

Utilización de medicamentos *off-label* y *unlicensed* en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de alta complejidad español. Estudio descriptivo

María T. Camacho Arroyo^a , Ana B. Rivas Paterna^{b,c} , Alfonso Meneses Monroy^c , Lourdes Cabrera García^{d,e} , Patricia Blázquez González^a , Noelia Mancebo Salas^a , Leyre Rodríguez Leal^a , Emilio Vargas Castrillón^{d,e} 

RESUMEN

Introducción. En las unidades de cuidados intensivos pediátricos, se utiliza gran cantidad de medicamentos, muchos prescritos fuera de las condiciones establecidas en su ficha técnica (prescripciones *off-label* y *unlicensed*). El objetivo de este estudio fue describir el uso de medicamentos y estimar la prevalencia de fármacos *off-label* y *unlicensed* en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de tercer nivel español.

Población y métodos. Estudio transversal, observacional, de una cohorte de niños ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. El estudio se llevó a cabo en 2017. Se revisó cada fármaco prescrito, sus condiciones de uso y administración. Además, se analizaron las fichas técnicas de los fármacos implicados con la finalidad de identificar si el uso de los medicamentos se realizaba según sus condiciones de autorización, o bien se hacía fuera de prospecto (*off-label*) o como *unlicensed*.

Resultados. La muestra fue de 97 pacientes. El 74,2 % (n = 72) de los pacientes recibieron algún fármaco *off-label* o *unlicensed*. El 23,8 % (n = 243) de las prescripciones fueron *off-label* y el 8,7 % (n = 89), *unlicensed*. El subanálisis realizado por grupos de edad mostró que el grupo de edad que recibió mayor número de prescripciones totales (n = 611) y el mayor porcentaje de fármacos prescritos en condiciones *off-label* y/o *unlicensed* (38,4 %) fue el de menores de 2 años.

Conclusiones. La prescripción de fármacos *off-label* y/o *unlicensed* es una práctica habitual en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Este estudio permite documentar la complejidad de la terapéutica en niños.

Palabras clave: unidades de cuidado intensivo pediátrico, uso fuera de lo indicado, niño, prescripciones.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02550>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02550.eng>

Cómo citar: Camacho Arroyo MT, Rivas Paterna AB, Meneses Monroy A, Cabrera García L, et al. Utilización de medicamentos *off-label* y *unlicensed* en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de alta complejidad español. Estudio descriptivo. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202102550.

^a Escuela Universitaria de Enfermería Cruz Roja Madrid, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; ^b Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España; ^c Departamento de Enfermería; Facultad Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España; ^d Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España; ^e Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Correspondencia para María T. Camacho Arroyo: tcamachorroyo@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 27-12-2021

Aceptado: 26-5-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La población pediátrica tiene una serie de características fisiológicas y de desarrollo muy diferentes a las de los adultos. Se trata de un grupo heterogéneo, cuya farmacocinética y farmacodinamia es cambiante en función del tramo de edad en el que nos encontremos.^{1,2} Mientras que en la población adulta se emplean generalmente medicamentos con eficacia y seguridad probadas en ensayos clínicos, los profesionales sanitarios de las áreas pediátricas se ven obligados a manejar fármacos sin que hayan sido evaluados específicamente en menores, ajustándolos según el peso y/o la superficie corporal.³ La población pediátrica no cuenta con los mismos datos, debido a una serie de conocidos obstáculos que limitan las investigaciones clínicas para evaluar el uso de los fármacos en esta población^{4,5} (el escaso interés comercial de las farmacéuticas en este grupo de edad y las dificultades éticas y metodológicas que conlleva la investigación en este colectivo).⁶ Por ello, muchos fármacos no han sido estudiados específicamente en niños y tienen un limitado nivel de evidencia.^{6,7} La falta de datos sobre niños en las fichas técnicas (FT) obliga a la prescripción de fármacos en condiciones distintas a las especificadas en estas,⁸ práctica que conlleva riesgos⁹ como el aumento en la incidencia y gravedad de las reacciones adversas advertido por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).¹⁰

