

## Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo

R. López Martínez, M. J. Cabañas Poy, M. Oliveras Arenas, S. Clemente Bautista

*Sección de Farmacia Maternoinfantil. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona*

### Resumen

**Introducción:** Muchos de los fármacos pautados en unidades pediátricas, no siguen las condiciones de uso marcadas en su correspondiente ficha técnica (fármacos denominados "off-label") o no están autorizados por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios ("unlicensed"). La falta de ensayos clínicos en niños y de formulaciones adecuadas, disminuye la seguridad de uso de los medicamentos, recayendo la responsabilidad en el médico y el farmacéutico.

**Objetivo:** Evaluar la situación de la prescripción de medicamentos dentro de la unidad de cuidados intensivos neonatal en un hospital de tercer nivel.

**Material y métodos:** Para ello se realizó un estudio prospectivo de tres meses de duración, recogiendo la información de todos los niños ingresados en un total de cuatro cortes.

Se evaluaron 61 tratamientos completos, con un número total de 236 fármacos pautados. El 50% fue "off-label", el 13% "unlicensed" y el 37% se utilizaba bajo las condiciones correctas.

**Conclusiones:** Esta cifra se asemeja a la de estudios similares realizados en hospitales europeos. Es por tanto un práctica habitual que resulta de la necesidad de tratar al paciente. Las autoridades sanitarias deben incentivar la realización de ensayos clínicos para que los tratamientos farmacológicos en niños estén basados en la evidencia.

**Palabras clave:** Neonato. Fármacos "unlicensed". Fármacos "off-label". UCI neonatal. Utilización de medicamentos.

### Summary

**Introduction:** Many drugs prescribed in pediatric units do not meet the conditions of use defined in their corresponding prescription information sheets, or their use has not been approved by the Spanish Health Authorities. The lack of clinical trials in children, and of adequate dosage forms, reduces drug safety, assuming both the physician and the pharmacist the responsibility for the drug use.

**Objective:** To assess drug prescription status within a neonatal intensive care unit in a third-level hospital.

**Material and methods:** A 3-months prospective study was performed, and information was collected from all admitted children along four time periods.

Sixty-one complete therapies were evaluated, with a total of 236 drugs prescribed. Fifty percent were "off-label", 13% were "unlicensed", and 37% were correctly used.

**Conclusions:** These figures resemble those from similar studies carried out in other European hospitals. This is therefore a common practice resulting from the need to treat. Health authorities should encourage clinical trials so that drug therapies for children become evidence-based.

**Key words:** Newborn. Unlicensed drugs. Off-label drugs. Neonatal ICU. Drug use.

---

López Martínez R, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Farm Hosp* 2005; 29: 26-29.

Recibido: 04-06-2004  
Aceptado: 07-12-2004

Correspondencia: Raquel López Martínez. Les Carolines, 7, 2º, 2ª. 08012 Barcelona. e-mail: ralopez@yahoo.es

---

## INTRODUCCIÓN

La utilización de medicamentos bajo las condiciones de uso descritas en la correspondiente ficha técnica, asegura que ha sido demostrada su eficacia y seguridad en esas condiciones.

La falta de ensayos clínicos realizados en la población menor de 18 años hace que no existan datos respecto a la correcta utilización, eficacia y seguridad en este grupo de población. A menudo se extrapolan los datos obtenidos para la población adulta, aunque no siempre es adecuado,

debido a las particularidades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la población infantil<sup>1</sup>.

Este problema se ve incrementado por la falta de fórmulas comercializadas (jarabes, soluciones o suspensiones), que permitan la dosificación fraccionada, adecuada al amplio intervalo de dosificación propio de esta población<sup>2</sup> y especialmente de los neonatos, que es el subgrupo que más se ve afectado por la falta de información y de formulaciones adecuadas.

