

ORIGINAL

Uso de medicamentos en condiciones no aprobadas en cuidados intensivos neonatales



Andrea Sucasas Alonso^a, Alejandro Avila-Alvarez^{a,*}, Marina Combarro Eiriz^a, Cristina Martínez Roca^b, Pedro Yáñez Gómez^b, Alejandra Codias López^a, Jose Luis Fernández Trisac^a y Sonia Pértega Díaz^c

^a Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, A Coruña, España

^b Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, A Coruña, España

^c Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC)-Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC) Sergas, A Coruña, España

Recibido el 30 de octubre de 2018; aceptado el 29 de diciembre de 2018

Disponible en Internet el 13 de febrero de 2019

PALABRAS CLAVE

Fuera de ficha técnica;
Uso no aprobado;
Sin licencia;
Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Resumen

Objetivo: Evaluar la prevalencia de prescripciones en condiciones no autorizadas (*off-label* y *unlicensed*) en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y definir qué características de los neonatos se asocian a un mayor uso de fármacos en estas condiciones.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo en una UCIN nivel III-C durante un periodo de 6 meses. Se evaluó la condición de uso de cada fármaco, tomando como referencia su ficha técnica. Se utilizó un algoritmo secuencial para la clasificación de las prescripciones en: aprobadas, *unlicensed* u *off-label* (por edad, por indicación, por vía de administración, y por dosis).

Resultados: Se incluyeron 84 pacientes y 564 prescripciones. Un total de 127 prescripciones fueron consideradas *off-label* y 45 *unlicensed*; lo cual supuso el 22,5% y el 8% del total, respectivamente. El 59,5% de los pacientes recibieron al menos un fármaco en una de estas condiciones, ascendiendo este porcentaje al 100% en los grandes prematuros y en los pacientes quirúrgicos ($p < 0,001$). Se encontró una correlación lineal positiva entre la estancia en UCIN y el número de prescripciones *off-label* (coeficiente de correlación 0,6 $p < 0,001$).

Conclusiones: La prescripción de fármacos en condiciones no autorizadas es habitual en UCIN, siendo especialmente frecuente en los pacientes con mayor vulnerabilidad. Estos resultados

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Alejandro.avila.neonatologia@gmail.com (A. Avila-Alvarez).

KEYWORDS

Off-label;
Unapproved
indications;
Unlicensed;
Neonatal Intensive
Care Unit

co ponen de manifiesto la necesidad de avanzar en la investigación y homogeneizar la información existente sobre los fármacos en neonatología, con el objetivo de realizar una prescripción eficaz y segura.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Use of off-label drugs in neonatal intensive care**Abstract**

Objective: To evaluate the prevalence of non-approved prescriptions (off-label and unlicensed) in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU), and to describe factors of the neonate associated with its use.

Materials and methods: Observational prospective study in a level III NICU during a 6-month period. Every prescription was analysed using the summary of product characteristics as a reference. A sequential algorithm was used to create a classification of prescriptions based on current status: approved, unlicensed, off-label (by age, route of administration, dosage, or indication).

Results: The study included 84 patients and 564 prescriptions. A total of 127 (22.5%) prescriptions were considered off-label, and 45 (8%) were considered unlicensed. More than half (59.5%) of the patients received at least one of these drugs, and this increases to 100% among very pre-term neonates and surgical patients ($P < .001$). A positive linear correlation was found between duration of NICU stay and the number of off-label prescriptions (correlation coefficient 0.6; $P < .001$).

Conclusions: Non-licensed drugs are frequently prescribed in NICU, especially in the most vulnerable patients. Our results show the need to move forward on clinical research in order to homogenise the existing data about neonatology drugs, with the aim of making an efficient and safe prescription.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los recién nacidos son un grupo de pacientes especialmente vulnerable, sobre todo aquellos que precisan cuidados intensivos, que son además los que requieren un mayor número de tratamientos farmacológicos¹⁻³. Sin embargo, el uso de medicamentos en población neonatal frecuentemente no está respaldado por ensayos clínicos específicos, sino por extrapolaciones de la evidencia conocida sobre seguridad y eficacia en adultos o en series de casos pediátricos⁴⁻⁶.