La FT reúne la información científicamente probada de los medicamentos orientada a los profesionales sanitarios.¹¹ Cuando los fármacos se utilizan fuera del marco definido en esta, se lo denomina uso *off-label* (OL).¹² Entre los motivos más utilizados para clasificar una prescripción como OL, están¹³ las prescripciones realizadas en diferente indicación, rango de edad, posología y/o vía de administración a las reflejadas en el documento de autorización del fármaco.

Otra situación de uso especial de fármacos motivada por la falta de desarrollo de fármacos pediátricos es la identificada internacionalmente como *unlicensed* (UL), término (amplio, heterogéneo y a veces ambiguo) bajo el cual los diferentes autores¹²⁻¹⁶ clasifican los medicamentos extranjeros, aquellos que deben ser manipulados (machacar, disolver en agua, concentrar o diluir más de lo autorizado en FT) para su administración y las fórmulas magistrales.

Aunque actualmente existe una extensa relación de medicamentos eficaces, seguros y

rentables recogidos por la lista de medicamentos esenciales para niños¹⁷ de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y un esfuerzo por los entes regulatorios para aumentar la investigación en esta población, se siguen prescribiendo fármacos fuera de las condiciones establecidas en su ficha técnica.¹⁸

Centrándonos en el ámbito de los cuidados intensivos pediátricos (UCIP), donde existe una amplia exposición del paciente a fármacos, muchos de ellos son OL y UL^{6,19} a pesar del incremento de las iniciativas adoptadas en todo el mundo para mejorar esta práctica.²⁰ Por tanto, el objetivo del presente estudio fue describir el uso de medicamentos en una UCIP y estimar la prevalencia de fármacos OL y UL en ella.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, observacional, con recogida retrospectiva de datos, en la UCIP del Hospital 12 de Octubre de Madrid (España) en el año 2017. La unidad constaba de 16 camas y la historia clínica de los pacientes estaba formada por registros electrónicos (prescripción médica) y en papel (registros de enfermería).

Se incluyeron las historias clínicas de los pacientes de 1 mes a 14 años ingresados en la UCIP desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2016, independientemente del tipo de procedencia y/o patología que presentaban. Se excluyeron los registros que no estaban completos.

El tamaño muestral se calculó teniendo en cuenta la proporción de pacientes pediátricos ingresados en cuidados intensivos que reciben al menos una prescripción fuera de prospecto descrito por la literatura revisada⁶ (89 %); se definió un error alfa del 5 %, una precisión de +/-7 % y unas posibles pérdidas del 30 % (GRANMO V7.12 abril 2012). Se obtuvo un total 110 pacientes.

Las historias clínicas analizadas en este estudio fueron seleccionadas al azar entre todos los ingresos de la UCIP realizados durante el período de estudio. De las historias clínicas, se obtuvieron las siguientes variables: edad, sexo, peso, motivo de ingreso, duración de la internación, nombre del fármaco prescrito por principio activo, código ATC²¹ (*Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System*), indicación, edad de la indicación específica, posología (dosis e intervalo) y vía de administración para cada prescripción.

Para el estudio, se recogieron y analizaron los datos desde el día del ingreso hasta el día del alta de cada paciente. Se consideró una nueva prescripción cuando se modificaba el fármaco, vía de administración, forma farmacéutica y/o se variaba la posología de cada principio activo.

Además, se revisó la información disponible en la FT publicada en el Centro de Información online de Medicamentos (CIMA)²² de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para cada uno de los medicamentos prescritos. Según la información contenida en esta, las prescripciones se clasificaron como prescripciones realizadas bajo ficha técnica (ON), prescripciones *off-label* (OL)¹³ (prescripciones realizadas en diferente indicación, posología, rango de edad y/o vía de administración a las reflejadas en el documento oficial de autorización del fármaco) y prescripciones *unlicensed* (UL) (fármacos no autorizados en España, fórmulas magistrales y fármacos que requerían ser manipulados para su administración).

