



EDITORIAL

Medicamentos *off-label* y *sin licencia* en neonatología

Off-label and *unlicensed* drugs in neonatology

Segundo Rite-Gracia^{a,*}, Alejandro Avila-Alvarez^b

^a Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

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

En la actualidad un porcentaje significativo de los recién nacidos ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) recibe fármacos *off-label* y *sin licencia*, fundamentalmente como consecuencia de la escasa disponibilidad de datos en relación con su eficacia y seguridad en el periodo neonatal. En nuestro país, un reciente estudio de Sucasas-Alonso et al. mostró como el 22,5 y 8% de las prescripciones realizadas en una UCIN de nivel IIIc fueron *off-label* y *sin licencia*, respectivamente, y hasta un 59,5% de los pacientes recibieron al menos una prescripción en estas condiciones¹.

En el grupo de medicamentos *sin licencia* se incluyen aquellos sin registro, contraindicados para uso neonatal, importados o preparados como fórmulas magistrales por los servicios de Farmacia, siendo estos últimos responsables en gran medida de la variabilidad en su prescripción que podemos encontrar en estudios publicados en distintos países. Los medicamentos *off-label* son fármacos con autorización, pero cuya prescripción se realiza al margen de la ficha técnica aprobada por las agencias regulatorias en relación con la edad, la indicación, la dosis, el intervalo o la vía de administración. La importante variabilidad de prescrip-

ción *off-label* está relacionada con el criterio utilizado en cada caso; así, Geißler et al. comunican una prescripción *off-label* en una UCIN del 39,2% en el año 2014 al considerar exclusivamente el criterio de edad², mientras que Cuzzolin y Agostino, en un estudio multicéntrico italiano, refieren una prescripción *off-label* de un 59,5% del total de prescripciones realizadas, en este caso considerando otros criterios además de la edad, como la indicación clínica, la dosis, el intervalo, la vía de administración y la duración del tratamiento³. En el presente número de ANALES DE PEDIATRÍA, Lima-Costa et al. analizan las prescripciones *off-label* y *sin licencia* en una UCIN en Brasil en función de los criterios establecidos por 2 agencias: la *Brazilian National Health Surveillance Agency* (ANVISA) y la *Food and Drug Administration* (FDA)⁴. Para las prescripciones *sin licencia* observaron una mayor frecuencia con base en criterios de la FDA (24,6 vs. 17,2%, $p < 0,01$). Sin embargo, en relación con las prescripciones *off-label* observaron una menor frecuencia con base en criterios de la FDA (49,3 vs. 52,6, $p < 0,01$), dado que esta es más precisa a la hora de describir la edad e indicación aprobada para su uso. El análisis de concordancia muestra las mayores divergencias en relación con la edad y su indicación de uso, en particular para fármacos cardiovasculares y con acción en el sistema nervioso central. Este estudio aporta nueva evidencia sobre la problemática de la prescripción fuera de ficha técnica en neonatología.

* Autor para correspondencia.

E-mail address: sriteg@salud.aragon.es (S. Rite-Gracia).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.12.011>

1695-4033/© 2020 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/>).

El tratamiento farmacológico en recién nacidos está condicionado por una capacidad de eliminación a nivel hepático y renal no suficientemente desarrollada, existiendo además diferencias no solo a nivel farmacocinético, sino también en la farmacodinamia en relación con otras edades. Este hecho es especialmente relevante en la UCIN debido a la afección de base del neonato crítico y a la mayor incidencia de prematuridad y bajo peso. Por todo ello, resulta necesario incrementar la investigación pediátrica y neonatal para limitar las prescripciones *off-label* y *sin licencia*. Este era el objetivo básico de la regulación introducida en la Unión Europea en 2007: reducir el uso de medicamentos *off-label* en edad pediátrica e incrementar la evidencia clínica en esta población para una prescripción más segura. Se adoptaron medidas como la extensión de patentes para estimular la investigación pediátrica, y la disposición de programas de financiación pública para facilitar la investigación al margen de la desarrollada por la industria farmacéutica. Sin embargo, como revela el estudio de Geißler et al., las prescripciones *off-label* no mostraron un cambio de tendencia entre 2004 y 2014 con base en la regulación europea introducida en 2007, siendo muy significativo como, por ejemplo, a pesar de los cambios regulatorios, el 100% de los recién nacidos prematuros con menos de 28 semanas de gestación recibió una prescripción *off-label* o *sin licencia*². El número de medicamentos con licencia sigue siendo reducido, ya que aunque la regulación europea exige investigación obligatoria en esta etapa de la vida para medicamentos nuevos, no existe la misma obligación para medicamentos que ya están en el mercado y no disponen de la pertinente protección de la patente; en estas circunstancias es más difícil que pueda existir interés por parte de las empresas farmacéuticas porque el beneficio es demasiado pequeño en relación con los costes de los estudios necesarios.

