

Multimed 2019; 23(4)

Julio-Agosto

Revisión bibliográfica

Medicamentos off-label: de la terminología a la práctica

Off-label medications: from terminology to practice

Medicamentos off-label: da terminologia à prática

Ksenia Caridad Grant Gómez.^{1*}

Yurisnel Ortiz Sánchez.^{II}

Lucy Lilian Saumell del Castillo.^I

^I Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Manzanillo. Granma, Cuba.

^{II} Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Filial de Ciencias Médicas Efraín Benítez Popa. Bayamo. Granma, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Email: kgrant@infomed.sld.cu

RESUMEN

El uso de medicamentos off label, fuera de un ensayo clínico o fuera de las condiciones de autorización, ha beneficiado a pacientes en situaciones excepcionales. A los medicamentos que se utilizan en ese contexto se les agrupa bajo la rúbrica de usos especiales. Se realizó una revisión bibliográfica por un período de seis meses (abril _ octubre 2018) a un total de 25 artículos publicados en las bases de datos Pubmed, Hinari, SciELO y MEDLINE, con el propósito de actualizar sobre terminologías

y algunos conceptos referentes a estos medicamentos. En la investigación se pudo constatar que diversos términos han llevado, en algunos casos, a confusión e incluso a elegir un protocolo de actuación equivocado. Se pudo concluir que aunque lo ideal es basar las decisiones terapéuticas en evidencias científicas, esto no siempre es posible. Los prescriptores tienen la libertad de optar por la opción terapéutica que mejor consideren, independientemente de las condiciones de uso que se proponen en la ficha técnica.

Palabras clave: Medicamentos; Prescripciones de Medicamentos.

ABSTRACT

The use of off-label medications, outside of a clinical trial or outside the conditions of authorization, has benefited patients in exceptional situations. Drugs used in this context are grouped under the rubric of special uses. A bibliographic review was made for a period of six months (April _ October 2018) to a total of 25 articles published in Pubmed, Hinari, SciELO and MEDLINE databases, with the purpose of updating terminologies and some concepts related to these medicines. In the investigation it was possible to verify that diverse terms have led, in some cases, to confusion and even to choose a protocol of wrong action. It was concluded that although the ideal is to base therapeutic decisions on scientific evidence, this is not always possible. The prescribers are free to choose the therapeutic option that they consider best, regardless of the conditions of use proposed in the technical file.

Keywords: Drugs; Drug Prescriptions.

RESUMO

O uso de medicamentos off-label, fora de um ensaio clínico ou fora das condições de autorização, beneficiou os pacientes em situações excepcionais. Drogas usadas neste contexto são agrupadas sob a rubrica de usos especiais. Uma revisão bibliográfica foi realizada por um período de seis meses (abril a outubro de 2018) para um total de 25 artigos publicados nas bases de dados Pubmed, Hinari, SciELO e MEDLINE, com o objetivo de atualizar as terminologias e alguns conceitos relacionados a estes. medicações Na investigação foi possível verificar que diversos termos levaram, em alguns casos, a confusão e até a escolha de um protocolo de ação errada. Concluiu-se que, embora o ideal seja basear as decisões terapêuticas em evidências científicas, isso nem sempre é possível. Os prescritores são livres para escolher a opção terapêutica que considerem melhor, independentemente das condições de uso propostas no arquivo técnico.

Palavras-chave: Medicamentos; Prescrições de Medicamentos.

Recibido: 2/5/2019

Aprobado: 5/6/2019

Introducción

La prescripción de medicamentos que realiza el profesional de la salud es un proceso lógico deductivo, resultado de una serie de consideraciones y decisiones relacionadas con la evolución de una enfermedad y con el papel que los fármacos desempeñan en su tratamiento. En cada prescripción se reflejan: los medicamentos disponibles, la información que ha sido difundida acerca de estos (que ha llegado al médico y lo que él ha interpretado) y las condiciones en que se lleva a cabo la atención médica. ⁽¹⁾

En este proceso la selección correcta del fármaco se debe realizar tomando en cuenta los criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y costo; lo que implica un uso racional es decir: Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad” (OMS, 1985).⁽²⁾