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis descriptivo; así, las variables cualitativas se presentan con frecuencia absoluta y relativa en porcentaje. La normalidad de las variables cuantitativas fue estudiada mediante la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov, pudiendo constatar que no se adaptaban a la distribución normal (p -valor < 0,05) por lo que la tendencia central de estas variables se expresó mediante la mediana y la dispersión, mediante el rango intercuartílico (RIC).

Para el análisis estadístico, se utilizó el *software* informático estadístico SPSS® versión 20.0 (SPSS Science, Chicago, Illinois, USA).

Consideraciones éticas

El acceso a los datos se realizó conforme a los protocolos establecidos en el hospital y tras el consentimiento y aprobación de la Comisión de Investigación y del Comité de Ética del centro (Número de registro: TP17/0058).

TABLA 1. Características de los pacientes (n = 97)

	Número de pacientes (%)	IC95%	Mediana y RIC
Edad			20,0 (65,0)
≤2 años	58 (59,8)	49,5-70,1	
2-4 años	8 (8,2)	3,1-14,4	
4-6 años	8 (8,2)	3,1-14,4	
6-8 años	5 (5,2)	1,0-10,3	
8-10 años	3 (3,1)	0,0-7,2	
10-12 años	4 (4,1)	1,0-8,2	
12-14 años	11 (11,3)	4,2-18,6	
Sexo			
Varón	52 (53,6)	43,3-63,9	
Mujer	45 (46,4)	36,1-56,7	
Tipo de paciente			
Médico	63 (64,9)	55,7-75,3	
Quirúrgico	34 (35,1)	24,7-44,3	
Peso (kg)			10,4 (17,5)
Días de ingreso			2,0 (3,5)
Sistema anatómico y problema de salud asociado al ingreso de los pacientes			
Cirugías reconstructivas/varias	34 (35,1)	3,1-85,8	
Sistema cardiovascular	20 (20,6)	0,0-44,5	
Sistema respiratorio	12 (12,4)	1,0-28,8	
Sistema nervioso	11 (11,3)	0,0-32,0	
Traumatismos	6 (6,2)	0,0-14,4	
Otros	6 (6,2)	0,0-19,6	
Enfermedades infecciosas	4 (4,1)	0,0-11,4	
Enfermedades de la sangre	3 (3,1)	0,0-6,3	
Enfermedades endocrinas	1 (1,0)	0,0-3,1	

Las características de los pacientes se expresan en número de pacientes (los valores entre paréntesis indican porcentajes), intervalo de confianza para variables categóricas (IC95%), mediana y rango intercuartílico (RIC) ya que se trata de una muestra con una distribución no normal.

Para este estudio no se consideró necesario el consentimiento informado de los pacientes, ya que se trató de un estudio retrospectivo y de revisión de historias clínicas anonimizadas.

RESULTADOS

Desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre del 2016, estuvieron ingresados 139 niños en la UCIP del Hospital 12 de Octubre. Se revisaron para el estudio un total de 110 historias clínicas, de las cuales excluimos 13 por falta de datos relevantes. La muestra final reunió 97 pacientes, cuya mediana de edad 20,0 (65) meses. El 53,6 % (n = 52, IC95%: 43,3-63,9) de los pacientes fueron de sexo masculino. El sujeto de menor edad tenía 1 mes y el mayor, 168 meses (14 años). En niños, a mediana de edad fue de 12,5 (51,0) meses y en las niñas, 24,0 (117,5) meses. El 59,8 % (n = 58, IC95%: 49,5-70,1) de la muestra estuvo constituida por niños menores de 24 meses. La mediana de días de internación fue de 2,0 (3,5) días.