El acceso a medicamentos en situaciones especiales está contemplado por el Real Decreto 1015/2009 en tres circunstancias: uso en investigación, acceso a medicamentos extranjeros, y uso en condiciones diferentes a las autorizadas⁷. Dentro de este último grupo, tanto el uso *off-label* (fuera de ficha técnica) como determinadas condiciones de los fármacos *unlicensed* (sin licencia) como la modificación de la fórmula farmacéutica aprobada o el uso de fórmulas magistrales, son especialmente frecuentes en Pediatría^{8,9}, pero los estudios específicos en población neonatal son más escasos. La prescripción de fármacos en condiciones no aprobadas tiene importancia desde el punto de vista legal y clínico, dado que se ha relacionado con un aumento de riesgo de efectos adversos tanto en adultos como en población pediátrica^{10,11}.

Diseñamos un estudio observacional prospectivo con el objetivo principal de estudiar la prevalencia de prescripciones fuera de ficha técnica (FFT) en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Como objetivo secundario planteamos buscar qué características de los neonatos predisponen al uso de medicamentos *off-label* y *unlicensed*.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional de seguimiento prospectivo en una UCIN nivel III-C (el de mayor complejidad según los estándares de la Sociedad Española de Neonatología) de un hospital universitario de la red pública española.

El estudio se llevó a cabo durante seis meses consecutivos (abril a septiembre de 2018), recogiendo los datos de todos aquellos pacientes ingresados en UCIN de los cuales sus padres/madres/tutores firmaron el consentimiento informado. Obtuvimos un 100% de participación, con lo que la muestra fue de 564 prescripciones de 85 fármacos diferentes en 84 pacientes. Este tamaño muestral permite estimar la prevalencia de prescripciones FFT con una seguridad del 95% y una precisión de $\pm 4\%$, para el total de la población de neonatos atendidos en UCIN. Todas las variables fueron registradas en dos cuadernos de recogida de datos, usando como fuente las historias clínicas digitales.

La consideración de una prescripción como *off-label* o *unlicensed* se realizó en base a la ficha técnica aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y/o Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹². En aquellos casos en los que la ficha técnica no estaba disponible o su información resultaba ambigua, se consultaron otras bases de datos, principalmente *Pediamecum*[®], del Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría¹³ y *Botplus*[®], del Consejo General de Colegios Farmacéuticos, llegando a un acuerdo entre el equipo investigador para la clasificación de cada fármaco.

Según un consenso previo¹⁴, se consideró *unlicensed* el uso de cualquier medicamento sin autorización de comercialización europea como producto medicinal de uso en humanos. También determinamos, al igual que otros estudios previos¹⁵, que esto incluía las fórmulas magistrales de preparación hospitalaria. Se consideró *off-label* el uso de cualquier fármaco comercializado en condiciones no autorizadas en la ficha técnica (teniendo en cuenta la indicación, el grupo de edad, la vía de administración y la dosis). Para su clasificación de utilizó un algoritmo secuencial previamente descrito¹⁵.

Cada fármaco se codificó según la clasificación Anatómico Therapeutic Chemical Classification system (ATC) de la Organización Mundial de la Salud¹⁶. No se incluyeron en el estudio los hemoderivados, la nutrición parenteral y/o enteral, el oxígeno ni la sueroterapia.

Dentro de los fármacos *off-label* o *unlicensed*, se recogió si existe actualmente un Plan de Investigación Pediátrico de la EMA, lo que consiste en planes de desarrollo aprobados por el Comité Pediátrico de la EMA destinados a garantizar que se obtengan los datos necesarios para respaldar la autorización de un medicamento para niños mediante estudios específicos en esta población.