La necesidad de tratar al paciente conlleva la utilización de medicamentos "off-label" y "unlicensed" bajo la responsabilidad del médico y/o farmacéutico<sup>3</sup>. Estos se definen como:

—*Off-label*: aquellos que se utilizan en condiciones distintas a las incluidas en la ficha técnica en este grupo de población para la dosis o frecuencia de administración, el intervalo de edad, la vía de administración o la indicación.

—*Unlicensed*: aquellos no autorizados por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS), que incluyen las fórmulas magistrales, los medicamentos no autorizados, los de uso compasivo o los medicamentos extranjeros.

Se han realizado varios estudios sobre la utilización de medicamentos "off-label" y "unlicensed" en diferentes áreas de aplicación (hospitalización y ambulatoria). El objetivo del presente trabajo es conocer y evaluar la situación de la prescripción de medicamentos en la unidad de cuidados intensivos neonatal de nuestro hospital.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCI-NN) del área maternoinfantil del Hospital Vall d'Hebron, entre los meses de octubre y diciembre de 2003. Se recogió la información de todos los niños ingresados, realizándose un total de cuatro cortes a intervalos de dos semanas. Los datos recogidos incluían la fecha de nacimiento, el peso, el diagnóstico y la lista de todos los fármacos administrados, la vía de administración, la dosis, la frecuencia y la indicación para la cual se administraba el fármaco. Los fármacos se clasificaron según la clasificación anatómica terapéutica (ATC).

Para clasificar los fármacos se utilizó el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas<sup>4</sup> o la ficha técnica del producto. Se establecieron tres categorías de clasificación: fármacos utilizados en las condiciones autorizadas, fármacos "off-label" y fármacos "unlicensed".

## RESULTADOS

Se recogió un total de 61 tratamientos completos en los cuatro días de corte, que correspondían a 48 pacientes, ya que algunos de los niños seguían hospitalizados en cortes consecutivos.

De ellos, 29 (60%) eran prematuros y 19 (40%) recién nacidos a término (más de 37 semanas de gestación). En la tabla I se detallan los diagnósticos que justificaron el ingreso en la UCI-NN.

**Tabla I.** Diagnósticos

48 niños		
Prematuros: 29		
A término: 19	Malformaciones congénitas: 14	Cardiopatía congénita: 7 Hernia diafragmática: 2 Hipertensión pulmonar: 2 Atresia de esófago: 1 Atresia pulmonar: 1 Persistencia de circulación fetal: 1
	Resto de patologías: 5	Bronquiolitis VRS: 4 Crisis comicial: 1

El número total de fármacos o líneas de tratamiento pautados fue de 236 (48 principios activos diferentes). El número de fármacos prescritos por paciente fue de 1 hasta 14 con una media de 3,9.

La tabla II representa la clasificación de los fármacos según la ATC. El grupo más prescrito es el de los antibióticos sistémicos, seguido de los antiasmáticos.

La tabla III muestra los 10 fármacos más frecuentemente prescritos, que representan el 46% del total de prescripción.

De los 236 fármacos prescritos, 117 (50%) se clasificaron como "off-label" y 32 (13%) como "unlicensed". El resto, 87 (37%), eran fármacos aprobados por la DGFPS, utilizados correctamente según las condiciones de la ficha técnica; se clasificaron 24 principios activos dentro de esta categoría.

Setenta líneas de tratamiento (4 principios activos diferentes) clasificadas como "off-label" (30% del total), se utilizaron para una indicación no aprobada. Este número tan elevado se debe, en primer lugar, a la utilización de teofilina intravenosa en la profilaxis y tratamiento de la apnea neonatal (Tabla III). El segundo fármaco pautado con mayor frecuencia con indicación no aprobada, es la carnitina que se prescribe para favorecer el metabolismo de los lípidos en los neonatos con nutrición parenteral (Tabla III). La utilización de ampicilina y gentamicina en la profilaxis de la infección en prematuros considerados de riesgo, no es una indicación autorizada para ninguno de los dos antibióticos. Ambos fármacos se encuentran dentro de los 10 más pautados (Tabla III) y esta combinación se ha prescrito en 13 ocasiones.

