



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

## Medicamentos fuera de ficha técnica en Pediatría



Roi Piñeiro Pérez\*, Esmeralda Núñez Cuadros, Belén Rodríguez Marrodán, Raquel Escrig Fernández, María Ángeles Gil Lemus, Santiago Manzano Blanco y Cristina Calvo

Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (CM-AEP), Madrid España

Recibido el 19 de noviembre de 2020; aceptado el 11 de diciembre de 2020

Disponible en Internet el 26 de enero de 2021

### PALABRAS CLAVE

Uso *off-label*;  
Uso *unlicensed*;  
Uso de  
medicamentos;  
Legislación de  
medicamentos;  
Niños

**Resumen** El uso de medicamentos en condiciones diferentes de las establecidas en su ficha técnica está regulado en España desde 2009. En Pediatría, este uso excepcional es más frecuente que en otras especialidades médicas. El porcentaje de uso de medicamentos en situaciones especiales varía entre el 10 y el 90% del total de las prescripciones en niños. Esto es debido a las diferencias en la metodología, clasificación y fuentes de información empleadas y también a las diferentes áreas de capacitación específicas. Además, el conocimiento por parte de los pediatras sobre este asunto es limitado y más de la mitad no se ajusta a la normativa, en muchos casos por desconocimiento. Sin embargo, el uso de medicamentos en esta situación es legal y necesario. El Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría considera que es necesario mejorar la información existente sobre medicamentos en población pediátrica. Por ello, elabora el presente documento en el que realiza sugerencias y propone acciones para lograrlo, porque la salud de los niños lo merece.

© 2020 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/>).

### KEYWORDS

Off-label use;  
Unlicensed use;  
Drug use;  
Drug approval;  
Children

### Off-label pediatric medicines in Spain

**Abstract** Since 2009, the use of off-label and unlicensed drugs has been regulated in Spain. In pediatrics, this exceptional use is more common than in other medical specialties. It varies from 10% to 90% of all prescriptions in children. This variability is due to differences in methodology, classification and sources of information used, and also to the different pediatrics subspecialties. In addition, the knowledge of several pediatricians on this issue is limited and more than half do not comply with the law, in many cases due to ignorance. However, the use of off-label and unlicensed drugs is legal and necessary. The Medicines Committee of the Spanish

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [roi.pineiro@hgvillalba.es](mailto:roi.pineiro@hgvillalba.es) (R. Piñeiro Pérez).

Association of Pediatrics (CM-AEP) considers that it is necessary to improve the existing information on medicines in the pediatric population. Therefore, the CM-AEP works out a document where suggestions and actions are proposed to achieve it, because children's health deserves it.

© 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/>).

## Introducción y definiciones

El Real Decreto 1015/2009 regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales<sup>1</sup>. Establece las directrices para el uso compasivo de medicamentos en investigación, de medicamentos no autorizados en España, pero sí comercializados en otros países, y de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica (FT). Con respecto a este último uso, se especifica que: «tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre». Según dicha Ley<sup>2</sup>: «El consentimiento será verbal por regla general. Sin embargo, se prestará por escrito en los casos siguientes: intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente».

El término excepcional implica excepción a la norma, pero no uso infrecuente. La información disponible en las FT de los medicamentos pediátricos es, en muchos casos, insuficiente, incompleta y desactualizada<sup>3</sup>. La normativa no aclara algunas situaciones habituales en la práctica clínica. Por ejemplo:

- Si existen otras alternativas terapéuticas autorizadas pero la evidencia científica demuestra que un tratamiento no autorizado es más efectivo o eficiente, ¿cuál se debe utilizar?
- ¿Cuáles son los riesgos potenciales del uso de un medicamento en condiciones no autorizadas en FT? ¿Son de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente? ¿Es suficiente un consentimiento verbal de los padres o tutores legales?
- ¿Conocen los pediatras cuándo prescriben un medicamento fuera de FT o en condiciones no autorizadas en España?

El Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría tratará de aclarar estas y otras dudas en este documento, y propondrá posibles soluciones para mejorar la información existente sobre medicamentos en población pediátrica.

