrica? Por el mismo motivo que lo es para todos los aspectos de las relaciones humanas. Siguiendo a San Agustín que dice “quita el Derecho y entonces, ¿qué distingue al Estado de una gran banda de bandidos?”. Se hace necesario, antes de comercializar un medicamento nuevo el realizar una

serie de estudios preclínicos y clínicos que avalen su eficacia y seguridad en seres humanos. En efecto, los medicamentos son bienes de consumo y como tales pueden comercializarse, pero debido a su peculiar condición, son las Autoridades Sanitarias quienes decidirán si conviene o no su aprobación para su empleo en los pacientes y bajo qué condiciones (especificadas en las Fichas Técnicas y Prospectos). Para ello se impone, inexorablemente, el realizar investigaciones rigurosas con los medicamentos previas a la aprobación de su comercialización. Esto que parece obvio y hoy está plenamente asumido para los adultos, entraña serias dificultades para la edad pediátrica, pues como afirma el Profesor Marina “el Derecho no sabe qué hacer con los niños”.

Los marcos éticos y jurídicos han experimentado una gran evolución desde el Código de Nuremberg de 1947 en donde se excluía a los niños de toda investigación médica. No hay que olvidar que lamentablemente los niños también fueron objeto de estudio en los campos de concentración, aparte de que la eutanasia infantil era también una práctica habitual (en concreto se conoce que se les inducía un estado de coma con barbitúricos). Este documento elaborado a partir de las actas del Tribunal Internacional de Nuremberg que enjuició los crímenes del nazismo, abrió un camino de no retorno en la evaluación ética con seres humanos. Entre los principios detallados resaltan la necesidad de obtener siempre el consentimiento informado de los sujetos que se someten a investigación (y la libertad de interrumpir la misma en cualquier momento), el que en todo experimento deben evitarse riesgos y sufrimientos de cualquier tipo, así como que dichos experimentos deben realizarse por personas experimentadas.

Estos principios explícitos del Código de Nuremberg fueron ampliados por la clase médica mundial en un intento de demostrar

su capacidad de autorregulación ética en la Declaración de Helsinki de 1964 (la versión más reciente es del año 2008). En la misma se evidencia que los intereses de la ciencia y de la sociedad nunca deben prevalecer sobre los intereses del sujeto.

Los principios éticos anteriormente descritos fueron expuestos por primera vez en 1974 en lo que se conoce como Informe Belmont en una comisión parlamentaria del congreso de los EEUU. Conforme pasan los años, se plantean nuevos retos éticos, y así en las conferencias de armonización tripartitas entre Japón, EEUU y Europa se redactó el documento “Buenas Prácticas Clínicas” de 1989 en donde se establecieron unos marcos administrativos normalizados para la aprobación de la comercialización de nuevas especialidades farmacéuticas que han devenido más exigentes en términos de metodología e inocuidad. Por último señalar el importante papel de la “Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos” de 2002.

Todas estas declaraciones de principios se han positivado en normas jurídicas vinculantes. Así, entre otras, destacan el Convenio de Oviedo de 1997 y la Directiva Comunitaria 20/2001 de Buena Práctica Clínica que ha sido derogada recientemente por el Reglamento Comunitario de 16 de abril de 2014. Tanto la ya derogada Directiva como el citado Reglamento recogen por primera vez el principio de que las poblaciones vulnerables necesitan una justificación adicional para participar en los protocolos de investigación, y además disponen que deben realizarse EC en niños para mejorar el tratamiento disponible para ellos. En todo caso se reafirman los textos normativos de que el bienestar del sujeto prevalece sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. España aprobó recientemente un nuevo Reglamento sobre EC a finales del año 2015 (Real Decreto 1090/2015), acorde con la nueva legislación comunitaria, que se pronuncia en los mismos términos.

Estas normas se complementan con la conocida como Ley del Medicamento (Ley 29/2006) y la Ley de Investigación Biomédica (Ley 14/2007).

Como recuerda el Profesor Siso, nuestro ordenamiento jurídico es fuertemente garantizador de las poblaciones vulnerables (y entre ellas los menores de edad): la protección no se basa tanto en la edad por sí misma sino en la inmadurez del sujeto, y por ello si se evidencia una madurez personal a partir de cierta edad y antes de la mayoría legal, se le tiene al menor por mayor de edad a los efectos correspondientes (entre 12-16 años). Debemos aquí mencionar pues la Ley Orgánica de 5 de mayo de 1982 y la Ley Orgánica de 15 de enero de 1996 de Protección Jurídica del menor.

El Convenio de Oviedo 2000 establece de forma más detallada los requisitos para la investigación con menores, en donde destaca entre otros el que determinadas exploraciones invasivas sean sustituidas por otras menos lesivas (radiografías por ecografías, técnicas de medición del oxígeno capilar en neonatos). El texto de la futura Constitución Europea en su parte II contiene una Carta de Derechos Fundamentales, en donde destaca que en el caso de los menores siempre debe primar su interés y además su opinión deberá ser tenida en cuenta.

a.- Legislación española

Como se sabe, la investigación clínica viene presidida por el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre por el que se regulan los Ensayos Clínicos con medicamentos y por la Ley 29/2006 de 26 de julio sobre Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios (que incorpora la Directiva 2004/27/CE sobre el Código Comunitario de Medicamentos de Uso Humano). Como se ha comentado, hay que añadir

recientemente el Reglamento Comunitario de 16 de abril de 2014 que, aunque por su forma jurídica no precisa ningún acto de transposición a nuestro ordenamiento jurídico, ha sido desarrollado anticipadamente por el legislador español a través del citado Real Decreto del año 2015.

Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre por el que se regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos, los Comités Éticos de Investigación con Medicamentos y el Registro Español de Ensayos Clínicos

Legislativamente, en algunas materias nuestro país es muy madrugador anticipándose a desarrollar normas jurídicas europeas antes que los demás Estados miembros de la Unión Europea. En este sentido, si bien los Ensayos Clínicos con medicamentos tienen una regulación específica por un Reglamento Comunitario (el Reglamento UE N° 536/2014) y, por lo tanto, no haría falta ningún acto de trasposición a nuestro ordenamiento jurídico (obligado en el caso de una Directiva, pero no en el de un Reglamento), el legislador español ha optado por regular con mayor detalle esta materia aprobando, hace casi un año, y en el día de Nochebuena, un reglamento: el *Real Decreto 1090/2015 de 24 de diciembre por el que se regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos*. ¿A qué se debe esta urgencia legislativa? En un contexto de crisis global, nuestros gobernantes han considerado prioritario aumentar la competitividad en investigación clínica, favoreciendo que empresas europeas desarrollen su actividad investigadora clínica en nuestro país. Para ello, y en aras a implementar lo más precozmente posible las disposiciones previstas en el citado reglamento comunitario, contiene como objetivo el eliminar los obstáculos a la investigación clínica, fomentar la competitividad y promover la transparencia. Con todo, lo más llamativo de esta norma es la simplificación burocrática con una única autorización y un único expediente.

Por otra parte, se potencia la investigación de promotores independientes en áreas de interés para el Sistema Nacional de Salud (muy importante en áreas pediátricas, pues no siempre la industria farmacéutica está interesada en desarrollar medicamentos pediátricos, pero sí existe una demanda de la misma y un interés creciente en grupos de investigadores independientes).

¿Por qué insistimos en la importancia de esta norma española?

Por dos motivos:

-Por una parte, ya en su Preámbulo, hace una especial mención a la necesidad de fomentar la investigación de medicamentos huérfanos así como los destinados al tratamiento de la población infantil. Es una muy buena noticia para los niños que, tanto el legislador comunitario como el nacional sean conscientes de sus peculiaridades terapéuticas. Como se sabe, el Preámbulo de una disposición normativa impregna el espíritu de la ley o norma al que hace referencia: esta preocupación científica por los medicamentos pediátricos presidirá pues buena parte de las investigaciones que se lleven a cabo en nuestro país. Se trata por tanto de un incentivo indirecto a la investigación pediátrica, y además de carácter legal. En efecto, el simplificar la carga burocrática, aumentar la transparencia y fomentar la competitividad industrial redundará sin duda en bien de los niños: por fin tendremos las ansiadas Fichas Técnicas “pediátricas”, o al menos, se habrán justificado en las mismas los estudios pediátricos.

-En segundo lugar, esta norma regula un novedoso tipo de ensayo clínico: los Ensayos Clínicos de Bajo Nivel de Intervención. Este tipo de investigación tiene su encaje normativo en el Considerando nº 11 del Reglamento Europeo. Se trata de ensayos que cumplan con las siguientes condiciones:

- a.- se trate de medicamentos ya autorizados (excluidos los placebos)
- b.- según el protocolo de ensayo se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización o bien está basado en pruebas y respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de los mismos en alguno de los Estados miembros implicados (como se ve, se ajusta al concepto de medicamento “off-label”) y
- c.- con la condición de que los procedimientos diagnósticos o de seguimiento no entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos o que éste es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual.

Esta novedad de ensayo clínico resulta de extrema importancia en Pediatría por cuanto va a permitir la realización de investigaciones con medicamentos autorizados pero empleados en condiciones distintas de las previstas en su Ficha Técnica. Además, a la hora de definir qué se entiende por riesgo, esta norma se remite específicamente al Anexo 4 de la Directriz comunitaria *“Ethical Considerations in Pediatrics”*.

Ley 29/2006 de 26 de julio de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios

Esta norma también regula la obtención del CI, siempre por escrito, en el caso de participación de menores en un ensayo. Lo otorgará el representante legal previa instrucción y exposición del alcance y riesgos del ensayo. Por otra parte el menor representado deberá otorgar su conformidad si sus condiciones de madurez le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo.

Debe advertirse que esta disposición legal que afecta a los menores, no debe confundirse con lo dispuesto en la Ley 41/2002 de 14 de noviembre sobre Autonomía del Paciente, en virtud de la cual la “mayoría de edad médica” (pero no civil) se establece a los 16 años. En efecto, a diferencia de un ensayo clínico, en la práctica clínica habitual puede otorgar el consentimiento de forma verbal (no precisa que sea por escrito) por sí mismo como regla general, si bien la propia disposición legal establece que deberá otorgarse por escrito en el caso de la participación en un ensayo clínico. En este último caso siempre lo deberá otorgar su representante legal (y además recogerá la voluntad del menor a participar). No existe contradicción legal alguna, puesto que si bien en nuestro ordenamiento jurídico opera el principio de jerarquía normativa (una ley prevalece sobre un reglamento), también opera el denominado principio de especialidad normativa (la norma especial prevalece sobre la general, en este caso el Real Decreto sobre Ensayos Clínicos).

b.- Panorama legislativo en Estados Unidos

El modelo americano ha seguido una combinación de obligaciones e incentivos (conocido en el argot como sistema del “palo y la zanahoria”): por una parte establece una serie de ventajas para aquellas compañías que voluntariamente realicen investigación pediátrica (regulado en la “*Pediatric Exclusivity Act*” 1997), en concreto ampliación de los derechos de exclusividad comercial alargando de facto la vigencia de las patentes (y freno importante del mercado de fármacos genéricos); por otra parte la FDA se reserva el derecho a exigir estudios pediátricos a las compañías antes de autorizar un nuevo medicamento (*FDA Pediatric Rule 1998, Best Pharmaceutical for Children Act*). No vamos a insistir más en la regulación americana por cuanto excede de la pretensión del presente tema, tan solo se hace mención por tratarse este del modelo

(aunque con casi veinte años de retraso) que ha adoptado la legislación comunitaria europea.

c.- Regulación en la Unión Europea: Reglamento Pediátrico 1901/2006

¿Cuál ha sido el espíritu del legislador comunitario al aprobar esta norma? En la dicción literal de su texto el “mejorar la salud de los niños de Europa”. Entonces, ¿por qué resulta tan importante el etiquetado pediátrico? Aunque no es ilegal prescribir medicamentos al margen de la Ficha Técnica o Prospecto (si ello viene avalado por sociedades científicas, protocolos o la propia experiencia profesional, y en el caso de España, si se respetan los supuestos contemplados en el artículo 13 del Real Decreto 105/2009), existen unas razones de índole práctico, entre ellas: un prospecto pediátrico garantiza que en ese medicamento se han realizado estudios clínicos serios que avalan la seguridad y eficacia, así como la dosis adecuada pediátrica; por otra parte se confirma la existencia de una formulación galénica adecuada a la edad del niño y lo que resulta más importante, es un aval ético y científico que garantiza la igualdad de oportunidades terapéuticas entre niños y adultos.

Actualmente estamos asistiendo a un aumento exponencial de EC en menores de edad. El “culpable” de este incremento es esta norma europea que tiene fuerza de ley en todos los estados miembros de la UE (por cuanto por su propia naturaleza no precisa de ninguna trasposición). El espíritu de esta norma jurídica es claro: ante la situación de orfandad terapéutica que sufren los menores, resulta imprescindible mejorar la salud de los niños de Europa disponiendo de medicamentos seguros y eficaces de acuerdo con sus necesidades. No se trata de “fabricar” nuevas indicaciones pediátricas como una mera adaptación de los medicamentos comercializados para adultos (como sería el

caso de crear fármacos para reducir el colesterol de los niños), sino de disponer de medicamentos esenciales que actualmente faltan en todos los hospitales de nuestro entorno: todavía no tenemos jarabes de *Digoxina* (y nacen niños con cardiopatías congénitas) o gotas de potentes analgésicos (y los niños con cáncer sufren mucho dolor) por citar algún ejemplo. Muchos medicamentos con potencial uso pediátrico no se emplean porque en su prospecto o ficha técnica aparece el mensaje “este medicamento no ha sido estudiado en niños menores de 12 años” o “faltan estudios de eficacia y seguridad en niños”. ¿Qué hacen los médicos ante esta situación? Evidentemente no se quedan de brazos cruzados mirando impotentes como sus pequeños pacientes tienen dolor, infecciones o complicaciones por seguir estrictamente lo aprobado en la Ficha Técnica. El sentido ético que envuelve todo acto médico inclina a adoptar decisiones terapéuticas lógicas y coherentes con el conocimiento científico actual, a pesar de que ello conlleve riesgos desconocidos en base a un equilibrio ponderado entre beneficios esperados y riesgos asumidos del acto médico. Es por ello precisamente que el ámbito de aplicación del Reglamento Comunitario versa no solamente sobre medicamentos nuevos para los que se solicita una autorización de comercialización, sino también para nuevas indicaciones de medicamentos ya aprobados y también para los medicamentos cuya patente ya ha expirado (“*off-patent*”) pero para los que se puede desarrollar una formulación galénica apropiada en Pediatría. ¿Qué obligación se impone a las compañías farmacéuticas? El presentar un documento conocido como “Plan de Investigación Pediátrica” (P.I.P.) en las fases precoces de desarrollo clínico del medicamento, si bien existen una serie de dispensas (como sería el caso de medicamentos destinados exclusivamente a ciertas patologías de adultos) y también aplazamientos (con el objeto de disponer de datos de seguridad y eficacia previos en adultos y adolescentes). El incentivo no es nada desdeñable: se extiende la patente (o en

su caso el Certificado Complementario de Protección) en seis meses, lo que frena el acceso al mercado de las copias genéricas de medicamentos, constituyendo de esta forma un importantísimo beneficio económico para la compañía farmacéutica que ha realizado estudios pediátricos.

No obstante y como hemos señalado, no resulta tarea sencilla realizar EC en niños, y ello viene motivado principalmente por los múltiples errores de diseño metodológico (como por ejemplo sugerir que se tomen muestras de sangre en recién nacidos de ¡5 mL! que implica una expoliación sanguínea) derivado del profundo desconocimiento de los requisitos éticos, legales y metodológicos que en parte han sido expuestos.

c.1.- *Antecedentes*

En la génesis de este Reglamento, Europa ha dirigido la mirada al otro lado del Atlántico para incentivar la investigación de medicamentos pediátricos. Ya en 1997 la EMEA publicó un guía que permitiera diseñar un protocolo razonado sobre ensayos pediátricos: *“Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children”*. En ella se insiste en la necesidad de estratificar por grupos de edad y define los tipos de ensayos posibles en función de la clase de fármacos. Tres años más tarde, y como resultado del activo papel en este campo que ha venido desarrollando la Comisión Europea, se publica el documento titulado *“Better Medicines for Children”*, en el que se recogen seis grandes objetivos. El año siguiente fue especialmente fructífero en este campo por cuando se constituye en el seno de la EMEA el *“Paediatric Expert Group”*, la conferencia internacional tripartita publica la *“Guideline ICH E11”* sobre investigación pediátrica (que entró en vigor en julio de 2002, pero recuérdese que no tiene efecto vinculante al no tratarse de una norma jurídica) y por fin la Directiva 20/2001 sobre Buena Práctica Clínica (recientemente derogada hasta que entre en vigor el nuevo Reglamento) en la que por primera vez se menciona la

inclusión de niños en los ensayos clínicos. En el año 2002 el 5º Programa Marco de la UE financia el primer registro sobre ensayos pediátricos, del que además España ha tenido un papel activo en el mismo (puede consultarse en la dirección URL: www.dec-net.org). Tras diversos avatares, el 27 de diciembre del año 2006 se publica el Reglamento (CE) N° 191/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico (DOUE L378/1) que pasaremos a analizar. Hay que insistir en que jurídicamente un Reglamento comunitario (a diferencia de un Reglamento español o de otro estado miembro) equivale a una “Ley europea” y por tanto obliga en todos sus elementos desde el momento de su entrada en vigor (en este caso el 26 de enero de 2007) conforme a lo dispuesto desde su publicación oficial (en el DOCE). No precisa pues de acto de trasposición alguno a nuestro ordenamiento jurídico, ya que forma parte del mismo desde su publicación en el DOUE y no precisa que se publique en el B.O.E., pues automáticamente se ha insertado en los ordenamientos jurídicos de los 27 Estados miembros (a diferencia de las Directivas Comunitarias que sí precisan de un acto de trasposición bien sea a través de una Ley o de un Reglamento estatal).

c.2.- Objetivos

La vigente norma comunitaria presenta un doble objetivo. Por un lado el mejorar la salud de los niños en Europa, garantizando que los medicamentos (tanto nuevos como ya comercializados) están plenamente adaptados a sus necesidades específicas; y por otra parte el promover la investigación pediátrica con un doble condicionante: proteger a los niños de pruebas clínicas innecesarias y no demorar la llegada al mercado de fármacos destinados a adultos. Para ello, y a semejanza del modelo americano, establece un sistema de obligaciones (la presentación de un Plan de Investigación Pediátrica o PIP) y una serie de incentivos (ampliación de los derechos de exclusividad comercial).

c.3.- *Ámbito de aplicación*

Dicho reglamento se aplica a tres grupos de medicamentos, a saber: a.- Medicamentos en curso de desarrollo y todavía no autorizados, b.- Medicamentos autorizados y cubiertos por patente y c.- Medicamentos autorizados que ya han dejado de estar protegidos por derechos de propiedad intelectual (en este caso podrán ser objeto de una novedosa autorización de comercialización denominada ACUP: Autorización de Comercialización de Uso Pediátrico, acrónimo *PUMA* en inglés). En los tres casos será preciso presentar ante el Comité Pediátrico de la EMEA el denominado “Plan de Investigación Pediátrica” (PIP), si bien tiene carácter voluntario en el tercer caso pero obligatorio en los dos primeros casos.

c.4.- *Obligación legal: Plan de Investigación Pediátrica (PIP)*

Se trata de un **documento** que sirve de base para el desarrollo pediátrico de un fármaco por cuanto asegura la disponibilidad de datos pediátricos. Se redacta conforme a las directrices expuestas en la *Guideline ICH E11* y debe remitirse en fases tempranas (a diferencia del sistema anterior, que era posterior una vez concluidos todos los estudios en adultos) del desarrollo del fármaco, esto es, antes de la Fase II del desarrollo adulto. Por tanto, actualmente resulta obligatorio integrar la investigación pediátrica en el desarrollo clínico del medicamento pero con la condición de que ello no debe retrasar la presentación al Registro del resto de indicaciones terapéuticas solicitadas. De ahí se deduce claramente que estamos ante un proceso muy dinámico, con sucesivas modificaciones del PIP en función de las circunstancias y un obligado diálogo entre el promotor y el Comité Pediátrico de forma continua. Dicho PIP genera datos suficientes para que el fármaco en estudio pueda utilizarse en niños, y en consecuencia debe **incluir**: estudios necesarios para demostrar la calidad, seguridad y eficacia en el niño, subpoblaciones pediátricas a distintos rangos de edad estudiadas

de forma individualizada, medidas para garantizar una formulación galénica apropiada, cronograma (especificando tiempos así como los aplazamientos solicitados) y otros datos. En el caso de fármacos que ya han sido aprobados, se admite la posibilidad de incluir datos procedentes de la literatura o del dossier existente. Dicho PIP será **evaluado** por el Comité Pediátrico (CP) quien los autorizará siempre y cuando la realización del Ensayo Clínico implique un beneficio potencial para el niño (evitando la duplicidad de ensayos) y no retrase la autorización de comercialización en otras poblaciones. Como se ha comentado, la presentación del PIP ante el CP resulta **obligatorio** para los fármacos que todavía no han sido autorizados así como para aquellos que estando autorizados se solicita una nueva indicación, forma galénica o vía de administración pediátrica. Resulta opcional para los fármacos *off-patent* (obligatorio no obstante a efectos de solicitar una ACUP).

Como se ha comentado, el Comité Pediátrico está integrado por un conjunto de expertos (*Pediatric Board*) constituido en el seno de la EMEA y que formalmente se constituyó el 26 de julio de 2007. Su **composición** es multidisciplinar, incluyendo miembros a propuesta de la EMEA (en concreto del CHMH), de profesionales sanitarios, representantes de pacientes, así como expertos propuestos por cada uno de los 27 Estados miembros de la UE. Se nombran por un periodo de tres años, renovable, siendo sus nombres y calificaciones de conocimiento público con objeto de garantizar su imparcialidad y honestidad a la hora de valorar los PIP (entre otras condiciones no pueden tener intereses financieros en ninguna industria farmacéutica y deben actuar en base al interés público y de forma independiente). Entre sus **funciones** destacan las siguientes: evaluación de los PIP presentados por las compañías farmacéuticas, valoración del balance riesgo-beneficio de los ensayos propuestos, evitar las investigaciones innecesarias (para lo que

se valoran las solicitudes de dispensas y aplazamientos), realización de un inventario europeo de necesidades terapéuticas pediátricas y elaboración de guías, entre otras.

c.5.- *Requisitos de Autorización de Comercialización de Medicamentos Pediátricos*

Se define un sistema general y dos casos concretos sobre dispensas (*waivers*) y aplazamientos (*deferrals*).

- Sistema general:

La población pediátrica se incluye en la fase de desarrollo clínico como parte integrante del desarrollo en adultos. El objetivo es que los datos de investigación pediátrica estén disponibles en el momento de presentar la solicitud de autorización de Registro. Se aplica para los siguientes grupos de fármacos: innovadores, biosimilares, de uso bien establecidos y genéricos.

- Dispensas (*Waivers*)

Evidentemente no todos los medicamentos desarrollados para adultos resultan adecuados para menores, bien por presentar indicaciones específicas para adultos, bien por no representar un beneficio importante en menores. A tal efecto, el CP concederá una serie de dispensas para aquellos medicamentos que no tengan un potencial uso pediátrico ya sea para toda la población pediátrica o para una subpoblación de la misma concreta. Su objetivo consiste en evitar estudios pediátricos innecesarios. Para ello la EMEA elabora una lista de dispensas de fármacos actualizada periódicamente con objeto de facilitar el conocimiento de la misma a la industria farmacéutica y evitar así la preparación de PIP innecesarios. La inclusión o exclusión de tal lista implica una modificación evidente de los requisitos de Autorización y Registro, así como la concesión de un plazo de 36 meses para que la

compañía pueda elaborar un PIP y desarrollar los estudios pediátricos necesarios.