Previo al inicio del estudio, se solicitó la clasificación del estudio por la AEMPS y se obtuvo la aprobación por parte del Comité de Ética de Investigación de referencia.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables, expresando las variables cuantitativas como media \pm desviación típica y mediana; y las variables cualitativas como valor absoluto y porcentaje. Se determinó la prevalencia de prescripciones FFT junto con su 95% intervalo de confianza (IC). Se estudió la asociación de variables cualitativas con el test chi cuadrado. Se realizó la comparación de medias, tras comprobar la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov, entre 2 grupos con el test U de Mann-Whitney. La comparación de medias para más de 2 grupos se realizó con el test de Kruskal-Wallis. Se estudió la asociación de variables cuantitativas con el coeficiente de correlación de Spearman. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$, con un planteamiento bilateral. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS v.19.0.

Resultados

Se analizaron 564 prescripciones de 85 fármacos diferentes en 84 pacientes. Las características basales de los pacientes se reflejan en la [tabla 1](#).

Tabla 1 Análisis descriptivo de los pacientes n = 84

Variable	n (%)
Sexo	
Varón	52 (61,9)
Mujer	32 (38,1)
Edad gestacional	
< 32 semanas	17 (20,2)
\geq 32 semanas y < 37 semanas	30 (35,7)
\geq 37 semanas	37 (44)
Diagnóstico principal	
Prematuridad	35 (41,7)
Distrés respiratorio	13 (15,5)
Cardiopatía congénita	10 (11,9)
Patología digestiva	4 (4,8)
Patología neurológica	2 (2,4)
Sepsis	5 (6)
Enfermedad hemolítica	3 (3,6)
Malformación urológica	3 (3,6)
Otros	9 (10,7)
Tipo de paciente	
Médico	70 (83,3)
Quirúrgico	14 (16,7)
Estancia	
< 7 días	51 (60,7)
> 7 días	33 (39,3)
Éxito	1 (1,2)

El número medio de prescripciones por paciente fue de $6,7 \pm 6,3$ (mediana 4). El mínimo de prescripciones por paciente fue uno y el máximo 43.

Del total de las prescripciones (FFT y aprobadas), los fármacos utilizados más frecuentemente fueron el gluconato cálcico (12,4% de las prescripciones totales), calcio oral (8,7%), ampicilina (7,6%) y gentamicina (7,1%).

Atendiendo a la condición de uso de los fármacos, 127 (22,5%) prescripciones (95% IC = 19%-26%) de 35 fármacos diferentes fueron *off-label*. La media de prescripciones *off-label* por paciente fue de $1,5 \pm 2,4$ (mediana = 1). Mientras que 45 (8%) prescripciones (95% IC = 5,6-10,3%) de 15 fármacos distintos se clasificaron como *unlicensed*. La media de prescripciones sin licencia por paciente fue de $0,6 \pm 1$ (mediana = 0). Esto supone que el 59,5% de los pacientes (n = 50; 95% IC = 48,4-70,6%) recibió alguna prescripción en condiciones diferentes a las aprobadas (el 57,1% de ellos recibe al menos una prescripción *off-label* y el 32,1% al menos una *unlicensed*).

La principal causa por la que una prescripción fue *off-label* fue la edad (55,1%), seguido de la indicación (41,7%). Únicamente 3 prescripciones lo fueron por dosis (el 2,4%); y solamente una (el 0,8%) se consideró *off-label* por vía de administración. Los fármacos más frecuentemente prescritos en condiciones *off-label* y *unlicensed* están reflejados en la [tabla 2](#). La clasificación de los fármacos *off-label* según el grupo ATC se refleja en la [figura 1](#). Un 34,6% de prescripciones *off-label* y un 20% de las *unlicensed* correspondían a fármacos que sí tienen Plan de Investigación Pediátrico de la EMA.