Sin embargo existen circunstancias clínicas en las cuales un paciente puede verse beneficiado de un medicamento en investigación fuera de un ensayo clínico, o del uso de un medicamento fuera de las condiciones de autorización. A los medicamentos que se utilizan en ese contexto se les agrupa bajo la rúbrica de usos especiales de los medicamentos. Dentro de este apartado se encuentran diversos términos que pueden llevar a confusión y conducir a la elección de un protocolo de actuación equivocado.⁽³⁾

Efectivamente, en la literatura científica se evidencia que, con el paso de los años, las modificaciones de las leyes, el avance constante de la medicina y las nuevas terapias, se han ido introduciendo diferentes términos para el uso especial de los medicamentos. De ahí que sea interesante abordar la cuestión de la terminología relacionada con el uso especial de los medicamentos.⁽⁴⁾

En el momento de la prescripción de un medicamento se atiende a la ficha técnica para poder determinar la dosis, la indicación, el tipo de paciente al que va destinado y la vía de administración que más se adecue a las necesidades de este. No obstante, cada vez es más frecuente la utilización de medicamentos de forma diferente a la que aparece en su ficha técnica. Cabría preguntarse si esta elección de un medicamento fuera de las condiciones establecidas en la ficha técnica está siempre justificada, es legal, entre otros aspectos.⁽³⁾

También es conveniente abordar la confusión generada por distintos términos que, representando a diferentes realidades, se confunden y, en algunas ocasiones se desconocen, en la práctica asistencial: medicamentos off-label, medicamentos de uso compasivo, medicamentos on-label, entre otros. En los siguientes párrafos nos vamos a ocupar de la clarificación conceptual y terminológica de esta cuestión. ⁽⁴⁾

Desarrollo

Se realizó una revisión por un período de seis meses (abril _ octubre 2018), se emplearon un total de 25 artículos publicados en las bases de datos Pubmed, Hinari, SciELO y MEDLINE, administradas mediante el gestor de referencias EndNote, con el propósito de actualizar sobre terminologías y algunos conceptos referentes a medicamentos OL.

Medicamentos aprobados, usos no aprobados y contraindicados

Los medicamentos o prescripciones on-label son aquellos medicamentos que son usados tal y como reflejan las características de su ficha técnica en el país del prescriptor. De forma opuesta existen los medicamentos off-label, que son aquellos prescritos en condiciones distintas de las autorizadas, es decir, utilizados para un uso no reflejado en su ficha técnica. Un sinónimo que se puede encontrar con mucha frecuencia es unlabeled. ^(4,5)

En la ficha técnica de cualquier medicamento existe un apartado destinado a las contraindicaciones de uso; o lo que es lo mismo, los usos para los que ese medicamento está desaprobado o disapproved. No se debe confundir contraindicaciones o disapproved, que deben estar reflejadas en la ficha técnica, con los usos "no aprobados", non-approved o una pproved que son sinónimos válidos de off-label, y que no aparecen en la ficha técnica. La confusión de estos dos conceptos

(desaprobados y no-aprobados) es frecuente y es conveniente, principalmente para la vertiente asistencial, saber diferenciarlos. La ficha técnica incluye aquellas características para las que el laboratorio fabricante desarrolló el fármaco; el resto de los usos, a no ser que aparezcan en el apartado de contraindicaciones, debemos valorarlos como usos no revisados. ⁽³⁾

Éste último término, también puede generar confusión con no revisado o no valorado, que hace referencia a aquellos usos que nunca antes han sido pensados o no han sido estudiados por el fabricante, y por esa razón, no aparecen en la ficha técnica. De cualquier modo, son usos no-aprobados, pero que, en su día, siguiendo los protocolos pueden llegar a ser tratamientos farmacológicos apropiados. ⁽⁶⁾

El porcentaje de prescripciones de este tipo varía en los distintos estudios en función del grupo de medicamentos analizados, del lugar en que se realiza la prescripción Atención Especializada o Primaria, y de otros factores. Es más frecuente en salas hospitalarias, especialmente neonatales, de cuidados intensivos y quirúrgicos (11-80% de prescripciones). Para enfermedades alérgicas y/o respiratorias se sitúa entre el 3 y el 56% de las prescripciones y alcanza hasta el 78% de pacientes. ^(7,8)