-Aplazamientos (*Deferrals*)

En ocasiones, bien sea por dificultades técnicas (como por ejemplo el desarrollo de una formulación específica) o bien para subpoblaciones pediátricas concretas (como el caso de los recién nacidos), la compañía farmacéutica puede verse en la necesidad de retrasar el desarrollo del fármaco en la población pediátrica respecto de los adultos, solicitando un aplazamiento al mismo tiempo que presenta su PIP. En este caso el CP evalúa y en su caso autoriza un aplazamiento (como parte integral del PIP propuesto) si se dan las siguientes situaciones: cuando resulta apropiado realizar previamente estudios en adultos antes que en niños por cuestiones de seguridad y cuando es previsible que los estudios en niños pueden ser más largos que los realizados en adultos.

c.6.- Procedimientos de Autorización de Comercialización

La normativa distingue una serie de recompensas distintas en función de la categoría de fármacos que se trate: fármacos todavía no autorizados, ya patentados, medicamentos huérfanos y viejos medicamentos.

-Fármacos todavía no autorizados

-Obligación: debe remitirse los resultados del PIP al CP al tiempo de solicitud de la Autorización de Comercialización o en su caso solicitar una dispensa o aplazamiento.

-Incentivo: se conceden 6 meses de extensión de la protección de patente (de los 15 años vigentes) si cumple los requisitos y aparece la información pediátrica en el resumen de las características del producto. Además implica una autorización automática en todos los Estados miembros de la UE.

-Fecha prevista: operativo a partir de 26 julio 2008.

-Fármacos ya patentados

-Obligación: deben remitirse los resultados del PIP al CP al tiempo de solicitud de una nueva autorización de indicación, vía de administración o formulación pediátrica. Algunos ejemplos significativos para los que se ha obtenido una indicación pediátrica dignos de mención son: *Orlistat* (para el tratamiento de la obesidad en adolescentes), *Atorvastatina* (para la hipercolesterolemia familiar), *Tamoxifeno* (en el síndrome de McCune-Albright) o *Alendronato* (en la osteogénesis imperfecta). Se comprende pues, que solo un conjunto de expertos como los integrantes en el CP pueden decidir acerca de si un fármaco aparentemente sólo indicado en adultos puede además tener una indicación pediátrica, y por ello no debe sorprender que se denieguen justificadamente algunas dispensas a las compañías farmacéuticas.

-Incentivo: se conceden 6 meses de extensión de la protección de patente (de los 15 años vigentes) si cumple los requisitos y aparece la información pediátrica en el resumen de las características del producto. Además implica una autorización automática en todos los Estados miembros de la UE. Como en el caso anterior hay que precisar que este incentivo se concede por el mero hecho de efectuar la investigación pediátrica, pero no por demostrar su uso pediátrico (es decir, puede concluirse tras los estudios que el fármaco en cuestión no resulta apto para su uso pediátrico, esto constará en prospecto y ficha técnica, pero gozará de dicho incentivo por el esfuerzo personal y económico de demostrar tal hecho).

-Fecha prevista: operativo a partir de 26 enero 2009.

-Medicamentos huérfanos

A esta categoría que ya goza de 10 años de exclusividad comercial, presenta como incentivo el adicionar dos años más de exclusividad comercial si cumple el PIP como en los casos

anteriores. También se concede por el procedimiento centralizado.

-Viejos medicamentos (*off-patent*)

En este caso se crea un nuevo procedimiento de autorización de comercialización conocido como ACUP (en inglés *PUMA: Paediatric Use Marketing Authorisation*)

-PUMA: es una solicitud opcional conforme también a un PIP, cubre una indicación y formulación pediátrica, no necesita autorización en todos los Estados miembros de la UE y además puede conservarse el nombre comercial que tiene para la indicación en adultos. De esta forma se aprovecha el reconocimiento y la exclusividad de los datos, siendo por tanto un interesantísimo incentivo para las pequeñas y medianas industrias que pueden “resucitar” viejos fármacos que ya no están cubiertos por patente.

-Incentivo: se conceden 10 años de protección/exclusividad comercial para la forma pediátrica autorizada. Sorprendentemente, hasta la fecha se han solicitado muy pocas PUMA, hecho que ha constituido motivo de reflexión por la autora de estas líneas, proponiendo recientemente su potenciación asociándolo al incentivo americano de los Vales de Registro Prioritario.

c.7.- Medidas adoptadas

Con objeto de dar cumplimiento a las obligaciones e incentivos formulados legalmente, la Unión Europea (a través de la Comisión Europea) y su Agencia Reguladora (EMA) han adoptado entre otras las siguientes medidas:

- Asesoría científica gratuita por parte de la EMA: para la industria farmacéutica tanto en cuestiones relativas al PIP como otros temas (como farmacovigilancia pediátrica)

- Transparencia e información de los estudios pediátricos realizados o en curso: promoción del conocimiento de los estudios que se realizan así como las redes de centros e investigadores. A tal efecto destacan las bases de datos EUDRACT (cuyos resultados de ensayos pediátricos son públicos, así como la información de la existencia de estudios pediátricos) y EUDRAPARM (un registro de productos autorizados que incluye aspectos pediátricos).
- Fomento de la investigación en la UE: realización por parte de la EMEA de un inventario de fármacos y necesidades pediátricas, coordinación de redes de investigación pediátricas, etc.
- Programa MICE (*Medicines Investigation for the Children of Europe*): programa europeo financiado por el 7º Programa Marco de la UE que tiene por objeto favorecer la investigación y desarrollo de fármacos cuya patente ha expirado (*off-patent*) en la población pediátrica.
- Elaboración de listas públicas de compañías beneficiadas así como de las ;no cumplidoras!. En este punto hay que destacar la posibilidad de la imposición de sanciones económicas en caso de infringir la regulación.
- Informes de la Comisión Europea: antes del 26 enero 2013 debería presentar al Parlamento Europeo un informe sobre el progreso de los fármacos aprobados para niños (ya publicado con buenas perspectivas), y antes del 26 enero de 2017 otro informe acerca del impacto económico y sobre la salud pública de esta regulación.

d.- Nueva Regulación Europea sobre Ensayos Clínicos: el Reglamento nº 536/2014

La experiencia del Reglamento “Pediátrico” ha animado al legislador comunitario a emplear esta fórmula normativa, esto es, un Reglamento (y no una Directiva) para armonizar la investigación clínica con medicamentos en Europa. El Reglamento (UE) Nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 regula los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano y además deroga la Directiva 2001/20/CE. Esta decisión ha sido aplaudida por todos los sectores (académico, comercial) por cuanto se demostró con el tiempo que la citada Directiva entorpecía notablemente el desarrollo de los Ensayos Clínicos en Europa. Era además necesario, en un contexto globalizado y con muchos ensayos multicéntricos (sobretudo pediátricos por la dificultad de reclutamiento de pacientes), armonizar legislativamente las disposiciones en esta materia.

Ya en su Preámbulo destaca que es necesario fomentar la investigación clínica para el desarrollo de medicamentos huérfanos (destinados al tratamiento de enfermedades “raras”, la mayoría de ellas pediátricas).

Por otra parte, regula con mayor precisión que la Directiva que deroga, los Ensayos Clínicos con menores de edad, dedicando el artículo 10 a los mismos, haciendo unas consideraciones específicas a este colectivo vulnerable, mientras que el redactado del artículo 32 los dedica exclusivamente a los EC con menores. Como se puede apreciar, Europa es consciente de esta realidad, y el legislador ha tenido que amoldarse a las necesidades existentes para cubrir un aparente vacío legal este punto.



❧ 4.- PERSPECTIVAS DE FUTURO

Analizado el pasado y el presente de la Farmacología Pediátrica, ¿qué le depara el futuro a esta disciplina? Sin duda, ante el novedoso arsenal terapéutico creciente y diverso del Siglo XXI, resulta un imperativo ético el no perpetuar por más tiempo la situación sobrevenida de orfandad terapéutica del niño. Con los avances científicos en el campo de la terapéutica (léase novedosos medicamentos biotecnológicos, nuevos quimioterápicos, antibióticos, vacunas, extractos de productos naturales, entre otros), resulta obvio que los niños tienen los mismos derechos que los adultos a recibir los mejores medicamentos y, además, éstos deben estar adaptados a sus necesidades terapéuticas (en cuanto a forma farmacéutica, dosificación, características organolépticas, estudios de seguridad en animales jóvenes, etc.).

Como se ha comentado, desarrollar un medicamento pediátrico es difícil y muy costoso. Pero no siempre es necesario esperar a que la industria farmacéutica desarrolle una especialidad farmacéutica pediátrica, también la formulación magistral sigue teniendo plena vigencia en nuestros tiempos. No obstante, qué duda cabe que sin incentivos financieros, ninguna compañía farmacéutica se arriesga a desarrollar un medicamento adaptado a los niños para todos los rangos de edad. Pero es que no sólo son necesarios incentivos económicos, también se hace menester el disponer de un sistema internacional que permita proteger por más tiempo las patentes de medicamentos cuyo coste de I+D ha sido extremadamente alto. En este sentido haremos una especial mención a la posibilidad de adoptar los Vales de Registro Prioritario de EEUU a Europa. Por último, no hay que olvidar otras iniciativas más modestas pero que van a contribuir

de forma muy notable al desarrollo de los medicamentos pediátricos.

1. -Desarrollar Fórmulas Magistrales Pediátricas

La ya conocida situación de orfandad terapéutica en la edad pediátrica viene condicionada, en gran medida, precisamente por la falta de formas farmacéuticas adaptadas a las necesidades terapéuticas de los niños. No existen jarabes con sabor a fresa de Furosemida, comprimidos de goma masticables con sabor a plátano de Omeprazol o ejemplos similares. Existen algunas excepciones, como los “Chupa Chups” de Fentanilo, pero poco más en la actualidad. De ahí el interés de la Formulación Magistral en Pediatría, como un intento realista de suplir la falta de interés de los laboratorios farmacéuticos en elaborar medicamentos adaptados y apetecibles por estos pequeños pacientes.

Recordaba el Dr. G. Marañón “la necesidad de que el médico no emplee sistemáticamente el específico, olvidando la fórmula magistral. Tiene aquel algo de traje de bazar, que lo pueden llevar todos, pero a ninguno sienta exclusivamente; así como la fórmula bien meditada equivale al traje hecho a medida de la dolencia y del enfermo mismo”.

Como señala con acierto el académico Dr J. Callabed, la Formulación Magistral permite acercarse a la definición de la Medicina como “ciencia y arte del oficio de curar”, facilitando además la relación médico-paciente al proporcionar un tratamiento personalizado y único.

¿Qué sentido tiene pues, en el siglo XXI, esta tradicional forma de elaboración de medicamentos? En Pediatría reviste una

importancia capital, pues entre otras **ventajas** podemos citar: posibilita el administrar medicamentos útiles que han dejado de comercializarse por razones extra-científicas; permite además personalizar un tratamiento a las necesidades del paciente, ya sea utilizando excipientes tolerados por el niño, asociando en la misma fórmula diversos principios activos o dosificando dosis terapéuticas no registradas pero adaptadas al niño en función de su peso, edad y peculiar farmacocinética; también facilita la graduación de dosis de un principio activo; conlleva una dosificación exacta, con lo que no sobra medicamentos y evita caducidades y automedicación.

No hay que olvidar que, en ocasiones, es la única forma de prescribir fármacos para muchas denominadas “enfermedades raras” y “enfermedades olvidadas” (véase como ejemplos la enfermedad de Chagas o la tripanosomiasis).

Por si fuera poco, en enfermedades cutáneas, la formulación tópica permite elegir los excipientes adecuados a cada estadio de la enfermedad (crema, pomada, gel, ungüento) para un mismo principio activo.

Además, no siempre resulta adecuado manipular formas farmacéuticas destinadas a adultos debido a que: la propia molturación de comprimidos para la obtención de polvo con objeto de elaborar jarabes puede conllevar a una desnaturalización del principio activo debido al calor generado en la misma; por otra parte, los excipientes destinados a adultos no siempre resultan convenientes en Pediatría (y no se pueden eliminar); tampoco se puede garantizar la estabilidad microbiológica al cambiar la forma farmacéutica y, por último, la estabilidad del preparado obtenido puede desconocerse (así, una solución de hidroclortiazida puede degradarse a formaldehído, que es muy tóxico).

Existen además muchas áreas terapéuticas pediátricas para las que no existen formas galénicas adecuadas a pesar de sí existir el medicamento indicado. Se pretende que las formas sean solubles oralmente, sin apenas sabor y con el mínimo número de excipientes posible. Además, y debido a que la edad Pediátrica abarca un rango de edades muy amplio, se hace necesario desarrollar más de una formulación (comprimidos, jarabes, sobres) para un mismo principio activo.

La Fórmula Magistral, como otros activos terapéuticos, está sometida a las mismas exigencias de investigación, prescripción, dispensación y vigilancia que otros medicamentos. En este sentido, no debemos olvidar el importante papel tanto del Pediatra como del Farmacéutico. En efecto, el Pediatra que prescribe está obligado a tener una mínima formación en Formulación Magistral para procurar el mejor tratamiento al niño enfermo. A su vez, el Farmacéutico debe ser un profesional habituado a preparar activos y también a ¡preguntar al Pediatra! La relación Pediatra-Farmacéutico debe ser franca y cordial: la Farmacia y la Medicina no constituyen actividades profesionales dispares, pues en sus orígenes nacieron unidas. Lo importante es el intercambio de conocimientos entre ambos profesionales en beneficio de un paciente tan sensible como es un niño.

2. -Incentivos Financieros

Ante la ausencia de datos pediátricos en las Fichas Técnicas (motivado por la falta de investigación con medicamentos en niños), ¿qué opciones quedan? Dado que las fuerzas del mercado por sí solas no constituyen ningún aliciente para un mercado farmacéutico tan pequeño como el pediátrico, la Unión Europea ha tomado cartas en el asunto para incentivar de alguna manera la investigación pediátrica.

Hoy más que nunca son necesarios los incentivos financieros (o de otro tipo) en un sector tan sensible para la salud pública como el farmacéutico. Como resulta conocido, muchas multinacionales farmacéuticas “sobreviven” actualmente gracias a los ingresos reportados por medicamentos “grandes ventas” para tratar afecciones derivadas de un estilo de vida modificable. Pues bien, muchas de ellas no han innovado apenas en los últimos años y se encuentran a las puertas de una invasión de copias genéricas en los próximos dos o tres años porque sus patentes están a punto de caducar. También resulta conocido que ciertas compañías de genéricos desean introducirse en el mercado lo antes posible, y de ahí los conflictos entre patentes entre unas y otras compañías. Esta situación de presión podría verse atenuada si, en paralelo a las patentes, las empresas dispusieran de otros incentivos económicos con los que compensar la enorme inversión en investigación y desarrollo.

Pero, ¿se reduce todo a una cuestión meramente económica? La industria farmacéutica, junto a sus legítimas aspiraciones mercantiles, nace con una vocación de servicio proporcionando unos singulares “bienes de consumo” (los medicamentos) que han permitido y permiten el desarrollo de la Humanidad. Es loable saber que no faltan pequeñas y medianas empresas que apuestan y arriesgan por proyectos ilusionantes por caros que éstos resulten; y es que como afirmaba nuestro Premio Nobel Don Santiago Ramón y Cajal, “más que escasez de medios hay miseria de voluntad”.

No ajeno a esta realidad, el legislador europeo ha puesto un especial interés en acabar con la desoladora situación actual de muchas Fichas Técnicas de medicamentos tremendamente útiles para niños. Frases como “este medicamento no ha sido estudiado en niños”, “no se recomienda su empleo en menores de 12 años”, “no existen datos acerca de la seguridad de

este medicamento en menores de 5 años” y similares, no amedrentan a muchos facultativos para emplear dichos fármacos si ello está justificado científicamente. Para ello, y siguiendo el modelo norteamericano del “palo y la zanahoria” (obligaciones e incentivos), hace once años se promulgó un novedoso Reglamento, conocido en el argot comunitario como “Reglamento Pediátrico” (Reglamento (UE) nº 1901/2006) que está empezando a dar sus primeros frutos.

En el presente apartado analizaremos someramente dicha norma europea (pues ya ha sido expuesta anteriormente), como principal incentivo económico a la investigación de medicamentos con niños para, a continuación, exponer el insólito fracaso de una novedosa autorización de comercialización (conocida como PUMA en su acrónimo en inglés, “Pediatric Use Marketing Authorisation”). Ante este fracaso, proponemos nuevos incentivos (los Vales de Registro Prioritario combinados con las autorizaciones pediátricas PUMA). Por último, veremos como España también se ha sumado a esta preocupación científica, apoyando la investigación pediátrica promulgando, de forma anticipada como se ha comentado, un reglamento que regula los Ensayos Clínicos en nuestro país. Además, no debemos olvidar diversas iniciativas que están empezando a destacar con luz propia tanto aquí como fuera de nuestras fronteras.

En efecto, Europa ha dirigido la mirada al otro lado del Atlántico para incentivar la investigación de medicamentos pediátricos. Ya en 1997 la EMEA publicó un guía que permitiera diseñar un protocolo razonado sobre ensayos pediátricos: *“Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children”*. En la misma se insiste en la necesidad de estratificar por grupos de edad y define los tipos de ensayos posibles en función de la clase de fármacos. Tres años más tarde, y como resultado del activo papel en este campo que ha venido desarro-

llando la Comisión Europea, se publica el documento titulado *“Better Medicines for Children”*, en el que se recogen seis grandes objetivos. El año siguiente fue especialmente fructífero en este campo por cuando se constituye en el seno de la EMEA el *“Paediatric Expert Group”*, la conferencia internacional tripartita publica la *“Guideline ICH E11”* sobre investigación pediátrica (que entró en vigor en julio de 2002, pero recuérdese que no tiene efecto vinculante al no tratarse de una norma jurídica) y por fin la tan esperada Directiva 20/2001 sobre Buena Práctica Clínica (ya derogada) en la que por primera vez se menciona la inclusión de niños en los ensayos clínicos. En el año 2002, el 5º Programa Marco de la UE financia el primer registro sobre ensayos pediátricos, del que además España ha tenido un papel activo en el mismo (puede consultarse en la dirección URL: www.dec-net.org). Tras diversos avatares, el 27 de diciembre del año 2006 se publica el Reglamento (CE) N° 191/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre Medicamentos para Uso Pediátrico (DOUE L378/1) que ya ha sido analizado previamente.

3. - Protección de Patentes y Derechos de Exclusividad Comercial

Han transcurrido ya once años desde que entrara en vigor el “Reglamento Pediátrico”. Entre los incentivos financieros, destacaba una novedosa figura: la Autorización de Comercialización de Uso Pediátrico (ACUP o su acrónimo en inglés, PUMA). Pues bien, respecto a este último incentivo, hasta la fecha únicamente se ha concedido ¡una autorización!, lo que no corresponde en absoluto a las expectativas iniciales. Este incentivo que premia la investigación de un potencial uso pediátrico de medicamentos no protegidos por patente (y que ya han sido autorizados para adultos), consiste en la concesión de ocho

años de datos y diez de exclusividad comercial para ese mismo producto que se administre exclusivamente en la población pediátrica (en el fondo incentiva la investigación pediátrica de medicamentos ya existentes, con lo que en la práctica consiste en una mera adaptación de la formulación farmacéutica a la población pediátrica con los consiguientes ensayos clínicos adecuados). Además, este incentivo había recibido financiación europea muy importante a través de los programas marco de investigación y desarrollo tecnológico de la UE. Como señala acertadamente un Informe de la Comisión Europea, “ni la industria ni las redes académicas han aprovechado esta oportunidad en la medida prevista por el Reglamento. Al parecer, el incentivo de los datos y de la exclusividad comercial no funciona con estos medicamentos o quizá es que actualmente en este sector las oportunidades que ofrece el mercado no son suficientes como para compensar el riesgo económica que entraña el desarrollo galénico. Los investigadores no se dedican a hacer pruebas con medicamentos que llevan años comercializándose. (...) Además las normas de los Estados miembros en materia de fijación de precios y de reembolso no suelen permitir que al negociar los precios se recompense la investigación adicional necesaria para obtener la ACUP. De momento el concepto de ACUP ha defraudado las expectativas iniciales. En el futuro la Agencia aceptará los PIP correspondientes a una ACUP que únicamente vayan destinados a determinados grupos de edad y no al conjunto de la población pediátrica. Ello puede compensar algunas de las reservas que en la actualidad dificultan una mejor aceptación del concepto de ACUP”.

La Agencia Europea del Medicamento publicó en el año 2003 una lista de Medicamentos Prioritarios en Pediatría que se basaba en la gravedad de las enfermedades a tratar, la no disponibilidad de alternativas terapéuticas y la afectación de grupos de edad pediátricos específicos. En la revisión del año 2008, la

lista de fármacos prioritarios se actualizó conforme a la lista de la OMS de medicamentos esenciales para los niños. La última revisión considera además las recomendaciones de diversas sociedades científicas. Esta lista comprende una serie de medicamento *off patent* de los cuales no se dispone de formulación galénica apropiada pero que son necesarios en la práctica clínica habitual.

En efecto, el propósito del denominado “Reglamento Pediátrico” era fomentar la disponibilidad de medicamentos para niños, y no únicamente “premiar” a grandes compañías farmacéuticas que en paralelo al desarrollo de medicamentos para adultos, también desarrollaran medicamentos pediátricos. Su finalidad era clara, y para ello estaba previsto crear un nuevo tipo de autorización de comercialización (PUMA) con el doble objetivo de, por una parte disponer de formas farmacéuticas adecuadas para Pediatría (jarabes, sobres, mejoría del sabor, etc) y, por otra parte, el proteger a las pequeñas y medianas empresas que desarrollaran estas formulaciones pediátricas (a través de una comercialización privilegiada del producto con un periodo de exclusividad de 10 años en todos los países de la Unión Europea). No obstante, la realidad ha mostrado el efecto contrario: se están desarrollando novedosos medicamentos pediátricos para enfermedades propias de un estilo de vida inapropiado (hipolipemiantes principalmente) y todavía resulta alarmante la falta de medicamentos y formas farmacéuticas esenciales en Pediatría tales como cardiotónicos, quimioterápicos o antibióticos porque las empresas no arriesgan medios financieros y técnicos en este desarrollo.

En suma, está siendo desaprovechado un incentivo que prometía ser una auténtica tabla de salvación para pequeñas y medianas empresas. Creemos que en parte es debido a un desconocimiento de su operatividad, pero también porque en un

contexto de crisis económica global, es difícil que una compañía de estas características arriesgue medios técnicos, económicos y humanos en desarrollar formas farmacéuticas pediátricas de medicamentos ya existentes (y que de hecho los médicos ya vienen empleando en los hospitales realizando adaptaciones y diluciones de las formas adultas -típicos medicamentos “off-label”-, con los consiguientes riesgos de sobredosificación y errores médicos con consecuencias fatales descritos en otros apartados de este trabajo).

4.- Propuesta aportada: Vales de Registro Prioritario y PUMA

Observando los últimos siete años, se aprecia que la legislación europea ha promocionado con cierto éxito la investigación pediátrica para las grandes compañías farmacéuticas. Si centramos la mirada en los Certificados Complementarios de Protección Pediátricos, se evidencia que éstos han sido aplicados principalmente para fármacos denominados “*life style*” (tipo hipolipemiantes, antihipertensivos). Sin embargo, las pequeñas y medianas compañías de este sector apenas se han beneficiado de la misma (en parte debido a un profundo desconocimiento de las ventajas que supone el desarrollar medicamentos pediátricos y también debido al importante riesgo financiero que ello conlleva).

Dada la situación global de crisis económica imperante, hemos decidido dirigir la mirada al otro lado del Atlántico con objeto de entender y “copiar” el modelo de incentivo norteamericano que legalmente entró en vigor en el año 2009: el Vale de Registro Prioritario (*Priority Review Voucher*) (103). ¿Qué es un PRV? es un incentivo de mercado que premia a las compañías que desarrollan nuevos medicamentos para enfermedades

raras (medicamentos huérfanos). En efecto, en paralelo a la obtención de una Autorización de Comercialización del medicamento (*Marketing Authorisation*), la compañía recibe un “vale” (*voucher*) para la consecución de una Revisión prioritaria de otro medicamento por la agencia reguladora (*Priority Regulatory Review*), en este caso la FDA norteamericana. Este “vale” por lo tanto no se aplica para el medicamento “huérfano” en cuestión, sino que se destina para otro medicamento que tenga la compañía farmacéutica en su portafolio (como podría tratarse de un medicamento gran ventas, y altamente deseable obtener un registro y autorización expeditivos). Lo más interesante sin embargo, es que este “vale” puede ser transferido (vendido) a otra compañía farmacéutica, con lo que la empresa tenedora del “vale” obtiene una importante suma de dinero por su venta (en caso de que decida venderlo).

