



ORIGINAL

Evaluación comparativa de la prescripción *off-label* y *unlicensed* de fármacos en cuidados intensivos neonatales: Guías de la FDA versus guías brasileñas



Haline Tereza Matias Lima Costa^a, Arlan Peres Florencio^b,
Priscilla Karilline do Vale Bezerra^{a,*}, Jéssica Escorel Chaves Cavalcanti^c,
Tatiana Xavier Costa^d, Flavia Evelyn Medeiros Fernandes^d y Rand Randall Martins^{b,c}

^a Programa de Posgrado en Ciencias de Farmacia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil

^b Departamento de Farmacia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil

^c Programa de Posgrado en Salud de la Mujer, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil

^d Hospital Universitario Materno-Infantil Januário Cicco, Universidade Federal do Rio Grande Norte, Natal, Brasil

Recibido el 17 de abril de 2020; aceptado el 16 de julio de 2020

Disponibile en Internet el 26 de enero de 2021

PALABRAS CLAVE

Off-label;
Indicación no
aprobada;
Unlicensed;
Unidad de cuidados
intensivos
neonatales;
Autorización de
fármacos.

Resumen

Introducción: Las agencias reguladoras son responsables de enmarcar la prescripción de fármacos en condiciones *off-label* (OL) y *unlicensed* (UL) en los cuidados intensivos neonatales. No obstante, los criterios de aprobación establecidos pueden variar entre las agencias de distintos países. El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de la prescripción de fármacos OL y UL en una muestra de pacientes en cuidados intensivos neonatales según los criterios establecidos por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de Brasil, analizando las diferencias en los resultados obtenidos con los criterios de cada agencia.

Métodos: Estudio prospectivo de cohortes en neonatos ingresados más de 24 horas en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de un hospital universitario materno infantil entre agosto de 2017 y julio de 2018. Se obtuvo información sobre los fármacos incluidos en el análisis de prescripción OL y UL de las bases de datos DrugDex-Micromedex® y de la información oficial sobre fármacos de Brasil. La concordancia entre los criterios de la FDA y de la ANVISA se evaluó por medio del índice kappa. Los valores de kappa < 0,200 se consideraron indicativos de discordancia.

Resultados: Se evaluó a 220 neonatos ingresados en la UCIN y 17.421 prescripciones de fármacos individuales en el período de estudio. No hubo diferencias en la proporción de pacientes que recibieron al menos una prescripción OL según se aplicasen los criterios de la FDA o los de la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: priscilladovale9@gmail.com (P.K.d.V. Bezerra).

ANVISA (96,4% vs. 98,6%). En cambio, se encontraron diferencias en el motivo de clasificación como OL en base a la edad o a la indicación entre las dos agencias reguladoras, principalmente en la prescripción de antiinfecciosos sistémicos y agentes cardiovasculares. Al comparar las condiciones de prescripción aprobadas por la FDA y la ANVISA, se observó que los criterios de la ANVISA eran menos específicos.

Conclusiones: La prescripción de fármacos OL y UL es frecuente en los cuidados intensivos neonatales aplicando los criterios de cualquiera de las dos agencias, aunque los criterios de la FDA son más específicos en cuanto a los grupos de edad y las indicaciones para los que se autoriza el uso de los fármacos.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Off-label;
Unapproved indications;
Unlicensed;
Neonatal intensive care unit;
Drug approval

Comparative assessment of off-label and unlicensed drug prescription in neonatal intensive care: FDA versus Brazilian guidelines

Abstract

Introduction: Regulatory agencies are responsible for defining the use of off-label (OL) and unlicensed (UL) drug prescription in neonatal intensive care. However, these regulatory criteria may differ between agencies in different countries. The aim of this study was to establish the frequency of OL and UL drug prescription in a sample of patients in a neonatal intensive care unit applying the criteria of the Food and Drug Administration (FDA) of the United States and the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) of Brazil, analysing the differences observed in the results based on the applied criteria.

Methods: Prospective cohort study in neonates admitted for more than 24 hours to the neonatal intensive care unit (NICU) of a teaching maternity hospital between August 2017 and July 2018. We obtained information concerning the drugs included in the analysis of OL and UL prescriptions from the DrugDex-Micromedex® and official information on pharmaceutical products in Brazil. We used the kappa correlation coefficient to assess the agreement between the FDA and ANVISA criteria. We defined disagreement as a kappa value of less than 0.200.