Hubo 27 líneas de tratamiento "off-label" (11%), que correspondieron a 7 principios activos, prescritos fuera del intervalo de dosis recomendado o para los cuales no existía recomendación de dosis, aunque existe bibliografía que avala esta dosificación. El fármaco más frecuentemente prescrito por encima de la dosis indicada en la ficha técnica, fue la cefotaxima para el tratamiento de sepsis por gramnegativos, que según el Catálogo de Especialidades

**Tabla II.** Clasificación por grupos terapéuticos

Grupo de fármacos	Clasificación ATC	Nº total de líneas de prescripción	Nº de líneas de prescripción "off-label"/"unlicensed"	Nº de líneas de prescripción en condiciones correctas
Antibacterianos sistémicos	J01	64	42	22
Antiasmáticos	R03	42	39	3
Terapia cardiaca	C01	36	27	9
Diuréticos	C03	23	14	9
Vitaminas	A11	18	0	18
Antitrombóticos	B01	9	9	0
Analgésicos	N02	8	2	6
Psicolépticos	N05	7	0	7
Corticosteroides sistémicos	H02	6	6	0
Anestésicos	N01	5	5	0
Antivirales sistémicos	J05	4	4	0
Oftalmológicos	S01	4	0	4
Otros		10	1	9
<b>Total</b>		<b>236</b>	<b>149</b>	<b>87</b>

**Tabla III.** Fármacos más frecuentemente prescritos

Fármaco	Nº total de prescripciones
Teofilina	24
Carnitina	19
Multivitámico oral	19
Gentamicina	14
Amikacina	14
Ampicilina	13
Cefotaxima	13
Cafeína	13
Furosemida	12
Espironolactona	9

Farmacéuticas es de 150-200 mg/kg/día en lactantes, mientras que según las recomendaciones de las guías pediátricas se pueden prescribir hasta 300 mg/kg/día<sup>5,6</sup>.

Se encontraron 19 líneas de tratamiento "off-label" (8%), correspondientes 10 principios activos, sin indicación para neonatos. Se trata de diferentes fármacos como el ácido acetilsalicílico, dipiridamol, propacetamol, bromuro de ipratropio y enoxaparina entre otros, en los que la ficha técnica indica que no existe experiencia de utilización y por tanto no recomienda el uso en este intervalo de edad.

La administración de iloprost inhalado para el tratamiento de hipertensión pulmonar, fue el único caso "off-label" de vía de administración no aprobada, tampoco la indicación y el intervalo de edad se ceñían a la ficha técnica.

Dentro de los fármacos "unlicensed", 19 líneas de tratamiento (8%), que corresponden a 7 principios activos, eran principalmente adaptaciones de dosis de fármacos del grupo de los diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona), que se preparan en el servicio de farmacia como formulaciones magistrales en forma de jarabes o suspensiones orales. Y 13 casos (5,5%) fueron medicamentos no autorizados en España; este grupo lo constituía exclusivamente la cafeína, preparada como

solución oral en farmacia, utilizada en la profilaxis y el tratamiento de la apnea neonatal por vía oral. La cafeína está comercializada para el tratamiento de la apnea neonatal en ampollas para administración oral y parenteral y se puede importar como medicamento extranjero. El uso de cafeína por vía oral es habitual en nuestra UCI-NN, por lo que la solicitud individualizada supone un gran obstáculo en su utilización. Por otra parte, creemos que la utilización de ampollas para administración oral de fármacos, no está exenta de riesgos (pequeños cristales que se podrían administrar inadvertidamente), así como de potenciales errores en la vía de administración.