La indudable ventaja de una aprobación y registro prioritarios para un medicamento resulta patente en los Estados Unidos (puede suponer varios centenares de millones de dólares para el propietario del “vale”). No obstante, un registro acelerado o prioritario en Europa no supondría una ventaja tan evidente (debido a que el tiempo ganado en un registro prioritario es de pocas semanas en comparación con el registro estándar). Es por ello, que Ridley y Calles proponen para la Unión Europea un doble incentivo para las enfermedades raras: una Autorización de Comercialización prioritaria y un procedimiento acelerado de Precio y Reembolso (pues es precisamente este último procedimiento administrativo en Europa lo que más retrasa la salida al mercado de un nuevo medicamento).

Estudiando la propuesta de Ridley y Calles, consideramos que todavía se puede ir más lejos y no solo aplicar este incentivo para medicamentos huérfanos, sino también para medicamentos cuya patente ha expirado (*off-patent drugs*) y que si éstos

presentan un potencial uso pediátrico, pueden beneficiarse de Autorización de Comercialización de Uso Pediátrico, ACUP (PUMA en el acrónimo inglés, “*Paediatric Use Marketing Authorisation*”). Como hemos comprobado en el apartado anterior, el incentivo PUMA no ha resultado lo suficientemente atractivo como para desarrollar medicamentos pediátricos por parte de pequeñas y medianas empresas.

Este es el motivo por el que presentamos tan atrevida proposición: VRP y PUMA, ¿por qué no? Para formular tan atrevida proposición, por una parte hemos analizado cuántas compañías farmacéuticas se han beneficiado de una ACUP (PUMA), y por otra parte hemos sopesado las ventajas y límites de la propuesta de los citados autores.

Como se ha mencionado previamente, hasta la fecha y según datos extraídos del Comité Pediátrico de la EMA, se han solicitado muy pocas ACUP (únicamente el 2% del total de PIP validados, frente al 75% de nuevos medicamentos o el 23% de nuevas variaciones de autorizaciones de comercialización). Como se ha comentado, ello justifica el porqué actualmente todavía hay un déficit de formulaciones pediátricas para medicamentos esenciales.

Respecto a la propuesta de los PRV, el tiempo ahorrado en una revisión prioritaria por parte de la EMA y unas decisiones expeditivas de Precio y Reembolso por parte de los Estados miembros, permite sin duda alargar la vida efectiva de una patente de un nuevo medicamento en comparación con el procedimiento estándar.

A diferencia de las extensiones de la vida de las patentes (como la propuesta *Wild Card Patent*), un PRV no retrasa la entrada de medicamentos genéricos en el mercado, puesto que la

línea de tiempo ganado avanza en sentido retroactivo, y no proactivo .

En un contexto de crisis económica global, las grandes compañías farmacéuticas ya se están beneficiando de los incentivos económicos que ofrece la legislación comunitaria por el desarrollo de medicamentos pediátricos. Sin embargo, siguen faltando medicamentos esenciales adaptados a Pediatría (muchos de ellos antiguos y no cubiertos por patente) porque no resulta atractivo su desarrollo para pequeñas y medianas compañías (PYMES). Es por ello que proponemos el incentivar a estas últimas compañías farmacéuticas con el objeto de que relancen al mercado viejos medicamentos útiles compensándoles el gasto en el desarrollo pediátrico con un novedoso “vale de registro prioritario” que podrían vender a otra compañía por un precio muy elevado. De esta manera se podrían salvar muchas PYMES en Europa a la par que se ofertaran al mercado medicamentos esenciales pediátricos antiguos pero de los que no disponemos de presentaciones adecuadas. Este modelo está siendo ensayado en EEUU desde hace dos años pero únicamente para medicamentos huérfanos (destinados a enfermedades raras). Sobre esta base, los autores indicados han publicado una copia de este modelo adaptado a la singularidad del funcionamiento europeo. Nuestra “atrevida” propuesta va más allá de la idea de estos autores: no solamente aplicarlo a medicamentos “huérfanos” sino también a viejos medicamentos (*off patent drugs*) fabricados por PYMES pero esenciales en Pediatría y de los que todavía no disponemos de formas adaptadas a los niños (como jarabes o sobres).

En resumen, pensamos que un doble incentivo PUMA + PRV presenta unas ventajas interesantes: se promociona a pequeñas industrias en un escenario global de crisis en Europa, no se perjudica el mercado de medicamentos genéricos, se crearía

un mercado de transferencia de “Vales de Registro Prioritario” (como si se tratase de activos financieros), no habría que destinar grandes inversiones en I+D (por cuanto los medicamentos ya están fabricados, tan solo se precisa su adaptación a edades pediátricas y sus correspondientes estudios) y en suma se rentabilizarían los recursos existentes.

En definitiva y lo que es más deseable, se estimula el desarrollo de medicamentos esenciales en Pediatría.

Queda por averiguar, sin embargo, si la Comisión Europea estaría interesada en considerar esta propuesta adaptando el modelo planteado en su día por Ridley y Calles no únicamente para enfermedades raras sino también para medicamentos *off-label* que podrían teóricamente beneficiarse de una ACUP (PUMA).

5. -Otras propuestas

Como se ha expuesto, la figura prevista en la vigente normativa sobre EC en España (a través del Real Decreto 1090/2015) contempla la figura del “EC de bajo nivel de intervención”. A nuestro modesto entender, es una oportunidad única para realizar investigación a un coste económico muy bajo (no se exige seguro de responsabilidad y además sirven los datos previos) y éticamente aceptable en Pediatría, por cuanto se trata de comprobar (más que de demostrar) la eficacia y seguridad de medicamentos “*off label*” que vienen usándose en la práctica diaria en Pediatría.

No hay que olvidar el papel de las Asociaciones de Padres de Niños Enfermos. Sin duda la Enfermedades Raras, pero también otras patologías comunes pero graves, provocan la mo-

vilización de estos colectivos de padres que, con su esfuerzo y tesón admirables, están consiguiendo no sólo concienciar a la industria farmacéutica y a las Administraciones Públicas, sino también recaudar los necesarios fondos económicos para fomentar la investigación y salida al mercado de nuevas terapias para sus hijos. Sin la presión de esos colectivos, muchos medicamentos pediátricos no verían la luz. Debemos pues agradecer de corazón todo el tiempo, sacrificio y esfuerzo que realizan por el bien de sus hijos y también por el de otros niños afectos.

Llevamos varios minutos hablando de los niños y sus medicamentos, pero hasta ahora ¡no les hemos dado la palabra! Evidentemente tienen que hablar y, además, tienen mucho que decir. En este sentido, son loables las aportaciones de diversos centros hospitalarios de investigación pediátrica (como el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona –que es el que más conozco yo- y el Hospital de La Paz de Madrid, entre otros), que han logrado crear un modelo de hojas de Consentimiento Informado exportable a otros centros y países. Son los niños quienes corrigen estas hojas y deciden como quieren que se les trate, definiendo cuestiones tales como desde el tamaño de la letra del impreso hasta la consideración que se les debe tomar (no les gusta que se les llame “sujeto de investigación”; sino simplemente lo que son, “niños”). Por su parte, en Reino Unido, el Instituto Nuffield de Bioética, ha publicado un documento sobre Consentimiento Informado en niños que participan en investigaciones biomédicas. Pues bien, en su redacción, se ha considerado la opinión de los niños y se ha respetado escrupulosamente, por cuanto no es nada fácil dilucidar la capacidad de maduración intelectual de éstos.

El exceso de carga burocrática sin duda enlentece la salida al mercado de nuevos medicamentos. La nueva regulación europea (y española) sobre Ensayos Clínicos, que hace una espe-

cial mención al desarrollo de medicamentos para niños y para Enfermedades Raras, está simplificando, al menos en teoría, los trámites de aprobación de ensayos clínicos. Sin embargo, a pesar de que se ha mejorado la coordinación a nivel nacional y entre los Estados miembros de la Unión Europea, todavía son mejorables los tiempos de aprobación de los diversos trámites ante las distintas Administraciones Públicas.

A nivel regulatorio, recientemente se están empezando a emitir nuevas Autorizaciones de Comercialización de medicamentos sin que necesariamente se hayan realizado complejos EC con miles de pacientes. Las Agencias reguladoras empiezan a tomar conciencia de que muchos medicamentos con potencial uso pediátrico no salen al mercado porque muchas compañías farmacéuticas no pueden invertir en costosísimos ensayos clínicos con muchos pacientes y varios años de desarrollo. Así, se admiten nuevas modalidades (como el ensayo “N of One” en el caso de oncología), diseño en “basket” y otros modelos en los que el número de pacientes reclutados es mucho menor, y en consecuencia la obtención de resultados sobre eficacia y seguridad son mucho más rápidos. Además, y desde el punto de vista ético, las mismas autoridades exigen que se realicen ensayos con el mínimo número de pacientes para la obtención de datos farmacocinéticos. En este sentido, como se sabe, con estos estudios se pretende obtener muestras sanguíneas (para medir la concentración de fármaco a lo largo del tiempo) con el objeto de determinar el mejor esquema posológico. Para ello existen diversas fórmulas descritas en la literatura para establecer a priori la cantidad máxima de volumen sanguíneo a extraer. Pero es que no sólo es importante el volumen de cada muestra sanguínea, sino también ¡el número de muestras que debe extraerse por paciente! Para ello, se están empezando a exigir estudios de Farmacocinética poblacional (con técnicas bayesianas, NONMEN y otras estimaciones) puesto que se expone a

un número de niños menor y sólo es precisa una muestra por paciente, en contraposición a los estudios de Farmacocinética clásica en donde el estudio debe realizarse con un amplio número de niños a los que se les practican múltiples determinaciones sanguíneas.

Consideramos fundamental el importante papel que desempeña en la industria el “Responsable de Farmacovigilancia”. ¿Quién mejor que este profesional para detectar las necesidades pediátricas? En efecto, al estudiar las diversas reacciones adversas, en el caso de las pediátricas es la figura idónea para sugerir modificaciones en las Fichas Técnicas (adecuación de dosis, rangos de edad, contraindicaciones, efectos adversos, etc.).

Por su parte, las diversas Sociedades Científicas también tienen su responsabilidad en el fomento y difusión de la Farmacología Pediátrica. En este sentido, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria está desarrollando un papel de primer orden a través de su Grupo de Trabajo Pediátrico. No hay que olvidar tampoco el impulso de la Asociación Española de Pediatría a través de su Comité de Medicamentos, en donde recientemente ha desarrollado un “Pediamecum” (un vademecum pediátrico organizado por principios activos con fichas técnicas individualizadas).

También las importantes redes de investigación pediátrica juegan un papel determinante, y debemos hacer especial mención a la red de excelencia TEDDY que asesora a la EMA, así como algunos grupos de trabajo, como el que constituye la base de datos STEPP Data Base sobre el empleo de excipientes seguros en Pediatría.

Dependiente de la AEMPS, el Grupo de Trabajo sobre Medicamentos Pediátricos se ha integrado en la primera plataforma

de Ensayos Clínicos (CAIBER) diferenciándose en ella la de ensayos pediátricos.

Existen otras propuestas de futuro que ya constituyen una realidad presente para el desarrollo del conocimiento de la Farmacología del niño. ¿Cuál es pues el futuro? Formación, responsabilidad y compromiso por todos los agentes implicados en que el devenir terapéutico de los niños sea del máximo rigor científico con exquisito respeto de los postulados éticos.



❧ 5.- RESPONSABILIDADES DE PRESENTE Y DE FUTURO

Comenzábamos el presente trabajo afirmando que los niños, seres ciertamente vulnerables, todavía en pleno siglo XXI **siguen siendo “huérfanos terapéuticos”**. A lo largo de la exposición precedente, hemos intentado dilucidar la complejidad científica y ética que supone comprender la Farmacología de un ser muy complejo en constante desarrollo y crecimiento. Nada mejor que el incomparable marco de esta Real Corporación para exponer los rasgos definitorios de esta especial disciplina académica.

Sostenía el académico Don Gregorio Marañón que las Academias eran verdaderos focos de ciencia extraoficial donde se discutía y creaba sin el dogmatismo sistemático de los colegios y las aulas, calificando a los Académicos del siglo XVII de *rebeldes bien educados*. Y es que para el Académico, parafraseando a Terencio, “*nihil mihi alienum humani*”, nada de lo que concierne al hombre le es ajeno.

En efecto, la Farmacología Pediátrica constituye una especialidad sumamente delicada en muchos aspectos: desde el punto de vista ético, por la posibilidad real de abusos en la investigación o por la privación de medicamentos esenciales a los niños sin razón científica (tan solo meros intereses económicos); a nivel científico, a causa de la compleja Farmacocinética y Farmacodinamia singulares de la edad Pediátrica; desde la perspectiva médica, debido a la importante variabilidad interindividual de cada paciente en la respuesta a los medicamentos y por último, a nivel jurídico, justificado por el exquisito respeto de la volun-

tad del menor en la obtención del consentimiento informado por representación en investigación clínica.

La Farmacología Pediátrica es, en conclusión, una nueva disciplina híbrida entre la Farmacología y la Pediatría que implica por ello una **triple responsabilidad**:

- En primer lugar, hay que procurar una debida formación en esta disciplina académica (Reales Academias, Universidades, centros de excelencia académica).
- En segundo lugar, es necesaria una concienciación de la industria farmacéutica en desarrollar medicamentos necesarios y esenciales para los niños (y no únicamente medicamentos para patologías propias de un estilo de vida inadecuado).
- Por último, se necesita una realista implicación de la Administración Pública, comprometida en procurar los necesarios incentivos económicos y marcos legales para que las compañías farmacéuticas desarrollen medicamentos adaptados a los niños, así como el desarrollo de programas de formación en esta disciplina (médicos, enfermeros, psicólogos, farmacéuticos). Como afirma el Profesor Peña Guitián, “la enfermedad del niño y sus consecuencias, no constituyen un simple problema médico; es una cuestión de Estado y de Gobierno”. Siendo por tanto la salud una “suma de todos los bienestar” (físico, psíquico, intelectual, moral, social) y, siendo la enfermedad en palabras de Virchow “la vida bajo condiciones anormales”; hay que concluir que la preservación y restauración de la salud permiten aportar a la condición humana de un adulto superviviente de la infancia una grandeza siempre renovada.

Pasamos a analizar someramente esta triple responsabilidad compartida en los siguientes términos:

1.- Formación Académica

Ya Hipócrates en su tratado sobre “La Decencia” se pronunciaba en los siguientes términos: “Lleva bien aprendidos los medicamentos y sus propiedades simples y compuestas –supuesto que tienes en la mente los medios de curación de las enfermedades- y recuerda sus diversas modalidades, las proporciones y la manera como se comportan en cada caso. Esto, en medicina, es principio, medio y fin”. Ciertamente este párrafo no necesita ser explicado por la claridad meridiana con que ha sido expuesto por el padre de la Medicina.

Sin duda, la prescripción de medicamentos pediátricos constituye un “acto médico delicado” que, mal ejecutado, puede ocasionar riesgos para la salud e integridad de los niños. Es por ello que constituye un imperativo no sólo científico, sino también ético, el mantenerse permanentemente actualizado sobre las distintas especialidades farmacéuticas. Y si bien el médico no debe conocer todo el contenido de la Farmacopea o de un Vademécum, sí que debe estar al tanto del estado actual de la ciencia en relación a los medicamentos que prescribe en el campo de su especialidad. Es deber de las Autoridades Sanitarias y Docentes el procurar, pues, los adecuados medios de actualización de conocimientos terapéuticos.

¿Cómo elegir responsablemente el mejor medicamento para un niño? La Guía de Buena Prescripción de la Organización Mundial de la Salud ofrece unas recomendaciones específicas para todos los médicos: dar prioridad a fármacos de seguridad y eficacia comprobadas (muchos antiguos medicamentos empleados *“off-label”* lo cumplen), seleccionar fármacos con suficiente información científica disponible (ensayos clínicos, estudios epidemiológicos, etc), emplear medicamentos de calidad con relación coste/beneficio aceptable, y por último, que el

medicamento haya sido investigado con detalle y producido en laboratorios de reconocida solvencia terapéutica.

Pero no sólo debe conocer el medicamento, también el pediatra debe conocer a su paciente: su historia clínica, antecedentes patológicos, alergias medicamentosas, estudio de su etapa del desarrollo, antecedentes familiares, e incluso sus preferencias farmacéuticas (sobres *versus* jarabe, sabor fresa *versus* plátano, tratamiento unidosis *versus* fraccionado).

Conocer el medicamento a prescribir y el niño a tratar es condición necesaria, pero no suficiente: también es necesario conocer los principios elementales de la Farmacología Pediátrica, en especial la Farmacodinamia (evitando así por ejemplo usar Benzodiazepinas en neonatos), la Farmacocinética (procurando el no emplear en recién nacidos y lactantes de fármacos con riesgo de desplazamiento de la bilirrubina) y Farmacodinamia (reconociendo reacciones adversas no advertidas en el prospecto). Insistimos, la formación de pediatras y otros especialistas afines (como neonatólogos, paidopsiquiatras, alergólogos, anestesistas infantiles y otros) resulta crucial para tratar correctamente a los niños.

El principio hipocrático “*primum non nocere*” que preside todo acto médico (y sobretodo en la actuación terapéutica) es, sin duda, el estándar ético al que debe atenerse todo profesional que trabaja con fármacos (recuérdese que etimológicamente el término “*pharmakon*” hace referencia tanto a veneno, cura como droga). Entre los Tratados hipocráticos en el Libro Primero se prescribe: “Hay que describir lo pasado, conocer lo presente, predecir lo futuro, practicar esto, ejercitarse respecto a las enfermedades en dos cosas, ayudar o al menos no causar daño”. En consecuencia, la obligación deontológica del médico al prescribir un medicamento consiste en cumplir con dicho

imperativo ético y deber jurídico de no dañar para beneficiar así al paciente con el medicamento que considere más adecuado.

2.- Papel de la Industria Farmacéutica

Parafraseando al Profesor P. Laín Entralgo, el saber terapéutico permite por fin dar actualidad y eficacia científica a dos viejos anhelos del médico: *“sublata causa, tollitur effectus”*, *“restitutio ad integrum”* y añadir un nuevo apotegma, *“propter hoc, ergo per hoc”* (“Puesto que tal es la causa real de lo que veo, mediante tal remedio conseguiré, con una certidumbre ya científica, la curación del enfermo”). Ello es posible actualmente, en gran medida, gracias al arsenal terapéutico farmacológico producido por la industria farmacéutica. Y es que los medicamentos han marcado la historia de la humanidad de manera destacada desde finales del siglo XIX hasta hoy. No hay que olvidar que la multiplicación de fármacos ha hecho progresar de forma espectacular las posibilidades terapéuticas permitiendo la curación de muchas enfermedades pediátricas que hasta hace poco no tenían remedio terapéutico.

A finales del siglo XIX, la Farmacia fue testigo de discusiones, debates y acalorados enfrentamientos entre boticarios partidarios y detractores de la elaboración, en España, de medicamentos de fabricación industrial. El paso de la farmacia artesanal a la industrial suponía, no una ruptura, sino un cambio; en principio de mentalidad y posteriormente de actualización de conocimientos y aptitudes. El propio académico, Dr Don Gregorio Marañón, era un entusiasta de la Formulación Magistral por cuanto afirmaba que la “Medicina no llegará jamás a la simplicidad de este teorema: “tal enfermedad, igual a tal medicina” cuyo uso especifica el prospecto”. Sin embargo, con

visión realista, también afirmaría: “abramos, pues, los brazos a la Farmacología Industrial, pero no con un criterio de distribuidor mecánico, sino con un artístico criterio individual y clínico. Así, está bien el auge de los específicos”.

No olvidemos que hoy en día, la industria farmacéutica es una de las más importantes del mundo, tanto desde el punto de vista económico como de rentabilidad social, suponiendo solamente en España una actividad que está contribuyendo muy activamente al desarrollo económico y social de nuestro país. De ahí, como se ha comentado, que nuestro legislador haya decidido trasponer el Reglamento Europeo sobre Ensayos Clínicos en forma de Real Decreto para aumentar la competitividad y fomentar la investigación farmacológica dentro de nuestras fronteras.

En efecto, los medicamentos han devenido bienes de consumo producidos industrialmente. Y resulta evidente que la industria farmacéutica ha contribuido, sin ninguna duda, al progreso de los pueblos gracias a realizar una investigación puesta al servicio de los ciudadanos. Esta era desde el Renacimiento la máxima aspiración de la ciencia médica, tal y como afirmó en su momento Ludolf von Krehl: “gracias al esfuerzo de los investigadores y los médicos científicos de la segunda mitad del siglo XX, la Medicina ha llegado a ser una ciencia natural aplicada”.

Pero es que también los Departamentos Médicos y de Investigación ¡necesitan tener conocimientos de Farmacología pediátrica! ¡Cuántos rechazos de dossiers de Registro de Autorizaciones de Comercialización se hubieran evitado de haberse conocido de antemano los principios elementales de esta singular disciplina! En efecto, no resulta admisible para ninguna agencia regulatoria aceptar un protocolo de Ensayo Clínico pediátrico en el que se propone extraer muestras de sangre de 5 ml en un

recién nacido, como tampoco no emplear el modelo animal joven específico para la patología a tratar, por no hablar de la propuesta de ciertos excipientes absolutamente contraindicados en Pediatría. Porque los medicamentos no son caramelos para los niños. También la Industria farmacéutica debe estar al día y formarse en esta disciplina.

Ha que reconocer que el desarrollo de medicamentos pediátricos por parte de la Industria es ciertamente costoso. Se estima que el coste total de desarrollo de un nuevo medicamento al mercado está en torno a los 150 millones de euros. Una parte muy importante de esta inversión se destina a la investigación pre clínica y clínica con la molécula ya sintetizada. Pues bien, este coste de investigación, en el caso de los medicamentos pediátricos, se puede multiplicar por tres o por cuatro fácilmente. Sin embargo, la “excusa” financiera no puede seguir justificando por tiempo indefinido la situación de desamparo terapéutico de los niños. Siempre son posibles incentivos e iniciativas (como las legislativas a las que hemos hecho mención) que abran un camino para el futuro de un país, puesto que los niños de hoy serán los adultos del mañana. Volvemos a insistir en las palabras de nuestro Premio Nobel, Don Santiago Ramón y Cajal, “más que escasez de medios, hay miseria de voluntad”.

3.- Implicación de la Administración pública

Como resulta fácil de advertir, los medicamentos presentan unas características únicas que los diferencian de cualquier otro bien de consumo. De ahí que el sector farmacéutico esté intensamente regulado e intervenido por las agencias gubernamentales (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios en España) para controlar la seguridad del medicamento antes y después de su comercialización. En resumen: el

medicamento no es un mero producto de consumo sujeto a las leyes del mercado: es un bien sanitario, objeto de intervención y control administrativo durante todas las fases de su vida.

Las respuestas dadas por las distintas culturas han estado en función de los diferentes conceptos de salud y enfermedad de los que derivará la terapéutica empleada. Alcanzado ya, en el siglo XXI, el mayor grado de conocimiento de la etiopatogenia de las distintas enfermedades que afectan a la población infantil, se hace menester pues, el disponer también del mayor soporte científico en su terapéutica farmacológica. Los medicamentos de nuestra era no pueden ser por más tiempo “defectuosos” por carencia de datos y estudios pediátricos. Si antaño el medicamento tenía un carácter mágico, hoy los medicamentos pediátricos han devenido singulares bienes “de consumo” empaquetados en un envase ético cuyo contenido consiste en un extracto purificado de los últimos avances científicos de Farmacología Pediátrica.

Es necesario pues un papel activo y comprometido de las diversas Administraciones Públicas para fomentar tanto el conocimiento de la Farmacología Pediátrica (Universidades, Reales Academias, Centros de excelencia académica), como el desarrollo posterior de medicamentos de uso pediátrico (incentivos a laboratorios farmacéuticos, en especial a empresas familiares y PYMES).



❖ REFLEXIÓN FINAL

Marco Tulio Cicerón en la oración por Ligario sostiene “que la cosa con que llegamos más a Dios es el procurar por la salud de los hombres”. Sin duda, esta sentencia es digna de estar esculpida en los corazones y memorias de los mortales, cincelada con especial cuidado en el caso de la salud de los niños.