Results: We evaluated 220 neonates admitted to the NICU and 17,421 items prescribed during the study period. We did not find a difference in the proportion of neonates in which at least 1 drug was prescribed under OL conditions applying the FDA versus the ANVISA criteria (96.4% vs. 98.6%). We found differences between the FDA and ANVISA in the OL classification based on the authorised age of use and indications for prescription, mainly in systemic antimicrobials and cardiovascular drugs. When we compared the prescribing information provided by the FDA and the ANVISA, we found that the criteria of the ANVISA were less specific.

Conclusions: OL and UL drug prescription are frequent in neonatal intensive care applying the criteria of either agency, although the FDA has established more detailed criteria in terms of the ages and indications for which prescription is authorised.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El uso de fármacos es esencial en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) para el manejo de neonatos, especialmente de los prematuros¹⁻⁴. La administración de múltiples fármacos es común en los cuidados intensivos neonatales a pesar del riesgo de eventos adversos en neonatos^{1,4,5}. Además de la polifarmacia, otra característica de la farmacoterapia en neonatos es la carencia de ensayos clínicos y formas farmacéuticas específicos para esta población^{3,5}. Por lo tanto, existen varias deficiencias en la seguridad y eficacia de la farmacoterapia en neonatos,

y las opciones de tratamiento disponibles son relativamente escasas.

Como resultado, medicamentos aprobados para niños mayores y adultos se usan comúnmente en neonatos, y se modifican formas farmacéuticas existentes para tratar situaciones específicas^{5,6}. En este contexto, se define el uso *off-label* (OL) como cualquier uso de un fármaco comercializado no detallado en su ficha técnica, incluyendo la indicación, dosis, frecuencia o vía de administración aprobadas por las agencias reguladoras; y el uso *unlicensed* (UL) como la utilización de un medicamento no comercializado, importado, contraindicado en neonatos o que

requiere modificación de la forma farmacéutica previa a su uso^{7,8}.

Las agencias reguladoras, como la Agência Nacional de Vigilância Sanitária en Brasil (ANVISA) y la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos, son responsables de enmarcar el uso OL y UL de medicamentos en neonatos^{9,10}. No obstante, puede haber variaciones en los criterios establecidos por las agencias de distintos países, dando lugar a prevalencias de prescripción OL y UL que oscilan entre el 5 y el 90%^{11–15}. Criterios excesivamente rígidos pueden restringir el acceso a medicamentos, pero por otro lado, el uso excesivo de medicamentos OL o UL se asocia a un aumento en la incidencia de eventos adversos y errores de medicación^{1,4,5}.

La FDA destaca entre las agencias reguladoras internacionales como referente global por el rigor de sus procesos de aprobación de fármacos y vigilancia poscomercialización^{9,10,16}. En Brasil se han realizado pocos estudios observacionales y longitudinales para evaluar el perfil de utilización OL y UL de medicamentos en los cuidados intensivos neonatales^{17–20}. A nuestro conocer, ningún estudio hasta la fecha ha comparado el uso OL y UL en neonatos en base a los criterios de la ANVISA y la FDA. Dicha comparación es relevante dadas las diferencias entre agencias y el impacto de los distintos criterios en el tratamiento farmacológico en neonatos.

El objetivo principal del estudio fue determinar la frecuencia de la prescripción OL y UL en una muestra de pacientes de la UCIN aplicando los criterios de la FDA y los criterios de la ANVISA y comparando los resultados obtenidos en base a los criterios empleados. El objetivo secundario fue identificar el grupo de la Clasificación Anatómico-Terapéutico-Química (ATC por sus siglas en inglés) correspondiente a la mayor frecuencia de prescripción OL de medicamentos.

Métodos

Diseño del estudio

El estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional con el número de registro 580.201/2014, y se obtuvo el consentimiento informado firmado de los tutores legales de los neonatos incluidos en la muestra autorizando su participación en el estudio. Se realizó un estudio de cohortes prospectivo durante un período de un año (agosto 2017-julio 2018) en la UCIN de un hospital universitario materno infantil que es el centro de referencia regional para los embarazos de alto riesgo, la salud de la mujer, la cirugía ginecológica y las malformaciones cardíacas pediátricas. Se consideró a todos los neonatos ingresados en la UCIN durante el período de estudio para su posible inclusión. Los criterios de inclusión fueron: estancia en la UCIN de más de 24 horas, prescripción de al menos un medicamento durante la estancia en la UCIN, y obtención del consentimiento informado firmado de los padres. Se excluyó a neonatos mayores de 28 días, neonatos readmitidos durante el período de estudio y neonatos en los que solo se prescribió nutrición parenteral, fluidoterapia intravenosa por perfusión continua, oxigenoterapia, hemoderivados o electrolitos.

Recogida de datos

Para cada paciente se recogieron datos sobre el sexo, edad gestacional (EG), peso al nacer, diagnóstico al ingreso, duración de la estancia y medicamentos administrados en la UCIN (nombre genérico, indicación, dosis, frecuencia y vía de administración).