## DISCUSIÓN

En Europa se han realizado diversos estudios sobre la utilización de fármacos en pacientes pediátricos con resultados que oscilan entre el 25-66% de prescripciones "off-label" y "unlicensed"<sup>7-11</sup>. Las frecuencias de prescripción de "off-label" varían entre el 18 y el 60% de las líneas de tratamiento prescritas y las de "unlicensed" entre el 7 y el 48%. Estas diferencias pueden deberse a la diferente disponibilidad de fármacos en función del área geográfica donde se realizaron los estudios y a los diferentes hábitos de prescripción médica. En el estudio de Conroy<sup>8</sup>, realizado en cinco hospitales europeos pediátricos, el 67% de los pacientes recibieron al menos un medicamento "off-label" o uno "unlicensed". En el estudio de Jong<sup>9</sup>, realizado en las unidades de cuidados intermedios e intensivos de un hospital pediátrico en Holanda, el 92% de los pacientes recibieron un fármaco "unlicensed".

En las UCI-NN, el porcentaje de fármacos prescritos como "off-label" o "unlicensed" puede variar entre el 62 y el 79% del total<sup>12-14</sup>. Nuestros resultados son concordantes ya que se ha obtenido una cifra del 63%.

En nuestro estudio, al igual que los publicados hasta el momento en neonatos, es más frecuente la prescripción

de fármacos “*off-label*” que “*unlicensed*”. Nosotros hemos encontrado un 50% de los fármacos “*off-label*” y el resto de estudios entre un 54 y un 64%<sup>12-14</sup>. En cuanto a los fármacos “*unlicensed*” nuestro porcentaje es superior al resto de los estudios (32% frente al 10-16%). Al igual que en el trabajo de Avenel<sup>13</sup>, el grupo de fármacos más prescrito fue el de los antiinfecciosos. Esto se podría justificar porque las infecciones maternofetales y la prematuridad, están íntimamente relacionadas y la población de estudio está expuesta a infecciones nosocomiales debido a su propia inmadurez.

En conclusión, en este estudio se demuestra que la mayoría de fármacos prescritos en la UCI-NN se consideran “*off-label*” o “*unlicensed*”, con sólo un 37% de las prescripciones de fármacos en las condiciones autorizadas.

Para muchas patologías pediátricas, y especialmente neonatales, no se dispone de medicamentos autorizados ni de presentaciones adecuadas. Las compañías farmacéuticas no están obligadas a realizar ensayos clínicos en niños antes de lanzar un producto al mercado, sobre todo

porque la pediatría es un campo estrecho y no rentable. Es cierto que disponemos de la vía del uso compasivo que nos permite la utilización de fármacos en condiciones no autorizadas, pero la magnitud del problema, concretamente en neonatología, hace impracticable la solicitud de autorización para todos ellos.

La realización de estudios de estas características documenta la extensión de la prescripción de fármacos “*off-label*” y “*unlicensed*”. Las repercusiones que se pueden originar de esta práctica, deben convencer a las autoridades sanitarias de que esta es una gran área de investigación, que debe incentivar la realización de ensayos clínicos en niños para que sus tratamientos farmacológicos estén basados en la evidencia. La *Food and Drug Administration*, desde 1998, está potenciando la realización de estudios en pediatría, tanto de los fármacos que están en investigación como de los comercializados. En Europa existen iniciativas para realizar estudios en niños pero todavía no se considera una prioridad. Hasta ese momento estamos negando al niño el derecho a ser tratado correctamente.

## Bibliografía

1. Autret E. European regulatory authorities and pediatric labeling. *Pediatrics* 1999; 104: 614-8.
2. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999; 104: 607-9.
3. Riordan FA. Use of unlabelled and off-license drugs may be recommended in guidelines. *BMJ* 2000; 320: 1210.
4. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2003.
5. Young TE, Mangum B. Neofax 2003. 16ª ed. Raleigh: Acorn Publishing, 2003.
6. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Paediatric Dosage Handbook*. 6ª ed. Hudson: Lexi-Comp, 2000.
7. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 1998; 316: 343-5.
8. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.
9. Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *New Eng J Med* 2000; 343: 1125.
10. Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a dutch children's hospital. *Pediatrics* 2001; 108: 1089-93.
11. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi S, Campi R, Bonati M, et al. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* 2002; 91: 339-47.
12. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: 142-5.
13. 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.
14. 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.