En el presente número de ANALES DE PEDIATRÍA, Piñeiro Pérez et al., en representación del Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría, reflexionan sobre algunos de estos aspectos conceptuales, legales y prácticos de la prescripción fuera de ficha técnica en pediatría. Creemos que la exposición concisa y a la vez rigurosa por parte de los autores, en forma de preguntas y respuestas, colaborará a aportar claridad a un tema de mucha importancia en la prescripción farmacológica en pediatría, especialmente en las unidades de neonatología y en las unidades de cuidados intensivos⁵.

La existencia de fármacos que pasan de la condición *off-label* a aprobados, y viceversa, pone de manifiesto que su aprobación no significa que automáticamente se les otorgue mayor evidencia. Esta situación es fácilmente observable con fármacos más antiguos, cuyo uso fue aprobado con menos requerimientos de los que se exigen en la actualidad. En cualquier caso, es obvio que el uso de fármacos *off-label* no es ilegal ni incorrecto, siendo a menudo una decisión apoyada por la experiencia clínica de años y la única alternativa terapéutica ante la falta de disponibilidad de

fármacos adecuados con licencia. Sin embargo, es un hecho que expone a los recién nacidos a mayores riesgos, como lo demuestra la mayor incidencia de reacciones adversas a medicamentos y errores de prescripción.

El número de prescripciones *off-label* se reduce de forma significativa si además de tener como referencia a las agencias regulatorias se añaden otras bases de datos como las que tenemos disponibles en nuestro país en el ámbito de la pediatría (*Pediamécum*, creada por el Comité de Medicamentos de la AEP en 2012) o a nivel general (*Bot Plus*, creada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos), que permiten obtener una información homogénea y actualizada sobre medicamentos. En esta línea Cuzzolin y Agostino muestran como, con base en la Guía Práctica elaborada por el Grupo de Farmacoterapia Neonatal de la Sociedad Italiana de Neonatología, solo una cuarta parte de las prescripciones realizadas se desviaba de las recomendaciones frente a un 73,5% de las prescripciones *off-label* o *sin licencia* según las agencias regulatorias³. Esta circunstancia demuestra la existencia de una clara discrepancia entre las indicaciones genéricas incluidas en ficha técnica y las recomendaciones de administración teniendo en cuenta las características del paciente y la indicación. En neonatología esta situación, por ejemplo, es frecuente observarla en la prescripción de antimicrobianos.

En nuestra opinión, la solución a este problema pasa por políticas que incentiven la investigación en el área neonatal. Sin embargo, a falta de una mejor evidencia que permita reducir las prescripciones fuera de ficha técnica, es necesario lograr una mayor homogeneidad en la información existente sobre medicamentos en población neonatal.

Bibliografía

1. Sucasas-Alonso A, Ávila-Álvarez A, Combarro-Eiriz M, Martínez-Roca C, Yáñez-Gómez P, Codias-López A, et al. Uso de medicamentos en condiciones no aprobadas en cuidados intensivos neonatales. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91:237–43.
2. Geißler C, Schulze C, Botzenhardt S, Rascher W, Neubert A. Drug utilization and off-label use on a German Neonatal Intensive Care Unit: A retrospective cohort study and 10-year comparison. *Pharmacy (Basel)*. 2020;8:173.
3. 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.
4. Lima-Costa HTM, do Vale Bezerra PK, Chaves-Cavalcanti JE, Costa TX, Medeiros-Fernandes FE, Randall-Martins R. Evaluación comparativa de la prescripción de medicamentos off-label y sin licencia en neonatos: FDA versus directrices brasileñas. *An Pediatr (Barc)*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.07.010>. En prensa.
5. Piñeiro Pérez R, Núñez Cuadros E, Rodríguez Marrodán B, Escrig Fernández R, Gil Lemus MA, Manzano Blanco S, et al. Medicamentos fuera de ficha técnica en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.12.008>. En prensa.