¿Cómo podemos, pues, procurar por la salud de los niños? Con el conocimiento de éstos, sus enfermedades y sus tratamientos actuales. Como farmacóloga pediátrica, quien les está dirigiendo la palabra, me interesa conocer la Verdad con mayúsculas, aunque ello implique el tener que rectificar continuamente en mis “dogmas” científicos. Y es que como sostenía el filósofo Karl Popper, “los que no están dispuestos a exponer sus ideas a la aventura de la refutación, no toman parte en el juego de la ciencia”. Es menester pues seguir investigando para procurar el mejor conocimiento, pero además, en palabras del Prof R Bayés, “debemos investigar para transmitir conocimiento, pero también para transmitir habilidades y genuinas actitudes de excelencia y compasión”.

Para concluir este discurso, si bien reflexionábamos en la presente disertación hablando de la consecución de la libertad personal e intelectual para poder elegir con tranquilidad y acierto, convenimos con Kant que, “el uso público de la razón debe ser siempre libre; sólo ese uso puede traer la Ilustración a los hombres”. Ojala que la libertad derivada del conocimiento de la historia terapéutica pasada, así como de la Farmacología Pediátrica presente, traiga un mejor futuro terapéutico para la infancia.

Pienso humildemente que, el intercambio de conocimientos multidisciplinar podrá conducir a resultados y criterios permanentes. Además, mi sincero propósito en ayudar a los pacientes y estudiantes para que me superen humana y científicamente harán más trascendente mi trabajo.

Esta es precisamente la “misión” de la nueva Académica que esta Real Corporación ha tenido a bien aceptar entre sus ilustres miembros: transmitir sus humildes conocimientos para construir una Farmacología Pediátrica (léase Ciencia) excelente y honrada, puesta al servicio de nuestros niños.

Sin retórica, con sentida sinceridad, quiero expresar mi deseo de ser útil a esta noble institución a la que hoy me incorporo. Toda tarea que se me encomiende la cumpliré con ilusión y con mi mejor voluntad de acertar.

Muchas gracias por su amable atención.



BIBLIOGRAFÍA

- Abellán F, Sánchez-Caro J, La responsabilidad médica por la información del medicamento. Granada, 2007
- American Academy of Pediatrics. Committee on drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. Pediatrics 1995, 2:286-294
- American Academy of Pediatrics. "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: a review. Pediatrics 1997, 99:268-278
- Aujard Y, Autret E, Lenoir G, Pharmacologie et Thérapéutique Pédiatriques. Médecine-Sciences Flammarion. Paris, 1992
- Autret E, Dutertre JP et al. Parenteral opinions about biomedical research in children in Tours, France. Dev Pharmacol Ther 1993, 20 : 64-71.
- Autret E. Essais thérapeutiques des médicaments en pédiatrie. Arch Fr Pédiatr 1988, 45:155-6.
- Autret E. Modalités générales de mise en place des essais des médicaments en pédiatrie. Arch Fr Pédiatr 1990, 47: 627-628.
- Baldrick P, Developing drugs for pediatric use: a role for juvenile animal studies? Regul Toxicol Pharmacol 2004, 39:381-389
- Barbier P, Lioonet C, Jonville AP et al. L'effet placebo existe-t-il chez le nouveau né? Thérapie 1994, 49:113-116
- Barrios LF, Responsabilidades del fabricante de medicamentos. Legislación comparada. Farmacia Profesional, Enero 2002, Vol 16,Nº1:24-31

- Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a paediatric hospital. *BMC Medicine* 2013, 11:238-245
- Bernheim C. Problèmes posés par l'adaptation d'une forme médicamenteuse à l'usage pédiatrique. *Thérapie* 1989, 44: 145-150.
- Beyer JE. Key issues surrounding the assessment of pain in children. *Paed Perinatal Drug Ther* 1998,2:3-13
- Blanco E, Disponibilidad de medicamentos y situaciones especiales: uso compasivo y usos off-label. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*, marzo 2012, vol 10, nº1:43-49
- Bombillar FM, Intervención administrativa de orden público sanitario y régimen jurídico del medicamento. Capítulo 56, pp: 499 y ss. En: Palomar A, Cantero J, Tratado de Derecho Sanitario, Volumen II. Thomson Reuters Aranzadi, Junio 2013,
- Bonati M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. *J Clin Pharmacol* 34:300-305. 1994,
- Brion F, Cabrol F, Moriette G, Pons G. Les médicaments en Périnatalogie, Masson, Paris 2003
- Callabed J, Aspectos éticos de la investigación clínica en la infancia y adolescencia. Capítulo 21. En: Callabed J, Fórmulas magistrales en Pediatría. Acofarma, Barcelona 2011
- Callabed J, Bamio A, Carreras E, Moreno P, Peiré MA, Ruiz D, Villaronga M. Fórmulas magistrales en Pediatría. ACOFARMA. Barcelona 2011. ISBN: 978-84-614-7238-3 DL: B-3343-2011
- Callabed J, Peiré MA La formulación magistral las enfermedades raras. *El Correo Farmacéutico*, 2011

- Campino A, López MC, García M et al. Errores en la prescripción y transcripción de medicación en una unidad neonatal. *An Pediatr* 2006, 64(4):330-335
- Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B et al. Off-label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000, 83 (6):498-501
- Choonara I et al. Licencing of medicines. *Arch Dis Child* 1998, 78:402-403
- Choonara I, Gill A, Nunn A. Drug toxicity and surveillances in children. *Br J Clin Pharmacol* 1996,42:407-410
- Choonara I, Rieder MJ. Drug toxicity and adverse drug reactions in children-a brie historical review. *Paed Perinatal Drug Ther* 2002,5:12-18
- Choonara IA, Harris, F. Adverse drug reactions in medical inpatients. *Arch Dis Child* 1984, 59:578-580
- Comunicación de la Comisión: Normas de aplicación relativas al formato y contenido deberán respetar las solicitudes de aprobación o modificación de un Plan de Investigación Pediátrica. D.O.U.E., 24 septiembre de 2008,C 243:1-12
- 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. *Br Med J* 2000,320:79-82
- Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: problems and the way forward. *Br J Clin Pharmacol* 2000,46:93-97
- CPMP/EWP/462/95. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children.
- CPMP/ICH/2711/99. ICH Topic E 11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Dispo-

nible en: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm>

CPMP/ICH/2711/99. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population.

Cruz M, Peiré MA, Tratamiento de las enfermedades de niños y adolescentes. Principios básicos y métodos actuales. Editorial Espaxs, Barcelona 1999

Cruz M, Peiré MA. Algunas peculiaridades de la farmacoterapia en el período neonatal. Arch Pediatr 1997;48:164-170

Cruz M, Peiré MA. Fundamentos del tratamiento de las enfermedades en niños y adolescentes. Principios básicos y métodos actuales. Barcelona: Espaxs, 1999

Elorza JKJ, Tuset C et al. La saliva: el fluido diagnóstico del 2000. Acta Pediátrica Española 1996, 54(7):471-474

EMA/267484/2007. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm>

EMA/CHMP/EWP/147013/2004. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm>

EMA/CHMP/PEG/194810/2005. Reflection paper: formulations of Choice for the paediatric population. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm>

EMA/CHMP/SWP/169215/2005. Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for paediatric indications. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm>

- Espada JL, Fernandez Tavares DF, Fraguas AI et al. Enmascaramiento de sabores en formas farmacéuticas sólidas orales. *An Real Acad Farm* 2015, 81(2):116-128
- Galende I, La investigación clínica en menores: aspectos éticos. *Pediatr Integral* 2007; XI(10):884-92
- Giacoa GP, Taylor-Zapata P, Zajicek A et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pediatrics Formulation Initiative: proceedings from the second workshop on pediatric formulations. *Clin Ther* 2012; 34 (Suppl.):S1-S10
- Giglio ND, Malozowski S, Prescripciones fuera de prospecto. *Arch Argent Pediatr* 2004, 102(2):121-124
- Gilman JT, Gal P. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic data collection in children and neonates. A quiet frontier. *Clin Pharmacokinet* 1992, 23 (1): 1-9.
- González-Haba E, Agustín MJ, Mangues I et al. Uso de medicamentos fuera de ficha técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional. *Farm Hosp* 2015; 39(5):275-287
- Gorodischer R, Koren G, Salivary excretion of drugs in children: theoretical and practical issues in therapeutic drug monitoring. *Dev Pharmacol Ther* 1992, 19:161-177
- Grodin MA, Aspert JJ. Children as participants in medical research. *The pediatric Clinics of North America* 1988, 35 (6): 1389-1401.
- Henry V, Off label prescribing. Legal implications. *J Leg Med* 1999,20:365-383
- Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002,300:355-60

Hipócrates, Tratados Hipocráticos. Libro “Sobre la Decencia”. Biblioteca clásica Gredos, Madrid 1990, página 206

Informe de la Comisión Europea: Informe sobre la política de competencia año 2008. Disponible para su consulta en: http://ec.europa.eu/competition/publications/annual_report/2008/es.pdf

Johnson TN. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology* 2003, 192(1):37-48

Kant E, ¿Qué es la Ilustración? y Otros escritos de ética, política y filosofía de la Historia. Alianza Editorial, 2014

Kasirye P, Kendall L, Adkison KK et al. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs varies with formulation in the target population of children with HIV-1. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91:272-80

Kauffman RE, Drug trials in children: ethical, legal and practical issues. *J Clin Pharmacol* 1994, 34(3):296-299

Kauffman RE, Kearns GL. Pharmacokinetic studies in pediatric patients. Clinical and ethical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1992, 23 (1) : 10-29

Kearns G.L., Reed M.D., Clinical Pharmacokinetics in Infants and Children. A Reappraisal. *Clin Pharmacokinet*, 17(Suppl. 1):29-67, 1989

Kearns GL, Abdel-Rahman S, Alander SW, Blowey DL et al. Developmental Pharmacology-Drug disposition. Action and Therapy in Infants and Children. *N Engl J Med* 2003,18:1157-67

Koren G et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006, 368(9536):704

- Labeÿ R. Médicaments de la petite enfance à l'aube du XVI-IIe siècle (à propos du Journal de Jean Héroard, médecin de Louis XIII). *Revue d'histoire de la pharmacie* 1995, 83^o année, n^o 304:56-66
- Láin Entralgo P . Historia universal de la Medicina. Salvat Editores, 1972
- Lechat P, Difficultés rencontrés pour fixer la posologie officielle des médicaments chez l'enfant. *Thérapie* 44:137-139. 1989,
- Leeder JS. Ontogeny of drug-metabolizing enzymes and its influence on the pathogenesis of adverse drug reactions in children. *Curr Ther Res* 2001,62:900-12
- Long D, Koren G, James A. Ethics of drug studies in infants: how many samples are required for accurate estimation of pharmacokinetic parameters in neonates? *J Pediatr* 1987, 111: 918 – 21.
- López-Muñoz F, Panacea encadenada: la Farmacología alemana bajo el III Reich y el resurgir de la Bioética. *RAD Tribuna Plural*. La revista científica, RAED n^o5, 1/2015:191-248
- Marañón G, La Medicina y los médicos. Espasa-Calpe, Madrid 1962
- Mc Carver DG, Hines RN. The ontogeny of human drug metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 300:361-6
- McIntyre J, Choonara I, Drug toxicity in the neonate. *Biol Neonate* 2004, 86:218-221
- Madero López L, Editorial. Papel de los servicios de farmacia hospitalaria en relación a la pediatría hospitalaria. *Farm Hosp* 2005, 29:1-2

- Medina-Claros AF, Bases para el uso clínico de fármacos para niños. Situación actual de uso de fármacos pediátricos en España. *An Pediatr Contin* 2008, 6 (6):380-384
- Moore P. Children are not small adults. *Lancet* 1998,352:630
- Morales-Carpi C, Julve N, Carpi R, et al. Medicamentos utilizados en pediatría extrahospitalaria: ¿Disponemos de información suficiente? *An Pediatr* 2008, 68(5):439-446
- Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L, Clinical Pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1980, 5:485-527
- Mulberg AE, Silber SA, Van den Anker J, *Pediatric Drug Development*. Wiley-Blackwell, New York 2009
- Olive G. Pharmacovigilance chez l'enfant. *Thérapie* 44 :141-144. 1989,
- Pearn JH. The child and clinical research. *Lancet* 1984,2:510-512
- Peiré MA, Vales de Registro Prioritario y Autorización de Comercialización de Uso Pediátrico: ¿por qué no?. *Cuad Derecho Farm* nº 49 (Abril-Junio 2014):14-20
- Peiré MA, ¿Es necesaria una farmacología específicamente pediátrica? *Pediatría de Atención Primaria* 2001, 3(11):371-380
- Peiré MA. Póster: Farmacovigilancia en Pediatría: ¿dónde está la diferencia? I Jornadas de Farmacovigilancia, Sevilla, 24-25 de marzo de 2000
- Peiré MA, Editorial: La importancia de la Farmacología clínica en Pediatría. *Anales de Pediatría (Barc)* 2010, 72(2): 99-102

- Peiré MA, Ensayos clínicos en Pediatría. En: Cruz M, Peiré MA. Fundamentos del tratamiento de las enfermedades en niños y adolescentes. Principios básicos y métodos actuales. Barcelona: Espaxs, 1999, p:167-176
- Peiré MA, Guía práctica sobre ensayos clínicos con medicamentos en pediatría. MA Peiré editora. Barcelona, 2000
- Peiré MA, Lucena M, Ruiz-Extremera A, Jara P, Romero-González J, Andrade R, Toxicidad hepática por fármacos. Dónde estamos y hacia dónde caminamos. Anales de Pediatría 2002,56(5):4374-442
- Peiré MA, Particularidades farmacológicas del niño. Capítulo 4. En: Callabed J, Fórmulas magistrales en Pediatría. Acofarma, Barcelona 2011
- Peiré MA, Preclinical data necessary before conducting a paediatric clinical trial. Methods Find Exp Pharmacol 2008; 30(Suppl.2):73
- Peiré MA, Ponencia: Ensayos clínicos en Neonatología: aspectos metodológicos. IX Simposio Internacional de Neonatología. Bilbao, 25-26 noviembre de 2010
- Peiré MA, ¿Es necesaria una farmacología específicamente pediátrica? Pediatría de Atención Primaria 2001, 3(11):371-380
- Peiré MA, ¿Por qué los medicamentos no son caramelos para los niños?. Revista ACOFAR 2011, nº 510:36-40
- Peiré MA, ¿Por qué es necesario investigar nuevos medicamentos también en niños?. Revista ACOFAR 2013:50-53
- Peiré MA, Investigación Clínica en Pediatría. En: MEDIPHARM. Tratado de Medicina Farmacéutica. Fundación FUINSA . Madrid 2010. Editorial Médica Panamericana

Peiré MA, Capítulo 66: Situaciones fisiológicas que modifican la respuesta II: el niño, En Velázquez, Tratado de Farmacología , 18ª edición, Madrid 2008. Editorial Médica Panamericana ISBN: 978-84-9835-168-2 DL: TO-0727-2008

Peiré MA, Póster: Conditionings that limit the performance of clinical trials in Paediatrics. XXI Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Barcelona, 22-25 de octubre de 2008

Peiré MA, Ponencia: El menor y la investigación clínica. Mesa Redonda "Toma de decisiones en menores de edad". Moderador: Dr. M.Casado. X Jornadas Nacionales de Comisiones Deontológicas de Colegios Oficiales de Médicos de España. FUNCOMEBA, Badajoz, 17-19 de Mayo de 2012

Peiré MA. Conferencia plenaria: Ensayos clínicos con menores de edad: aspectos médicos, éticos y jurídicos. I Congreso de la Asociación Española de Defensa Médica. Santiago de Compostela, 26-28 de Mayo de 2011.

Peiré MA, Ensayos clínicos con medicamentos: particularidades de la participación de menores de edad. Revista de Responsabilidad Médica 2012, 1:5-21

Peiré MA, Primer Premio a la Mejor Comunicación Oral: Consecuencias judiciales de la prescripción de medicamentos fuera de Ficha técnica en Pediatría: análisis comparativo entre España, EU y USA. Comunicación oral. XXI Jornadas Mediterráneas de Medicina Legal, Badajoz 5-7 abril 2016.

Peiré MA, Vales de registro Prioritario y Autorización de Comercialización de Uso pediátrico: ¿por qué no?. Cuadernos de Derecho Farmacéutico 2014, nº 49:14-20

Puerto FJ, González Bueno A, Compendio de Historia de la Farmacia y Legislación. Editorial Síntesis, Madrid 2011.

Radley DC, Off label prescribing among office-based physicians. Arch Int Med 2006, 166:1021-1026

Ramos S, Responsabilidad civil por medicamento: el defecto de diseño. Un análisis comparado de los criterios de definición del defecto en España y en los EEUU. InDret, Mayo 2005, Nº 287

Real Decreto 1345/2007 de 11 de octubre por el que se regula el Procedimiento de Autorización, Registro y Condiciones de dispensación de los medicamentos de Uso Humano fabricados industrialmente. BOE de 7 de noviembre de 2007

Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE Num 174, Lunes 20 de julio de 2009, Sec I, Pag 60904

Real Decreto 1090/2015 de 24 de diciembre por el que se regulan los Ensayos Clínicos con medicamentos, los Comités de ética de la investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE de Jueves 24 de diciembre de 2015, Num 3017, Sec I, Pag 121923

Reglamento (CE) Nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 diciembre 2006 sobre Medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican al Reglamento (CE) Nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) Nº 726/2004. D.O.U.E., 27 de diciembre de 2006; L 378:1-19

Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los Ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea de 27 mayo 2014, L 158/1

- Ridley DB, Calles A. Introduction of European Priority Vouchers to encourage development of new medicines for neglected diseases. *Lancet* 2010, 376:922-927
- Rodriguez W, Selen A, Avant D et al. Improving pediatric dosing through pediatric initiatives: what we have learned. *Pediatrics* 2008, 121:530-539
- Rodríguez Laínz JL, Prescripción de medicamentos fuera de Ficha Técnica e imputación objetiva (y II). *Diario La Ley*, nº 8326, Sección Doctrina, 5 junio 2014, Año XXXV. Editorial La Ley, pp:1-28
- Rubio González A, Suárez Ochoa J, Azanza Perea J, Honotrato Pérez J. Farmacología pediátrica: ¿Va la terapéutica infantil precedida de una adecuada investigación? *An Esp Pediatr* 1989, 30 (5): 359-362.
- Rylance G, Harvey D, Aranda J. Neonatal clinical pharmacology and Therapeutics. Buterworth-Heinemann TLD, 1991
- Salunke S, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database. Part 1-A need assessment study. *Int J Pharm* 2012, 435(2):101-111
- Sammons H, Ethical issues of clinical trials in children: a European perspective. *Arch Dis Child* 2009, 94:474-77
- Sapag-Hagar M, Fe, esperanza y caridad en el mundo del medicamento: desde la Grecia clásica hasta la molecularidad del s. XXI. Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia. *Lecturas singulares*, Madrid 2007
- Schirm E, Tobi H, de Vries TW, Choonara I, De Jon-van der Berg LTW. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. *Acta Paediatr* 2003.92:1486-1489

- 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 (2):291-5
- Shield JOH, Baum JD. Children's consent to treatment. *BMJ* 1994, 308: 1182-3.
- Shirkey H, Editorial comment: Therapeutic orphans. *Pediatrics* 1999, 104:583
- Shirkey H, Therapeutic orphans. *J Pediatr* 1968, 72(1):119-120
- Siso J, El médico, el paciente menor y los padres de éste. Un triángulo que deber ser amoroso. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009, 11:685-93
- Soriano G. Método y orden de curar las enfermedades de los niños. RANM. Biblioteca clásica de la Medicina Española, Tomo VIII, Madrid 1929
- Stafford RS, Regulating off-label drug use. Rethinking the role of the FDA. *New Engl J Med* 2008, 358 (14):1427-1429
- Thomson SA, Tuleu C, Wong ICK et al. Minitablets: a new modality to deliver medicines to preschool age children. *Pediatrics* 2009, 123:e235-e238
- 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* 1999,88:965-968
- Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 1998, 316 (7128):343-345
- Vasmant D, Pons G. *Pharmacologie Clinique en Pédiatrie. Cliniques de Pédiatrie*, Editions Vigot, Paris 1988

- Vázquez de la Villa A, Reacciones adversas causadas por medicamentos en pediatría. *An Esp Pediatr* 1989,31(1):49-53
- Wang S, Formulations in Paediatric Investigation Plans (PIPs). Introduction to PIP quality section and regulatory Framework. *Int J Pharmaceutics* 2015, 492(172):332-334
- Ward RM, Developmental pharmacology and toxicology. *Clin Pharmacol Ther* 1988, 36:309
- Webster E, McIntyre J, Choonara I, Preston T. The caffeine breath test and CYP1A2 activity in children. *Paed Perinatal Drug Ther* 2002,5:28-33
- Wendler D, Rackoff JE, Emanuel EJ, Grady C, The ethics of paying for children's participation in research. *J Pediatr* 2002, 141:166-71
- Wilson JT, An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics* 1999;104:585-590
- Wilson JT, Kearns GL, Murphy D, Yaffe SJ, Paediatric labelling requirements. Implications for pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet* 1994,26(4):308-325
- Wilson JT. Pediatric Pharmacology: the pathclears for a noble mission. *J Clin Pharmacol* 1993, 33: 210-212.
- Yaffe S, Aranda J, Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice. Saunders WB, 1992



Discurso de contestación

Excmo. Sr. Dr. Pere Gascón Vilaplana

Excelentísimo Señor Presidente,
Excelentísimos Señores Académicos,
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,
Señoras y Señores:

LAUDATIO

La exposición de la nueva académica, Dra. M^a Asunción Peiré, nos ha ilustrado acerca de una especialidad muy poco conocida en nuestro país: la Farmacología Pediátrica. Como bien dice en su introducción, un niño no es en modo alguno “un adulto en miniatura”. El niño, en efecto, es un ser muy complejo; pero tras escuchar a la Dra. Peiré, tomamos conciencia de que el desarrollo de los órganos y sistemas son determinantes en el efecto terapéutico o tóxico de los medicamentos.

Ciertamente era necesario contextualizar el término de “Farmacología Pediátrica” y, a mi entender, lo ha conseguido con creces al definir tanto la Farmacología como la Pediatría. De esta forma dicha disciplina viene a ser un “Tertium Genius” entre ambas especialidades. Sin embargo, para comprender el cómo todavía en el Siglo XXI los niños siguen siendo “huérfanos terapéuticos”, y en el ámbito de la Oncología esta lamentable situación es mucho más grave, se hacía menester realizar una revisión histórica del medicamento y el niño. Hemos disfrutado con la entrañable narración de los principales hitos históricos, pero también sufrido y pasado remordimientos con los terribles abusos que ha habido en investigación en la población infantil. Sin duda era preciso conocer la Historia para entender la reticencia de la industria farmacéutica a realizar investigaciones de nuevos medicamentos con niños.

Superados los contratiempos éticos y legales en base a una mayor concienciación del respeto de la dignidad del niño como ser humano excepcional, la pregunta que se plantea es: “¿por qué no se investiga más en niños y se aprueban medicamentos seguros y eficaces para ellos?”. Como bien ha señalado la Dra. Peiré, la falta de conocimiento de la singular Farmacología Pediátrica constituye sin duda la principal barrera.

La descripción de la Farmacología del desarrollo ha ocupado la parte central de su discurso, en donde hemos aprendido cómo las diferencias en la Farmacocinética y Farmacodinamia van a condicionar la tremenda variabilidad de la respuesta a los medicamentos en comparación con la población adulta. La Dra. Peiré nos ha ilustrado con ejemplos muy significativos para incidir en nuestras conciencias cuán importante es el conocimiento de esta especialidad. No sólo ha abordado de forma magistral y comprensible los rasgos definitorios de esta materia, sino que también nos ha expuesto de forma muy brillante la complejidad ética, jurídica y científica de la investigación con menores.

Ello no es de extrañar en una persona con una brillante trayectoria académica y profesional, por cuanto la nueva académica es Licenciada y Doctora Cum Laude en Medicina (ejerciendo en la Sanidad Pública como Médico de Familia en Barcelona), Licenciada en Derecho (ejerciendo como abogado y como perito judicial) y Licenciada en Farmacia (siendo consultora para diversos aspectos cuando es requerida para ello por la industria).

