

Hablemos de...

Bases para el uso clínico de fármacos para niños. Situación actual de uso de fármacos pediátricos en España

ANTONIO F. MEDINA-CLAROS^{a,b}, MARÍA JOSÉ MELLADO-PEÑA^a y FERNANDO BAQUERO-ÁRTIGAO^c

^aServicio de Pediatría. Unidad de Pediatría Tropical. Hospital Carlos III. Madrid. España. Coordinadora en España de la Red de Excelencia Europea TEDDY (Task-Force in Europe for Drugs Development for the Young. EU.FP06: Life Sciences, Genomics and Biotechnology for the Health. Project Number: LSHB-CT-2005-005216).

^bServicio de Pediatría. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España

^cServicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.
medinantonio1@gmail.com; mmellado.hciiii@salud.madrid.org

Puntos clave

● **Fármacos aprobados para los niños:** son los que tienen indicación concreta, posología para los intervalos de edad, con formulación pediátrica y a la venta en farmacias.

● **Fármacos de uso compasivo:** son necesarios para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas cuando el pediatra, bajo su responsabilidad, considera indispensable su utilización.

● **Fármacos *off-label*:** son fármacos de uso en indicaciones no recogidas en ficha técnica, pero con suficiente aval científico, eficacia y seguridad claramente contrastadas en este uso.

● **Fármacos no autorizados en niños, *unlicensed*:** son fármacos aprobados en adultos, pero contraindicados en niños, sin información en ficha técnica o administrados tras modificación de la fórmula farmacéutica.

● **Fármacos para uso pediátrico de medicamentos extranjeros:** son fármacos no comercializados en España.

● **Fármacos huérfanos:** sustancias para prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras, generalmente no comercializados.



En la actualidad la seguridad de fármacos para niños es una prioridad en países desarrollados. El nuevo Reglamento Europeo (EC) n.º 1901/2006 de medicamentos para uso pediátrico¹ entró en vigor el 26 de enero de 2007. Este reglamento regula la autorización pediátrica en el mercado, mediante el Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA), como instrumento incentivador del desarrollo y la investigación de fármacos no autorizados en niños.

En las consideraciones éticas de la normativa para ensayos clínicos pediátricos destacan las importantes diferencias farmacocinéticas, farmacodinámicas y reacciones adversas con los adultos. El niño está sujeto a procesos de crecimiento, maduración y a enfermedades específicas de esta población². Las compañías farmacéuticas no son proclives a realizar estudios pediátricos por su complejidad, problemas éticos en poblaciones tan vulnerables y por los beneficios económicos limitados.

En la Unión Europea menos del 50% de los medicamentos pediátricos se han ensayado en niños, según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), y las prescripciones de fármacos no autorizadas se estiman en el 90% en unidades neonatales, el 45% en hospitalización pediátrica y el 10-20% en medicina primaria³. Muchos productos, además, no tienen formulaciones pediátricas, lo que favorece una administración inadecuada que puede interferir en la absorción. El resultado es la exposición de la población pediátrica a situaciones de riesgo y efectos adversos importantes, incluso inadvertidos⁴⁻⁶.

En junio de 2005 se constituye la Red Europea de Excelencia Pediátrica Task-Force in Europe for Drug Development for the Young⁷ (TEDDY) (EU.FP06: Life Sciences, Genomics and Biotechnology for the Health. Proyecto: LSHB-CT-2005-005216), grupo de trabajo en Europa para el desarrollo de fármacos para niños, en el que nuestro país está representado. Su misión es sentar las bases de buena práctica en el uso de fármacos pediátricos: farmacoepidemiología, farmacogenética, ensayos clínicos, terapéutica, enfermedades raras, farmacovigilancia y ética, incluidos análisis de bases de datos de fármacos pediátricos en Europa, difusión del conocimiento y aprendizaje. TEDDY aporta una nueva matriz investigadora europea en el campo de la farmacología pediátrica que asesora a la EMA en los estudios pediátricos.

Este documento resume la situación del uso de fármacos en niños en nuestro medio, e informa de las definiciones según la situación legal-administrativa y de dispensación de medicamentos. Pretende sensibilizar a los pediatras de la importancia del rigor en la prescripción de fármacos pediátricos, sopesando riesgo y beneficio. Además, es una oportunidad para habituar al pediatra a consultar páginas que aportan información: ficha técnica (FT), fármacos disponibles en la Agencia Española del Medicamento (AGEMED)⁸ y en Europa (EMA)^{2,3} y facilitar informaciones complementarias a través de TEDDY⁷.