## ¿Es sencillo clasificar una prescripción como «uso fuera de ficha técnica»?

Los estudios publicados muestran una amplia heterogeneidad en los resultados, consecuencia de las diferencias en la metodología, clasificación y fuentes de información empleadas<sup>4</sup>. La mayoría utilizan los criterios publicados por Turner et al.<sup>5</sup>, quienes definen *off-label* (OL) como «aquellas prescripciones realizadas en distintas dosis, rango de edad, vía de administración o indicaciones reflejadas en la documentación oficial de autorización del fármaco» y *unlicensed* (UL) cuando «los agentes terapéuticos aún no están autorizados, están contraindicados específicamente en niños, se modifican los preparados y en aquellos que no se constata información sobre uso pediátrico».

La principal barrera por la que una indicación no se refleja en la FT del medicamento en Pediatría es por la falta de ensayos clínicos específicos. Esto se debe a<sup>6</sup>:

- Dificultades para el diseño de los ensayos.
- Complejos y específicos aspectos éticos que rodean la investigación en niños.
- Tiempo necesario para completar los periodos de estudio contemplados, superiores a los necesarios en adultos.
- Largos procesos de aprobación.
- Coste de realización de los estudios correspondientes.

El porcentaje de fármacos que no tienen indicación pediátrica específica es amplio (50-90%). En la Unión Europea viven aproximadamente 150 millones de menores de 18 años. En estas circunstancias, el uso de medicamentos fuera de FT es casi obligado<sup>6</sup>. En una revisión<sup>7</sup> publicada en 2018, más del 80% de los niños utilizaban fármacos OL y más del 70% medicamentos UL.

Los pediatras están obligados a tratar a los niños de la mejor manera posible, lo cual invariablemente implica el uso de fármacos en condiciones distintas a las autorizadas. El médico se ve obligado a buscar información precisa y actualizada del medicamento en otras fuentes<sup>8</sup>, al no estar incluida en la FT. Se solventa analizando ensayos clínicos con diferentes grados de evidencia científica, guías clínicas, consensos

de expertos, libros y bases de datos específicas como, por ejemplo: Cochrane, Lexicomp o Harriet Lane<sup>8</sup>. Es recomendable que sean del propio país. En nuestro caso, un ejemplo sería Pediamécum<sup>9</sup>.

### ¿Es frecuente su prescripción en Pediatría? ¿En qué especialidades pediátricas se utilizan más?

La mayoría de las publicaciones coinciden en que los porcentajes más elevados de prescripciones OL tienen lugar en Neonatología<sup>4,10,11</sup>. Sucasas Alonso et al.<sup>10</sup> encontraron un 22,5% de prescripciones OL, mientras que Arocas Casañ et al.<sup>11</sup> obtuvieron un 41,4%. En cuanto al grupo terapéutico, de acuerdo con el código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química de principios activos, el más frecuente suele ser antiinfecciosos<sup>4,11</sup>, aunque Sucasas Alonso et al.<sup>10</sup> encontraron mayor porcentaje en medicamentos del tracto alimentario y metabolismo. Los pacientes quirúrgicos, los grandes prematuros y los ingresos con una duración superior a una semana, se asociaron a mayor frecuencia de prescripción OL, coincidiendo con la población más vulnerable<sup>10</sup>.

En las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), la exposición a fármacos fuera de FT también es elevada. Blanco-Reina et al.<sup>4</sup> describieron un 52% de prescripciones OL, debidas fundamentalmente a dosis fuera de FT (79%) o indicaciones no autorizadas (13,5%). Con respecto al grupo terapéutico, de nuevo los antiinfecciosos fueron los más frecuentes (80,2%), seguido por los del sistema nervioso (63%), debido a la necesidad de sedación y analgesia características de las UCIP. García-López et al.<sup>6</sup> encontraron un 53,9% de prescripciones OL, siendo la principal causa la indicación (55,7%), seguida de la edad (31,2%). El análisis por grupos de edad demostró que el uso de fármacos fuera de FT disminuye con la edad (63% en < 2 años vs. 45,2% en ≥ 13 años). En este caso, el grupo terapéutico más frecuente fue el sistema cardiovascular, seguido por el sistema nervioso.