Sin embargo, tras este singular Curriculum académico, se esconde una persona carismática que quiero que conozcan.

1.- Reseña personal de la nueva académica, Dra. Ma^a Asunción Peiré García

La Dra. Peiré nace en Barcelona en el seno de una familia universitaria de ascendencia gallego-asturiana por parte materna y aragonesa-navarra por el lado paterno. Esta mezcla de genes y orígenes sin duda contribuyen a determinar una personalidad ecléctica a la hora de decidir su vocación profesional y marcar su singular personalidad.

Su madre, quien nos acompaña en este acto, es médico pediatra, siendo una persona muy avanzada para su época, por cuanto, al mérito de ser una de las pocas mujeres universitarias que en aquella época estudiaba Medicina en la Universidad de Santiago de Compostela, decidió formarse como Pediatra fuera de España, en Bruselas, adquiriendo unos conocimientos teórico prácticos que le han sido extremadamente útiles durante toda su vida profesional. De su madre ha heredado la pasión por la Medicina, un gran ojo clínico y sobretodo su interés por el Humanismo Cristiano. Afirmo la Dra. Peiré sin ningún recato que el 90% de la Medicina que sabe lo aprendió del magisterio de su madre, y el 10% restante lo aprendió en la Universidad. No resulta en modo alguno exagerado, por cuanto me consta que siendo muy niña acudía casi a diario a la consulta de Pediatría de su madre para imbuirse del Ars Medica, al mismo tiempo que era una lectora compulsiva de los temas más diversos. Todas las enfermedades propias de la infancia en realidad ¡no las tuvo que estudiar en la Facultad pues ya las llevaba aprendidas de la consulta de su madre y de sus lecturas! Siempre se ha sentido apoyada por esta entrañable pediatra que tuvo que conjugar el difícil papel de madre y médico hacia sus hijos. A ello añádase el extraordinario humanismo de la Dra. Ma^a Asunción García (hija, a su vez, también de médico) del que sigue haciendo gala,

y que sin duda ha dejado una impronta en la persona de Ma Asunción Peiré.

De su padre, ya fallecido hace casi dos años, pero presente no hay duda en estos momentos de forma muy especial, ha recogido el testigo del rigor por el estudio, la disciplina del trabajo y la honestidad. Rasgos propios de un Notario que vivía el Derecho con gran vocación y entrega. También el orden, la seriedad personal y profesional de la Dra. Peiré tienen su origen en la figura de Don José Luis Peiré, su progenitor. Su carácter reservado y tímido así como su capacidad de escuchar con paciencia no hay duda que hay que buscarlo en sus genes paternos. Una de sus grandes pasiones, la música clásica, es sin duda herencia directa de su melómano progenitor. La admiración por la figura paterna la llevará años más tarde a estudiar también la Licenciatura en Derecho, actividad que compagina en casos especiales con el ejercicio de la Medicina.

Desde muy niña tuvo claro que su vocación era la Medicina, y no concebía su futuro profesional de otra forma. Responsable estudiante, accede a los estudios de Medicina en la Facultad de Medicina de la UB (Hospital Clínic) con gran ilusión. Será a partir de 4º curso de Licenciatura, cuando su mentora científica y personal, esto es, su propia madre, la anime a cursar simultáneamente la Licenciatura de Farmacia, dado la inclinación de Ma Asunción a la Farmacología, la Bioquímica y la Fisiología. Hoy está contenta y orgullosa de haber seguido este consejo materno, pero fueron unos años muy intensos dedicados al estudio como actividad exclusiva. Al finalizar la carrera de Medicina, decide proseguir y completar los estudios de Farmacia, a la vez que realiza los estudios de Doctorado en Medicina, y además prepara las oposiciones para ejercer de médico de familia en el Instituto Catalán de la Salud, donde obtiene plaza

en el año 1994. Insisto, creo que la Dra. Peiré ha hecho del estudio su *modus vivendi*, y de la dedicación a sus pacientes su razón de vivir, rasgos que aún persisten en su quehacer diario para provecho de sus pacientes que siempre reciben los mejores tratamientos y los más actualizados, amen de un trato personal exquisito. Tras cuatro años trabajando en el Departamento de Farmacología de la UB, bajo la dirección del Dr Pedro Puig Parellada, auténtico mentor de su formación en Farmacología, defenderá su Tesis Doctoral sobre la influencia de los radicales libres de oxígeno en la trombosis experimental en el año 1995 con la calificación de Sobresaliente *Cum Laude* por unanimidad. También en esta época cursará algunos cursos de la Licenciatura de Bioquímica, si bien tan sólo por curiosidad científica, como ella misma justifica.

A partir de este momento, y por sus raíces pediátricas maternas, decide especializarse en Farmacología Pediátrica. Para ello, y gracias al Prof. Dr. Manuel Cruz, catedrático de Pediatría de la UB, escribe conjuntamente con su maestro el primer tratado completo de Terapéutica Pediátrica en España. Será gracias también a Don Manuel que se formará en París en el Hospital Necker Enfants Malades con el Prof. Gerard Lenoir y en el Hospital Saint Antoine con los Profesores Dr. Gerard Pons y Elisabeth Autret, padres de la Farmacología Pediátrica en Europa. Hay que advertir que la Dra. Peiré era la única persona extranjera admitida en un sistema docente tan estricto como el francés, superando con éxito y brillantes calificaciones la formación teórico práctica. A su regreso, decide publicar su conocida monografía “Guía práctica sobre ensayos clínicos con medicamentos en Pediatría”, cuya edición financia ella misma y que es obra de referencia empleada ya desde los inicios de su publicación por el propio Ministerio de Sanidad y Consumo para el estudio de las enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

¿Cómo se embarca la Dra. Peiré en el mundo jurídico? Siendo ya una conocida farmacóloga pediátrica que participa en congresos nacionales e internacionales, considera que la disciplina es todavía muy “joven” en nuestro país y por ello decide dar un paso más: su interés por el Humanismo y la Ciencia en general, la animan a preparar oposiciones al Consejo de Estado. Tuvo el extraordinario mérito de aprobar el primer ejercicio (450 temas jurídicos) y a raíz de entonces se plantea formalizar y completar su formación jurídica al servicio de la Farmacología del menor de edad. Sin duda, el conocer las normas jurídicas que protegen al niño, así como las diversas disposiciones nacionales e internacionales sobre investigación clínica con seres humanos no solo han enriquecido el acervo intelectual y profesional de la Dra. Peiré, sino que también ha redundado en el beneficio de los pacientes, ya sea directamente como médico, como abogado y perito judicial en su especialidad (incluidas las patentes de medicamentos pediátricos) así como de forma indirecta como consultora de diversas compañías que la requieren para su asesoramiento integral a la hora de desarrollar medicamentos para niños.

En cuanto a su faceta personal, la académica electa es una persona reservada y yo diría que con un rasgo de timidez, pero a la vez su trato es amable y cercano. Sus pacientes la definen como un “ángel de la guarda”, pues ciertamente su Medicina es singular: no siempre prescribe fármacos -que también-, sino que a veces receta música (ella misma toca el piano y es una gran melómana de música clásica en la que no pueden faltar referencias musicales en sus aficiones al Barroco, Clasicismo y Romanticismo), recetas de cocina saludables (muchas de ellas desarrolladas por ella misma, doy fe que he probado algunas de ellas con gran agrado), natación, diálogo, un abrazo, paseos, acudir al cine... en fin, “prescripciones” poco comunes para una galena del siglo XXI, pero como ella muy bien sostiene, no difieren de las magistrales recetas de Hipócrates. De hecho,

como lectora de la obra de Hipócrates, su lema impreso en su ex libris es precisamente “Primum non Nocere”. Esta máxima está grabada con letras de oro en su alma y lo viene aplicando tanto a su vida profesional como personal. Se puede definir pues como una médico “clásica” en el sentido histórico del término, pero también “atípica” para el Siglo XXI. Nunca olvida, siguiendo al Dr. Gregorio Marañón, que el mejor instrumento del médico es la silla (esto es, escuchar con atención y cariño al paciente, tras una minuciosa observación de su actitud y síntomas).

Es de destacar que como médico de Atención Primaria sigue realizando visitas domiciliarias en donde sigue desplegando, y poniendo a disposición de sus pacientes, todo su arsenal de soluciones para devolverles la salud tanto del alma como del cuerpo, según me han contado algunos de sus más antiguos y agradecidos pacientes.

2.- Méritos académicos

La nueva académica es poseedora, sin duda, de una singular carrera profesional, digna de una “academia” en el sentido griego clásico del término:

- Es Licenciada en Medicina y Cirugía con calificación de sobresaliente y examen de grado con la misma calificación por la UB (1991)
- Doctora en Medicina y Cirugía por su Tesis Doctoral titulada *“Implicación de los Radicales Libres de Oxígeno, Óxido Nítrico y Eicosanoides en la Trombosis Experimental inducida por ADP”*, dirigida por el Dr. Pedro Puig Parellada, del Departamento de Farmacología y Química Terapéutica, leída

y defendida el 19 de Julio de 1995, obteniendo la máxima calificación (Sobresaliente Cum laude por unanimidad).

- Licenciada en Farmacia con calificación de Notable por la UB (1996)
- Licenciada en Derecho por la Universitat Oberta de Catalunya (2009)
- Especialista en Farmacología por la Escuela Profesional de Farmacología de la UB con calificación de Sobresaliente (1993)
- Experta en Farmacología pediátrica por la Universidad de París y Tours (1997)
- Experta en Derecho de patentes farmacéuticas por la Universidad de Estrasburgo (2014)
- Aprobado el primer ejercicio de oposiciones al cuerpo de Letrados del Consejo de Estado (2005)

3.- Premios y Distinciones

Centrada en el inédito campo de la Farmacología Pediátrica en nuestro país, ha sido reconocida, entre otras, con las siguientes distinciones:

- Premio Laguna Serrano de la Real Academia Nacional de Medicina (2014) por su trabajo titulado “La Farmacología clínica pediátrica como madre adoptiva del Huérfano Tera-péutico”

- Medalla de Oro de la Real Academia Nacional de Medicina por diversas conferencias impartidas en dicha real corporación sobre Farmacología pediátrica (2015)
- Primer Premio a la mejor comunicación oral en el Congreso Internacional Jornadas Europeas de Medicina Legal y Forense por su trabajo “Consecuencias legales de la prescripción de medicamentos pediátricos fuera de ficha técnica: análisis de la jurisprudencia entre España, Europa y EEUU” (2016)
- Ha recibido el Aval de la Real Academia Nacional de Medicina a su magna obra “ABC en Farmacología Pediátrica” (2018, en prensa)
- Primera finalista del V Premio Nacional de Derecho Sanitario por su trabajo titulado “Ausencia de datos pediátricos en las Fichas técnicas de los medicamentos: causas, consecuencias y posibles soluciones” (2017)

4.- Publicaciones

Autora de diversos libros y artículos, merece la pena destacar entre los **libros**:

- El primer tratado en lengua española sobre su especialidad que lleva por título “ABC en Farmacología Pediátrica” (2018, en prensa). Se trata de un tratado de casi 500 páginas, cuya única autora es la Dra. Peiré, que abarca todos los campos de la especialidad recogidos en tres apartados. La primera parte estudia las Bases de la Farmacología del Desarrollo en donde se expone la Farmacocinética Pediátrica (en especial el singular metabolismo y los polimorfismos), la Farmacodinamia (y la ontogenia de los Receptores), las Vías de Administra-

ción de medicamentos, Formas Farmacéuticas (algunas muy novedosas), las peculiaridades de la Farmacovigilancia, así como las interacciones, las diversas interferencias de los medicamentos (muy importante el capítulo que hace referencia a las interferencias con los alimentos) y la no menos importante Cronofarmacología pediátrica. En la segunda parte se estudian los Principios de la Terapéutica Pediátrica, donde se describe la dosificación de medicamentos, las patologías pediátricas, los factores que inciden en la respuesta a los medicamentos haciendo especial hincapié en la Farmacogenética. En este apartado se dedican dos capítulos especiales a la singularidad de la terapéutica fetal y el paso de fármacos a través de la leche materna. Concluye esta parte con un tema muy importante sobre Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos de gran actualidad. Finalmente, la tercera parte contempla el estudio de los Aspectos Éticos y Legislativos en Investigación Pediátrica, donde define el Ensayo Clínico en Pediatría, las peculiaridades del Consentimiento Informado, la legislación, los estudios preclínicos, así como los ensayos clínicos especiales (en Oncología infantil, SIDA pediátrico, embarazo, lactancia, enfermedades raras). En este apartado dedica un capítulo especial al estudio de los medicamentos “*Off Label*” y sus consecuencias legales, así como a los medicamentos obtenidos por biotecnología. Sin duda, esta magna obra culmina todo el saber en esta disciplina fruto de las múltiples conferencias, cursos y seminarios que *la* autora ha impartido sobre esta especialidad.

- Autora asimismo de forma unipersonal del único manual que existe en España sobre investigación con menores que se titula “Guía práctica de Ensayos Clínicos con Medicamentos en Pediatría” (2000). Esta obra sigue siendo un manual de referencia para la monitorización de ensayos clínicos pediátricos, estando actualizada anualmente con la incorporación

de diversas adendas (Barcelona, 2000. ISBN:84-607-1150-1 DL: B-40.828-2000)

- Co-autora del libro escrito conjuntamente con el Prof. M. Cruz “Tratamiento de las enfermedades de niños y adolescentes. Principios básicos y métodos actuales. Se trata del primer manual editado en España sobre las bases farmacológicas de la Terapéutica en Pediatría, y que ha tenido una gran repercusión entre los pediatras de nuestro país. Editorial Espaxs, Barcelona 1999. ISBN: 84-7179-287-7 DL: B.47.103-XLI”
- Co-autora de la obra colectiva, en donde participa además como secretaria de Redacción y es autora de la parte Farmacológica del tratado: “Corretger JM, Cruz M, González-Hachero J, Brines J, **Peiré MA**, Moraga F, Tardío E. Infectología Pediátrica. Editorial Espaxs, Barcelona 2006. Páginas: 425-449. ISBN: 84-7179-317-2 DL: B.45.261-XLVIII”
- Co-autora del importante libro sobre formulación magistral dirigido por el Dr. Joaquín Callabed, “Callabed J, Bamio A, Carreras E, Moreno P, **Peiré MA**, Ruiz D, Villaronga M. Fórmulas Magistrales en Pediatría. ACOFARMA. Barcelona 2011. ISBN: 978-84-614-7238-3 DL: B-3343-2011”
- Co-autora y secretaria de redacción de la colección de Terapéutica Pediátrica dirigida por el Prof. M. Cruz, entre cuyos títulos podemos citar :
 - Ardura J, Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en niños y adolescentes. Editorial Espaxs, Barcelona 1999 ISBN: 84-7179-289-3 DL: B.47.105-XLI
 - Castro-Gago M, Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Editorial Espaxs, Barce-

lona 1999. Páginas: 227-242 ISBN: 84-7179-291-5 DL: B.6.516-XLII

- Martínez-Valverde A, Tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo en niños y adolescentes. Editorial Espaxs, Barcelona 2000. Páginas: 155-166 ISBN: 84-7179-297-4 DL: B.5.348-2000
- Brines J, Tratamiento de las enfermedades respiratorias en niños y adolescentes. Editorial Espaxs, Barcelona 2000. Páginas: 237-245 ISBN: 84-7179-302-4 DL: B.21.611-2001
- Blanco Quirós A, Martín Mateos MA, Muñoz López J Tratamiento de las enfermedades inmunitarias, alérgicas y reumáticas en niños y adolescentes. Editorial Espaxs, Barcelona 2000. Páginas: 145-163 ISBN: 84-7179-293-1 DL: B.37.280-XLII
- Casanova Bellido M, Fernández Vozmediano JM, Tratamiento de las enfermedades dermatológicas en niños y adolescentes. Editorial Espaxs, Barcelona 2002. Páginas: 183-197 ISBN: 84-7179-308-3 DL: B.7.648-2002
- Autora de **capítulos** de obras de referencia en España, a destacar:
 - Peiré MA, *Ensayos Clínicos en Anestesia Pediátrica*. Máster de Anestesiología Pediátrica, Editorial Médica Panamericana, 2017
 - Peiré MA, *Capítulo 66: Situaciones Fisiológicas que Modifican la Respuesta II: el niño*, En Velázquez, Tratado de Farmacología , 18ª edición, Madrid 2008. Editorial Mé-

dica Panamericana ISBN: 978-84-9835-168-2 DL: TO-0727-2008

- Borrás JM, Peiré MA, Mellado Capítulo 144: Epidemiología y Prevención. Sección 8: Oncología médica. En Farreras-Rozman, Tratado de Medicina Interna, Elsevier, Barcelona 2009, 16ª Edición. ISBN: 978-84-8086-349-0 DL: M.33.569-2008
- Peiré MA, Sinopsis Farmacológica, en Cruz M, Tratado de Pediatría. Editorial Ergón, Madrid 2006, 9ª edición. ISBN: 84-8473-421-8 DL: M-34420-2006
- Peiré MA, Investigación Clínica en Pediatría. En: MEDIPHARM. Tratado de Medicina Farmacéutica. Fundación FUINSA . Madrid 2010. Editorial Médica Panamericana
- Peiré MA, Sinopsis Farmacológica. En Cruz M, Tratado de Pediatría. Editorial Ergón, Madrid 2010, 10ª Edición
- Ha escrito más de 40 **artículos** en revistas nacionales e internacionales, entre los que podemos citar, por ser citada en numerosas referencias:
 - **Peiré MA**, Lucena M, Ruiz-Extremera A, Jara P, Romero-González J, Andrade R, Toxicidad hepática por fármacos. Dónde estamos y hacia dónde caminamos. *Anales de Pediatría* 2002,56(5):4374-442 (F Impacto: 0,570)
 - **Peiré MA**, Editorial: La Importancia de la Farmacología Clínica en Pediatría. *Anales de Pediatría (Barc)* 2010, 72(2):99-102

- **Peiré MA**, Ensayos clínicos con medicamentos: particularidades de la participación de menores de edad. *Revista de Responsabilidad Médica (AEDM)* 2012:5-21
- **Peiré MA**, Vales de registro Prioritario y Autorización de Comercialización de Uso pediátrico: ¿por qué no?. *Cuadernos de Derecho Farmacéutico* 2014, nº 49:14-20 (ISSN: 1579-5926)
- También escribe en prensa médica y no médica con el honesto afán de difundir la farmacología pediátrica a todos los públicos, entre otros:
 - **Peiré MA**, ¿Por qué los medicamentos no son caramelos para los niños?. *Revista ACOFAR* 2011, nº 510:36-40
 - Callabed J, **Peiré MA** La formulación magistral las enfermedades raras. *El Correo Farmacéutico*, 2011
 - Peiré MA, Alimentos aderezados con medicamentos: ¿un buen aliño? *El Correo Gallego*, 2005
 - Peiré MA, El cumplimiento terapéutico en pediatría. *El Correo Gallego*, 2005
 - Peiré MA, Quién vigila a los medicamentos: la farmacovigilancia en pediatría *El Correo Gallego*, 2005

5.- Actividad investigadora y docente

Dado lo singular de su formación académica, sorprende el cómo ha podido conjugar una actividad investigadora de forma simultánea con sus estudios de grado superior *en* diversas disciplinas.

-Ha trabajado desde octubre de 1991 en la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona (Prof. Dr. Forn) sobre:

1.- Colaboración en el estudio sobre el Mecanismo de Acción del Litio (estudios de determinación de AMP c) bajo la dirección del Dr. Mármol.

2.- Realizado trabajo experimental de Tesina sobre "*Medida de la Capacidad Antioxidante del Plasma Humano*" bajo la dirección del Dr. P. Puig Parellada en colaboración con la Dra. Rovira de la Clínica Quirón de Barcelona.

3.- Realizado un estudio sobre el Mecanismo Antioxidante o Prooxidante de diversos Pigmentos Biliares en colaboración con el Prof. Dr. Ribó de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Barcelona.

4.-Realizando ensayos experimentales sobre la Tesis Doctoral.

- Realizó un stage de formación en el Hospital Necker-Enfants Malades de París, bajo la dirección del Prof. G. Lenoir, sobre el uso de aerosoles y antibióticos en fibrosis quística de páncreas. (1996). Tema de investigación: Medida de las concentraciones bronquiales de Colimicina en pacientes afectos de fibrosis quística de páncreas: aspectos farmacocinéticas.

- Estudio sobre la farmacocinética bronquial de la Colistina administrada por vía inhalatoria en niños afectos de mucoviscidosis, iniciado en París (Hospital Necker-enfants malades, Prof. G. Lenoir) y continuado en Barcelona (Hospital S. Juan de Dios, Prof. M. Cruz y Prof. MA. Martín-Mateos) entre 1996-97.

- Inicio del estudio de la absorción sistémica de corticoides inhalados en niños asmáticos en el Hospital S. Juan de Dios, bajo la dirección del Prof. M.Cruz (1997)
- Co-dirección del estudio “Efecto de Montelukast sobre el sueño de los adolescentes: confirmación polisomnográfica”, bajo el patrocinio de Laboratorios MSD. Hospital de Sant Pau, Barcelona (octubre 2005, en curso).
- Investigadora del estudio del “Tratamiento de la osteoartritis severa con extractos fúngicos”, conjuntamente con la Fundación OAFI y la compañía Hifas da Terra
- Investigadora del proyecto “Neuroprotección en Anestesia Pediátrica”, conjuntamente entre el Hospital La Paz de Madrid (Profesor F. Reinoso), Universidad Autónoma de Madrid (Prof. C. Avendaño) y la compañía Hifas da Terra.
- Coordinación de estudio preclínico “Efectividad de Coriolus Versicolor en cultivos de Virus de Papiloma Humano” realizado conjuntamente entre Hospital Germans Trias de Badalona (Dra. Mata) y la compañía Hifas da Terra.
- Asesora científica en aspectos farmacológicos sobre “Micoterapia en Pediatría” para la compañía Hifas da Terra.
- Ha impartido numerosas conferencias y seminarios, así como participado bien como ponente invitada, bien como autora de comunicaciones, en diversos congresos científicos médicos y jurídicos. Entre algunas conferencias, se pueden citar:
 - Ponente invitada en al Fundación Teófilo Hernando de Farmacología impartiendo la conferencia: “Farmacolo-

gía en Pediatría: ¿dónde está la diferencia? Madrid, 12 de Abril de 2018.