Tabla 2 Fármacos más utilizados en UCIN por condición de uso

Condición de uso	Fármacos	Vía de administración	Total de prescripciones n (%) [*]	Motivo de uso <i>off-label/unlicensed</i>
<i>Off-label</i>	Fentanilo	Intravenosa	18 (14,2)	Edad
	Vitamina E	Oral	17 (13,4)	Indicación
	Cefazolina	Intravenosa	15 (11,8)	Edad
	Ranitidina	Intravenosa	13 (10,2)	Indicación ⁽⁶⁾ / edad ⁽⁷⁾
	Paracetamol	Intravenosa	10 (7,9)	Edad
	Fluconazol	Intravenosa	9 (7,1)	Indicación ⁽⁶⁾ / edad ⁽³⁾
	Dopamina	Intravenosa	7 (5,5)	Edad
	Meropenem	Intravenosa	3 (2,4)	Edad
	Dexametasona	Intravenosa	3 (2,4)	Indicación
	Adrenalina	Intravenosa	3 (2,4)	Indicación
	Fibrinógeno	Intravenosa	2 (1,6)	Indicación
	Insulina	Intravenosa	2 (1,6)	Indicación
	Biotina	Oral	2 (1,6)	Indicación
<i>Unlicensed</i>	Piridoxina	Oral	2 (1,6)	Indicación
	Cafeína	Oral	14 (31,1)	Fórmula magistral
	Espironolactona	Oral	5 (11,1)	Fórmula magistral
	Fosfato	Oral	5 (11,1)	Fórmula magistral
	Ranitidina	Oral	5 (11,1)	Fórmula magistral
	Morfina	Oral	3 (6,7)	Fórmula magistral
	Propranolol	Oral	2 (4,4)	Fórmula magistral
	Hidrato de cloral	Rectal	2 (4,4)	Fórmula magistral
AAS	Oral	2 (4,4)	Fórmula magistral	

* Indica el porcentaje de prescripciones *off-label* y/o *unlicensed* de cada fármaco dentro del total de las prescripciones *off-label* y *unlicensed* respectivamente.

(n.^o): Indica el número de prescripciones *off-label* por indicación o edad respectivamente.

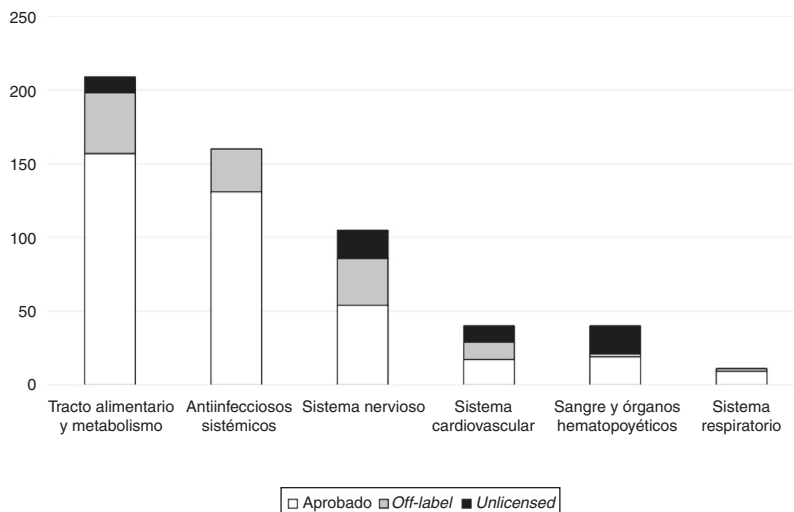


Figura 1 Número de prescripciones según condición de uso y clasificación Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system (ATC).