Los medicamentos prescritos se clasificaron de acuerdo con el sistema ATC y la condición de la prescripción como *aprobada*, OL o UL según los criterios de autorización establecidos por la FDA y la ANVISA. Para los criterios de la FDA se consultó la base de datos DrugDex-Micromedex^{®14}. Para los de la ANVISA, se consultó la ficha técnica provista por el fabricante, del que se recogió el nombre, así como el sitio web de la ANVISA²¹. Se consideró que el uso era UL en caso de (1) contraindicación del medicamento en neonatos, (2) fórmula magistral o modificación de la forma farmacéutica por personal de enfermería antes de su administración, o (3) medicamento importado. Se consideró que el uso era OL en caso de haber diferencias entre las condiciones de prescripción y las condiciones autorizadas en la ficha técnica en cuanto a la edad, indicación, dosis, frecuencia o vía de administración.

Análisis estadístico

En base al promedio de ingresos en la UCIN, se estimó que durante el período de estudio ingresarían 220 neonatos, lo que correspondería a aproximadamente 12.000 prescripciones individuales de fármacos. Se calculó que este tamaño muestral permitiría estimar la proporción real de prescripciones UL con una precisión del 0,9% y la de prescripciones OL con una precisión del 0,8% con un nivel de confianza del 95%. En base a los resultados de un estudio piloto anterior, se esperaba que en una muestra de prescripciones de 12.000 fármacos individuales, 6.600 (55%) serían UL y 3.840 (32%) OL. Así, el error máximo de las estimaciones obtenidas sería inferior al 1,2% en el caso de los medicamentos UL e inferior al 1,6% en el caso de los medicamentos OL con un nivel de confianza del 95%. Estos niveles de precisión se consideraron adecuados para los propósitos del estudio.

Los datos demográficos y clínicos se expresan como frecuencias absolutas y porcentajes o como media \pm desviación estándar. Se calcularon intervalos de confianza del 95% por distribución binomial para las proporciones de fármacos OL y UL obtenidas al aplicar los criterios de la FDA y de la ANVISA, la proporción de pacientes expuestos a estos fármacos y el número de fármacos prescrito por paciente. El análisis estadístico se realizó con el software Stata versión 11 (Stata Corporation, College Station, EE. UU.). Se utilizó la prueba chi cuadrado para comparar las variables cualitativas según los criterios de la FDA y de la ANVISA. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

La concordancia entre los criterios de la FDA y la ANVISA (edad, indicación, dosis, frecuencia y vía de administración) para la identificación de prescripciones OL y UL se evaluó mediante el índice kappa. Los valores de kappa $< 0,200$ se consideraron indicativos de discordancia. Se documentaron las frecuencias absolutas y relativas de cada fármaco prescrito en el que la clasificación como OL o UL varió dependiendo de los criterios aplicados (FDA o ANVISA).

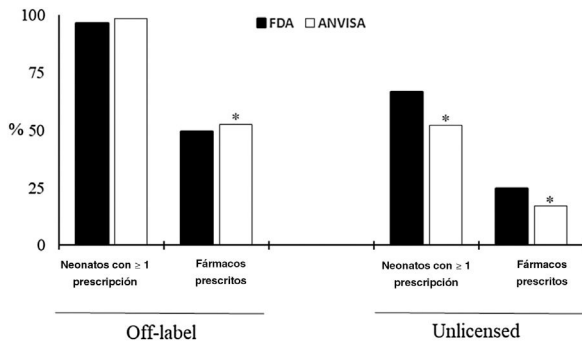


Figura 1 Perfiles de prescripción de fármacos *off-label* y *unlicensed* en cuidados intensivos neonatales aplicando los criterios de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y de la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de Brasil. * $p < 0,05$ (prueba chi cuadrado).

Resultados

Se analizaron 3.965 prescripciones correspondientes a un total de 17.421 fármacos en 220 neonatos durante el año bajo estudio. Hubo una predominancia de neonatos varones y de prematuros con una EG media de $32,4 \pm 4,4$ semanas (rango: 23,4-42,4 semanas). El motivo más frecuente de ingreso en la UCIN fueron los problemas respiratorios, seguidos de la prematuridad, y la estancia media en la unidad fue de $18,3 \pm 19,4$ días (mediana, 12 días; rango: 1-106 días). Los grupos de fármacos prescritos con mayor frecuencia fueron los antiinfecciosos para uso sistémico y los fármacos que actúan sobre el tracto alimentario y el metabolismo, seguidos de los fármacos que actúan sobre los sistemas nervioso, cardiovascular y respiratorio (1.369; 7,9%). La [tabla 1](#) resume las características de los pacientes incluidos en el estudio.