- Ponente de la Mesa Redonda sobre Investigación clínica del XIV Congreso de la Sociedad Española del Dolor, impartiendo la conferencia *Consideraciones éticas, legales y farmacológicas de los Ensayos clínicos de Analgésicos en Pediatría*. Murcia, 1 al 3 de Junio de 2017.
- Ponente de la Mesa Redonda titulada “Mirando al futuro: la investigación en dolor crónico infantil y su aplicación práctica”. Primera Jornada Nacional sobre Dolor Infantil, con la presentación *Consideraciones farmacológicas, éticas y legales sobre los nuevos analgésicos en Pediatría*. Ministerio de Sanidad y Asuntos Sociales, Madrid, 3 de Febrero de 2017.
- Conferencia *Ensayos clínicos en Pediatría. Aspectos científicos, éticos y legales* XI Congreso Nacional de Anestesia y Cuidados Críticos Pediátricos de la Sociedad Española de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Madrid, 20-22 de octubre de 2016
- Comunicación titulada *Legal responsibility prescribing off-label drugs: is Spain different?* (Póster). 15th Congress of the European Society for Developmental, Paediatric and Perinatal Pharmacology. Belgrado, Serbia. 23-26 de Junio de 2015.
- Ponente invitada en 2ª Mesa redonda “Toma de decisiones en menores de edad” moderada por Dr Mariano Casado. X Jornadas Nacionales de Comisiones Deontológicas de Colegios Oficiales de Médicos de España. *El menor y la investigación clínica* FUNCOMEBA, Badajoz 17-19 de Mayo 2012

- Ponente invitada conferencia plenaria. *Ensayos clínicos con menores de edad: aspectos médicos, éticos y jurídicos*. I Congreso de la Asociación Española de Defensa Médica, Santiago de Compostela, 26-28 de Mayo 2011.
- Ponente invitada. IX Simposio Internacional de Neonatología *Ensayos clínicos en Neonatología: aspectos metodológicos* Bilbao, 25-26 de Noviembre 2010.
- Comunicación *Protocol for a detection of Hepatic Adverse Drug Reactions In Paediatrics*. X Congress of the European Society for Developmental, Paediatric and Perinatal Pharmacology. Chamonix (France) 17-20 de Junio 2009.
- Ponente invitada en la mesa redonda “Diálogos sobre Terapéutica Pediátrica” (moderador Prof. J. Peña). *Teoría y práctica de la prescripción médica en Pediatría* LIX Congreso de la Sociedad de Pediatría de Galicia, 3-4 de Octubre de 2008.
- Drug use in children in the UE. Ponente en mesa redonda moderada por Prof. Gérard Pons (París) con el título “*Drug use in the pediatric population in Europe*”. 5th Congreso of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Odense, Dinamarca, 12-15 de Septiembre 2001
- Comunicación *Farmacovigilancia en Pediatría. ¿Dónde está la diferencia?* I Jornadas de Farmacovigilancia. Sevilla, 24-25 de Marzo de 2000
- Ponente en la Mesa Redonda moderada por el Prof. Cruz, con el tema: “*Farmacología clínica del AAS en pediatría*”. “El ácido acetil-salicílico en pediatría: un fármaco cente-

nario” XXVIII Congreso Nacional Ordinario de Pediatría. Asociación Española de Pediatría. Zaragoza, 23-26 de Junio de 1999

- Comunicación *Les Radicaux Libres de l'oxygène en Pédiatrie: Thrombose*. “Réunion du Groupe Latin de Pédiatrie”. París, Maison de la Recherche, 21-24 de Mayo 1998.
- Comunicación *“Free Radicals in Pediatrics diseases: implication in thrombosis”*. 6th Congress of the European Society for Developmental Pharmacology. Ajaccio, Córcega, 3-7 de Junio 1998
- Comunicación *“Mesures des concentrations bronchiques de colimycine après administration par aerosol chez des enfants atteints de mucoviscidose”*. Rencontre et échanges sur le pathologies infectieuses respiratoires Reespir (Póster). París, 17-18 de Enero 1997
- Comunicación *“Involvement of Oxygen Free Radicals in the platelet thrombi produced by iontoforesis of ADP”* Congreso de la XVIII Reunión de la Sociedad Española de Farmacología. Alicante, 3 de Noviembre 1994.

6.- Otros méritos y actividades

La nueva académica ha participado en diversos Tribunales de Tesis Doctorales, a destacar:

- Vocal de Tribunal Evaluador. “Medicamentos psicotropos: un modelo de análisis estadístico de su utilización y de los factores que influyen en su prescripción en Atención Primaria”. Doctorando: Lorenzo García Jimeno. Directores de

Tesis: Dr. Mariano Casado Blanco y Dr. Luis Hermenegildo Martín Arias. Badajoz, 13 de junio de 2013

-Vocal de Tribunal Evaluador. “Información médica y consentimiento del paciente en cirugía ortopédica y traumatólogica”. Doctoranda: Inés Fátima Alejandro Corrales. Directores de Tesis: Dr. Mariano Casado Blanco y Dra. María Castellano Arroyo. Presidente del Tribunal: Dr. Enrique Villanueva Cañadas. Badajoz, 16 de junio 2016.

Es además revisora de diversas publicaciones internacionales y ha colaborado con la USP Pharmacopea:

-Revisor internacional de la *United States Pharmacopea* sobre el Tema Fibrosis quística (1997-2000).

-Revisor internacional de manuscritos de la editorial ADC-BMJournals para la revista “*Archives of Diseases in Childhood*”, 2005

-Revisor internacional de manuscritos de la editorial Elsevier para la revista “*Anales Españoles de Pediatría*”, 2010 hasta la actualidad

Coordinadora en España del Estudio *EURO DRUG* así como de la red internacional ERA NET PRIOMEDCHILD

Autora de diversos dictámenes relacionados con la especialidad.

Es asimismo miembro de diversas sociedades científicas nacionales e internacionales, a destacar:

- Socia colaboradora de la Real Academia Nacional de Farmacia
- Sociedad Española de Puericultura (1995 hasta la actualidad)
- Sociedad Española de Farmacología, vinculada a la IUPHAR (1993 hasta la actualidad).
- European Society for Developmental Pharmacology (1998 hasta la actualidad)
- Sociedad Española de Farmacología Clínica (1998 hasta la actualidad)
- Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria (1999 hasta la actualidad)
- Asociación Española de Defensa Médica (2011 hasta la actualidad)
- Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (2013 hasta la actualidad)
- Real Sociedad Menéndez Pelayo. Socia de Número (desde 1 de Septiembre de 2015 hasta la actualidad).
- Sociedad Española del Dolor (desde 1 de julio de 2017 hasta la actualidad).
- Socio colaborador farmacéutico de la Real Academia Nacional de Farmacia (desde 2016 hasta la actualidad).
- Miembro del Claustro de Doctores de la Universidad de Barcelona.
- Colegiada en Colegio oficial de Médicos de Barcelona
- Colegiada en Ilustre Colegio Oficial de Abogados de Barcelona
- Socio colaborador de la Real Academia Nacional de Farmacia

En conclusión, a pesar de la juventud de la nueva académica, creo sinceramente que ha demostrado con creces su capacidad de trabajo unido a un entusiasmo contagioso por el saber en todos los campos de la Ciencia y en varios de las Artes. Por todo ello me siento orgulloso y honrado de dar la bienvenida a la Dra. Peiré, primera Farmacóloga Pediátrica de España, que con su formación científica y también singular personalidad contribuirá a la formación de futuros farmacólogos pediátricos en nuestro país y allende de nuestras fronteras para orgullo y enriquecimiento de esta Real Academia Europea de Doctores y de todos sus miembros.



PUBLICACIONES DE LA REAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES

Directori 1991

Los tejidos tradicionales en las poblaciones pirenaicas (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Eduardo de Aysa Satué, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castelltví, Doctor en Geografia i Història) 1992.

La tradición jurídica catalana (Conferència magistral de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Joan Pintó i Ruiz, Doctor en Dret, en la Solemne Sessió d'Apertura de Curs 1992-1993, que fou presidida per SS.MM. el Rei Joan Carles I i la Reina Sofia) 1992.

La identidad étnica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 1993.

Els laboratoris d'assaig i el mercat interior; Importància i nova concepció (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Simón i Tor, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Contribución al estudio de las Bacteriemias (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Miquel Marí i Tur, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Manuel Subirana i Cantarell, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Realitat i futur del tractament de la hipertròfia benigna de pròstata (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia i contestació per l'Excm. Sr. Albert Casellas i Condom, Doctor en Medicina i Cirurgia i President del Col·legi de Metges de Girona) 1994.

La seguridad jurídica en nuestro tiempo. ¿Mito o realidad? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1994.

La transició demogràfica a Catalunya i a Balears (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ferrer i Bernard, Doctor en Psicologia) 1994.

L'art d'ensenyar i d'aprendre (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Agustín Luna Serrano, Doctor en Dret) 1995.

Sessió necrològica en record de l'Excm. Sr. Lluís Dolcet i Boxeres, Doctor en Medicina i Cirurgia i Degà-emèrit de la Reial Acadèmia de Doctors, que morí el 21 de gener de 1994. Enaltiren la seva personalitat els acadèmics de número Excms. Srs. Drs. Ricard Garcia i Vallès, Josep Ma. Simón i Tor i Albert Casellas i Condom. 1995.

La Unió Europea com a creació del geni polític d'Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jordi Garcia-Petit i Pàmies, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

La explosión innovadora de los mercados financieros (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Emilio Soldevilla García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret) 1995.

La cultura com a part integrant de l'Olimpisme (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Joan Antoni Samaranch i Torelló, Marquès de Samaranch, i contestació per l'Excm. Sr. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

Medicina i Tecnologia en el context històric (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán) 1995.

Els sòlids platònics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Pilar Bayer i Isant, Doctora en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1996.

La normalització en Bioquímica Clínica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Xavier Fuentes i Arderiu, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Geografia) 1996.

L'entropia en dos finals de segle (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques) 1996.

Vida i música (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Carles Ballús i Pascual, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Espadaler i Medina, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1996.

La diferencia entre los pueblos (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Sebastià Trías Mercant, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'aventura del pensament teològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1996.

El derecho del siglo XXI (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rafael Caldera, President de Venezuela, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'ordre dels sistemes desordenats (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Novell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Un clam per a l'ocupació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Rosalía de Castro y Jacinto Verdaguer, visión comparada (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

La nueva estrategia internacional para el desarrollo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Santiago Ripol i Carulla, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

El aura de los números (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins,

Canals i Ports, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1998.

Nova recerca en Ciències de la Salut a Catalunya (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Dilemes dinàmics en l'àmbit social (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Albert Biayna i Mulet, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Mercats i competència: efectes de liberalització i la desregulació sobre l'eficàcia econòmica i el benestar (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Amadeu Petitbó i Juan, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret) 1999.

Epidemias de asma en Barcelona por inhalación de polvo de soja (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Ma. José Rodrigo Anoro, Doctora en Medicina, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1999.

Hacia una evaluación de la actividad cotidiana y su contexto: ¿Presente o futuro para la metodología? (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia) i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1999.

Directorio 2000

Génesis de una teoría de la incertidumbre. Acte d'imposició de la Gran Creu de l'Orde d'Alfons X el Savi a l'Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2000.

Antonio de Capmany: el primer historiador moderno del Derecho Mercantil (discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Xabier Añoberos Trías de Bes, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Santiago Dexeus i Trías de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2000.

La medicina de la calidad de vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Luís Rojas Marcos, Doctor en Psicologia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en psicologia) 2000.

Pour une science touristique: la tourismologie (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Dr. Jean-Michel Hoerner, Doctor en Lletres i President de la Universitat de Perpinyà, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 2000.

Virus, virus entèrics, virus de l'hepatitis A (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Albert Bosch i Navarro, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2000.

Mobilitat urbana, medi ambient i automòbil. Un desafiament tecnològic permanent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Pere de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

El rei, el burgès i el cronista: una història barcelonina del segle XIII (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. José Enrique Ruiz-Domènec, Doctor en Història, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

La informació, un concepte clau per a la ciència contemporània (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Salvador Alsius i Clavera, Doctor en Ciències de la Informació, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2001.

La drogaaddicció com a procés psicobiològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Miquel Sánchez-Turet, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pedro de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial) 2001.

Un univers turbulent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jordi Isern i Vilaboy, Doctor en Física, i contestació per l'Excm. Sra. Dra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Psicologia) 2002.

L'envelliment del cervell humà (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Dr. Jordi Cervós i Navarro, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 2002.

Les telecomunicacions en la societat de la informació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Àngel Cardama Aznar, Doctor en Enginyeria de Telecomunicacions, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2002.

La veritat matemàtica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, doctor en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2003.

L'humanisme essencial de l'arquitectura moderna (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Helio Piñón i Pallarés, Doctor en Arquitectura, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trías de Bes, Doctor en Dret) 2003.

De l'economia política a l'economia constitucional (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Joan Francesc Corona i Ramon, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Xavier Iglesias i Guiu, Doctor en Medicina) 2003.

Temperància i empatia, factors de pau (Conferència dictada en el curs del cicle de la Cultura de la Pau per el Molt Honorable Senyor Jordi Pujol, President de la Generalitat de Catalunya, 2001) 2003.

Reflexions sobre resistència bacteriana als antibiòtics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Ma. de los Angeles Calvo i Torras, Doctora en Farmàcia i Veterinària, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2003.

La transformación del negocio jurídico como consecuencia de las nuevas tecnologías de la información (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Rafael Mateu de Ros, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

La gestión estratégica del inmovilizado (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep J. Pintó i Ruiz, Doctor en Dret) 2004.

Los costes biológicos, sociales y económicos del envejecimiento cerebral (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Félix F. Cruz-Sánchez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2004.

El conocimiento glaciar de Sierra Nevada. De la descripción ilustrada del siglo XVIII a la explicación científica actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Antonio Gómez Ortiz, Doctor en Geografia, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia))2004.

Los beneficios de la consolidación fiscal: una comparativa internacional (Discurs de recepció com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rodrigo de Rato y Figaredo, Director-Gerent del Fons Monetari Internacional. El seu padrí d'investidura és l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

Evolución histórica del trabajo de la mujer hasta nuestros días (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Eduardo Alemany Zaragoza, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Rafel Orozco i Delclós, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2004.

Geotecnia: una ciencia para el comportamiento del terreno (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Antonio Gens Solé, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2005.

Sessió acadèmica a Perpinyà, on actuen com a ponents; Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials i Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials: “*Nouvelles perspectives de la recherche scientifique en économie et gestion*”; Excm. Sr. Dr. Rafel Orozco i Delcós, Doctor en Medicina i Cirurgia: “*L'impacte mèdic i social de les cèl·lules mare*”; Excma. Sra. Dra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia: “*Nouvelles stratégies oncologiques*”; Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària: “*Les résistences bactériennes a les antibiotiques*”. 2005.

Los procesos de concentración empresarial en un mercado globalizado y la consideración del individuo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques i Em-

presarials, i contestació de l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2005.

"Son nou de flors els rams li renc" (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres (Secció Filologia Hispànica), i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Enrique Ruíz-Domènec, Doctor en Filosofia i Lletres) 2005.

Historia de la anestesia quirúrgica y aportación española más relevante (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Vicente A. Gancedo Rodríguez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Lloret i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El amor y el desamor en las parejas de hoy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joan Trayter i García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El fenomen mundial de la deslocalització com a instrument de reestructuració empresarial (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

Biomaterials per a dispositius implantables en l'organisme. Punt de trobada en la Historia de la Medicina i Cirurgia i de la Tecnologia dels Materials (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Anton Plannell i Estany, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2006.

La ciència a l'Enginyeria: El llegat de l'école polytechnique. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Xavier Oliver i Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2006.

El voluntariat: Un model de mecenatge pel segle XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Rosamarie Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut, i contestació per l'Excma. Sra. Dra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia) 2007.

El factor religioso en el proceso de adhesión de Turquía a la Unión Europea. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Maria Ferré i Martí, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Coneixement i ètica: reflexions sobre filosofia i progrés de la propedèutica mèdica. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Màrius Petit i Guinovart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2007.

Problemática de la familia ante el mundo actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. Dr. Gustavo José Noboa Bejarano, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Alzheimer: Una aproximació als diferents aspectes de la malaltia. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica honoraria Excma. Sra. Dra. Nuria Durany Pich, Doctora en Biologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate, Doctor-Enginyer de Camins, Canals i Ports) 2008.

Guillem de Guimerà, Frare de l'hospital, President de la Generalitat i gran Prior de Catalunya. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. Dr. Josep Maria Sans Travé, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. D. José E. Ruiz Domènec, Doctor en Filosofia Medieval) 2008.

La empresa y el empresario en la historia del pensamiento económico. Hacia un nuevo paradigma en los mercados globalizados del siglo XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Guillermo Sánchez Vilaríño, Doctor Ciències Econòmiques i Financeres, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2008.

Incertesa i bioenginyeria (Sessió Acadèmica dels acadèmics corresponents Excm. Sr. Dr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia amb els ponents Excm. Sr. Dr. Joan Anton Planell Estany, Doctor en Ciències Físiques, Excma. Sra. Dra. Anna M. Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Financeres i Il·lm. Sr. Dr. Humberto Villavicencio Mavrich, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2008.

Els Ponts: Història i repte a l'enginyeria estructural (Sessió Acadèmica dels acadèmics numeraris Excm. Sr. Dr. Xavier Oliver Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, amb els Ponents Il·lm. Sr. Dr. Angel C. Aparicio Bengoechea, Professor i Catedràtic de Ponts de l'escola Tècnica Superior d'Enginyers de Camins, Canals i Ports de Barcelona, Il·lm. Sr. Dr. Ekkehard Ramm, Professor, institute Baustatik) 2008.

Marketing político y sus resultados (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Francisco Javier Maqueda Lafuente, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. Anna M. Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Financeres) 2008.

Modelo de predicción de "Enfermedades" de las Empresas a través de relaciones Fuzzy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Antoni Terceño Gómez, Doctor en Ciències Econòmiques i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina) 2009.

Células Madre y Medicina Regenerativa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Juan Carlos Izpisua Belmonte, Doctor en Farmàcia i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joaquim Girone-lla i Coll, Doctor en Medicina) 2009.

Financiación del déficit externo y ajustes macroeconómicos durante la crisis financiera El caso de Rumania (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Mugur Isarescu, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2009.

El legado de Jean Monnet (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Teresa Freixas Sanjuán, Doctora en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques) 2010.

La economía china: Un reto para Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jose Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciències Humanes, Socials i Jurídiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

Les radiacions ionitzants i la vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Albert Biete i Solà, Doctor en Medicina, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 2010.

Gestió del control intern de riscos en l'empresa postmoderna: àmbits econòmic i jurídic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Ramon Poch i Torres, Doctor en Dret i Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil i Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

Tópicos típicos y expectativas mundanas de la enfermedad del Alzheimer (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Rafael Blesa, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llorc i Brull, Doctor en Ciències econòmiques i Dret) 2010.

Los Estados Unidos y la hegemonía mundial: ¿Declive o reinvencción? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Mario Barquero i Cabrero, Doctor en Economia i Empresa, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

El derecho del Trabajo encrucijada entre los derechos de los trabajadores y el derecho a la libre empresa y la responsabilidad social corporativa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Manuel Subirana Canterell) 2011.

Una esperanza para la recuperación económica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Gil i Lafuente, Doctor en Econòmiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2011.

Certes i incertes en el diagnòstic del càncer cutani: de la biologia molecular al diagnòstic no invasiu (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep Malvehy, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llorc, Doctor en Econòmiques i Dret) 2011.

Una mejor universidad para una economía más responsable (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Senén Barro Ameneiro, Doctor en

Ciències de la Computació i Intel·ligència, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Gil i Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2012.

La transformació del món després de la crisi. Una anàlisi polièdrica i transversal (Sessió inaugural del Curs Acadèmic 2012-2013 on participen com a ponents: l'Excm. Sr. Dr. José Juan Pintó Ruiz, Doctor en Dret: “*El Derecho como amortiguador de la inequidad en los cambios y en la Economía como impulso rehumanizador*”, Excma. Sra. Dra. Rosmarie Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut: “*Salut: mitjà o finalitat?*”, Excm. Sr. Dr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres: “*Globalización Económico-Cultural y Repliegue Identitario*”, Excm. Sr. Dr. Jaime Gil Aluja, Doctor en Econòmiques: “*La ciencia ante el desafío de un futuro progreso social sostenible*” i Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibañez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports: “*El reto de la transferencia de los resultados de la investigación a la industria*”), publicació en format digital www.reialacademiadoctors.cat, 2012.

La quantificació del risc: avantatges i limitacions de les assegurances (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria Excma. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. M. Teresa Anguera i Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres-Psicologia) 2013.

El procés de la visió: de la llum a la consciència (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Rafael Ignasi Barraquer i Compte, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciències Humanes, Socials i Jurídiques) 2013.

Formación e investigación: creación de empleo estable (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Mario Barquero Cabrero, Doctor en Economia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret) 2013.

El sagrament de l'Eucaristia: de l'Últim Sopar a la litúrgia cristiana antiga (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Armand Puig i Tàrrach, Doctor en Sagrada Escripura, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres) 2013.

Al hilo de la razón. Un ensayo sobre los foros de debate (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear, y contestación por la académica de número Excma. Sra. Dra. Ana María Gil Lafuente, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.

**Colección Real Academia Europea de Doctores
Fundación Universitaria Eserp**

1. *La participació del Sistema Nerviós en la producció de la sang i en el procés cancerós* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Pere Gascón i Vilaplana, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2014.
ISBN: 978-84-616-8659-9, Dipòsit Legal: B-5605-2014
2. *Información financiera: luces y sombras* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-8830-2, Depósito Legal: B-6286-2014
3. *Crisis, déficit y endeudamiento* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.
ISBN: 978-84-616-8848-7, Depósito Legal: B-6413-2014
4. *Les empreses d'alt creixement: factors que expliquen el seu èxit i la seva sostenibilitat a llarg termini* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Oriol Amat i Salas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Santiago Dexeus i Trias de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2014.
ISBN: 978-84-616-9042-8, Dipòsit Legal: B-6415-2014

5. *Estructuras metálicas* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Joan Olivé Zaforteza, Doctor en Ingeniería Industrial y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-9671-0, Depósito Legal: B-7421-2014

6. *La acción exterior de las comunidades autónomas* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Bové Montero, Doctor en Administración y Dirección de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-9672-7, Depósito Legal: B-10952-201

7. *El eco de la música de las esferas. Las matemáticas de las consonancias* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Vicente Liern Carrión, Doctor en Ciencias Matemáticas (Física Teórica) y contestación por la académica de número Excma. Sra. Dra. Pilar Bayer Isant, Doctora en Matemáticas) 2014.
ISBN: 978-84-616-9929-2, Depósito Legal: B-11468-2014

8. *La media ponderada ordenada probabilística: Teoría y aplicaciones* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José Maria Merigó Lindahl, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Ciencias Matemáticas) 2014.
ISBN: 978-84-617-0137-7, Depósito Legal: B-12322-2014

9. *La abogacía de la empresa y de los negocios en el siglo de la calidad* (Discurso de ingreso de la académica numeraria Excma. Sra. Dra. María José Esteban Ferrer, Doctora en Economía y Empresa y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina y Cirugía) 2014.
ISBN: 978-84-617-0174-2, Depósito Legal: B-12850-2014

10. *La ciutat, els ciutadans i els tributs* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear) 2014.
ISBN: 978-84-617-0354-8, Dipòsit Legal: B-13403-2014

11. *Organización de la producción: una perspectiva histórica* (Discurso de ingreso de los académicos numerarios Excmo. Sr. Dr. Joaquín Bautista Valhondo, Doctor en Ingeniería Industrial y del Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Llovera Sáez, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-617-0359-3, Depósito Legal: B 13610-2014
12. *Correlación entre las estrategias de expansión de las cadenas hoteleras Internacionales y sus rentabilidades* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Onofre Martorell Cunill, Doctor en Economía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teología) 2014.
ISBN: 978-84-617-0546-7, Depósito Legal: B 15010-2014
13. *La tecnología, detonante de un nuevo panorama en la educación superior* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Lluís Vicent Safont, Doctor en Ciencias de la Información y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2014.
ISBN: 978-84-617-0886-4, Depósito Legal: B 16474-2014
14. *Globalización y crisis de valores* (Discurso de ingreso del académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Lorenzo Gascón, Doctor en Ciencias Económicas y contestación por la académica de número Excmo. Sra. Dra. Ana María Gil Lafuente, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.
ISBN: 978-84-617-0654-9, Depósito Legal: B 20074-2014
15. *Paradojas médicas* (Discurso de ingreso del Académico Correspondiente para Venezuela Excmo. Sr. Dr. Francisco Kerdel-Vegas, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Llort Brull, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-617-1759-0, Depósito Legal: B 20401-2014
16. *La formación del directivo. Evolución del entorno económico y la comunicación empresarial* (Discurso de ingreso de los académicos numerarios Excmo. Sr. Dr. Juan Alfonso Cebrián Díaz, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y del Excmo. Sr. Dr. Juan Ma-

ría Soriano Llobera, Doctor en Administración y Dirección de Empresas y Doctor en Ciencias Jurídicas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.

ISBN:978-84-617-2813-8, Depósito Legal: B 24424-2014

17. *La filosofia com a cura de l'ànima i cura del món* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba Roselló, Doctor en Filosofia i Doctor en Teologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Física) 2014.
ISBN: 978-84-617-2459-8, Dipòsit Legal: B 24425-2014

18. *Hacia una Teoría General de la Seguridad Marítima* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2015.

ISBN: 978-84-617-3623-2, Depósito Legal: B 27975-2014

Colección Real Academia Europea de Doctores

19. *Pensamiento Hipocrático, Biominimalismo y Nuevas Tecnologías. La Innovación en Nuevas Formas de Tratamiento Ortodóncico y Optimización del Icono Facial* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Luis Carrière Lluch, Doctor en Odontología y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Antoni Terceño Gómez, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2015.