En la [tabla 3](#) se presenta el análisis bivariado de los factores asociados a la prescripción *off-label*. El hecho de ser un paciente quirúrgico o gran prematuro, así como tener un ingreso en UCIN mayor o igual a una semana, se asoció significativamente a una mayor frecuencia de prescripciones *off-label*. No se encontraron diferencias entre el sexo y la frecuencia de prescripciones en condiciones *off-label*. Además, se encontró una correlación lineal positiva entre la

estancia en UCIN y la frecuencia de prescripciones *off-label* (coeficiente de correlación 0,6 $p < 0,001$).

Discusión

El presente estudio pone de manifiesto que el uso de medicación en condiciones no aprobadas (*off-label* y *unlicensed*)

Tabla 3 Análisis de las prescripciones *off-label* en función de las características de los pacientes

	Número de pacientes con al menos una prescripción <i>off-label</i> n (%) [*]	p-valor	Número prescripciones <i>off-label</i> por paciente Media ± DE	p-valor
Edad gestacional				
< 32 semanas	17 (100)	< 0,001	2,47 ± 1,59	< 0,001
≥ 32 semanas y < 37 semanas	7 (23,3)		0,40 ± 1,33	
< 37 semanas	24 (64,9)		1,84 ± 3,17	
Sexo				
Varón	28 (53,8)	0,5	1,54 ± 2,85	0,2
Mujer	20 (62,5)		1,31 ± 1,59	
Tipo de paciente				
Médico	34 (48,6)	< 0,001	1,01 ± 1,56	< 0,001
Quirúrgico	14 (100)		3,64 ± 4,34	
Estancia				
< 7 días	18 (35,3)	< 0,001	0,65 ± 1,20	< 0,001
≥ 7 días	30 (90,9)		2,70 ± 3,26	

DE: desviación estándar.

* Porcentaje de pacientes que recibió al menos una prescripción *off-label* con respecto al total del grupo de pacientes con las mismas características.

En negrita p-valor < 0,05.

es frecuente en la población neonatal crítica, ya que más de la mitad de los neonatos recibieron al menos una prescripción en condiciones diferentes a las autorizadas. Este porcentaje ascendió hasta el 100% en los pacientes grandes prematuros y en los pacientes quirúrgicos.

El hecho de usar un medicamento FFT no solo dificulta su conocimiento y uso clínico, sino que trae consigo un aumento del riesgo de eventos adversos. Esto ocurre tanto en población pediátrica, con un aumento del riesgo relativo de 3,44 en relación con el uso autorizado¹⁰, como en adultos¹¹. Es probable que este efecto se observe también en población neonatal. A pesar de que existen pocos estudios en una población tan concreta como la de los pacientes neonatales críticos, todos reflejan que el uso de fármacos en condiciones diferentes de las autorizadas es muy común en estos pacientes. En los distintos estudios, el porcentaje de prescripciones *off-label* osciló entre el 12% y el 87%; y entre el 4% y el 19% en las *unlicensed*^{5,6,17-28,29}.

La metodología usada en cada estudio para clasificar una prescripción como *off-label* no es un tema menor, y muy probablemente sea uno de los motivos por los cuales la literatura muestra resultados tan distintos en estudios aparentemente similares. En el año 2017, García-López et al., publicaron en *Anales de Pediatría* su estudio sobre una muestra de 42 pacientes pediátricos críticos en el cual usaron un algoritmo secuencial para clasificar las prescripciones según el motivo que los convierte en *off-label* o *unlicensed*¹⁵. La publicación de ese interesante estudio supuso el estímulo que nos llevó a analizar los datos de una forma similar en población neonatal, por lo que en nuestra muestra usamos el mismo esquema escalonado de clasificación de los fármacos.