En la muestra total de 220 neonatos, la proporción de pacientes que recibieron al menos un medicamento OL no varió según se aplicaran los criterios de la FDA o de la ANVISA (96,4% vs. 98,6%; $p = 0,13$). Sin embargo, al considerarse la muestra total de fármacos individuales prescritos (17.421), se observó una proporción menor de medicamentos OL al aplicar los criterios de la FDA (49,3% vs. 52,6%; $p < 0,01$) ([fig. 1](#)). En cuanto a la prescripción UL, la aplicación de los criterios de la FDA resultó en una proporción mayor de neonatos tratados con al menos un medicamento clasificado como UL (66,8% vs. 52,3%; $p < 0,01$) y una proporción mayor de medicamentos UL sobre el total de medicamentos prescritos (24,6% vs. 17,2%; $p < 0,01$).

En el análisis de la prescripción OL, al comparar los detalles de la autorización por la FDA y por la ANVISA para cada fármaco, se encontraron diferencias principalmente con respecto a la edad y las indicaciones para las que se había aprobado el medicamento ([fig. 2](#)). Se encontraron diferencias entre estas agencias en el grupo de edad en el que se autorizaba el uso en medicamentos de los grupos J (antiinfecciosos para uso sistémico; $k = 0,003$), C (sistema cardiovascular; $k = 0,000$) y R (sistema respiratorio; $k = 0,067$). No obstante, las mayores discrepancias entre la FDA y la ANVISA correspondieron a las indicaciones aprobadas para los grupos C (sistema cardiovascular; $k = 0,004$), N

(sistema nervioso; $k = 0,000$) y A (tracto alimentario y metabolismo).

Los fármacos en los que se detectó el mayor número de diferencias respecto a la clasificación OL según los criterios aplicados fueron la anfotericina B, la milrinona, el paracetamol, la beclometasona, la penicilina G, la dobutamina, la furosemida y la cefazolina ([tabla 2](#)). El motivo más frecuente de clasificación como UL fue la contraindicación.

La ANVISA resultó ser más flexible en los términos de aprobación para uso pediátrico en comparación con la FDA. Fármacos como la anfotericina o la milrinona no están autorizados para uso en niños por la FDA, mientras que la beclometasona y la cefazolina están aprobados para uso en niños mayores de 1 año. En cambio, la ANVISA no restringe el uso de estos fármacos en niños menores de 12 años. La FDA no ha aprobado el uso de algunos fármacos bajo condiciones especiales, tales como la beclometasona en la displasia broncopulmonar (DBP), la penicilina G en la sepsis neonatal o la furosemida en el edema en neonatos. Por el contrario, la ANVISA ha aprobado un abanico más amplio de indicaciones para estos fármacos ([tabla 2](#)).

Discusión

Se llevó a cabo un estudio de cohortes prospectivo para analizar la condición de prescripción de los medicamentos empleados en el manejo de neonatos en la UCIN de un hospital universitario brasileño en un período de un año según los criterios de agencias reguladoras de los Estados Unidos y de Brasil. Se observó que casi todos los neonatos en cuidados intensivos recibieron al menos un medicamento en condiciones OL independientemente de la aplicación de los criterios de una u otra agencia. Sin embargo, al analizar el total de prescripciones de fármacos individuales, se observó una prevalencia menor de prescripción OL al aplicar los criterios de la FDA. En cuanto a los criterios resultantes en la clasificación como OL en estos dos países, las discrepancias implicaron mayoritariamente a la edad y las indicaciones aprobadas para el uso en neonatos. Las mayores diferencias en la clasificación como OL en base a la aplicación de los criterios de la FDA o de la ANVISA se observaron en los antiinfecciosos para uso sistémico y los agentes que actúan sobre el sistema cardiovascular, el sistema nervioso, el tracto alimentario y metabolismo y el sistema respiratorio. En cuanto a las prescripciones UL, se encontró una mayor proporción sobre el total de prescripciones con la aplicación de los criterios de la FDA en comparación con los de la ANVISA.