En Atención Primaria las cifras globales de prescripción off-label notificadas oscilan entre el 3 y el 67% en diferentes países. En España no existen muchos estudios al respecto, aunque en Atención Primaria (AP), que es donde se realizan la mayor parte de las recetas, el 27-50% de las prescripciones y entre el 34-68% de niños reciben medicamentos off-label. Además, hasta un 51% de pediatras reconocen haber prescrito alguna vez una medicación en estas condiciones. A nivel mundial, los niños más pequeños son los que las reciben más frecuentemente y los antiasmáticos son uno de los grupos de medicamentos más habitualmente utilizados al margen de la ficha técnica. ^(9,10)

El uso "off label" de medicamentos puede darse para cualquiera de las condiciones de aprobación: indicación, pauta posológica o población: ^(3, 4,9)

1. Uso por fuera de las indicaciones aprobadas:

- ✓ Uso de quetiapina para el tratamiento del insomnio, la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC);
- ✓ El ácido valproico como estabilizante del humor;
- ✓ El uso de amitriptilina en el síndrome de intestino irritable;
- ✓ Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina en el síndrome premenstrual;
- ✓ Metformina en la enfermedad por ovario poliquístico o la obesidad;
- ✓ El uso de rituximab en el lupus eritematoso sistémico o el púrpura trombocitopénico autoinmune refractario;
- ✓ El uso de salbutamol en el tratamiento de la hiperpotasemia.

2. Usos por pautas posológicas no aprobadas:

- ✓ El uso de captopril sublingual en el tratamiento de la hipertensión;
- ✓ El uso de bevacizumab intravítreo en el tratamiento de la degeneración macular vinculada a la edad, el uso de benzodiazepinas por más de 4 meses;
- ✓ El uso de salbutamol inhalatorio a dosis mayores de 1200 µg/día. ⁽¹¹⁾

3.-Usos no aprobados por edad:

- ✓ Risperidona en menores de 5 años (indicado en el tratamiento de la irritabilidad en pacientes con autismo), o en menores de 10 años portadores de trastorno bipolar;
- ✓ El uso de fluvoxamina en menores de 18 años para el tratamiento de la depresión mayor o en menores de 8 años en el tratamiento del TOC;
- ✓ El uso de quetiapina en menores de 10 años en el tratamiento del trastorno bipolar;

- ✓ El uso de levomepromazina en menores de 3 años;
- ✓ El uso de omeprazol en menores de 1 año. ⁽¹¹⁾

En el caso de pediatría, algunos autores utilizan unlicensed para la dosificación pediátrica en fármacos comercializados exclusivamente en dosis para adultos, son ejemplos como este los que se asemejarían al término off-label en lo referente a la dosis. ^(5, 12,13)

Estudios descriptivos han mostrado que el uso off-label de medicamentos alcanza un 11% de la totalidad de la prescripción en Estados Unidos, un 21% en Canadá y hasta un 40% en Australia. Médicos recurren al uso off-label en aquellas afecciones que por ser de características inciertas (origen y a sus mecanismos), suelen tener precarios resultados con los tratamientos convencionales. Por ejemplo, las que afectan al SNC, oncología y dolor crónico. Por otro lado, los medicamentos que han sido aprobados para pocas indicaciones, son más susceptibles de utilizarse bajo condiciones off-label, principalmente en aquellas indicaciones de naturaleza o comportamiento similar a las aprobadas.

Ahora bien, a la hora de evaluar la inclusión de un fármaco off-label en los protocolos terapéuticos asistenciales, es necesario tomar en consideración algunos aspectos importantes:

Si se trata de un fármaco nuevo, la evidencia científica que avale su uso off-label puede no estar basada en estudios de calidad y, además, es posible que únicamente se disponga de información limitada acerca de la seguridad de este fármaco.

Si se trata de un fármaco ya comercializado desde hace tiempo, su uso off-label puede plantear situaciones muy diferentes, que abarcan desde casos en los que, por el reducido precio del fármaco, los costos clínicos para obtener una nueva indicación no se compensen con los beneficios de una hipotética autorización de la misma, hasta

aquellos de una «presunta falta de interés» para obtener autorización de una nueva indicación, como sucede con el uso de bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad.