ISBN: 978-84-606-5615-9, Depósito Legal: B 3966-2015

20. *Determinantes de las Escuelas de Pensamiento Estratégico de Oriente y Occidente y su contribución para el Management en las Organizaciones del Siglo XXI.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para Chile Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Garrido Morales, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2015.

ISBN:978-84-606-6176-4, Depósito Legal: B 5867-2015

21. *Nuevos tiempos, nuevos vientos: La identidad mexicana, cultura y ética en los tiempos de la globalización.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para México Excmo. Sr. Dr. Manuel Medina Elizondo, Doctor en Ciencias de la Administración, y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2015.
ISBN: 78-84-606-6183-2, Depósito Legal: B 5868-2015

22. *Implante coclear. El oído biónico.* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joaquín Barraquer Moner, Doctor en Medicina y Cirugía) 2015.
ISBN: 978-84-606-6620-2, Depósito Legal: B 7832-2015

23. *La innovación y el tamaño de la empresa.* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Carlos Mallo Rodríguez, Doctor en Ciencias Económicas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-6621-9, Depósito Legal: B 7833- 2015

24. *Geologia i clima: una aproximació a la reconstrucció dels climes antics des del registre geològic* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Ramon Salas Roig, Doctor en Geologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear) 2015.
ISBN: 978-84-606-6912-8, Dipòsit Legal: B 9017-2015

25. *Belleza, imagen corporal y cirugía estética* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Serra i Renom, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-7402-3, Depósito Legal: B 10757-2015

26. *El poder y su semiología* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Michael Metzeltin, Doctor en Filología Románica y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina y Cirugía) 2015.
ISBN: 978-84-606-7992-9, Depósito Legal: B 13171-2015

27. *Atentados a la privacidad de las personas* (Discurso de ingreso del académico de honor Excmo. Sr. Dr. Enrique Lecumberri Martí, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-9163-1, Depósito Legal: B 17700-2015

28. *Panacea encadenada: La farmacología alemana bajo el yugo de la esvástica* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Francisco López Muñoz, Doctor en Medicina y Cirugía y Doctor en Lengua Española y Literatura y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-9641-4, Depósito Legal: B 17701-2015

29. *Las políticas monetarias no convencionales: El Quantitative Easing*” (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Pedro Aznar Alarcón, Doctor en Economía y Administración de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-608-299-1, Depósito Legal: B 25530-2015

30. *La utopía garantista del Derecho Penal en la nueva “Edad Media”* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Fermín Morales Prats, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN- 978-84-608-3380-2, Depósito Legal: B 26395-2015

31. *Reflexions entorn el Barroc* (Discurs d’ingrés de l’acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Salvador de Brocà Tella, Doctor en Filosofia i lletres, i contestació per l’acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil Ribas, Doctor en Teologia) 2016.
ISBN- 978-84-608-4991-9, Depósito Legal: B 30143-2015

32. *Filosofia i Teologia a Incerta Glòria. Joan Sales repensa mig segle de cultura catalana* (Discurs d’ingrés de l’acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep-Ignasi Saranyana i Closa, Doctor en teologia i doctor en filosofia, i contestació per l’acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba i Roselló, Doctor en teologia i doctor en filosofia) 2016.
ISBN- 978- 84- 608-5239-1, Depósito Legal: B 1473-2016

33. *Empresa familiar: ¿Sucesión? ¿Convivencia generacional?* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN- 978 84 6085663-4, Depósito Legal: B 3910-2016

34. *Reflexiones y alternativas en torno a un modelo fiscal agotado.* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Antoni Durán-Sindreu Buxadé, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN- 978-84-608-5834-8, Depósito Legal: B 4684-2016

35. *La figura del emprendedor y el concepto del emprendimiento.* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Antonio Pulido Gutiérrez, Doctor en Economía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Alta Administración de Empresas) 2016.
ISBN- 978-84-608-5926-0, Depósito Legal: B 4685-2016

36. *La Cirugía digestiva del siglo XXI* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Carlos García-Valdecasas Salgado, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Xabier Añoberos Trias de Bes, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-6086034-1, Depósito Legal: B 5802-2016

37. *Derecho civil, persona y democracia* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Alfonso Hernández-Moreno, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-608-6838-5, Depósito Legal: B 7644-2016

38. *Entendiendo a Beethoven* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Tapia García, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-608-7507-9, Depósito Legal: B 10567-2016

39. *Fútbol y lesiones de los meniscos* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Ramon Cugat Bertomeu, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-608-8578-8, Depósito Legal: B 12876-2016
40. *¿Hacia un nuevo derecho de gentes? El principio de dignidad de la persona como precursor de un nuevo derecho internacional* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Santiago J. Castellà Surribas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-608-8579-5, Depósito Legal: B 14877-2016
41. *L'empresa més enllà de l'obra estètica* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jordi Martí Pidelaserra, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret) 2016.
ISBN: 978-84-608-9360-8, Depósito Legal: B 15757-2016
42. *El reto de mejorar la calidad de la auditoria* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Frederic Borràs Pàmies, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2016.
ISBN: 978-84-608-9688-3, Depósito Legal: B 16347-2016
43. *Geografia, diffusione e organizzazione cristiana nei primi secoli del cristianesimo* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Angelo Di Berardino, Doctor en Teología - Doctor en Historia y Filosofía y contestación por el académico de número Excmo. y Mgfc. Sr. Rector Armand Puig i Tàrrach, Doctor en Sagrada Escritura) 2016.
ISBN: 978-84-617-5090-0, Depósito Legal: B 21706-2016
44. *Los cónsules de Ultramar y Barcelona* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Dr. Albert Estrada-Rius, Doctor en Derecho y Doctor en Historia y contestación por el académico de

número Excmo. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.

ISBN: 978-84-617-5337-6, Depósito Legal: B 21707-2016

45. *El implante dental y la Osteointegración* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Carlos Aparicio Magallón, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.

ISBN: 978-84-617-5598-1, Depósito Legal: B-22187-2016

46. *La empresa social compitiendo en el mercado: principios de buen gobierno* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. José Antonio Segarra Torres, Doctor en Dirección de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2016.

ISBN: 978-84-617-5971-2, Depósito Legal: B-23123-2016

47. *Incertidumbre y neurociencias: pilares en la adopción de decisiones* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Jorge Bachs Ferrer, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Gil Aluja, Doctor en Ciencias Políticas y Económicas) 2016.

ISBN: 978-84-617-6138-8, Depósito Legal: B-23124-2016

48. *¿Puede el marketing salvar al mundo? Expectativas para la era de la escasez* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José Luis Nueno Inieta, Doctor of Business Administration y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2016.

ISBN: 978-84-617-6499-0, Depósito Legal: B 24060-2016

49. *Calidad de vida de los pacientes afectos de cáncer de próstata según el tratamiento realizado* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Ferran Guedea Edo, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Albert Biete Sola, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.

ISBN: 978-84-617-7041-0, Depósito Legal: B 26030-2016

50. *Relazioni conflittuali nelle aziende familiari: determinanti, tipologie, evoluzione, esiti* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Salvatore Tomaselli, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales, Dirección de Empresa y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2017.
ISBN: 978-84-617-7820-1, Depósito Legal: B 1712 -2017
51. *Sobre el coleccionismo. Introducción a la historia* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Manuel Puig Costa, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-7854-6, Depósito Legal: B 1713-2017
52. *Teoria de la semblança i govern universitari* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Armengou Orús, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2017.
ISBN: 978-84-617-8115-7, Depósito Legal: B 2853- 2017
53. *Història de la malaltia i de la investigació oncològica. Retorn als orígens* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Mariano Monzó Planella, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joaquim Gironella Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2017.
ISBN: 978-84-617-8179-9, Depósito Legal: B 2854-2017
54. *Diagnóstico precoz del Cáncer de Pulmón: El Cribado, una herramienta para avanzar en su curación* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Laureano Molins López-Rodó, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-8457-8 , Depósito Legal: B 3937-2017
55. *Honor, crédito en el mercado y la exceptio veritatis* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Felio Vilarrubias Guillamet, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-8867-5 , Depósito Legal: B 6307-2017

56. *La vida és una llarga oxidació* (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Nicole Mahy Géhenne, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'acadèmic de número Excm Sr. Dr. Rafael Blesa González, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2017.
ISBN: 978-84-617-9179-8, Depósito Legal: B 6308-2017

57. *Salud periodontal y salud general: la alianza necesaria* (Discurso de ingreso de la académica numeraria Excma. Sra. Dra. Nuria Vallcorba Plana, Doctora en Odontología y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica) 2017.
ISBN: 978-84-617-9253-5, Depósito Legal: B 8541-2017

58. *Gobierno y administración en la empresa familiar* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. José Manuel Calavia Molinero, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-2296-1, Depósito Legal: B 10562-2017

59. *Darwin, Wallace y la biología del desarrollo evolutiva* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Daniel Turbón Borrega, Doctor en Filosofía y Letras y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Felio Vilarrubias Guillamet, Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-2678-5, Depósito Legal: B 11574-2017

60. *EL asesoramiento financiero, la figura del Asesor Financiero y de las E.A.F.I.s* (Discurso de ingreso de la académica de número Excma. Sra. Dra. Montserrat Casanovas Ramon, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Maria Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-3635-7, Depósito Legal: B 15061-2017

61. *Dieta Mediterránea: una visión global / La nutrición comunitaria en el siglo XXI* (Discursos de ingreso de los académicos de número Excmo. Sr. Dr. Lluís Serra Majem, Doctor en Medicina y Excmo. Sr. Dr. Javier Aranceta Bartrina, Doctor en Medicina y Cirugía, contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina y Cirugía, y la Excma. Sra.

Dra. Maria dels Àngels Calvo Torras, Doctora en Veterinaria y Doctora en Farmacia) 2017.

ISBN: 978-84-697-4524-3, Depósito Legal: B 17729-2017

62. *La conquista del fondo del ojo* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Borja Corcóstegui, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.

ISBN: 978-84-697-4905-0, Depósito Legal: B 22088-2017

63. *Barcelona, Galería Urbana* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Trias de Bes, Doctor en Arquitectura y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica) 2017.

ISBN: 978-84-697-4906-7, Depósito Legal: B 24507-2017

64. *La influencia del derecho español en México* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para México Excmo. Sr. Dr. Jesús Gerardo Sotomayor Garza, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jordi Martí Pidelaserra, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2017.

ISBN: 978-84-697-5210-4 , Depósito Legal: B 25165-2017

65. *Delito fiscal y proceso penal: crónica de un desencuentro* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Joan Iglesias Capellas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2017.

ISBN: 978-84-697-6524-1, Depósito Legal: B 25318-2017

66. *Laïcitat i laïcisme en l'occident europeu* (Discurs d'ingrés de l'Emm. i Rvdm. Dr. Lluís Martínez Sistach, Doctor en Dret Canònic i Civil, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba Roselló, Doctor en Filosofia i Doctor en Teologia) 2017.

ISBN: 978-84-697-6525-8, Depósito Legal: B 28921-2017

67. *Lo disruptivo y el futuro: tecnología y sociedad en el siglo XXI* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Luis Pons Puiggrós, Doctor en Administración y Dirección de Empresas, y

contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina) 2017.

ISBN: 978-84-697-8211-8, Depósito Legal: B 29804-2017

68. *Avances Tecnológicos en Implantología Oral: hacia los implantes dentales inteligentes* (Discurso de ingreso del académico de Número Excmo. Sr. Dr. Xavier Gil Mur, Doctor en Ingeniería Química y Materiales, Rector de la Universidad de Catalunya y contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Ingeniería Náutica) 2018.

ISBN: 978-84-697-9148-6, Depósito Legal: B 1862-2018.

69. *La función del marketing en la empresa y en la economía* (Discurso de ingreso del académico de Número Excmo. Sr. Dr. Carlo Maria Gallucci Calabrese, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Ingeniería Náutica) 2018.

ISBN: 978-84-697-9161-5, Depósito Legal: B 1863-2018

70. *El nuevo materialismo del siglo XXI: Luces y sombras* (Discurso de ingreso de l académica de Número Excma. Sra. Dra. Mar Alonso Almeida, Dra. en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación del Académico de Número Excm. Sr. Dr. Pedro Aznar Alarcón, Doctor en Económicas y Administración de empresas) 2018.

ISBN: 978-84-09-00047-0 , Depósito Legal: B 5533-2018

71. *La dinámica mayoría – minoría en las sociedades de capital* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Rodolfo Fernández-Cuellas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2018.

ISBN: 978-84-09-00419-5 , Depósito Legal: B 6898-2018

72. *Rubén Darío, Japón y Japonismo* (Discurso de ingreso del Académico de Honor, Hble. Sr. Naohito Watanabe, Cónsul General del Japón en Barcelona y contestación por el académico de número Excmo. Excmo. Sr. Dr. José María Bové Montero. Doctor en Administración y Dirección de Empresas) 2018.

ISBN: 978-84-09-01887-1, Depósito Legal: B 12410-2018

73. *Farmacología Pediátrica: pasado, presente y perspectivas de futuro*
(Discurso de ingreso de la académica correspondiente Excma. Sra. Dra.
M^a Asunción Peiré García, Doctora en Medicina y Cirugía y contesta-
ción por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pere Gascón Vilaplana,
Doctor en Medicina) 2018.
ISBN: 978-84-09-02147-5 , Depósito Legal: B-13911-2018

RAD Tribuna Plural. La revista científica

REVISTA 1 - *Número 1/2014*

Globalización y repliegue identitario, *Ángel Aguirre Baztán*. El pensamiento cristià, *Josep Gil Ribas*. El teorema de Gödel: recursivitat i indecidibilitat, *Josep Pla i Carrera*. De Königsberg a Göttingen: Hilbert i l'axiomatització de les matemàtiques, *Joan Roselló Moya*. Computerized monitoring and control system for ecopyrogenesis technological complex, *Yuriy P. Kondratenko, Oleksiy V.Kozlov*. Quelques réflexions sur les problèmes de l'Europe de l'avenir, *Michael Metzeltin*. Europa: la realidad de sus raíces, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Discurs Centenari 1914-2014, *Alfredo Rocafort Nicolau*. Economía-Sociedad-Derecho, *José Juan Pintó Ruiz*. Entrevista, *Jaime Gil Aluja*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 404.

REVISTA 2 - *Número 2/2014* *Monográfico Núm. 1*

I Acto Internacional: Global Decision Making.

2014: à la recherche d'un Humanisme renouvelé de El Greco à Nikos Kazantzakis, *Stavroula-Ina Piperaki*. The descent of the audit profession, *Stephen Zeff*. Making global lawyers: Legal Practice, Legal Education and the Paradox of Professional Distinctiveness, *David B. Wilkins*. La tecnología, detonante de un nuevo panorama universitario, *Lluís Vicent Safont*. La salida de la crisis: sinergias y aspectos positivos. Moderador: *Alfredo Rocafort Nicolau*. Ponentes: Burbujas, cracs y el comportamiento irracional de los inversores, *Oriol Amat Salas*. La economía española ante el hundimiento del sector generador de empleo, *Manuel Flores Caballero*. Tomando el pulso a la economía española: 2014, año de encrucijada, *José Maria Gay de Liébana Saludas*. Crisis económicas e indicadores: diagnosticar, prevenir y curar, *Montserrat Guillén i Estany*. Salidas a la crisis, *Jordi Martí Pidelaserra*. Superación de la crisis económica y mercado de trabajo: elementos dinamizadores, *José Luís Salido Banús*.

Indicadores de financiación para la gestión del transporte urbano: El fondo de comercio, El cuadro de mando integral: Una aplicación práctica para los servicios de atención domiciliaria, Competencias de los titulados en ADE: la opinión de los empleadores respecto a la con-

tabilidad financiera y la contabilidad de costes. Teoría de conjuntos clásica versus teoría de subconjuntos borrosos. Un ejemplo elemental comparativo. Un modelo unificado entre la media ponderada ordenada y la media ponderada. Predicting Credit Ratings Using a Robust Multi-criteria Approach.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 588.

REVISTA 3 - Número 3/2014

Taula rodona: Microorganismes i patrimoni. Preàmbulo, *Joaquim Gironella Coll*. L'arxiu Nacional de Catalunya i la conservació i restauració del patrimoni documental, *Josep Maria Sans Travé, Gemma Goikoechea i Foz*. El Centre de Restauració Béns Mobles de Catalunya (CRBMC) i les especialitats en conservació i restauració, *Àngels Solé i Gili*. La conservació del patrimoni històric davant l'agressió per causes biològiques, *Pere Rovira i Pons*. Problemática general de los microorganismos en el patrimonio y posibles efectos sobre la salud, *Maria dels Àngels Calvo Torras*. Beyond fiscal harmonisation, a common budgetary and taxation area in order to construct a European republic, *Joan- Francesc Pont Clemente*. El microcrédito. La financiación modesta, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Extracto de Stevia Rebaudiana. *Pere Costa Batllori*. Síndrome traumático del segmento posterior ocular, *Carlos Dante Heredia García*. Calculadora clínica del tiempo de doblaje del PSA de próstata, *Joaquim Gironella Coll, Montserrat Guillén i Estany*. Miguel Servet (1511-1553). Una indignació coherent, *Màrius Petit i Guinovart*. Liquidez y cotización respecto el Valor Actual Neto de los REITs Españoles (Las SOCIMI), *Juan María Soriano Llobera, Jaume Roig Hernando*. I Acte Internacional: Global decision making. Resum. Entrevista, *Professor Joaquim Barraquer Moner*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 376

REVISTA 4 - Número 4/2014

Sessió Acadèmica: La simetria en la ciència i en l'univers. Introducció, evocació del Dr. Jaume Vallcorba Plana, *David Jou Mirabent i Pilar Bayer i Isant*. La matemàtica de les simetries, *Pilar Bayer i Isant*, l'Univers

i les simetries trencades de la física, *David Jou Mirabent*. Sessió Acadèmica: La financiación de las grandes empresas: el crédito sindicado y el crédito documentario. Los créditos sindicados, *Francisco Tusquets Trias de Bes*. El crédito documentario. Una operación financiera que sustituye a la confianza en la compraventa internacional, *Xabier Año-veros Trias de Bes*. Sessió Acadèmica: Vida i obra d'Arnau de Vilanova. Introducció, *Josep Gil i Ribas*. Arnau de Vilanova i la medicina medieval, *Sebastià Giralt*. El *Gladius Iugulans Thomatistas* d'Arnau de Vilanova: context i tesis escatològiques, *Jaume Mensa i Valls*. La calidad como estrategia para posicionamiento empresarial, *F. González Santoyo*, *B. Flores Romero* y *A.M. Gil Lafuente*. Etnografía de la cultura de una empresa, *Ángel Aguirre Baztán*. L'inconscient, femení i la ciència, *Miquel Bassols Puig*. Organización de la producción: una perspectiva histórica, *Joaquim Bautista Valhondo* y *Francisco Javier Llovera Sáez*. La quinoa (*Chenopodium quinoa*) i la importancia del seu valor nutricional, *Pere Costa Batllori*.

El Séptimo Arte, *Enrique Lecumberri Martí*. "Consolatio" pel Dr. Josep Casajuana i Gibert, *Rosmarie Cammany Dorr*, *Jaume Gil Aluja* i *Josep Joan Pintó Ruiz*. The development of double entry: An example of the International transfer of accounting technology, *Christopher Nobes*. Entrevista, *Dr. Josep Gil Ribas*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 460

REVISTA 5 - Número 1/2015

Sessió Acadèmica: Salut, economia i societat. Presentació, *M. dels Àngels Calvo Torras*. Descripción y valoración crítica de los diferentes sistemas sanitarios en Europa, *Joaquim Gironella Coll*. Efectos económicos en el sistema público de salud del diagnóstico precoz de las enfermedades, *Ana María Gil Lafuente*. Estar sano y encontrarse bien: El reto, *Rosmarie Cammany Dorr*. What is the greatest obstacle to development? *Alba Rocafort Marco*. Aceleradores globales de la RSE: Una visión desde España, *Aldo Olcese Santoja*. Zoonosis transmitidas por mascotas. Importancia sanitaria y prevención, *M. dels Àngels Calvo Torras* y *Esteban Leonardo Arosemena Angulo*. Seguretat alimentària dels aliments d'origen animal. Legislació de la Unió Europea sobre la fabricació de pinsos, *Pere Costa Batllori*. Panacea encadenada: La farmacología alemana

bajo el III Reich y el resurgir de la Bioética, *Francisco López Muñoz*. Laicidad, religiones y paz en el espacio público. Hacia una conciencia global, *Francesc Torralba Roselló*. Inauguración del Ciclo Academia y Sociedad en el Reial Cercle Artístic de Barcelona. Entrevista, *Dr. José Juan Pintó Ruiz*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 356

REVISTA 6 - Número 2/2015

Sessió Acadèmica: Subrogación forzosa del acreedor. Presentación, *José Juan Pintó*. La subrogación Forzosa del acreedor: Concepto, Naturaleza, Finalidad y Efectos, *Alfonso Hernández Moreno*. La utilización de la subrogación forzosa en la práctica: Aspectos relevantes y controvertidos, *Francisco Echevarría Summers*. Methods of Modeling, Identification and Prediction of Random Sequences Base on the Nonlinear Canonical Decomposition, *Igor P. Atamanyuk, Yuriy P. Kondratenko*. Rien n'est pardoné!. *Stravroula-Ina Piperaki*. Seguretat alimentària dels aliments d'origen animal. Legislació de la Unió Europea sobre la fabricació de pinsos II. Pinsos ecològics, *Pere Costa Batllori*. The relationship between gut microbiota and obesity, *Carlos González Núñez, M. de los Angeles Torras*. Avidesa i fulgor dels ulls de Picasso, *David Jou Mirabent*. Problemática de la subcontratación en el sector de la edificación, *Francisco Javier Llovera Sáez, Francisco Benjamín Cobo Quesada y Miguel Llovera Ciriza*. Jornada Cambio Social y Reforma Constitucional, *Alfredo Rocafort Nicolau, Teresa Freixes Sanjuán, Marco Olivetti, Eva Maria Poptcheva, Josep Maria Castellà y José Juan Pintó Ruiz*. Inauguración del ciclo "Academia y Sociedad" en el Reial Cercle Artístic de Barcelona: Nuevas amenazas. El Yihadismo, *Jesús Alberto García Riesco*. Presentación libro "Eva en el Jardín de la Ciencia", *Trinidad Casas, Santiago Dexeus y Lola Ojeda*. "Consolatio" pel Dr. Jaume Vallcorba Plana, *Xabier Añoveros Trias de Bes, Ignasi Moreta, Armand Puig i Tàrrach*. Entrevista, *Dr. David Jou Mirabent*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 400

REVISTA 7 - Número 3/2015 *Monográfico Núm.2*

II Acto Internacional: Congreso Internacional de investigación “Innovación y Desarrollo Regional”. Conferencia Inaugural: Lecciones de la crisis financiera para la política económica: austeridad, crecimiento y retos de futuro, *Aznar Alarcón, P., Gay de Liébana Saludas, J.M., y Rocafort Nicolau, A.*

Eje Temático 1. Gestión estratégica de las organizaciones: Diseño, operación y gestión de un modelo de negocio innovador, *Medina Elizondo, M. y Molina Morejón, M.* Matriz insumo producto como elemento de estrategia empresarial, *Towns Muñoz, J.A., y Tuda Rivas, R.* Valoración sobre la responsabilidad social de las empresas en la comarca lagunera, *De la Téjera Thomas, Y.E., Gutiérrez Castillo, O.W., Medina Elizondo, E., Martínez Cabrera, H., y Rodríguez Trejo, R.J.* Factores de competitividad relacionados con la internacionalización. Estudio en el estado de Coahuila, *González Flores. O., Armenteros Acosta, M del C., Canibe Cruz, F., Del Rio Ramírez, B.* La contextualización de los modelos gerenciales y la vinculación estratégica empresarentorno, *Medina Elizondo, M., Gutiérrez Castillo, O., Jaramillo Rosales, M., Parres Frausto, A., García Rodríguez, G.A.* Gestión estratégica de las organizaciones. Los Estados Unidos de Europa, *Barquero Cabrero, J.D.* El análisis de la empresa a partir del Valor Añadido, *Martí Pidelaserra, J.* Factors influencing the decision to set up a REIT, *Roig Hernando, J., Soriano Llobera, J.M., García Cueto, J.I.*