En Atención Primaria hay pocas publicaciones al respecto. En otro estudio realizado por Blanco-Reina et al.<sup>12</sup> encontraron un 27,4% de prescripciones OL, siendo la causa más frecuente la edad (60%) y el grupo farmacológico el respiratorio (63%). En este sentido, Suarez-Castañón<sup>13</sup> describió que el 85% de los fármacos anticatarrales se prescribieron fuera de FT, siendo los fármacos más frecuentes los antitusígenos y la causa la edad, sobre todo en menores de 2 años, seguido por la ausencia de indicación clínica.

En cuanto a la medicación UL, en nuestro país existe una menor frecuencia de su uso<sup>4,10-12</sup>, que oscila entre el 5 y el 8%, frente a cifras del 10-15% en otros países del primer mundo. La mayoría de los usos UL son consecuencia de la preparación de medicamentos, como, por ejemplo, la elaboración de fórmulas magistrales. Por ello, el porcentaje de medicamentos UL podría estar influido por las prácticas farmacéuticas de cada país y la disponibilidad de presentaciones pediátricas específicas.

Finalmente, un amplio estudio realizado en Estados Unidos<sup>14</sup>, cuyo objetivo fue el análisis del uso de medicación OL en menores de 18 años, mostró que se asociaba fundamentalmente a pacientes jóvenes, estancias hospitalarias largas y, en general, a patologías graves.

### ¿Saben los pediatras españoles cuándo utilizan un medicamento fuera de ficha técnica?

El CM-AEP ya planteó esta pregunta a los pediatras socios de la AEP, o de sus sociedades de Especialidades y Regionales, entre julio de 2012 y marzo de 2013. Seiscientos setenta y tres respondieron a una encuesta realizada mediante un formulario en línea<sup>3</sup>.

El 71,5% afirmó conocer el significado del término OL. Un 61% sabía que prescribía fármacos con indicaciones fuera de FT y un 47% conocía que dicho uso debía quedar reflejado en la historia clínica. Sin embargo, algo menos de la mitad informaba a los padres y solo el 22% lo dejaba anotado en la historia clínica.

Es decir, los resultados de la encuesta sugirieron que, en España, 4 de cada 10 pediatras desconocían cuándo prescribían un medicamento fuera de FT y que solo 2 de cada 10 cumplían con la normativa. Se puso de manifiesto una realidad que los pediatras españoles debían cambiar. Además, el CM-AEP consideró prioritario continuar con la realización de documentos de consenso y guías de práctica clínica para ampliar la información sobre la eficacia y la seguridad de los usos OL en niños, y así poder incorporarlos a las FT autorizadas.

En 2013, el Pediamécum de la AEP mostraba hasta 384 usos fuera de FT en su base de datos de 634 medicamentos. Desde entonces, se han realizado numerosos documentos de consenso y guías de práctica clínica. En 2020, el número de principios activos en Pediamécum<sup>9</sup> es de 672 y los usos recogidos como OL ascienden hasta 411.

Se incluyen en este manuscrito 2 tablas sobre principios activos de uso común en Pediatría. Se han analizado aquellos que tienen registrado (tabla 1) o no (tabla 2) algún uso fuera de ficha técnica en Pediamécum, según fecha de actualización de cada ficha.

### ¿Es legal la prescripción de medicamentos off-label?

El uso de medicamentos fuera de FT es correcto y, como ya se ha analizado en niños, muchas veces necesario. En numerosas ocasiones no existen medicamentos autorizados para un determinado fin terapéutico, o bien los que hay resultan menos adecuados para un paciente en concreto. Por tanto, el uso OL de un fármaco es legal y se ajusta a la *lex artis ad hoc*. Es decir, es buena práctica médica, amparada en la evidencia científica y en protocolos diagnósticos y terapéuticos actualizados. Sin embargo, queda fuera de las garantías de las agencias de medicamentos y, en caso de reclamaciones, fuera de la responsabilidad de las compañías farmacéuticas<sup>3,15</sup>.