El uso off-label de fármacos con reacciones adversas graves y conocidas, requiere una especial atención en todos los aspectos relativos a la seguridad del paciente.

El uso off-label de medicamentos de alto costo, requiere que se exijan unas expectativas razonables en cuanto a la obtención de resultados clínicos.

En todo caso, el uso off-label de medicamentos exige disponer de una mínima evidencia científica que avale su uso. ⁽¹⁴⁾

Por otro lado, el uso de medicamentos off label tiene claras perspectivas: la del médico, la del paciente, la de la industria farmacéutica y la de los entes reguladores. Para el paciente el uso off label puede ser útil en caso de enfermedades huérfanas en las que pudiera ser el único tratamiento. Medicamentos contra el cáncer que fueron aprobados para afecciones iniciales, a lo largo del tiempo se han utilizado para otros tipos de cánceres no aprobados inicialmente. ⁽¹⁴⁾ Caso similar en pediatría, en donde muchas veces no se tienen estudios en esta población y se hace necesario usar medicamentos que son para adultos y terminan siendo utilizados en niños. ^(5, 7, 8)

Psiquiatría es otra especialidad que regularmente usa medicamentos por fuera de indicación. ^(15, 16)

En el caso del médico, su autonomía debe ser siempre respetada y más cuando el tratamiento estándar no ha surtido los efectos deseados en el paciente o simplemente se enfrenta a una enfermedad huérfana, donde no tiene herramientas terapéuticas para tratarla. Sin embargo, es necesario tener clara la evidencia clínica que soporta el uso off label basado en criterios de efectividad y seguridad. En muchas oportunidades hay una demora entre la aprobación por parte del Ente regulador de

una nueva indicación y la publicación del estudio clínico que muestra que el medicamento es efectivo y seguro. ⁽¹⁴⁾

Al respecto, según Fletscher Covalada, ⁽¹⁷⁾ se debe aclarar que la prescripción de un medicamento off label es perfectamente legal, basado en el principio de libertad terapéutica, sin embargo, para cumplir con los estándares de buenas prácticas clínicas es necesario que la prescripción cuente con las siguientes características:

La prescripción off label debe ayudar para la mejoría del paciente, más que la prescripción "off label" de un medicamento alternativo.

La prescripción off label debe tener una sólida base científica en cuanto a eficacia y seguridad

Para su prescripción se debe obtener el consentimiento informado explícito del paciente, lo que implica que el médico deberá informar al paciente sobre el balance riesgo-beneficio del uso del medicamento.

El médico que prescribe debe mantener claros, legibles y completos registros de los medicamentos off label prescritos, las razones de su prescripción y los posibles efectos secundarios. ⁽¹⁷⁾

Medicamentos de uso compasivos y extranjeros

Asimismo, existe un término general que engloba situaciones especiales de uso pero que siempre tiene relación con la licencia de comercialización de un medicamento determinado: unlicensed, concepto que, por otra parte, no asume aquellas prescripciones de tipo off-label o no aprobadas. "Sin licencia" o unlicensed es un término complejo para la literatura científica porque hace referencia a muchos aspectos de la ficha técnica. ⁽⁴⁾ Existen principalmente cinco características que se definen bajo esta expresión:

1. Modificación de la forma farmacéutica de un fármaco aprobado, como puede ser triturar un comprimido de vía oral, para hacer una pequeña suspensión o solución para los pacientes que disponen de una gastrostomía.
2. Licencia especial para la fabricación de una forma farmacéutica distinta a la aprobada, incluyendo las fórmulas magistrales.
3. Nuevos fármacos, con licencia especial de fabricación antes de su autorización para comercialización (medicamentos de uso compasivo).
4. Medicamentos no autorizados en el país prescriptor pero sí en otros (medicamentos extranjeros).
5. Uso de productos químicos en ausencia de principio activo formulado. ⁽³⁾

La utilización de los términos que se han indicado en el párrafo anterior, con sus sinónimos y anglicismos, suele generar una confusión conceptual y por tanto, una mala categorización de la situación especial de uso de un medicamento. Un error en el léxico, puede no parecer a priori demasiado importante pero puede conllevar una mala elección del protocolo asistencial definido por el centro sanitario, o puede generar unas consecuencias legales desagradables para el prescriptor o dispensador. ⁽³⁾