Las principales características de los pacientes y sus motivos de ingreso pueden consultarse en la *Tabla 1*.

Durante su estancia hospitalaria, los 97 pacientes recibieron un total de 1017 prescripciones que implicaron un total de 143 principios activos diferentes. La mediana de fármacos prescritos por paciente fue de 8 (7,5). El paciente al que más fármacos se le prescribieron recibió 43 y 1 el que menos.

De las 1017 prescripciones, 685 (67,4 %) fueron prescritas según FT, 243 (23,9 %) en condiciones OL y 89 (8,8 %) en condiciones UL. El porcentaje total de prescripciones que no seguían la información contenida en la FT del fármaco (OL+UL) fue del 32,6 % (n = 332). La mediana de fármacos por paciente prescritos según lo indicado en su FT fue de 6,0 (4,0); de fármacos OL, de 1,0 (4,0); y de fármacos UL, de 0,0 (1,0).

Los datos mostraron que un 25,8 % (n = 25) de la muestra recibió todas sus prescripciones bajo FT, mientras que el 74,2 % (n = 72) de los pacientes recibieron, al menos, 1 fármaco en condiciones diferentes. Setenta pacientes (72,2 %) tenían al menos una prescripción OL y 34 (35,1 %), al menos un fármaco UL (*Tablas 2 y 3*).

El subanálisis realizado por grupos de edad muestra que el grupo etario que recibió mayor número de prescripciones en total, así como el mayor porcentaje de prescripciones *off-*

label/unlicensed, fue el de menores de 2 años (*Tabla 3*).

Algunos de los fármacos prescritos con mayor frecuencia OL fueron dopamina (n = 24, 100 %), pantoprazol (n = 15, 100 %) y fitomenadiona (n = 15, 88,2 %). En condiciones UL: furosemida (n = 15, 33,3 %), diazepam (n = 9, 100 %) y captopril (n = 8, 100 %).

Las causas más frecuentes de uso OL en este estudio fueron edad e indicación. Dopamina, pantoprazol, levetiracetam y levosimendán intravenosos fueron prescritos en el 100 % de los casos como OL por edad. En todos ellos, la FT recogía la no indicación en población pediátrica en general. Por último, en el caso de milrinona intravenosa, fue prescrita en el 71,4 % (n = 10) de las ocasiones OL por indicación y por dosificación distinta a la indicada en su FT.

Las causas encontradas más frecuentemente para el empleo de un medicamento como UL fueron tratarse de medicamento extranjero o de una fórmula magistral preparada y proporcionada por el servicio de farmacia del hospital.

Ranitidina, metadona, espirolactona e hidroclorotiazida se utilizaron UL (como fórmula magistral líquida); furosemida y captopril se suministraban como comprimidos aun en edades donde no es posible la ingestión de comprimidos (10 pacientes menores de 24 meses recibieron furosemida y 5, captopril). No existían registros sobre si un fármaco se manipulaba o no para su administración. En la *Tabla 4* se presentan los motivos de las prescripciones OL y UL.

DISCUSIÓN

Diferentes autores han explorado el uso de fármacos en condiciones OL y UL hasta el momento, y se describen frecuencias entre el 36 %²³ y el 57 %, cifras con amplias diferencias e interpretables, debido a que la comercialización de los fármacos y los contenidos de las FT pueden variar entre los diferentes países.