En lo respectivo a la utilización de al menos un fármaco en condiciones OL o UL durante la estancia en la UCIN, la literatura médica revela una variabilidad considerable en relación con los criterios de distintas agencias reguladoras. Así, estudios en España (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS] y Agencia Europea del Medicamento [EMA]), Italia (Agenzia Italiana del Farmaco) y Francia (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé [ANSM]) han descrito prevalencias de prescripción OL que oscilan entre el 22,5 y el 73,4% y de prescripción UL, oscilantes entre el 5,0 y el 53,0%^{1,7,13,14,21-24}. En el Oriente Próximo, países como Líbano, Israel y Palestina también han reportado frecuencias

Tabla 1 Resumen de las características de los pacientes y las prescripciones

Variable	Valor	
Sexo masculino (n, %)	118	53,7%
Semanas de edad gestacional (media ± DE)	32,4 ± 4,4	
Peso al nacer en g (media ± DE)	1.932,7 ± 1.127,6	
Días de estancia en la UCIN (media ± DE)	18,3 ± 19,4	
Motivo de ingreso en la UCIN (n, %)		
Problemas respiratorios	127	57,7%
Prematuridad	31	14,1%
Problemas neurológicos	16	7,3%
Patología infecciosa	14	6,4%
Otros	32	14,6%
Total	220	100,0%
Mortalidad (n, %)	15	6,8%
Fármacos (media ± DE)	8,2 ± 6,2	
Prescripciones (media ± DE)	17,9 ± 19,2	
Prescripciones por clase de la ATC (n, %)		
Antiinfecciosos para uso sistémico	4.868	27,9%
Tracto alimentario y metabolismo	4.245	24,4%
Sistema nervioso	3.536	20,3%
Sistema cardiovascular	2.324	13,3%
Sistema respiratorio	1.369	7,9%
Otros	1.079	6,2%
Total	17.421	100,0%

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil); ATC: Clasificación Anatómico-Terapéutico-Química; DE: desviación estándar; FDA: Food and Drug Administration (Estados Unidos).

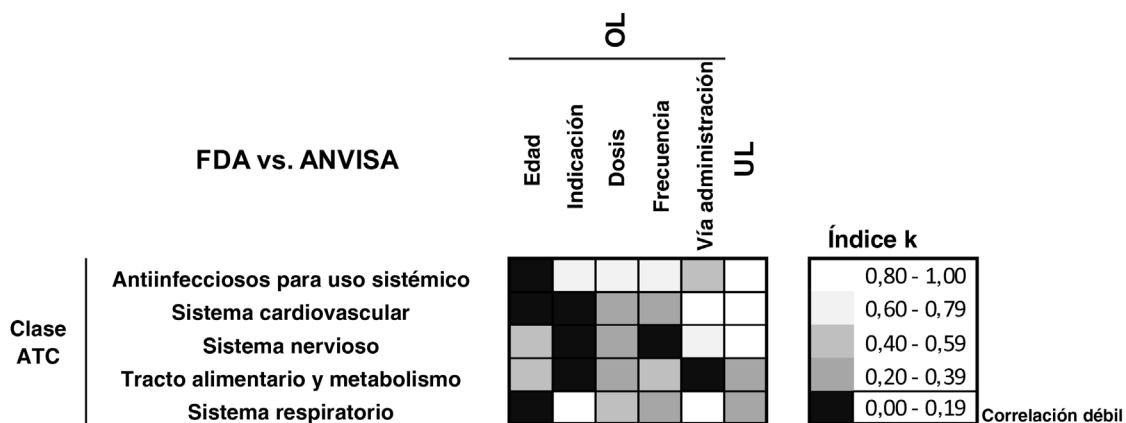


Figura 2 Análisis de la correlación entre los criterios de la Food and Drug Administration (FDA) y de la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para la clasificación de la prescripción como *off-label* (OL) y *unlicensed* (UL) en cuidados intensivos neonatales. Se analizó la clasificación OL en términos de los grupos de edad, indicaciones, dosis, frecuencia y vía de administración aprobados. Los valores de kappa <0,200 se consideraron indicativos de discordancia entre los criterios de aprobación en Estados Unidos y en Brasil.

heterogéneas de prescripción OL (del 35,3 al 64,8%) y UL (del 5,9 al 16,0%)²⁵⁻²⁷. Estos estudios demuestran que la situación varía de un país a otro como resultado de diferencias en el proceso de aprobación de medicamentos y en la práctica clínica. En consecuencia, los resultados obtenidos no se pueden comparar directamente, aunque sí ofrecen una perspectiva general de la cuestión.