Los "medicamentos de uso compasivo" (englobados en el grupo de los unlicensed) son aquellos fármacos o principios activos que se encuentran, por primera vez, en fase de investigación o en trámites para la autorización de comercialización. Se hará referencia a medicamentos de uso compasivo siempre y cuando la autorización de comercialización no se haya obtenido en ninguna de las jurisprudencias internacionales. ⁽¹⁸⁾

No suponen una opción terapéutica de primera línea, más bien, se reserva su uso para aquellos pacientes que se encuentran en un estado avanzado de su enfermedad

crónica, o ante una afección que sea altamente debilitadora. No se debe pensar que, en todos los casos, el paciente destinatario de este tipo de terapia es siempre un enfermo para el que se considera que no existe ninguna alternativa terapéutica aprobada, y que por eso administramos con compasión un fármaco no comercializado. Efectivamente, el término "compasivo", aunque en algunos casos puede ser así, no hace alusión a sentimientos de misericordia o humanitarios. ⁽¹⁸⁾

La palabra "compasivo" puede generar la falsa idea de que su objetivo es el de aliviar el sufrimiento de un paciente, como si fuese una opción terapéutica en una unidad del dolor o cuidados paliativos exclusivamente. Sin embargo, esto no es así, la idea de utilizar o dar acceso a un medicamento con poco conocimiento de su beneficio o daño, no debe ser etiquetado como una estrategia sentimental. ^(3, 4, 19,20)

Monedero, ⁽²¹⁾ afirma con claridad que "el uso compasivo de un medicamento debe fundamentarse en postulados éticos e indicios de efectividad tan sólidos como los que se requieren para la autorización de un ensayo clínico; la ausencia de otra cosa mejor' no justifica la utilización en la práctica clínica de tecnologías incipientes y no contrastadas".

Dado que la prescripción off-label es muy frecuente y hay múltiples circunstancias en las que no existirán evidencias científicas, es necesario marcar unas pautas para el manejo de estas situaciones. Por tal motivo la bibliografía describe una serie de recomendaciones para los clínicos así como estrategias para minimizar el riesgo de presentar resultados adversos y manejar las responsabilidades legales que ello conlleva y mejorar no sólo la prescripción sino también la calidad de asistencia clínica, entre ellas:

1. Es importante poder documentar las indicaciones aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de un medicamento, su seguridad y eficacia, así como asegurarse de las

alternativas terapéuticas para dicha indicación y la justificación para usar una prescripción fuera de ficha técnica. ⁽²¹⁾

2. Se debe disponer de una evidencia científica actualizada que avale dicha prescripción y que asegure los estándares de prescripción razonable, basada en literatura científica, formación clínica, guías clínicas de prescripción y comité de expertos
3. Es necesaria una monitorización de los posibles efectos secundarios. El uso de prescripción fuera de ficha obliga para con la responsabilidad del riesgo de interacciones farmacológicas no conocidas que son importantes informar. Hay que explorar sobre otras posibles prescripciones off-label que pudiera tener el paciente y su historial de tratamientos. Estar pendientes para reconocer signos o síntomas y qué hacer si aparecen así, como instrucciones y el protocolo a seguir para informar y contactar con los pacientes.
4. Es recomendable consultar con otros expertos acerca de un uso “off-label” y complementar junto al consentimiento informado toda la información aportada al paciente acerca de la nueva prescripción con su soporte de material científico correspondiente. ^(16,22)

Estas consideraciones son muy importantes porque independientemente del profesional en su situación individual, existen otros niveles de prescripción en los que sí es imprescindible controlar el uso y darle un marco de referencia que garantice el uso en las mejores condiciones posibles, por ejemplo a la hora de elaborar listados de medicamentos institucionales o nacionales, de guías de práctica clínica u otro tipo de recomendaciones. ^(1,2)

Sería importante poder caracterizar el problema en Cuba, establecer opciones de uso “racional” de medicamentos fuera de prospecto para situaciones en las que la evidencia (de mayor calidad metodológica) no podrá apoyar las decisiones clínicas y

en aquellos casos en los que el beneficio esperado supere los riesgos más importantes y no existan alternativas terapéuticas adecuadas.