Estado de los fármacos para uso en niños. Definiciones

Muchos fármacos administrados a niños no se han estudiado en ensayos clínicos pediátricos rigurosos (farmacocinética, eficacia, seguridad, etc.) y no siempre son utilizados con

En la actualidad la seguridad de fármacos para niños es una prioridad en países desarrollados. Los ensayos clínicos pediátricos señalan importantes diferencias farmacocinéticas, farmacodinámicas y reacciones adversas con adultos, debido al crecimiento, la maduración y las enfermedades específicas de esta población.

La Agencia Europea del Medicamento estima prescripciones de fármacos no autorizadas en unidades neonatales del 90%, en hospitalización pediátrica del 45% y en medicina primaria del 10-20%; además, evidencia una gran falta de formulaciones pediátricas que favorece la administración inadecuada y expone a la población pediátrica a situaciones de riesgo y efectos adversos.

Este documento resume la situación del uso de fármacos en niños en nuestro medio, e informa de las definiciones según situación legal-administrativa y de dispensación de medicamentos: a) fármacos aprobados en niños; b) fármacos para uso pediátrico no comercializados en España (medicamentos extranjeros); c) fármacos de uso compasivo; d) fármacos *off-label* (OL), usados en indicaciones no recogidas en ficha técnica (FT); e) fármacos autorizados en adultos pero no en niños: *unlicensed* (UL); f) fármacos sin FT y que se usan según la experiencia clínica y la difusión, y g) fármacos huérfanos, para prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras.

evidencia científica. Existen fármacos a priori para población infantil con gran variabilidad en la dispensación y la situación administrativo-legal de uso.

Según la legislación, los medicamentos aprobados sin reservas para niños en España deben tener reseñada la indicación pediátrica específica, el intervalo de edad, la dosis ajustada (peso o superficie corporal) y la formulación pediátrica detallada en FT¹. Pero no siempre la FT está disponible y con frecuencia es incompleta: indicaciones sin especificar dosis para peso o superficie corporal, referencia sólo para niños mayores o sin formulación pediátrica.

Categorías en cuanto a situación y administración de fármacos pediátricos en nuestro medio:

1. Fármacos aprobados en niños o con identificación legalmente establecida. Medicamentos estudiados en ensayos pediátricos controlados: farmacocinética, eficacia y seguridad en distintos grupos etarios, con indicación concreta y reseña en la FT la posología para los intervalos de edad (peso o superficie corporal), con formulación pediátrica y a la venta en las farmacias comunitarias (p. ej., amoxicilina, paracetamol).

2. Fármacos para uso pediátrico suministrados por Medicamentos Extranjeros (ME). Fármacos necesarios para una enfermedad, no comercializados en España y sin especialidad farmacéutica con igual composición, forma farmacéutica o dosificación⁹. Para obtenerlo, se rellenan

La experiencia en nuestro medio se aporta con el análisis del empleo de fármacos en: a) unidad de cuidados intensivos neonatal: el 28% de las prescripciones según FT, el 37% fuera de las condiciones autorizadas y el 35% fármacos sin FT; b) unidad de pediatría tropical: el 16% de los fármacos según FT, el 54% por medicamentos extranjeros y el 41% en uso compasivo; el 29% se considera medicamentos huérfanos, y c) unidad de enfermedades infecciosas pediátrica: sólo un fármaco dispone de formulación pediátrica para todas las edades, y el resto debe usarse OL, UL o por uso compasivo.

La diversidad de situaciones de fármacos pediátricos plantea una necesidad básica para los pediatras, que los obliga a conocer la responsabilidad médico-legal del uso no autorizado para los niños (ensayos clínicos o medicamentos en uso compasivo). En estas situaciones el médico se compromete por escrito a comunicar efectos secundarios del tratamiento, tanto si se deben directamente al fármaco o no

impresos oficiales A2 y A3 justificando la necesidad para el paciente y se dispensa por ME del Ministerio de Sanidad y Consumo. Para niños hospitalizados el trámite lo realiza la farmacia hospitalaria (p. ej., niclosamida, gammaglobulina antiviricela).

3. Fármacos de uso compasivo. Fármaco necesario para un niño, independientemente de ensayos clínicos y medicamentos en investigación, para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas cuando el pediatra, bajo su responsabilidad, considera indispensable su utilización¹⁰⁻¹². Habitualmente se prescriben en enfermedades crónicas, graves o en las que pelagra la vida y este paciente no puede ser tratado satisfactoriamente con otro medicamento autorizado (p. ej., interferón, tenofovir).