No obstante, contrastando con estos estudios, nuestros datos mostraron que los criterios de aprobación en Brasil y Estados Unidos tuvieron un efecto similar en la clasificación

como prescripción OL en la UCIN. Estudios previos que aplicaron los criterios de la FDA han reportado prevalencias altas superiores al 90%^{12,27-29}. De manera similar, un estudio de cohortes en 201 neonatos que incluyó 3.290 prescripciones y aplicó los criterios de la ANVISA encontró una prevalencia de prescripción OL del 95,6%¹². Otro estudio brasileño encontró un porcentaje menor (23,4%), pero era un estudio transversal en una muestra de neonatos más reducida (n=73)¹⁵. Por lo tanto, si solo se tienen en cuenta estudios de cohortes en Brasil, la prevalencia de la prescripción OL en

Tabla 2 Fármacos en los que la categorización de la condición de prescripción fue diferente según se aplicaran los criterios de la FDA o de la ANVISA

Fármaco	Discordancia en la categoría de prescripción		Motivo	Descripción
	<i>n</i>	%		
Anfotericina B	128	100%	Edad	Uso pediátrico no aprobado por la FDA y aprobado por la ANVISA
Milrinona	45	100%	Edad	Uso pediátrico no aprobado por la FDA y aprobado por la ANVISA
Paracetamol	118	100%	Edad y vía de administración	La FDA solo autoriza la vía parenteral en neonatos. La ANVISA aprueba las vías oral y parenteral en niños < 12 años
Beclometasona	115	91,3%	Edad e indicación	La FDA no aprueba su uso en neonatos, mientras que la ANVISA aprueba el uso pediátrico. La FDA no aprueba su indicación para la displasia broncopulmonar. La ANVISA aprueba su indicación para «procesos inflamatorios de la vía aérea»
Penicilina G	91	40,4%	Indicación Frecuencia	Uso en neonatos aprobado por ambas agencias. La FDA no aprueba su uso para la sepsis neonatal, y la ANVISA sí. La FDA especifica la dosis en neonatos, mientras que la ANVISA no especifica la frecuencia de dosificación
Dobutamina	120	27,6%	Indicación	La FDA no aprueba su indicación para el fallo cardíaco en neonatos. La ANVISA aprueba su uso en niños < 12 años
Furosemida	166	21,9%	Indicación	La FDA no aprueba la indicación de edema en neonatos, y la ANVISA sí
Cefazolina	35	9,3%	Edad	Aprobada por la FDA en niños > 1 mes. La ANVISA aprueba el uso en neonatos

No se incluyen datos de fármacos con menos de 15 casos de divergencia en la categorización como *off-label* (epinefrina = 10, gentamicina = 12) o *unlicensed* (ambroxol = 7, norepinefrina = 1, furosemida = 12).

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil); FDA: Food and Drug Administration (Estados Unidos).

base a los criterios de cada una de estas agencias es similar, de lo que cabe concluir que sus criterios son similares.

Al considerar el total de prescripciones de fármacos individuales, encontramos una proporción mayor de medicamentos OL al aplicar los criterios de la ANVISA (52,6% vs. 49,3%; $p < 0,05$). La FDA es un referente global en regulación sanitaria, y su proceso para la aprobación de fármacos nuevos se complementa con una rigurosa vigilancia poscomercialización. En lo concerniente a la prescripción OL en particular, la legislación estadounidense limita la aprobación de fármacos a situaciones en las que hay un determinado nivel de evidencia concluyente⁹. Dicho lo cual, los ensayos clínicos en neonatos son escasos, y una regulación excesivamente restrictiva podría dificultar el uso de medicamentos en la UCIN³⁰. Por consiguiente, la menor frecuencia de la prescripción OL observada en nuestra muestra al aplicarse los criterios de la FDA podría atribuirse a que estos son más estrictos en comparación con los de la ANVISA.

En cuanto a la prescripción UL, su prevalencia es inferior al aplicarse los criterios de la agencia reguladora del país en cuestión en comparación con los de agencias de otros países, lo que no debe sorprendernos teniendo en cuenta el uso predominante de medicamentos comercializados en el propio país que no requieren modificaciones.

En nuestra muestra, las principales discrepancias entre la FDA y la ANVISA en la clasificación de prescripciones como OL implicaron la edad del paciente y las indicaciones de uso. Los antiinfecciosos para uso sistémico son el grupo de la ATC utilizado con mayor frecuencia en neonatos^{8,31,32}. Para este grupo de fármacos, la FDA ha establecido grupos etarios específicos en los que autoriza su uso. Por ejemplo, la anfotericina B está contraindicada en neonatos según la FDA, mientras que la ANVISA aprueba su uso en la población pediátrica en general (tabla 2). De modo similar, la ANVISA aprueba el uso pediátrico de fármacos como la milrinona y el paracetamol, sin especificaciones particulares respecto al uso en neonatos.

En el caso de la penicilina G, ambas agencias han aprobado su utilización en neonatos. No obstante, la FDA contraindica su uso en monoterapia en la sepsis neonatal, mientras que la ANVISA la considera indicada para «procesos infecciosos» en general en este grupo etario. De manera global, las indicaciones de la ANVISA son más amplias que las de la FDA. Por ejemplo, la beclometasona inhalada para tratamiento de la DBP en neonatos está contraindicada según los criterios de la FDA, mientras que la ANVISA indica este fármaco para el tratamiento de «procesos inflamatorios de la vía aérea».