En la clasificación de los fármacos como *off-label* por edad, nuestros criterios fueron probablemente más laxos que otros estudios previos. Lass et al.¹⁹ (Estonia, 2011), Neubert et al.²² (Alemania, 2010), Dell'Aera et al.²⁷ (Italia, 2007) consideraron aprobadas aquellas prescripciones para las que la ficha técnica especificaba su uso en neonatos o prematuros, según el caso; y si no lo especificaba las consideraron *off-label* por edad. Nosotros, sin embargo, consideramos solo *off-label* por edad los casos en los que la ficha técnica contraindicaba su uso en neonatos, o aquellos en los que se hacía especificaciones por grupos de edad y no se incluía la edad neonatal, pero cuando se referían a «población pediátrica» sin hacer más distinciones lo consideramos como aprobado.

Otro dato a tener en cuenta es que, si únicamente hubiésemos utilizado la ficha técnica de la AEMPS para la clasificación de los fármacos, el porcentaje de prescripciones no aprobadas hubiera sido mayor; ya que fármacos frecuentemente prescritos no disponen de una ficha técnica en la base de datos CIMA. En otras ocasiones, los datos eran ambiguos en la ficha técnica de la AEMPS, lo que nos obligó a consultar otras bases de datos como *Pediamecum*[®] o *Botplus*[®] y, en algunas ocasiones, a tomar una decisión de consenso dentro del equipo investigador acerca de la condición de las prescripciones. Por citar algún ejemplo controvertido, la ficha técnica de la furosemida parenteral dice, textualmente: «*En lactantes y en niños menores de 15 años, la administración parenteral de furosemida (eventualmente perfusión lenta) solo se efectuará en casos que comporten riesgo vital*». Consideramos que el término «riesgo vital» es muy ambiguo, ya que los pacientes que recibieron este fármaco no estaban en una situación

de riesgo de muerte inminente si no se les administraba el fármaco, pero sí lo necesitaban de algún modo para alcanzar una evolución favorable en el contexto de una situación crítica, bajo esta premisa nuestro equipo investigador lo consideró como aprobado. Otro ejemplo es el caso de la amikacina, para la cual la ficha técnica de la AEMPS recoge la sepsis neonatal como indicación aprobada y no hace ninguna limitación por edad, pero sin embargo en Pediamécum® dice expresamente que su uso debe ser considerado *off-label* en todos los neonatos. Ciñéndonos a la ficha técnica lo consideramos aprobado, pero es destacable el hallazgo de información contradictoria al buscar en dos bases de datos frecuentemente utilizadas en la práctica habitual.

Estos ejemplos, y otros no mencionados, ponen de manifiesto las grandes dificultades que nos hemos encontrado para la clasificación de los fármacos según su condición de uso. Tras comparar nuestro trabajo con otros similares, hemos observado que la sistemática que se utiliza es determinante con respecto a los resultados que se obtienen. Creemos que esta es una gran limitación en nuestro estudio y en cualquier otro trabajo parecido que pueda llevarse a cabo en nuestro medio, pero al mismo tiempo es un hallazgo de gran interés, ya que refleja la necesidad de estandarizar las fichas técnicas y hacer hincapié en que estas recojan la información concerniente a la población pediátrica –y en concreto, la neonatal–, de manera más clara y ordenada.

En el ámbito internacional, los resultados de los estudios muestran porcentajes generalmente más altos de prescripciones no aprobadas. En los trabajos de Avenel et al. (Francia)⁶ y Conroy et al. (Reino Unido)²³, ambos llevados a cabo en 1998, se registraron unos porcentajes de 64% *off-label* y 10% *unlicensed*; y 55% *off-label* y 10% *unlicensed*, respectivamente. La diferencia de dos décadas entre la realización de estos estudios y el nuestro, dificulta la comparación de resultados. Por otra parte, la menor edad gestacional de la población de algunos estudios también es otro factor que probablemente haya reflejado un mayor número de prescripciones no aprobadas en sus resultados finales^{6,20,24,25}. Por ejemplo, O'Donnell et al.²⁰ (Australia en el año 2001) encontraron que un 47% de las prescripciones eran utilizadas de forma *off-label* y un 11% *unlicensed*, pero sus pacientes tenían una mediana edad gestacional de 31 semanas, versus 35 + 6 semanas en nuestro estudio.