El pediatra debe conocer que el objetivo es el beneficio terapéutico del paciente y así debe transmitirlo a los padres. De ahí la importancia de justificar la prescripción OL según la evidencia científica actualizada y la práctica clínica existente, anotarlo en la historia del paciente y obtener el consentimiento, al menos verbal, de los padres o tutores legales<sup>3</sup>. Es igualmente importante informar y concienciar a los pediatras sobre la necesidad de notificar como sospecha de reacción adversa a medicamentos cualquier daño inesperado tras el uso de un fármaco fuera de FT. La mala *praxis*

**Tabla 1** Principios activos de uso común en Pediatría que, según fecha de actualización, tienen registrado algún uso fuera de ficha técnica en Pediamécum y especificación de dicho uso

Principio activo	Uso fuera de ficha técnica
Aceponato de metilprednisolona (tópico)	Menores de 4 meses
Aciclovir	Frecuente uso <i>off-label</i> según indicación. Véase la ficha
Ácido acetilsalicílico	Menores de 16 años Enfermedad de Kawasaki Otros ver ficha
Ácido valproico	Tratamiento preventivo de migraña
Adrenalina	Administración por vía endotraqueal Obstrucción de la vía aérea alta
Almagato	Menores de 6 años
Azitromicina	Administración por vía intravenosa Infección crónica por <i>Pseudomonas</i> en fibrosis quística Otros ver ficha
Budesonida inhalada	Menores de 6 meses Displasia broncopulmonar en lactantes y prematuros
Carbamacepina	Tratamiento de mantenimiento de los trastornos afectivos recurrentes y de los trastornos de conducta
Cefixima	En el tratamiento de la infección urinaria, uso el primer día 16 mg/kg/día cada 12 h, seguido de la dosis habitual de 8 mg/kg/día cada 12 o 24 h Gonorrea no complicada
Ceftazidima	Uso por vía inhalatoria en la infección crónica por <i>Burkholderia cepacia</i> en la fibrosis quística
Ceftriaxona	Quimioprofilaxis de contactos de pacientes con enfermedad meningocócica invasiva
Cefuroxima-axetilo	Menores de 3 meses
Ciprofloxacino	Numerosos usos <i>off-label</i> . Véase la ficha
Ciproheptadina	Menores de 2 años
Claritromicina	Uso por vía intravenosa Menores de 6 meses Infección y profilaxis de <i>Mycobacterium avium complex</i> Tratamiento de erradicación de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> Otros ver ficha
Cotrimoxazol	Menores de 6 semanas, salvo en el tratamiento y profilaxis de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Desloratadina	Menores de un año
Desmopresina	Diabetes insípida central en menores de 12 años Enuresis nocturna primaria en niños menores de 5 años Otros ver ficha
Dexametasona	Patología infecciosa de la vía aérea que cursa con dificultad respiratoria alta Tratamiento coadyuvante en meningitis bacteriana Otros, véase la ficha
Dextrometorfano	Menores de 2 años
Diazepam	Menores de 6 meses
Diclofenaco	Menores de 14 años Uso por vía oftálmica para reducir la inflamación del segmento anterior, el dolor y la fotofobia Uso por vía intramuscular en niños
Difenhidramina	Numerosos usos <i>off-label</i> . Véase la ficha
Digoxina	Taquicardia supraventricular fetal
Dobutamina	Fallo cardíaco posparada cardiorrespiratoria Para uso en neonatos ver ficha
Domperidona	Menores de 12 años o peso inferior a 35 kg
Doxiciclina	Menores de 8 años (excepto para tratamiento por exposición a ántrax)
Ebastina	Menores de 2 años
Enalapril	Menores de 6 años o con un peso corporal menor de 20 kg Insuficiencia cardíaca Proteinuria, síndrome nefrótico
Eritromicina	Procinético en casos de intolerancia digestiva en neonatos

Tabla 1 (continuación)