4. Fármacos utilizados fuera de indicaciones de FT. Fármacos *off-label* (OL): uso clínico de medicamentos en indicaciones no recogidas en FT, pero con suficiente aval científico, eficacia y seguridad claramente contrastadas en este uso^{12,13}. Escenarios de uso de fármacos OL en pediatría:

— Medicamentos aprobados en niños con diferente dosis o intervalos de lo recomendado en FT (p. ej., gentamicina intravenosa [i.v.] en neonatos en una dosis/día).

— Medicamentos aprobados en niños con indicación clínica diferente de la autorizada (p. ej., dexametasona en displasia broncopulmonar).

— Medicamentos aprobados en niños con edad o peso distintos de la indicación actual (p. ej., voriconazol en prematuros).

— Medicamentos aprobados para administrar por vía diferente de la autorizada en FT (p. ej., metamizol i.v. en lactantes).

5. Fármacos no autorizados en niños: *unlicensed* (UL)¹³.

— Medicamentos aprobados en adultos pero contraindicados explícitamente en niños (p. ej., tetraciclina en menores de 8 años).

— Medicamentos sin ninguna información para niños en FT (p. ej., omeprazol i.v.).

— Medicamentos que han modificado la forma farmacéutica para poder administrarlos al niño: fórmulas magistrales para un paciente individualizado, preparadas por farmacéutico, que cumple con una prescripción facultativa detallada de las sustancias que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o el servicio farmacéutico y con la debida información al usuario (p. ej., cafeína, preparación de jarabe a partir de comprimidos).

6. Fármacos sin FT. Sustancias con información en guías farmacológicas o de práctica clínica con enorme experiencia y difusión, sin FT disponible en organismos oficiales¹³ (p. ej., dopamina, ketamina).

7. Fármacos huérfanos. Sustancias para prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras o enfermedades graves comunes posiblemente no comercializadas por falta de perspectivas de venta^{14,15} (p. ej., leches para enfermedades metabólicas).

Experiencia clínica en nuestro medio del uso de fármacos no autorizados para los niños

1. Análisis del empleo de fármacos en unidad de cuidados intensivos (UCI) pediátricos¹³. En un estudio observacional transversal analizamos las prescripciones OL y UL en UCI pediátrica durante 5 meses. Del total de pacientes: el 22% recibió al menos 1 fármaco UL y el 88%, al menos 1 prescripción tipo OL: a) diferente dosis e intervalo de administración (79%); b) distinta indicación (13%); c) diferente edad (5%), y d) distinta vía de administración (3%). En relación con el número de prescripciones: el 35% correspondía a fármacos sin FT, el 28% se prescribió según FT y el 37% se usó fuera de las condiciones autorizadas (el 32%, OL, y el 5%, UL). Se confirma un elevado porcentaje de uso de fármacos para niños fuera de las condiciones de uso autorizadas en nuestra unidad.

2. Análisis del uso de antiparasitarios en unidad de pediatría tropical¹⁶. En estas unidades las enfermedades que más frecuentemente precisan tratamiento son las infecciones parasitarias. Muchos fármacos utilizados para enfermedades graves (malaria, cisticercosis, etc.) o menos graves pero más frecuentes (parasitación intestinal) no están autorizados para los niños o en algunos intervalos de edad. Otros deben solicitarse en uso compasivo y algunos sólo disponibles en ME. Se analizan los fármacos antiparasitarios y se clasifican según tipo de dispensación y situación administrativo-legal. De los 24 fármacos antiparasitarios habitualmente utilizados: sólo 4 (16%) tienen indicación legalmente establecida, el 54% se solicitan a ME, 10 (41%) necesitan la indicación de uso compasivo, el 37% se usa OL y el 71% no tiene fórmula pediátrica y se debe modificar la forma farmacéutica original (UL). Sólo 9 (37,5%) fármacos disponen de FT. Al 29% se los considera medicamentos huérfanos. Se comprueba gran variabilidad de uso de fár-

macos en nuestra unidad, con el 84% de los medicamentos empleados sin identificación legalmente establecida.