A nivel nacional, en 2016 Blanco-Reina et al.³⁰ publicaron los resultados de su estudio realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Pediátricos de Granada, en el que encontraron un 52% de prescripciones *off-label* sobre una muestra de 601 prescripciones y 81 pacientes. En 2017, como ya se ha mencionado, García-López et al.¹⁵ analizaron 696 prescripciones en 42 pacientes en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de un hospital de Madrid; observando unas proporciones de 54% *off-label* y 9% *unlicensed*. La principal diferencia con nuestra muestra es el hecho de que ambos estudios incluyen pacientes de edades hasta los 14 y 18 años, poco comparables con el perfil exclusivamente neonatal del nuestro. Arocas-Casañ et al.²⁹ en 2017 (UCIN Hospital de Murcia, 41 pacientes y 273 prescripciones), obtuvo un 41% de prescripciones *off-label* y 5,5% *unlicensed*, aunque existen algunas diferencias en la consideración de algunas prescripciones como no aprobadas respecto a nuestro estudio.

Un hallazgo común a la mayoría de los estudios es que el grupo más frecuentemente utilizado en condiciones *off-label* fueron los antiinfecciosos^{17-19,22,23,26,29}, sin embargo en nuestro estudio el mayor porcentaje corresponde a fármacos pertenecientes al tracto alimentario y metabolismo (el 32% de las prescripciones *off-label*). Este hallazgo probablemente se deba al importante porcentaje que ocupan fármacos como la vitamina E (considerada *off-label* por indicación en nuestro grupo y ampliamente usada en prematuros) y la ranitidina (considerada *off-label* por indicación o por edad según las condiciones y de uso frecuente en población neonatal), ambos tratamientos incluidos dentro de este grupo farmacológico. Otros de los fármacos que con más frecuencia se consideraron FFT fueron aquellos con acción sobre el sistema nervioso central^{17,20,22,26}, los cuales también representan un porcentaje importante en nuestro estudio (la cuarta parte del total de prescripciones *off-label*), solamente superados por fármacos del tracto alimentario y metabolismo.

Un aspecto interesante es el hecho de que el uso de fármacos en condiciones no aprobadas sea más frecuente en situaciones de mayor vulnerabilidad, como en grandes prematuros (ya reflejado en estudios previos^{18,22}) o pacientes sometidos a una cirugía mayor durante su ingreso, lo cual constituye un fenómeno frecuente en neonatología, en el que los pacientes más graves son además los que reciben tratamientos de mayor riesgo.

De forma general, los estudios analizados expresan la problemática del uso no autorizado de medicamentos en neonatos. Las diferencias encontradas probablemente se deban a la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las razones ya expuestas (diferencias de clasificación de los fármacos como no aprobados, variaciones en la edad gestacional, desiguales momentos históricos...etc.), pero también hay que tener en cuenta la variabilidad causada por la zona geográfica, ya que esta influye en las fichas técnicas consultadas y en las patologías que presentan mayoritariamente los pacientes de cada estudio (prematuridad en Francia^{6,24} –igual que en nuestro estudio–, hiperbilirrubinemia en Estonia¹⁹, y distrés respiratorio y sepsis en India²⁶).

Limitaciones

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. La más relevante es la ausencia de una forma universal de clasificar los fármacos como *off-label* ya comentada con anterioridad, y sobre todo la falta de concreción en las fichas técnicas de muchos fármacos a la hora de especificar las indicaciones, grupos de edad o dosis aprobadas para su uso. Otra limitación es el hecho de que el estudio se ha llevado a cabo en una sola unidad neonatal, que además presenta unas características diferenciadoras en cuanto a la mayor presencia de pacientes con cardiopatías congénitas complejas al ser nuestro hospital centro de referencia en Cirugía Cardíaca neonatal (esto podría suponer una sobrerrepresentación de este tipo de pacientes de mayor riesgo, y conllevar un sesgo del estudio). Por otro lado, nuestro trabajo se planteó como una exploración inicial de la prevalencia de prescripciones *off-label*, por lo que no se analizaron los efectos adversos asociados a la utilización de fármacos no aprobados ni la posibilidad de que estas

prescripciones fuesen sustituidas por otras en condiciones aprobadas, datos que podrían resultar de interés y que se tendrán en cuenta para nuevas investigaciones.