Principio activo	Uso fuera de ficha técnica
Esomeprazol	Menores de 4 años, salvo tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, cuyo uso está autorizado a partir del año de vida Otros, véase la ficha
Etambutol	Menores de 8 años Infecciones por micobacterias atípicas
Fenitoína	Arritmias auriculares y ventriculares, especialmente cuando están causadas por intoxicación digitálica
Fentanilo	Menores de 2 años
Fluconazol	Profilaxis en prematuros de muy bajo peso
Fosfomicina trometamol	Menores de 6 años
Gentamicina	Uso por vía intratecal o intraventricular
Hidrocortisona	Hipoglucemia refractaria a glucosa en perfusión continua Shock séptico Hipotensión refractaria Otros ver ficha
Ibuprofeno	Menores de 3 meses Tratamiento de la artritis idiopática juvenil en menores de 6 meses Otros, véase la ficha
Ipratropio	Lactantes y recién nacidos prematuros afectos de displasia broncopulmonar
Ketamina	Uso por vía oral Uso por vía nasal Estatus asmático Dolor neuropático
Ketorolaco	Menores de 18 años
Levetiracetam	Uso en monoterapia en menores de 16 años Terapia concomitante en menores de un mes Profilaxis de migraña Otros, véase la ficha
Levofloxacin	Menores de 18 años Tratamiento en segunda línea de la tuberculosis multirresistente
Loperamida	Menores de 2 años
Loratadina	Menores de 2 años
Macrogol 3350 + electrolitos	Menores de 2 años Impactación fecal en menores de 5 años
Mebendazol	Menores de 2 años Uso en angiostrongiliasis y triquinosis
Melatonina	Menores de 18 años
Metamizol	Neonatos y niños < 3 meses ó < 5 kg de peso Uso oral del preparado parenteral Uso intravenoso en perfusión continua
Metilfenidato	Menores de 6 años Tratamiento sintomático de hipersomnia y/o narcolepsia
Metronidazol	Tratamiento en combinación de la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>
Midazolam	Uso intravenoso en menores de 6 meses Uso bucal en menores de 3 meses
Morfina	Tratamiento prolongado del dolor crónico intenso o el dolor postoperatorio en niños menores de un año
Naloxona	Prurito inducido por opioides
Omeprazol	Menores de un año Uso por vía intravenosa Otros ver ficha
Ondansetrón	Menores de 2 años Síndrome de vómitos cíclicos Vómitos de repetición asociados a gastroenteritis aguda Otros, véase la ficha
Oxibutinina	Menores de 5 años
Pamoato de pirantel	Menores de 6 meses

**Tabla 1** (continuación)

Principio activo	Uso fuera de ficha técnica
Paracetamol	Cierre del conducto arterioso persistente en prematuros
Penicilina G (bencilpenicilina)	Enfermedad de Lyme
Permetrina	Menores de 2 meses
Peróxido de benzoílo	Menores de 12 años
Prednisolona	Profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia Enfermedad de injerto contra huésped
Prednisona	Profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia Enfermedad de injerto contra huésped
Propofol	Inducción y mantenimiento de la anestesia general en menores de un mes Sedación en unidades de cuidados intensivos en menores de 16 años Sedación superficial para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas en cualquier edad pediátrica
Propranolol	Antiemético a dosis muy bajas Uso de composiciones de liberación retardada
Racecadotril	Otros ver ficha Menores de 3 meses
Ranitidina	Diarrea crónica Diarrea causada por antibióticos Uso oral en menores de 3 años Uso intravenoso en menores de 6 meses Uso oral en la profilaxis de la úlcera de estrés
Rifampicina	Tratamiento de infecciones por micobacterias no tuberculosas
Risperidona	Tratamiento de los trastornos de conducta en niños menores de 5 años con alteraciones del espectro autista
Rocuronio	Uso como relajante muscular para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida y como coadyuvante en la unidad de cuidados intensivos para facilitar la intubación y la ventilación mecánica
Salbutamol	Nebulización en menores de 4 años
Sales para rehidratación oral	Acidosis y cetosis
Sulfato ferroso y glicina sulfato ferroso	Suplemento durante el uso de epoetina
Tetraciclina	Menores de 8 años
Tobramicina	Uso inhalado para el tratamiento de la infección pulmonar crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en niños menores de 6 años con fibrosis quística
Tretinoína tópica	Uso en combinación con clindamicina en menores de 12 años Uso como monocomponente en cualquier edad pediátrica
Trimetoprim	Menores de un año
Valaciclovir	Menores de 12 años Tratamiento de herpes zóster y zóster oftálmico Otros, véase la ficha
Valganciclovir	Menores de 18 años
Vancomicina	Uso por vía intratecal o intraventricular
Voriconazol	Menores de 2 años Otros, véase la ficha

y las posibles repercusiones legales se podrían derivar de no llevar a cabo estas actuaciones, pero nunca por la mera prescripción de un medicamento fuera de FT<sup>3,15</sup>.

### ¿Es segura la prescripción de medicamentos fuera de ficha técnica?

El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas puede estar asociado a la aparición de efectos adversos no descritos previamente, o a una falta de efectividad.