Eje Temático 2: Gestión de la Innovación y desarrollo regional: Propuesta metodológica para la evaluación de ambientes de innovación empresariales. Aplicaciones en el estado de Hidalgo, México, *Gutiérrez Castillo, O.W., Guerrero Ramos, L.A., López Chavarría, S., y Parres Frausto, A.* Estrategias para el desarrollo de la competitividad del cultivo del melón en la comarca lagunera. *Espinoza Arellano, J de J., Ramírez Menchaca, A., Guerrero Ramos, L.A. y López Chavarría, S.* Redes de Innovación Cooperativa en la región lagunera. *Valdés Garza, M., Campos López, E., y Hernández Corichi, A.* Ley general de contabilidad gubernamental. Solución informática para municipios menores de veinticinco mil habitantes, *Leija Rodríguez, L.* La innovación en la empresa como estrategia para el desarrollo regional, *González Santoyo, F., Flores Romero, B., y Gil Lafuente, A.M.* Aplicación de la Gestión del conocimiento a la cadena de suministro de la construcción. La calidad un reto necesario, *Llovera Sáez, F.J., y Llovera Ciriza, M.*

Eje Temático 3. Gestión del capital humano y cultura organizacional: Influencia del capital humano y la cultura emprendedora en la innovación como factor de competitividad de las pyme

industriales, *Canibe Cruz, F., Ayala Ortiz, I., García Licea, G., Jaramillo Rosales, M., y Martínez Cabrera, H.* Retos de la formación de empresarios competitivos de la región lagunera, México. Competencias estratégicas gerenciales y su relación con el desempeño económico en el sector automotriz de Saltillo. *Hernández Barreras, D., Villanueva Armenteros, Y., Armenteros Acosta, M. del C., Montalvo Morales, J.A. Facio Licera, P.M., Gutiérrez Castillo, O.W., Aguilar Sánchez, S.J., Parres Frausto, A., del Valle Cuevas, V.* Competencias estratégicas gerenciales y su relación con el desempeño económico en el sector automotriz de Saltillo, *Hernández Barreras, D., Villanueva Armenteros, Y., Armenteros Acosta, M. del C., Montalvo Morales, J.A.* Identificación y diseño de competencias laborales en las áreas técnicas de la industria textil en México. *Vaquera Hernández, J., Molina Morejón, V.M., Espinoza Arellano, J. de J.* Self-Perception of Ethical Behaviour. The case of listed Spanish companies, *García López, M.J., Amat Salas, O., y Rocafort Nicolau, A.* Descripción y valoración Económico-Sanitaria de los diferentes sistemas sanitarios en el espacio europeo, y de las unidades de hospitalización domiciliaria en las comunidades autónomas de España, *Gironella Coll, J.* El derecho público en el Quijote. Derecho de gentes y derecho político, *Añoveros Trias de Bes, X.*

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 558

REVISTA 8 - Número 4/2015

Sessió Acadèmica: l'Aigua, una visió interdisciplinària. Presentació, *M. dels Àngels Calvo Torres*. El agua: Características diferenciales y su relación con los ecosistemas, *M. dels Àngels Calvo Torres*. L'Aigua en l'origen i en el manteniment de la vida, *Pere Costa Batllori*. Planeta oceàno, pasado, presente y futuro desde una visión particular. Proyecto AQVAM. Aportación sobre el debate del agua. Fausto García Hegardt. Sesión Académica: Ingeniería y música. Presentación, *Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra*. Las comunicaciones móviles. Presente y futuro, *Ramon Agustí*. Sessió Acadèmica: Debat sobre la religió civil. Presentació, *Francesc Torralba Roselló*. La religió verdadera, *Josep Gil Ribas*. La religión civil, Ángel Aguirre *Baztán*, La religión en la que todos los hombres están de acuerdo, *Joan-Francesc Pont Clemente*. Aportació al debat sobre la religió, *Josep Gil Ribas*. El camino hacia la libertad: el legado napoleónico en la independencia de México, *Enrique Sada Sandoval*.

Los ungüentos de brujas y filtros de amor en las novelas cervantinas y el papel de Dioscórides de Andrés Laguna, *Francisco López Muñoz y Francisco Pérez Fernández*. La lingüística como economía de la lengua. *Michael Metzeltin*. Situación de la radioterapia entre las ciencias, *Santiago Ripol Girona*. Conferencia “Las Fuerzas Armadas y el Ejército de Tierra en la España de hoy”, *Teniente General Ricardo-Álvarez-Espejo García*. Entrevista, *Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 410

REVISTA 9 - Número 1/2016

Sessió Acadèmica: Unitats canines d'odorologia. Usos actuals i noves perspectives, *M. dels Àngels Calvo i Lluís Pons Anglada*. La odisea de la voz. La voz y la ópera. Aspectos médico-artísticos. *Pedro Clarós, Marcel Gorgori*. Sessió Acadèmica: La bioeconomía, nou paradigma de la ciència. Presentación, *M. dels Àngels Calvo*, liEconomía ecològica: per una economía que faci les paus amb el planeta, *Jordi Roca*. Capital natural versus desarrollo sostenible, *Miquel Ventura*, Sesión Académicas Multidisciplinaria: Accidente nuclear de Chernóbil. El accidente de la central nuclear de Chernóbil. Controversias sobre los efectos sobre la salud 30 años después, *Albert Biete*. Los efectos sobre el medio animal, vegetal y microbiano, *M. dels Àngels Calvo*, El cost econòmic de l'accident de Txernóbil: una aproximació, *Oriol Amat*. La visión del ingeniero en el accidente y actuaciones reparativas posteriores, *Joan Olivé*. Chernóbil y Fukushima: La construcción diferencial mediática de una misma realidad, *Rosmarie Cammany*. El virreinato de la Nueva España y la Bancarrota del Imperio Español, *Enrique Sada Sandoval*. Mistakes and dysfunctions of “IRR” an alternative instrument “FYR”, *Alfonso M. Rodríguez*. El derecho y la justicia en la obra de Cervantes, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Arquitectura motivacional para hacer empresa familiar multigeneracional, *Miguel Angel Gallo*. La vida de Juan II de Aragón (1398-1479) tras la operación de sus cataratas, *Josep M. Simon*. PV Solar Investors Versus the kingdom of Spain: First state victory, at least 27 more rounds to go, *Juan M. Soriano y José Ignacio Cueto*. Entrevista, *Dra. M. dels Àngels Calvo Torras*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito legal: B 12510-2014 Págs.418

REVISTA 10 - Número 2/2016 *Homenajes Núm. 1*

Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Discurso de ingreso de la Académica de Honor Excma. Sra. Dra. Rosalía Arteaga Serrano. Trabajo aportado por la nueva Académica de Honor: *Jerónimo y los otros Jerónimos*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch. Discurso de ingreso de la Académica de Honor Excma. Sra. Dra. Leslie C. Griffith. Trabajos aportados por la nueva Académica de Honor: *Reorganization of sleep by temperatura in Drosophila requires light, the homeostat, and the circadian clock, A single pair of neurons links sleep to memory consolidation in Drosophila melanogaster, Short Neuropeptide F Is a Sleep-Promoting Inhibitory Modulator*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Josep-Ignasi Saranyana Closa. Discurso de ingreso del Académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Ernesto Kahan. Trabajo aportado por el nuevo Académico de Honor: *Genocidio*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramon. Presentación del Académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Eric Maskin. Trabajos aportados por el nuevo Académico de Honor: *Nash equilibrium and welfare optimality, The Folk theorem in repeated games with discounting or with incomplete information. Credit and efficiency in centralized and decentralized economies*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito legal: B 12510-2014 Págs.384

REVISTA 11 - Número 3/2016

Sesión Académica: Medicamentos, genes y efectos terapéuticos. *M. dels Àngels Calvo. Joan Sabater Tobella*. Sessió Acadèmica: Ramon Llull (Palma, 1232-Tunis, 1316). Presentació, *Josep Gil Ribas*. Ramon Llull. Vida i obra, *Jordi Gayà Estelrich*. L'art com a mètode, *Alexander Fidora*. El pensament de Ramon Llull, *Joan Andreu Alcina*. Articles – Artículos: Los animales mitológicos como engendro de venenos y antídotos en la España Áurea: a propósito del basilisco y el unicornio en las obras literarias de Lope de Vega, *Cristina Andrade-Rosa, Francisco López-Muñoz*. El poder en la empresa: Potestas y Auctoritas, *Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins*. El efecto del Brexit en la validez de las cláusulas arbitrales existentes con Londres como sede del arbitraje y en la decisión de las partes de pactar a futuro cláusulas arbitrales con Londres como sede del

arbitraje, *Juan Soriano Llobera, José Ignacio García Cueto*. Desviaciones bajo el modelo de presupuesto flexible: un modelo alternativo, *Alejandro Pursals Puig*. Reflexiones en torno a la economía del conocimiento, *Leandro J. Urbano, Pedro Aznar Alarcón*. Lliurament del títol de Fill Il·lustre de Reus al Dr. Josep Gil i Ribas (21.09.2016), *Josep-Ignasi Saranyana Closa*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X

Depósito legal: B 12510-2014 Págs.316

REVISTA 12 - Número 4/2016 *Homenajes Núm.2*

Discurso de ingreso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Aaron Ciechanover*, presentación a cargo del Académico Numerario *Excmo. Sr. Dr. Rafael Blesa González*. Discurso de ingreso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Gil-Vernet Vila*, presentación a cargo del Académico de Número *Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch*. Discurso de ingreso del Académico de Honor del *Excmo. Sr. Dr. Björn O. Nilsson*, presentación a cargo de la Académica de Número *Excma. Sra. Dra. Maria dels Àngels Calvo Torres*. Discurso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Ismail Serageldin*, presentación a cargo de la Académica de Honor, *Excma. Sra. Dra. Rosalía*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X. Edición electrónica ISSN 2385-345X

Depósito Legal: B 12510-2014 Pags 272

REVISTA 13 - Número 5/2016

Debate: El impacto del BREXIT en la economía española y en el resto de países de la UE. *Oriol Amat Salas, Santiago José Castellà Surribas, Juan Francisco Corona Ramón y Joan-Francesc Pont Clemente*. Debate: Titanic, Cómo tomar imágenes a 3800 metros de profundidad. El corto viaje del Titanic- Seguridad marítima, antes y después del Titánic, *Jaime Rodrigo de Larrucea*. El naufragio del Titanic y sus enseñanzas, *Frederic Malagelada Benapres*. ¿Arqueología subacuática a 4000 metros de fondo?, *Pere Izquierdo i Tugas*. Los límites de la imagen submarina, *Josep Maria Castellví*. Conférence sur la mission Aout 2016 Sur l'Eclairage du Titanic, *Christian Petron*. Moderador del Debate, *Andrés Clarós Blanch*. Al grito de nación: Mompox y Cartagena,

precursoras en la independencia de Colombia, *Enrique Sada Sandoval*. Satisfacción de los alumnos con el plan de estudios de las licenciaturas en educación primaria y preescolar, *Rocío del Carmen López Muñiz*. Degradación ambiental del agua subterránea en el entorno de la gestión gubernamental de los recursos Hídricos, México, *José Soto Balderas*. La Formazione Generazionale nelle Aziende Familiari, *Salvatore Tomase-lli*. La fagoterapia y sus principales aplicaciones en veterinaria, *Diego Morgades Gras, Francesc Josep Ribera Tarifa, Sandra Valera Martí y M. dels Àngels Calvo Torras*. Aproximació al món d'Àusias March, *Salvador de Brocà Tella*. Diseño estratégico para el reemplazo de equipo en la empresa, *González Santoyo, F, F. Flores Romero y Gil Lafuente, Ana Maria*. The end of accounting. Discurso de ingreso como Académico Correspondiente del Excmo. Sr. Dr. Baruch Lev y discurso de contestación del Excmo. Sr. Dr. Oriol Amat Salas. Entrevista, Dra. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins.

Edición impresa ISSN: 2339-997X. Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014 Pags 316

REVISTA 14 - Número 1/2017

Debate: La amenaza interna de la Unión Europea - La amenaza interna de la Unión Europea Refundar Europa, *Santiago José Castellà*. Rumbo económico en 2017, ¿marcado por la brújula política?, *José María Gay de Liébana*. Debate: Juan Clarós cambió la historia de Cataluña en la guerra de la Independencia 1808-1814, *Pedro Clarós, Leticia Darna, Domingo Neuenschwander, Óscar Uceda*. Presentación del libro: Sistemas federales. Una comparación internacional - Presentación, *Teresa Freixes*. Introducción, *Mario Kölling*. El federalismo en Alemania hoy, *Roland Sturm*. La ingeniería política del federalismo en Brasil, *Celina de Souza*. La construcción federal desde la ciudad, *Santiago José Castellà*. Debate: Empresa familiar. Más allá de la tercera generación- Empresa familiar. Más allá de la tercera generación. El resto de la sucesión, *Juan Francisco Corona*. Empresa familiar, *José Manuel Calavia*. Debate: La situación hipotecaria en España tras las sentencias del tribunal de justicia de la Unión Europea y del Tribunal Supremo – Presentación, *Alfonso Hernández-Moreno*. Origen de la crisis hipotecaria y activismo judicial, *Fernando P. Méndez*. La evolución legislativa y jurisprudencial en la calificación registral en materia de hipotecas, *Rafael Arnáiz*.

El consentimiento informado y el control de transparencia, *Manuel Ángel Martínez*. Cláusulas suelo, intereses moratorios y vencimiento anticipado, *Antonio Recio*. El problema psíquico y psicológico en Don Quijote, *Xabier Añoveros*. El análisis y la gestión del riesgo a partir de la Evaluación Formal de la Seguridad (EFS/FSA): un nuevo modelo de seguridad portuaria, *Jaime Rodrigo*. Entrevista, *José Ramón Calvo*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X.
Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 468

REVISTA 15 - Número 2/2017

Debate: Lutero 500 años después 1517-2017). Presentación, *Josep-Ignasi Saranyana*. Martín Luter en el seu context històric, *Salvador de Brocà*. Martín Luter y los inicios de la Reforma protestante, *Josep Castanyé*. Die theologische Entwicklung Martin Luthers und die *Confessio Augustana*, *Holger Luebs*. Lutero como creador de la lengua literaria alemana moderna, *Macià Riutort*. Debate: Mejora de la viabilidad de las empresas familiares. Empresa familiar: Incrementar su supervivencia, *Miguel Ángel Gallo*. De la Gobernanza y su ausencia: Gestión pública y Alta dirección en la forja del Estado Mexicano (1821-1840), *Enrique Sada Sandoval*. Los huevos tóxicos o la eficacia de una RASFF, *Pere Costa*. Control de Micotoxinas en la alimentación y salud pública, *Byron Enrique Borja Caceido y M. Àngels Calvo*. La aplicación parcial del principio de subsidiaridad es contraria al Tratado de la UE, se enfrenta al principio de solidaridad y fomenta los nacionalismos de Estado, *Félix de la Fuente Pascual*. Costa Brava 2020 Reserva de la Biosfera. Retos y oportunidades de innovar integrando el uso sostenible del territorio y el mar, *Miquel Ventura*. 1r Encuentro Científico. Convergencia de caminos: Ciencia y empresa RAED- IESE-ULPGC. III Acto Internacional. Congreso Europeo de Investigaciones Interdisciplinaria: La evolución de la ciencia en el siglo XXI. Entrevista, *Pedro Clarós*

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X.
Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 242.

REVISTA 16 - Número 3/2017 *Monográfico Núm.3*

III Acto Internacional. Congreso Europeo de Investigaciones Interdisciplinarias “La evolución de la Ciencia en el Siglo XXI”. Conferencia Inaugural: Limits to taxation, *Dr. Juan Francisco Corona*. Bloque Ciencias Humanas y Sociales: La crisi della democrazia rappresentativa, *Dra. Paola Bilancia*. El reto de mejorar la información financiera de las empresas, *Dr. Frederic Borràs*. Financial reporting and auditing in a global environment, *Dr. José Maria Bové*. La emergencia de las ciudades en la nueva sociedad internacional: ¿Hacia la ciudad estado?, *Dr. Santiago José Castellà*. Déficit, deuda e ilusión financiera, *Dr. Juan Francisco Corona*. Europa en la encrucijada, *Dra. Teresa Freixes*. Empresa familiar: Incrementar su supervivencia, *Dr. Miguel Ángel Gallo*. Algunas consideraciones críticas acerca del retractor de créditos litigiosos y el derecho a la vivienda, *Dr. Alfonso Hernández-Moreno*. El cambio climático y su comunicación: factores determinantes para su comprensión, *Dra. Cecilia Kindelán*. Comentarios sobre la empresa partiendo de los conceptos de rentabilidad y productividad, *Dr. Jordi Martí*. Academic contributions in Asian tourism research: A bibliometric analysis, *Dr. Onofre Martorell*, *Dr. Marco Antonio Robledo*, *Dr. Luis Alberto Otero*. *Dra. Milagros Vivell*. El Fondo de Comercio Interno registrado como una innovación en la Contabilidad, *Dr. Agustín Moreno*. Laicidad y tolerancia: vigencia de Voltaire en la Europa de hoy, *Dr. Joan-Francesc Pont*. La toma de decisiones empresariales inciertas mediante el uso de técnicas cualitativas, *Dr. Alejandro Pursals*. Presente y futuro de la Unión Europea: El papel de la educación y la universidad, *Dr. José Regidor*. El derecho y la legislación proactiva: nuevas perspectivas en la ciencia jurídica, *Dr. Jaime Rodrigo*. Assess the relative advantages and disadvantages of absorption costing and activity based costing as alternative costing methods used to assess product costs, *Alba Rocafort*. Instrumentos para la creación de empleo: Las cooperativas de trabajo, *Dr. José Luis Salido*. Acotaciones a la cultura de la edad moderna occidental, *Dr. Enrique Tierno*. Bloque Ciencias de la Salud: ¿Cómo debemos enfocar el tratamiento mediante implantes dentales?, *Dr. Carlos Aparicio*. Estilos de vida y cáncer. Situación Actual, *Dr. Albert Biete*. Alzheimer, síndrome de Down e inflamación, *Dr. Rafael Blesa*, *Dra. Paula Moral Rubio*. Foodborne viruses, *Dr. Albert Bosch*, *Dra. Susana Guix i Dra. Rosa M. Pintó*. Resistencias a los antimicrobianos y alimentación animal, *Dra. M. Àngels Calvo*, *Dr. Esteban Leandro Arosemena*. Tabaco o Salud: Los niños no eligen, *Dr. José Ramón Calvo*. La enfermedad cal-

culosa urinaria: situación actual de los nuevos paradigmas terapéuticos, *Dr. Joaquim Gironella*. La organización hospitalaria, factor de eficiencia, *Dr. Francisco Javier Llovera, Dr. Lluís Asmarats, Javier Soriano*. Esperanza de vida, longevidad y función cerebral, *Dr. José Regidor*. Nueva metodología para el tratamiento del TDAH mediante el ejercicio físico, *Dra. Zaira Santana, Dr. José Ramón Calvo*. Conferencia de clausura: La Bioingeniería en el tratamiento de la sordera profunda, *Dr. Pedro Clarós*. Conferencia especial: Agustín de Betancourt. Un ingeniero genial de los siglos XVIII y XIX entre España y Rusia, *Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes*. Entrevista: *Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X.
Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 560.

REVISTA 17 - Número 4/2017

Debate: Centenario de un Premio Nobel: Camilo José Cela, *Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes, Julio Pérez Cela y Adolfo Sotelo Vázquez*. Debate: Nociones del infinito, Presentación: *Dr. Daniel Turbón Borrega*. Ponencias: Les nocions d'infinít en matemàtiques, *Dra. Pilar Bayer Isant*. El infinito en cosmología, *Dr. David Jou Mirabent*. ¿Podemos entender lo infinito, si somos finitos, *Antoni Prevosti Monclús?*. La teología ante el infinito, *Dr. Josep-Ignasi Saranyana Closa*. Une nouvelle vision pour l'Europe: engagement citoyen et volonté humaniste, *Dra. Ina Piperaki*. Artículos: Homenaje a la universidad de Salamanca en sus 800 años de existencia (1218-2018), *Dr. Ángel Aguirre Baztán*. Aproximación al concepto de minoría para su protección jurídica internacional: criterios de clasificación, *Dr. Santiago José Castellà*. Ortotoxicidad medicamentosa, *Dr. Pedro Clarós, Dra. M. Àngels Calvo y Dra. Ana María Carmona*. Regeneración de las células ciliadas del oído interno mediante la terapia génica con CGF 166, *Dr. Pedro Clarós, Dra. Maria Àngels Calvo y Dra. Ana María Carmona*. Influencia de las hormonas sexuales en la voz de las cantantes de ópera, *Dr. Pedro Clarós y Dr. Francisco López-Muñoz*. Nanotecnología frente al cáncer, *Inés Guix Sauquet y Dr. Ferran Guedea Edo*. El derecho y la legislación proactiva: nuevas perspectivas en la ciencia jurídica, *Dr. Jaime Rodrigo*. Ingresos de Académicos: Delicte fiscal i procés penal: crònica d'un mal encaix, *Dr. Joan Iglesias Capellas*. La conquesta del fons de oï, *Dr. Borja Corcóstegui*. Laïcitat i laïcisme en l'occident europeu, *Cardenal Lluís Martínez Sistach*.

Lo disruptivo y el futuro: tecnología y sociedad en el siglo XXI, *Dr. Luis Pons Puiggrós*. La influencia del derecho español en México, *Dr. Jesús Gerardo Sotomayor*. Barcelona, galería urbana, *Dr. Juan Trias de Bes*. Entrevista: *Dr. Ramón Cugat*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN: 2385-345X, Depósito Legal: B 12510 - 2014. Págs. 316





El Profesor Pere Gascón es Director del Servicio de Oncología Medica y Coordinador Científico del Instituto Clínico de Enfermedades Hematológicas (ICMHO) del Hospital Clínico de Barcelona. Justo al acabar sus estudios de Medicina en Barcelona se trasladó a los Estados Unidos donde se formó en las siguientes instituciones: la New York University Medical Center de Nova York, el National Institutes of Health, NIH a Bethesda y la Washington University a St. Louis. En 1984 fue contratado por la Facultad de Medicina del Estado de New Jersey como responsable del Servicio de Hematología y Oncología, institución en la cual le fue otorgado el grado de Profesor vitalicio. Desde esta institución fue contratado por el Hospital Clínico para la plaza que ocupa actualmente.

En 1995 fue elegido Medico del Año en el Estado de New Jersey por l'*American College of Physicians*. El Profesor Gascón está diplomado por *American Board* en Medicina Interna, en Hematología i en Oncología Médica, también es miembro de la prestigiosa *Alfa-Omega-Alfa Honor Society* –la única sociedad de honor en medicina en los Estados Unidos–, de la *New York Academy of Sciences*, Fellow, de la *New York Academy of Medicine* y del *American College of Physicians*. Es también miembro correspondiente de la Real Academia de Medicina de Catalunya y numerario de la Real Academia Europea de Doctores. Es también miembro fundador de la *Fundación para la Excelencia y la Calidad de la Oncología* (ECO). Ha sido Presidente de la Academia de Ciencias Médicas de Catalunya y Balears –sección Oncología– y miembro de la *Junta de la Asociación Española de Investigación contra el Cáncer* (ASEICA). Su formación como biólogo celular le ha llevado a investigar la contribución de los neuropéptidos en el proceso cancerígeno y su papel en la regulación hematopoyética. Es autor de más de doscientas publicaciones *peer reviewed*, así como de numerosas revisiones y capítulos de libro.

“El niño no es un «adulto en miniatura». Por ello, la prescripción de medicamentos pediátricos constituye un acto médico sumamente delicado”.

“Porque los medicamentos no son caramelos para los niños”.

“Los medicamentos pediátricos han devenido singulares bienes de «consumo», empaquetados en un envase ético, cuyo contenido consiste en un extracto purificado de los últimos avances científicos en Farmacología Pediátrica”.

M^a Asunción Peiré García

1914 - 2014

Colección Real Academia Europea de Doctores



**Generalitat
de Catalunya**



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE EDUCACIÓN, CULTURA
Y DEPORTE