3. Análisis del empleo de fármacos antituberculosos (anti-TB) en una unidad de enfermedades infecciosas pediátrica. Según eficacia, tolerancia y toxicidad, los fármacos anti-TB se clasifican en primera o segunda línea¹⁷⁻¹⁹. Entre los primeros, el único con uso legalmente establecido es rifampicina, en el resto se precisa fraccionar comprimidos o triturar el fármaco, si el peso no se adecua a la dosis comercializada (uso UL por modificación de la forma farmacéutica). Los de segunda línea utilizados en tuberculosis resistente requieren tratamientos largos y la falta de ensayos clínicos pediátricos dificulta la elección de la pauta terapéutica^{20,21}. No disponen de formulación pediátrica (UL por modificación de forma farmacéutica), datos de seguridad en tratamientos prolongados (uso UL: sin información en FT o contraindicación). Es imprescindible solicitar uso compasivo:

— Nuevas quinolonas: no recomendados a priori en niños, no hay estudios pediátricos de seguridad y eficacia, pero son de elección en tuberculosis multirresistente y no se observan importantes efectos adversos^{18,20} (uso UL por falta de información en FT o por contraindicación, imprescindible uso compasivo).

— Aminoglucósidos: fármacos parenterales con otonefrotoxicidad. Son usos OL por distinta indicación y otros sin FT disponible.

— Otros fármacos de segunda línea²⁰: cicloserina y protionamida (sin FT y disponibles por ME), clofacimina y tiocetazona (sin FT disponible), ácido paraaminosalicílico (fórmula magistral no comercializada, dispensación hospitalaria, con uso UL) y claritromicina y amoxicilina-clavulánico (uso OL por diferente indicación).

— Linezolid: nuevo fármaco para tuberculosis resistente^{18,20}, uso compasivo en niños (OL, sin información en FT).

Discusión y comentarios

El empleo de fármacos en niños en España y en Europa conlleva gran variabilidad de situaciones legales-administrativas en la dispensación de medicamentos. Fármacos sin estudios de eficacia-seguridad, es decir, sin indicación pediátrica en FT, se administran libremente, incluso sin uso compasivo. A pesar de ello, no siempre reflejan un empleo inadecuado de los fármacos, pues en la mayoría de los casos hay gran experiencia clínica que no es contraria a la evidencia científica y está recogida en protocolos estandarizados. Una prescripción apropiada puede encontrarse entre la autorización sanitaria y la investigación y avalarse por experiencias clínicas, pero esto no justifica su empleo libre.

La diversidad de situaciones de fármacos pediátricos plantea una necesidad básica para los pediatras, que los obliga a conocer la responsabilidad médico-legal del uso no autorizado en niños (ensayos clínicos o medicamentos en uso compasivo). En estas situaciones el médico se compromete por escrito a comunicar efectos secundarios del tratamiento, tanto si se deben directamente al fármaco o no.

Es importante diferenciar fármacos en uso compasivo y medicamentos OL. El primero es el empleo de medicamentos en

La red de excelencia TEDDY surge en Europa como instrumento para dar soporte a la aprobación de fármacos para niños, e informa y asesora a la EMEA en materia de uso de medicamentos pediátricos en la Unión Europea. La EMEA en Europa es el marco legal para establecer y exigir la normativa de la regulación de dichos fármacos y del nuevo reglamento pediátrico, que crea normas para la industria farmacéutica en el desarrollo de fármacos para niños de obligado cumplimiento.

Todos los pediatras deben estar sensibilizados de la importancia del rigor en la prescripción de fármacos pediátricos, sopesando riesgos y beneficios, y deben procurar el uso de fármacos seguros y eficaces, probados de forma rigurosa en niños y autorizados por la EMEA mediante FT.

indicaciones no contempladas en FT en pacientes con enfermedad crónica gravemente debilitadora o que peligre su vida, que no se pueden tratar satisfactoriamente con otro medicamento autorizado, por lo que se considera indispensable su utilización; claramente diferenciado del empleo de medicamentos sin indicaciones en FT, pero con suficiente aval científico de eficacia-seguridad demostradas en este uso, los fármacos OL¹². Es obligado el cálculo racional de dosis pediátricas, no universalmente validado (dosis por edad, peso o superficie corporal). Las indicaciones más rigurosas recomiendan dosis por superficie corporal y debería ser la de referencia para dosis de fármacos desde neonatos hasta adolescentes. Cualquier ajuste de dosis debe basarse en estudios farmacocinéticos en distintos grupos etarios y no asumir, por ejemplo, que aquellos con más de 40 kg tomen dosis de adulto. Los volúmenes de distribución, metabolismo hepático y aclaramiento renal de fármacos no se pueden prever y, en ocasiones, los adolescentes precisan dosis mayores que los adultos o los lactantes precisan dosis más altas proporcionalmente que los niños mayores, como en caso de algunos antirretrovirales^{22,23}.