Existen varias perspectivas de análisis de este problema más allá de la farmacoterapéutica, por ejemplo desde el punto de vista regulatorio, de la investigación, ético, económico, entre otros, que deben ser consideradas para asegurar un uso más seguro y racional de estos medicamentos. ⁽¹¹⁾

Seis podrían ser las acciones a considerar desde cada una de estas perspectivas:

- ✓ Minimizar el riesgo. Es decir utilizar medicamentos en estas situaciones sólo si está debidamente justificado: eficacia o efectividad evidenciada, adecuada relación beneficio/riesgo, valoración del paciente, uso excepcional o para investigación.
- ✓ Caracterizar el problema. Contar con datos que orienten sobre la magnitud del problema a nivel nacional o institucional.
- ✓ Normatizar el uso. Discutir el rol que podrían tener los comités de terapéutica, los centros de información de medicamentos y la elaboración de guías o resúmenes de evidencia, para colaborar en la prescripción individual o en las recomendaciones a nivel institucional o nacional. Regular la promoción de la industria farmacéutica sobre indicaciones fuera de prospecto.
- ✓ Monitorizar el uso. Definir en qué situaciones es más importante conocer los resultados clínicos y la evolución de los pacientes, es decir realizar farmacovigilancia.
- ✓ Comunicar al paciente. Es fundamental poder explicar al paciente, como parte del acto de prescripción, las condiciones de uso y los beneficios esperados y riesgos asumidos con el uso de medicamentos fuera de prospecto. Discutir en qué situaciones podría ser necesario contar con el consentimiento informado.

- ✓ Favorecer la investigación. Tanto precomercialización en las poblaciones huérfanas como poscomercialización, para acumular experiencia de uso y generar hipótesis de estudio que permitan generar nueva evidencia.

Conclusiones

El uso de medicamentos fuera de prospecto es un hecho frecuente, que forma parte de los hábitos de prescripción de muchos profesionales, y a veces puede estar justificado. Debe tomarse en cuenta al prescribir bajo estas condiciones que existe un menor respaldo científico, por lo que sus condiciones de uso son más limitadas y así debieran entenderse y comunicarse a los pacientes. Poder identificar claramente estas situaciones y garantizar un uso adecuado y seguro para los pacientes, es una responsabilidad necesaria de todos los actores de la llamada “cadena del medicamento”. Sin dudas lo “ideal” es basar las decisiones terapéuticas en la mejor evidencia disponible, pero es “real” que esto no siempre es posible. Los prescriptores tienen la libertad de, según su criterio profesional, optar por la opción terapéutica que mejor consideren, independientemente de las condiciones de uso que se propone en la ficha técnica.

Referencias bibliográficas

1. Alfonso Orta I, Alonso Carbonell L, Calvo Barbado DM, Cires Pujol M, Cruz Barrios MA, Delgado Martínez I, et al. Manual de buenas prácticas de prescripción. [Internet]. La Habana: Editorial Academia; 2010 [citado 26 Nov 2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/09/manual-de-buenas-practicas->

[prescripcion.pdf](#)

2. Ramírez Fernández NN. Intervención Educativa Sobre El Uso Racional De Medicamentos a Madres De Familia Del Programa Nacional Cuna Más - Jaén. Enero - Abril 2018. [Internet]. Perú: Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote; 2018. [citado 06 Nov 2018]. Disponible en:
https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/ULAD_ed44af4eea37123f26974aa6dd6f0a9d
3. González Vázquez C, López Guzmán J. Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales. *Index Enferm* 2017; 26(4): 292-94.
4. Maschke K. Off-label Use of Medications. *JAMA* 2018; 320(3): 306-7.
5. Casares Alonso I, Cano Garcinuño A, Blanco Quirós A, Pérez García I. Prescripción off-label de antiasmáticos en Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2015; 17(67): 237-46.
6. GoločorbinKon S, Ilikovic I, Mikov M. Reasons for and frequency of off-label drug use. *Med Pregl* 2015; 68(1-2): 35-40.
7. Silva D, Ansotegui I, Morais Almeida M. Off-label prescribing for allergic diseases in children. *World Allergy Organ J* 2014; 7(1): 4.
8. Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-RiolaR, Márquez Romero EI, Bellido-Estévez I. Estudio de las prescripciones farmacológicas en niños a nivel de atención primaria: evaluación de los usos off-label fuera de ficha técnica. *Aten Primaria* 2015; 47(6): 325-392.
9. García Blanes CP, Rodríguez-Cantón Pascual P, Morales-Carpi C, Morales-Olivas FJ. ¿Se ha modificado el uso de antitérmicos tras la introducción de ibuprofeno a diferentes concentraciones? *An Pediatr (Barc)* 2014; 81(6): 383-8.
10. Vijay A, Becker JE, Ross JS. Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. *PLoSOne* 2018; 13(7): e0198363.