La frecuencia calculada de prescripciones OL y UL en el presente estudio (32,6 %) difiere de estudios similares en nuestro país: Blanco-Reina⁶ identifica un 57 %; García-López,¹⁹ un 62,5 %; y Saldaña-Valderas,²⁴ un 46 %. La diferencia fundamental puede atribuirse a que estos estudios incluyeron en su muestra pacientes neonatales y los porcentajes más altos de prescripciones OL y UL suelen darse en los grupos de menor edad^{19,23,25}. Parece existir una relación lineal entre la frecuencia de uso de medicamentos OL y UL y la edad del paciente: aumenta esta frecuencia según

TABLA 2. Fármacos prescritos en UCIP por grupo ATC y dentro de cada categoría de uso: bajo ficha técnica (ON), fuera de prospecto (OL) y sin autorización (UL)

PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO ATC	PRESCRIPCIONES N (%)	ON %	OL %	UL %
Sistema nervioso	GRUPO N	333 (32,7)			
PARACETAMOL	N02BE01	91	100	0	0
METAMIZOL	N02BB02	72	94,4	5,5	0
MORFINA	N02AA01	46	100	0	0
MIDAZOLAM	N05CD08	37	81,0	18,9	0
FENTANILO	N01AH01	24	45,8	54,1	0
LORAZEPAM	N05B	12	100	0	0
REMIFENTANILO	N01AH06	11	45,4	54,5	0
LEVETIRACETAM	N03AX14	10	0	100	0
DIAZEPAM	N05BA01	9	0	0	100
PROPOFOL	N01AX10	8	100	0	0
METADONA	N07BC02	8	0	0	100
SEVOFLURANO	N01AB08	5	100	0	0
Antiinfecciosos para uso sistémico	GRUPO J	145 (14,3)			
CEFAZOLINA	J01DB	30	56,5	43,3	0
VANCOMICINA	J01XA01	21	90,4	9,5	0
AMOXICILINA- CLAVULÁNICO	J01CR02	20	100	0	0
AMPICILINA	J01CA01	14	100	0	0
CEFOTAXIMA	J01DD01	13	100	0	0
GENTAMICINA	J01GB03	11	100	0	0
PIPERACILINA- TAZOBACTAM	J01CR05	9	88,8	11,1	0
METRONIDAZOL	J01XD	9	100	0	0
MEROPENEM	J01DH02	8	75	25	0
CLINDAMICINA	J01FF01	5	100	0	0
FLUCONAZOL	J02AC01	5	100	0	0
Sistema cardiovascular	GRUPO C	133 (13,1)			
FUROSEMIDA	C03CA01	45	66,6	0	33,3
DOPAMINA	C01CA04	24	0	100	0
MILRINONA	C01CE02	14	28,5	71,4	0
NORADRENALINA	C01CA03	11	100	0	0
CAPTOPRIL	C09AA01	8	0	0	100
ESPIRONOLACTONA	C03DA01	7	0	0	100
EPINEFRINA	C01CA24	6	100	0	0
HIDROCLOROTIAZIDA	C07BB07	6	0	0	100
LEVOSIMENDÁN	C01CX08	6	0	100	0
URAPIDILO	C02CA06	6	66,6	33,3	0
Tracto alimentario y metabolismo	GRUPO A	132 (13,0)			
RANITIDINA	A02BA02	71	71,8	19,7	8,4
ONDANSETRON	A04AA01	37	100	0	0
PANTOPRAZOL	A02BC02	16	0	100	0
INSULINA HUMANA	A01AB01	9	100	0	0
Preparados hormonales sistémicos, excluidas hormonas sexuales e insulinas	GRUPO H	40 (3,9)			
METILPREDNISOLONA	H02AB04	19	100	0	0
DEXAMETASONA	H02AB02	16	68,7	31,2	0
HDROCORTISONA	H02AB09	5	100	0	0
Sistema respiratorio	GRUPO R	20 (2,0)			
SALBUTAMOL	R03AC02	10	50	50	0
IPRATROPIO BROMURO	R03BB01	5	100	0	0
DEXCLORFENIRAMINA	R06AB02	5	20	80	0
Sangre y órganos hematopoyéticos	GRUPO B	17 (1,7)			
FITOMENADIONA	B02BA01	17	11,7	88,2	0
Sistema musculoesquelético	GRUPO M	11 (1,0)			
ROCURONIO	M03AC09	11	54,5	45,5	0
Otros con < 5 prescripciones		186 (18,3)	51,8	31,1	10,7
TOTAL		1017			