Por tanto, no siempre es seguro<sup>16,17</sup>. Sin embargo, tal y como se ha razonado, se considera una obligación ética mantenerse actualizado en base a la evidencia para poder ofrecer a nuestros pacientes la mejor opción terapéutica disponible.

Los niños presentan diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas respecto a los adultos, variables según edad, peso o estado madurativo. Estas diferencias condicionan, en el caso de determinados fármacos, la necesidad de establecer diferentes dosis (por rango de edad o peso) para conseguir la efectividad esperable. En el caso de fármacos OL en niños, en muchas ocasiones es preciso extrapolar los

**Tabla 2** Principios activos de uso común en Pediatría que, según fecha de actualización, no tienen registrado ningún uso fuera de ficha técnica en Pediamécum

Amoxicilina
Amoxicilina-clavulánico
Ampicilina
Atropina
Cafeína
Cefadroxilo
Cefotaxima
Cefuroxima
Clindamicina
Clotrimazol
Cloxacilina
Colecalciferol
Dopamina
Fenobarbital
Fenoximetilpenicilina
Fosfomicina cálcica
Furosemida
Gluconato cálcico
Hidroclorotiazida
Isoniacida
Metilprednisolona
Nistatina
Oseltamivir
Pirazinamida

datos obtenidos en población con diferente rango de edad, por lo que es posible encontrar diferencias en el perfil de efectividad o seguridad<sup>18</sup>.

Sin embargo, y a pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años, en cuanto al incremento y la mejora en el desarrollo de medicamentos destinados para su uso en niños<sup>19</sup>, todavía son muchas las situaciones en las que el pediatra tiene que recurrir al uso fuera de FT para tratar de la mejor manera posible a sus pacientes<sup>4,10-12</sup>. Es por ello por lo que resulta fundamental, además de conocer las condiciones legales del uso OL de los medicamentos, que el pediatra sea consciente del principio *primum non nocere* y valore el balance beneficio-riesgo, al inicio, durante el tratamiento y en el seguimiento posterior, desempeñe un papel activo en la notificación de incidentes relacionados con el uso de estos fármacos e incluya en la toma de decisiones a los padres e incluso a los propios pacientes, en función de su edad.

Es cierto que en muchas situaciones el uso OL de medicamentos en pediatría se apoya en datos de evidencia científica y práctica clínica que dan ciertas garantías para su empleo, pero en otras situaciones este conocimiento es mucho más escaso. Esto se pone especialmente de manifiesto durante el uso OL de medicamentos comercializados recientemente, medicamentos de alto riesgo, durante su empleo en grupos de pacientes pediátricos más vulnerables o por vías de administración que conllevan un mayor riesgo de reacciones adversas. Todas ellas son situaciones en las que la valoración y seguimiento de estos fármacos requieren especial atención.

Otro aspecto a tener en cuenta es que el uso de medicamentos no destinados a pacientes pediátricos puede conducir a la administración de excipientes no adecuados

para determinados grupos de edad, especialmente neonatos, o pacientes con patología de base o intolerancias<sup>20-22</sup>. Para su evaluación puede ser de ayuda el uso de bases de datos que faciliten esta información, como la base de datos<sup>23</sup> *Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics (STEP)* o la consulta directa con el farmacéutico.

## ¿Es necesario mejorar la información existente sobre medicamentos en población pediátrica? Propuestas del CM-AEP y conclusiones

Después de lo comentado, parece evidente la respuesta a esta pregunta. Los niños son una población vulnerable que debe ser protegida. Para ello, no hay mejor manera que fomentar la investigación de calidad en el ámbito pediátrico, y así poder disponer de medicamentos adecuados, con formulaciones idóneas y testados en población infantil.