Las contraindicaciones mencionadas implican situaciones en las que la evidencia disponible es escasa y que comportan riesgos considerables para el neonato. Se sabe que la anfotericina B es nefrotóxica y hepatotóxica y que su toxicidad es mayor en neonatos debido a su inmadurez fisiológica, que afecta a la eliminación del fármaco³³. La penicilina G en monoterapia no está indicada debido a la alta prevalencia de bacterias multirresistentes en la sepsis neonatal³⁴. En el caso de la DBP, la evidencia sobre la eficacia de los corticoides inhalados en neonatos de más de 7 días sigue siendo contradictoria, y el uso de corticoides de alta potencia, como la beclometasona, se asocia a un mayor riesgo de secuelas en el neurodesarrollo a largo plazo³⁵. Aunque la prescripción OL y UL aumenta el riesgo de efectos adversos en neonatos³⁶, ambas son esenciales en los cuidados intensivos neonatales. El número limitado de fármacos aprobados para uso neonatal se debe a la escasez de estudios realizados en esta población. Los estudios en neonatos no alcanzan a representar el 3% de los ensayos clínicos registrados a nivel mundial³⁷. En este contexto, cabe resaltar la necesidad de debatir medidas legales que ofrezcan más opciones seguras para el tratamiento farmacológico.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se realizó en una única UCIN, lo que limita la generalización de los resultados. No obstante, la amplia mayoría de los estudios sobre este tema o temas relacionados publicados hasta la fecha son unicéntricos. En segundo lugar, los datos se recogieron de fuentes secundarias, tales como notas clínicas, notas de enfermería y órdenes médicas, lo que podría mermar la calidad de los datos, aunque probablemente afectó poco a los resultados, pues los datos se recogieron y evaluaron de manera prospectiva según fueron registrados.

En resumen, aunque la prevalencia de la prescripción OL en la UCIN fue similar independientemente de la aplicación de los criterios de la FDA o de la ANVISA, los criterios estadounidenses eran más específicos en lo concerniente a la edad y las indicaciones aprobadas para la utilización de fármacos. En cuanto a la prescripción UL, se observó una prevalencia menor con la aplicación de los criterios de la ANVISA. Las mayores diferencias entre las dos agencias implicaron el criterio de edad en la prescripción de antiinfecciosos para uso sistémico, los agentes cardiovasculares y los agentes que actúan sobre el sistema respiratorio. En cuanto a las diferencias relacionadas con las indicaciones, las mayores discrepancias correspondieron a la prescripción de agentes cardiovasculares, agentes que actúan sobre el sistema nervioso y agentes que actúan sobre el tracto alimentario y el metabolismo.

También cabe concluir que, con independencia de las particularidades de cada país, es esencial que la aprobación de

fármacos se base en la evidencia científica de mayor calidad disponible en cada momento. No obstante, esto implica que las agencias reguladoras tienen que mantenerse actualizadas con respecto a los avances en la investigación y aplicar la información emergente a los protocolos clínicos lo antes posible. Desafortunadamente, incluso en el caso ejemplar de la FDA, este proceso suele ser lento y no está estandarizado, lo que podría explicar la variabilidad existente entre países. En cuanto a la investigación futura, proponemos evaluar si la aplicación de distintos criterios para la clasificación OL o UL de medicamentos se asocia a diferencias en la evolución clínica de pacientes neonatales.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

No se declaró ninguno.

Bibliografía

1. Du W, Warriar I, Tutag Lehr V, Salari V, Ostrea E, Aranda J. Changing patterns of drug utilization in a neonatal intensive care population. *Am J Perinatol*. 2006;23:279–85.
2. Flor-de-Lima F, Rocha G, Guimarães H. Impact of changes in perinatal care on neonatal respiratory outcome and survival of preterm newborns: an overview of 15 years. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:643246.
3. Laforgia N, Nuccio M, Schettini F, Dell'Aera M, Gasbarro A, Dell'Érba A, et al. Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatr Int*. 2014;56:57–9.
4. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilization on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:87–95.
5. Jain L. The conundrum of off-label and unlicensed drug usage in neonatology. *J Pediatr*. 2012;88:449–51.
6. Allegaert K, van der Anker J. Clinical pharmacology in neonates: small size, huge variability. *Neonatology*. 2014;105:344–9.
7. Dessi A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci*. 2010;32:120–4.
8. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. Off-Label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1111–8.
9. Wang B, Studdert DM, Sarpatwari A, Franklin JM, Landon J, Kesselheim AS. The effect of federal and state off-label marketing investigations on drug prescribing: The case of olanzapine. *Plos One*. 2017;12:e0175313.
10. Coppini R, Simons S, Mugelli A, Allegaert K. Clinical research in neonates and infants: Challenges and perspectives. *Pharmacol Res*. 2016;108:80–7.
11. Sucasa Alonso A, Avila-Alvarez A, Combarro Eiriz M, Martínez Roca C, Yañez Gómez P, Codias López A, et al. Use of off-label drugs in neonatal intensive care. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91:237–43.
12. De Souza AS Jr, Dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HLL. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatr*. 2016;16:13.