disminuye la edad del paciente.²⁶ Es importante recordar que, conforme disminuye la edad del paciente, desarrollar investigación se complica y, por tanto, también la posibilidad de obtener datos que nutran las FT de los medicamentos.⁵ Este mismo motivo puede ser el causante de que el número de pacientes que reciben al menos un fármaco OL detectado en nuestra población (72,1 %) sea inferior que el calculado por otros autores (89 %⁶ y 96 %²⁴).

El porcentaje de fármacos UL hallado en nuestra muestra (8,7 %) es muy similar al encontrado en otros estudios nacionales,^{6,19} pero se encuentra muy por debajo de trabajos desarrollados en otros países, como la India²⁵ (21,0 %) o Malasia²⁶ (27,3 %). Es importante tener en cuenta que no se encontraron registros sobre la manipulación de fármacos para posibilitar su administración en niños, hecho que podría aumentar el porcentaje de fármacos de este tipo. Aunque no existieran registros sobre la manipulación de los fármacos furosemida y captopril, todos eran prescritos como comprimidos, por lo que debían ser partidos, machacados y/o disueltos para poder ser ingeridos por los niños, sobre todo por los más pequeños. La furosemida, por ejemplo, en su FT²⁷ establece que debe ser tragada sin masticar y con agua; modificar la administración en este sentido modificará la absorción del fármaco y

puede producir que se absorba más rápido y/o en cantidades mayores, con una posible variación del efecto esperado (inicio y magnitud). Algo similar ocurre con el captopril²⁸ con el añadido de que no se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños.

Un aspecto en el que encontramos diferencias destacables con respecto a otros estudios es la causa por la que el fármaco fue utilizado en condiciones OL. En estudios semejantes, la dosis fue el principal motivo para clasificar la prescripción como OL,^{6,23,29} mientras que en este trabajo la causa principal fue la edad en la que se utilizaron. Esta diferencia puede deberse a las desigualdades en las terapéuticas farmacológicas dependientes de la zona geográfica ya comentadas anteriormente.

Las actualizaciones de las FT consultadas databan de años previos a 2015. Esto puede motivar que algunos de los OL o UL descritos en el presente artículo no se consideren como tal en la práctica clínica diaria, ya que, a veces, la experiencia en el uso de un fármaco pasa a nutrir las guías clínicas y, sin embargo, esta información no se refleja en la FT del fármaco, debido a que no se ha recogido por medio de investigaciones regladas y/o por el laboratorio responsable de la comercialización. Este hecho corrobora la necesidad de evaluar los medicamentos en menores, realizando ensayos clínicos con

TABLA 3. Resumen de parámetros estadísticos analizados relativos a las prescripciones

	Total	ON	OL	UL	OL + UL
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N
Pacientes con prescripciones	97 (100)	25 (25,8)	70 (72,2)	34 (35,1)	*72 (74,2)
Prescripciones	1017 (100)	685 (67,4)	243 (23,9)	89 (8,8)	89 (32,6)
Prescripciones por paciente Mediana y RIC	8 (7,5)	6 (4,0)	1 (4,0)	0 (1,0)	1 (5,0)
Prescripciones por grupos de edad					
≤24 meses	611 (60,1)	376 (61,5)	173 (28,3)	62 (10,1)	235 (38,4)
2-4 años	75 (7,4)	57 (76,0)	12 (16,0)	6 (8,0)	18 (24)
4-6 años	98 (9,6)	63 (64,3)	21 (21,4)	14 (14,3)	35 (35,7)
6-8 años	61 (5,9)	49 (80,3)	9 (14,8)	3 (4,9)	12 (19,7)
8-10 años	27 (2,7)	24 (88,9)	3 (11,1)	0 (0,0)	3 (11,1)
10-12 años	65 (6,4)	53 (81,5)	9 (13,8)	3 (4,6)	12 (18,4)
12-14 años	80 (7,9)	64 (80,0)	15 (18,8)	1 (12,5)	16 (31,3)

Las características de las prescripciones se expresan en número de prescripciones (los valores entre paréntesis indican porcentajes), mediana y rango intercuartílico (RIC), ya que se trata de una muestra con una distribución no normal.