En 2007, Europa desarrolló una regulación específica que intentaba proteger la salud de los niños. Así surgieron los Planes de Investigación Pediátrica, programas de investigación y desarrollo destinados a garantizar que se generan los datos necesarios que determinan las condiciones en las que un medicamento puede ser autorizado para tratar a la población pediátrica<sup>24</sup>. Diez años más tarde, se analizaron los resultados obtenidos<sup>25</sup>. Aunque hubo un incremento significativo de la investigación en el campo pediátrico, así como de nuevas indicaciones de uso, no se logró el efecto esperado, existiendo aún un importante campo de mejora. Esto se debería traducir en una disminución de la utilización de medicamentos en condiciones OL pero, por ejemplo, los datos de uso de medicamentos fuera de FT en nuestro Pediamécum no han disminuido<sup>9</sup>. Para aumentar la eficiencia en el campo regulatorio, y el desarrollo de más fármacos específicos para la población pediátrica, la EMA publicó en 2018 un plan de acción que tratará de identificar las necesidades médicas pediátricas e incrementar la transparencia en todo lo relativo a los medicamentos para niños, entre otros objetivos<sup>26</sup>.

Los ensayos clínicos en niños son necesarios, pero también son complicados. Es necesario promover de forma decidida este tipo de investigación, con redes de trabajo centradas en la investigación en niños, como puede ser la Red Española de Ensayos Clínicos en Pediatría<sup>27</sup> (RECLIP), que lidera los ensayos clínicos en nuestro país en población pediátrica. Es preciso el diseño de nuevos modelos de ensayos clínicos donde, por ejemplo, la población adolescente sea incluida desde el principio. La administración debería apoyar estas iniciativas de una manera explícita, dando soporte real a estas redes y permitiendo así que no dependan únicamente de los estudios financiados por la industria farmacéutica. Muchos medicamentos de escaso interés para la industria, por su bajo precio, o por el grupo minoritario de población al que van destinados, podrían ser analizados en ensayos clínicos independientes si existiera un buen soporte para la investigación pediátrica.

Además, es importante recoger otro tipo de estudios, multicéntricos y centrados en las diferentes patologías propias de la infancia, que a menudo son enfermedades poco frecuentes y que precisan aunar esfuerzos para obtener resultados en una población menos numerosa que los adultos. El trabajo en red, en el ámbito de las diferentes

especialidades pediátricas es un valor propio de la pediatría y en auge en nuestro país, y permite obtener información de otra manera imposible, generando evidencia de tratamientos con fármacos fuera de FT<sup>28</sup>. Existen numerosos ejemplos de redes temáticas en nuestro país, como se recoge en algunas publicaciones recientes<sup>29</sup>. En definitiva, es necesario fomentar la investigación en el ámbito pediátrico para generar conocimientos sobre medicamentos apropiados para niños, aunando todos los esfuerzos posibles, públicos y privados.

Hay que insistir también en la necesidad de notificar los posibles efectos adversos a través de la red nacional de farmacovigilancia. La Agencia Europea del Medicamento publicó en 2018 una guía de buena práctica en farmacovigilancia, con un capítulo dedicado a la población pediátrica. De manera explícita, establece que la utilización de medicamentos en indicaciones fuera de FT puede exponer a los pacientes pediátricos a un riesgo mayor de efectos adversos y errores de medicación<sup>30</sup>. Las comunicaciones a la red nacional de farmacovigilancia son una estupenda herramienta para completar la información disponible acerca de la utilización de los medicamentos en escenarios inciertos.

En otro orden de cosas, es imprescindible mejorar la cultura del pediatra en cuanto a lo que es el uso de fármacos fuera de indicaciones de FT, conocer la legislación y la manera de utilizarlos de forma segura. Iniciativas como las llevadas a cabo por la Asociación Española de Pediatría y su revista ANALES DE PEDIATRÍA, para formar e informar a los pediatras, son una herramienta más para lograr mejorar estos conocimientos. Los textos y los vademécums pediátricos, y Pediamécum<sup>9</sup> como ejemplo de todos ellos, deben ofrecer siempre información de cuándo un fármaco de uso pediátrico tiene evidencias científicas para su uso OL y proveer al usuario prescriptor de toda esta información. La realización de formación específica de los pediatras a través de plataformas docentes como Continuum<sup>31</sup> también podría proveer de valiosos conocimientos en esta área, disponibles para todos los prescriptores. Conseguir que un tema arduo como este sea atractivo, es también un importante reto necesario. La salud de los niños lo merece.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.12.008>.