Conclusiones

Un importante porcentaje de las prescripciones realizadas en cuidados intensivos neonatales son realizadas en condiciones no aprobadas (*off-label* o *unlicensed*), lo que supone que más de la mitad de los pacientes reciben algún tratamiento en estas condiciones, siendo especialmente frecuente en poblaciones más vulnerables como los grandes prematuros. Creemos que resulta imprescindible aclarar y homogeneizar la información existente sobre los fármacos en población neonatal, así como la necesidad de monitorizar reacciones adversas y establecer registros de calidad para poder garantizar tratamientos seguros y eficaces en un adecuado marco ético y legal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45:1077-97.
- Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK Jr, Smith PB, et al. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2014;31:811-22.
- Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55:667-86.
- Michael CL, Helms RA, Chesney RW. Is paediatric labelling really necessary? *Pediatrics*. 1999;104:593-5.
- Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg R, et al. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. *Am J Perinatol*. 2002;19:67-72.
- Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr*. 2000;7:143-7.
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*, n(174, 20 de julio de 2009).
- Bavdekar SB, Gogtay NJ. Unlicensed and off-label drug use in children. *J Postgrad Med*. 2005;51:249-52.
- Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, et al. Off-label use of drugs in children American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Pediatrics*. 2014;133:563-7.
- Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in pediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:665-70.
- Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, Winstlade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med*. 2016;176:55-63.
- Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) [consultado 1 Oct 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/inicial.do>.
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría [Internet]. *Pediamécum*. Edición 2015 [consultado 1 Oct 2018]. Disponible en: <http://pediamecum.es>.
- Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a delphi survey. *Pharmacol Res*. 2008;58:316-22.
- García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr*. 2017;86:28-36.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with defined daily doses (DDD). Updated 2018 [consultado 10 May 2018]. Disponible en: <https://www.whocc.no/atc.ddd.index/>.
- Jain S, Saini SS, Chawla D, Kumar P, Dhir S. Off-label use of drugs in neonatal intensive care units. *Indian Pediatrics*. 2014;51:644-6.
- Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell CP. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatr*. 2014;103:139-42.
- Lass J, Käär R, Jõgi K, Varendi H, Metsvaht T, Lutsar I. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:1263-71.
- O'Donnell CPF, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2002;110, e52-e52.
- Oguz SS, Kanmaz HG, Dilmen U. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. *Int J Clin Pharm*. 2012;34:136-41.
- Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:87-95.
- Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80:F142-5.
- Nguyen KA, Claris O, Kassai B. Unlicensed and off-label drug use in a neonatal unit in France. *Acta Paediatr*. 2011;100:615-7.
- Cuzzolin L, Agostino R. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:117-23.
- Chauthankar SA, Marathe PA, Potey AV, Nanavati RN. Drug utilization in Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary-care Hospital in Mumbai India. *Indian Pediatrics*. 2017;54:931-4.
- Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci*. 2007;29:361-7.
- Kumar P, Walker JK, Hurt KM, Bennett KM, Grosshans N, Fotis MA. Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. *Journal of Pediatrics*. 2008;152:412-5.
- Arocas-Casañ V, Cabezuelo-Escribano B, Garrido-Corro B, de la Cruz Murie P, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA. Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Española. *Farm Hosp*. 2017;41:371-81.
- Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riolad R, Márquez-Romeroa EI, Ruiz-Extremefar A. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Medicina Intensiva*. 2016;40:1-8.