* Número de pacientes que recibieron al menos un fármaco fuera de prospecto y/o sin licencia (OL y/o UL).

ON: prescripción según ficha técnica; OL: prescripción off-label; UL: prescripción unlicensed.

medicamentos en población pediátrica.³⁰

La principal limitación del estudio es su diseño retrospectivo en el que se incluyen datos registrados en las historias clínicas, lo que podría haber supuesto una pérdida de información. Por ello se consideró como pérdidas a los pacientes cuyas historias no recogían las variables predefinidas en este estudio.

Como fortalezas, este estudio aporta valiosa información sobre el empleo de fármacos en una UCIP, especialmente sobre *off-label/unlicensed*. Esta información puede nutrir el conocimiento sobre prescripción en población pediátrica críticamente enferma y aumentar la conciencia sobre el uso de fármacos eficaces y seguros.

CONCLUSIÓN

En nuestra muestra la prevalencia de fármacos OL y UL fue de un 32,6 %. Pese al gran

esfuerzo que se está realizando por el desarrollo de fármacos para niños, sigue siendo frecuente la prescripción OL y UL, y continúan faltando datos evidentes sobre su seguridad y eficacia, así como el reflejo de estos en las fichas técnicas. ■

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Hospital 12 de Octubre su colaboración para el desarrollo de este trabajo y, especialmente, a los pacientes incluidos en este estudio.

REFERENCIAS

1. Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, Frijlink HW. Personalized Medicine in Pediatrics: The Clinical Potential of Orodispersible Films. *AAPS PharmSciTech*. 2017; 18(2):267-72.
2. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(3):395-404.
3. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(3):357-69.

TABLA 4. Motivos de usos *off-label* y *unlicensed* en la UCIP

Condición de uso	Fármacos	Número total de prescripciones	%*	Motivo de uso <i>off-label</i> y <i>unlicensed</i>
Off-label				
	Dopamina	24	100	Edad
	Pantoprazol	15	100	Edad
	Fitomenadiona	15	88,2	Edad
	Ranitidina	14	19,7	Indicación y edad
	Cefazolina	13	43,3	Edad
	Fentanilo	11	45,8	Edad
	Milrinona	10	71,4	Indicación y dosis
	Levetiracetam	10	100	Edad
	Midazolam	7	18,9	Edad
	Remifentanilo	6	51,5	Edad
	Levosimendán	6	100	Indicación
	Rocuronio	5	45,5	Edad
	Salbutamol	5	50	Edad
	Dexametasona	5	31,2	Edad
	Metamizol	4	5,5	Edad
	Dexclorfeniramina	4	80	Edad
	Meropenem	2	25	Edad
	Urapidilo	2	33,3	Edad
	Vancomicina	2	9,5	Dosis
	Piperacilina-Tazobactam	1	11,1	Dosis
Unlicensed				
	Furosemida	15	33,3	Fórmula magistral
	Diazepam	9	100	Fórmula magistral
	Metadona	8	100	Fórmula magistral
	Captopril	8	100	Fórmula magistral
	Espironolactona	7	100	Fórmula magistral
	Hidroclorotiazida	6	100	Fórmula magistral
	Ranitidina	6	8,4	Fórmula magistral
	Fenilacetato sódico y benzoato sódico	1	100	M. extranjero
	Clonidina	2	100	M. extranjero
	Tetracosactida	1	100	M. extranjero
	Ubidecarenona	1	100	M. extranjero

*Indica el porcentaje de prescripciones *off-label* y *unlicensed* sobre el número total de prescripciones de cada fármaco.