La red de excelencia TEDDY surge en Europa como instrumento para dar soporte a la aprobación de fármacos para niños, e informa y asesora a la EMEA en materia de uso de medicamentos pediátricos en la Unión Europea. Además, es un ámbito para fomentar el aprendizaje y la diseminación de conocimientos en materia de medicinas para niños. La EMEA en Europa es el marco legal para establecer y exigir la normativa de la regulación de dichos fármacos. El nuevo reglamento pediátrico crea una serie de requerimientos a la industria farmacéutica: normas de autorización de fármacos para niños y regulación del tipo de autorización pediátrica en el mercado (PUMA). Esta nueva regulación facilita la relación entre comités éticos pediátricos y EMEA y contempla modificaciones en estudios que hubiesen comenzado previamente. El desarrollo de productos pediátricos exigirá análisis rigurosos: prevalencia, incidencia en distintos grupos etarios, métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento, que demuestren el efecto que debe producir la sustancia analizada y el beneficio terapéutico que se espera del fármaco.

Todos los pediatras deben estar sensibilizados de la necesidad de usar fármacos pediátricos seguros y eficaces, probados de forma rigurosa en niños y autorizados por la EMEA mediante FT.

Agradecimientos

Quisiéramos agradecer a la Dra. Encarnación Blanco Reina, del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Málaga, por su valiosa aportación en varios de los aspectos teóricos, así como en su inestimable ayuda en la realización y el análisis del estudio en UCI pediátrica. Asimismo, agradecer a la Dra. Ana Méndez-Echevarría del Hospital Infantil La Paz y al Dr. Roi Piñeiro Pérez del Hospital Carlos III, por el apoyo y la ayuda en la realización de este artículo.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

■ Metaanálisis

- Reglamento (CE) n.º 1901/2006, sobre medicamentos para uso pediátrico, del Parlamento Europeo y del Consejo, 12 de diciembre de 2006.
- European Medicines Agency. Ethical considerations for clinical trials performed in children; EMEA guidelines; 6 Oct 2006. Disponible en: www.emea.eu
- European Medicines Agency. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children; EMEA/11207/04. Disponible en: www.emea.eu
4. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:77-83.
- Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:703-18.
- Bush A. Safety of medicines in children. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2:109-12.
- Task-Force in Europe for Drug Development for the Young. TEDDY website. Disponible en: www.teddyyoung.org
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: www.agemed.es
- Legislación vigente en medicamentos huérfanos. Medicamentos extranjeros. Instituto de Salud Carlos III [citado 18 Mar 2008]. Disponible en: <http://www.ub.es/legmh/erpmedex.htm>
- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE 114 de 13 de mayo de 1993.
- Artículo 83.2 del Reglamento (CE) N.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.
- Propuesta de la SEFH a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso compasivo de medicamentos y en indicaciones no contempladas en ficha técnica [citado 18 Mar 2008]. Disponible en: <http://www.sefh.es/boletin/01noticiaversefh.php?Num=2049>
13. Medina Claros AF, Blanco Reina E, González Correa JA, Rodríguez Barrios R, Ruiz Extremera A, Rodríguez Martín A. Uso de fármacos unlicensed y off-label en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66 Supl 3:157-8.
- Legislación vigente en medicamentos huérfanos. Instituto de Salud Carlos III [citado 18 Mar 2008]. Disponible en: <http://www.ub.es/legmh/erigener.htm>
- Reglamento (CE) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos.
16. Medina Claros AF, Piñeiro Pérez R, García Ascaso M, Mellado Peña MJ, García Hortelano M, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Condiciones de uso de fármacos antiparasitarios en una unidad de pediatría tropical. Comunicación en el IV Congreso de la SEIP. 2008 [citado 21 Mar 08]. Disponible en: http://www.seipweb.es/images/stories/pdf/congreso/2008/posters/infecciones_parasitarias/17.pdf
- Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:597-602.
- Baquero-Artigao F. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66 Supl 2:52-62.
- Mellado Peña MJ, Méndez-Echevarría A, Martínez Fernández MR. Tuberculosis. En: *Pediatría Extrahospitalaria*. 4.ª ed. Madrid: Ergon; 2007 [en prensa].
20. Méndez Echevarría A, Baquero Artigao F, García Miguel MJ, et al. Tuberculosis multirresistente en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:206-11.
- Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2008 [en prensa].
22. Fletcher CV, Brundage RC, Rimmel RP, Page LM, Weller D, Calles NR, et al. Pharmacologic characteristics of Indinavir, didanosine and stavudine in human immunodeficiency virus-infected children receiving combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1029-34.
23. Floren LC, Wiznia A, Hayashi S, Jayewardene A, Satnley K, Johnson G, et al. Nelfinavir pharmacokinetics in stable human immunodeficiency virus-positive children: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 377. *Pediatrics*. 2003;112:e220-7.