13. 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.
14. Blanco-Reina E, Medina-Claros A, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera A. Drug utilization pattern in children and off-label use of medicines in a pediatric intensive care unit. *Med Intensiva.* 2016;40:1–8.
15. Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MG, Fagundes ED. High prevalence of off-label and unlicensed drug prescribing in a Brazilian intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58:82–7.
16. Krzyżaniak N, Pawłowska I, Bajorek B. Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41:612–20.
17. Brazil. Ministry of Health. Portaria Núm. 62/2015; 2015 [consultado 01 May 2020]. Disponible en http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2015/prt0062_15_10_2015.html
18. Dos Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm Hosp.* 2016;36:180–6.
19. Gonçalves M, Heineck I. Frequency of prescriptions for off-label and unlicensed medicines for pediatrics in primary health care in municipality in Southern Brazil. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34:11–7.
20. Tramontina M, Heineck I, Dos Santos L. Use of non-formulary drugs in children at a Brazilian teaching hospital: a descriptive study. *Pharm Pract.* 2013;11:17–23.
21. Nguyen KA, Claris O, Kassai B. Unlicensed and off-label drug use in a neonatal unit in France. *Acta Paediatr.* 2011;100:615–7.
22. Arocas Casañ V, Cabezuolo Escribano B, Garrido-Corro B, de la Cruz Murie P, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA. Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit. *Farm Hosp.* 2017;41:371–81.
23. Riou S, Plaisant F, Boulch D, Kassai B, Claris O, Nguyen KA. Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in French NICU. *Acta Paediatr.* 2015;104:228–31.
24. Berdkan S, Rabbaa L, Hajj A, Eid B, Jabbour H, Osta N, et al. Comparative assessment of off-label and unlicensed drug prescriptions in children: FDA versus ANSM Guidelines. *Clin Ther.* 2016;38:1833–44.
25. Nir-Neuman H, Abu-Kishk I, Toledano M, Heyman E, Ziv-Baran T, Berkovitch M. Unlicensed and off-label medication use in pediatric and neonatal intensive care units: no change over a decade. *Adv Ther.* 2018;35:1122–32.
26. Khmour MR, Hallak HO, Alayasa KS, AlShahed QN, Hawwa AF, McElroy JC. Extent and nature of unlicensed and off-label medicine use in hospitalised children in Palestine. *Int J Clin Pharm.* 2011;33:650–5.
27. 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.
28. Kouti L, Aletayeb M, Aletayeb SMH, Hardani AK, Eslami K. Pattern and extent of off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Iran. *BMC Pediatr.* 2019;19:3.
29. Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes M Jr, Procianny RS, Silveira RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88:465–70.
30. Kesselheim AS, Woloshin S, Lu Z, Tessema FA, Ross KM, Schwartz LM. Physicians' perspectives on FDA approval standards and off-label drug marketing. *JAMA Internet Med.* 2019;179:707–9.
31. Sturkenboom M, Verhamme K, Nicolosi A, Murray M, Neubert A, Caudri D, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ.* 2008;337:a2245.
32. De Jong J, van den Berg P, Visser S, de Vries T, de Jong-van den Berg L. Antibiotic usage, dosage and course length in children between 0 and 4 years. *Acta Paediatr.* 2009;98:1142–8.
33. Silver C, Rostas S. Comprehensive drug utilization review in neonates: liposomal amphotericin B. *J Pharm Pharmacol.* 2018;70:328–34.
34. Downie L, Armiento R, Subhi R, Kelly J, Clifford V, Duke T. Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics-systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2013;98:146–54.
35. Onland W, Offringa M, Van-Kaam A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD002311.
36. Gore R, Chugh P, Tripathi C, Lhamo Y, Gautam S. Pediatric off-label and unlicensed drug use and its implications. *Curr Clin Pharmacol.* 2017;12:18–25.
37. Allegaert K. Better medicines for neonates: Improving medicine development, testing, and prescribing. *Early Hum Dev.* 2017;114:22–5.