4. Lenk C. Off-Label Drug Use in Paediatrics: A World-Wide Problem. *Curr Drug Targets*. 2012; 13(7):878-84.
5. Rose K, Grant-Kels JM. The Meanings of «Pediatric Drug Development». *Ther Innov Regul Sci*. 2019; 53(6):767-74.
6. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, et al. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: Estudio de las prescripciones off-label. *Med Intensiva*. 2016; 40(1):1-8.
7. Czaja AS, Reiter PD, Schultz ML, Valuck RJ. Patterns of Off-Label Prescribing in the Pediatric Intensive Care Unit and Prioritizing Future Research. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015; 20(3):186-96.
8. Kemper EM, Merkus M, Wierenga PC, Van Rijn PC, et al. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Paediatr Anaesth*. 2011; 21(3):183-9.
9. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 77(3):545-53.
10. European Medicines Agency. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children EMEA /12632. 2004. [Acceso: 2 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children_en.pdf
11. Weersink RA, Timmermans L, Monster-Simons MH, Mol PGM, et al. Evaluation of Information in Summaries of Product Characteristics (SmPCs) on the Use of a Medicine in Patients With Hepatic Impairment. *Front Pharmacol*. 2019; 10:1031.
12. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(1):21-8.
13. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998; 316(7128):343-5.
14. Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, et al. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015; 37(6):1222-7.
15. Teigen A, Wang S, Truong BT, Bjerknes K. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. *J Pharm Pharmacol*. 2017; 69(4):432-8.
16. Bjerknes K, Bøyum S, Kristensen S, Brustugun J, Wang S. Manipulating tablets and capsules given to hospitalised children in Norway is common practice. *Acta Paediatr*. 2017; 106(3):503-8.
17. World Health Organization. Model List of Essential Medicines for Children. 7th List. Geneva: WHO; 2019. [Acceso: 21 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf>
18. Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, et al. Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *J Okla State Med Assoc*. 2018; 111(8):776-83.
19. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares C M. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(1):28-36.
20. Balan S, Hassali MAA, Mak VSL. Two decades of off-label prescribing in children: a literature review. *World J Pediatr*. 2018; 14(6):528-40.
21. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. 2022. Oslo, Norway, 2021. [Acceso: 27 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/
22. España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Centro de información de medicamentos de la AEMPS-CIMA [Internet]. [Acceso: 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
23. Ferreira L de A, Ibiapina C da C, Machado MGP, Fagundes EDT. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev da Assoc Médica Bras*. 2012; 58(1):82-7.
24. Saldaña Valderas M. Estudio de utilización de medicamentos en las unidades de cuidados intensivos neonatal y pediátrica de un hospital de nivel II [tesis]. Cádiz: Universidad de Cádiz; 2011.
25. Jobanputra N, Save SU, Bavdekar SB. Off-label and unlicensed drug use in children admitted to Pediatric Intensive Care Units (PICU). *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27(3):113-21.
26. Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35(6):1025-9.
27. CIMA. Ficha Técnica Seguril 40 mg Comprimidos [Internet]. [Consulta: 17 de junio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/39969/FT_39969.pdf
28. CIMA. Ficha Técnica Captopril Cinfa 25mg Comprimidos EFG [Internet]. [Acceso: 17 de junio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62304/FT_62304.pdf
29. Khmour MR, Hallak HO, Alayasa KSAA, Alshahed QN, et al. Extent and nature of unlicensed and off-label medicine use in hospitalised children in Palestine. *Int J Clin Pharm*. 2011; 33(4):650-5.
30. Asensio R. Estudio de utilización de medicamentos en la infancia: Usos fuera de ficha técnica [tesis]. Cádiz: Universidad de Cádiz; 2016.