## Bibliografía

- Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado número 174 de lunes 20 de julio del 2009 [consultado 1 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado número 274 de 15 de noviembre del 2002. Referencia: BOE-A-2002-22188 [consultado 1 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2002/BOE-A-2002-22188-consolidado.pdf>.
- Piñero Pérez R, Ruiz Antorán MB, Avendaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:16-21.
- Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez-Riola MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera A. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Med Intensiva*. 2016;40:1-8.
- Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: Prospective study. *BMJ*. 1998;316:343-5.
- 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 pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86:28-36.
- Moulis F, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M. Off-label and unlicensed drug use in children population. *Therapie*. 2018;73:135-49.
- Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, et al. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*. 2014;133:563-7.
- Asociación Española de Pediatría. Pediamécum [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>.
- Sucasas Alonso A, Avila-Alvarez 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.
- Arocas Casañ V, Cabezuolo 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, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Estudio de las prescripciones farmacológicas en niños a nivel de atención primaria: evaluación de los usos off-label o fuera de ficha técnica. *Aten Primaria*. 2015;47:344-50.
- Suarez-Castañón C. Uso de anticatarrales en menores de 14 años en consultas de Atención Primaria. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84:10-7.
- Yackey K, Stukus K, Cohen D, Kline D, Zhao S, Stanley R. Off-label medication prescribing patterns in pediatrics: An update. *Hosp Pediatr*. 2019;9:186-93.
- Álvarez Escudero J, Paredes Esteban RM, Cambra Lasasosa FJ, Vento M, López Gil M, de Agustín Asencio JC, et al. Más de 3 horas y menos de 3 años: seguridad de procedimientos anestésicos en menores de 3 años sometidos a cirugía de más de 3 horas. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87, 236.e1-236.e6.
- Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. EMEA/126327/2004. Updated 2004 [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children_en.pdf).
- Pratico AD, Longo L, Mansueto S, Gozzo L, Barberi I, Tiralongo V, et al. Off-label use of drugs and adverse drug reactions in pediatric units: A prospective, multicentre study. *Current Drug Safety*. 2018;13:200-7.
- Bouquet E, Star K, Jonville-Bera AP, Durrieu G. Pharmacovigilance in pediatrics. *Therapie*. 2018;73:171-80.



19. European Commission. State of Paediatric Medicines in the EU. 10 Years of the EU paediatric Regulation. Report from the Commission to the European Parliament and the Council [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines_en).
20. Turner MA, Duncan JC, Shah U, Metsvaht T, Varendi H, Nellis G, et al. Risk assessment of neonatal excipient exposure: Lessons from food safety and other areas. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;73:89–101.
21. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, Toompere K, Lass J, Mesek I, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: A pan-European observational study. *Arch Dis Child*. 2015;100:694–9.
22. O'Brien F, Clapham D, Krysiak K, Batchelor H, Field P, Caivano G, et al. Making medicines baby size: The challenges in bridging the formulation gap in neonatal medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2688.
23. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). Base de datos STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en <http://www.eupfi.org/step-database-info/>.
24. European Medicines Agency. Paediatrics: Regulatory and procedural guidance [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/paediatrics-regulatory-procedural-guidance>.
25. Commission to the European Parliament and the Council. State of Paediatric Medicines in the EU. 10 years of the EU Paediatric Regulation [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017\\_childrensmedicines\\_report\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf).
26. European Medicines Agency. European Medicines Agency and European Commission (DG Health and Food Safety) action plan on paediatrics [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-medicines-agency-european-commission-dg-health-food-safety-action-plan-paediatrics\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-medicines-agency-european-commission-dg-health-food-safety-action-plan-paediatrics_en.pdf).
27. Spanish Pediatric Clinical Trials Network (RECLIP) [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en: <http://www.reclip.org/>.
28. Morales-Olivas JM. Medicamentos de alto impacto sanitario y económico: el necesario equilibrio entre innovación y sostenibilidad. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90:139–40.
29. Calvo C, Sainz T, Codoñer-Franch P, Santiago B, García-García ML, García Vera C, et al. La investigación en Pediatría en España: retos y prioridades. *Plataforma INVEST-AEP. An Pediatr (Barc)*. 2018;89, 314.e1-314.e6.
30. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Product- or Population-Specific Considerations IV: Paediatric population [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv_en-0.pdf).
31. Continuum. El portal de formación de la Asociación Española de Pediatría [consultado 1 Dic 2020]. Disponible en: <https://continuum.aeped.es/>.