-
11. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy PA, Favre J, Simon N, et al. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Curr Pharm Des* 2015; 21(23): 3280-97.
 12. Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, García-Betancur S, Aguirre-Novoa A, Bañol-Giraldo AM. Drug utilisation study in patients receiving antiepileptic drugs in Colombia. *Neurología* 2016; 31(2): 89-96.
 13. Speranza N, Tamosiunas G. Uso de medicamentos fuera de prospecto. Uso off label de medicamentos: ¿un mal necesario? *Boletín Departamento de Farmacología y Terapéutica HOSPITAL DE CLÍNICAS “Dr. Manuel Quintela”*. [Internet]. 2016 [citado 06 Nov 2018]; 7(2). Disponible en:
http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/boletin/uso_de_medicamentos_fuera_de_prospecto.pdf
 14. García López I, Fuentes Ríos JE, Manrique Rodríguez S, Fernández Llamazares CM. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)* 2017; 86(1): 28-36.
 15. Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in Psychiatry Outpatient Department: A prospective study at a Tertiary Care Teaching Hospital. *J Basic Clin Pharm* 2015; 6(2): 45-9.
 16. Cordoba Matta O. Determinación de la prescripción y uso de medicamentos no pos, con indicación no aprobada, en los servicios pediátricos dentro de una IPS de cuarto nivel de complejidad, Bogotá D.C. 2015 [Internet]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana Colombia; 2017. [citado 06 Nov 2018]. Disponible en:
<https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/21035/CordobaMattaOscarArmando2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

17. Fletscher Covalada PM, López-Gutiérrez JJ, Machado-Duque M, Machado-Alba J.

Uso de psicofármacos en indicaciones no aprobadas por la agencia regulatoria nacional de Colombia. Rev Fac Med [Internet]. 2017 [citado 06 Nov 2018]; 65(3): [aprox. 4p.]. Disponible en:

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/57439/63331>

18. Barral C, Ros Cucurull E, Roncero C. Prescripción “off-label” en patología dual. Revista de Patología Dual [Internet]. 2014 [citado 06 Nov 2018]; 1(3): [aprox. 7p.]. Disponible en:

https://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewiutGQsInfAhUxo1kKHYBBA1sQFjAAegQIABAC&url=http%3A%2F%2Fwww.patologiadual.es%2Fpublishingimages%2Frevista%2Fpdfs%2F2014_10.pdf&usg=AOvVaw1SaR3s7akn6afWerb4PUp-

19. L'Ecluse P, Longeval C, T'Syen K, Van Bael B. Off-label use of medicinal products and product liability. Multi-Jurisdictional guide. [Internet]. Manhattan, Nueva York: Thomson Reuters Practical Law; 2013 [citado 06 Nov 2018]. Disponible en:

[https://content.next.westlaw.com/Document/I8417d8871cb111e38578f7ccc38dcbee/View/FullText.html?contextData=\(sc.Default\)&transitionType=Default&firstPage=true&bhcp=1](https://content.next.westlaw.com/Document/I8417d8871cb111e38578f7ccc38dcbee/View/FullText.html?contextData=(sc.Default)&transitionType=Default&firstPage=true&bhcp=1)

20. Vanegas EP, Acosta AP, Vaca González CP, López Gutiérrez JJ, Pineda LA, Guzmán HJ, et al. Propuesta de un modelo de gestión de medicamentos en indicaciones no registradas en Colombia. Rev Panam Salud Pública 2016; 39(5): 274-80.

21. Monedero Mateo MA. Uso compasivo. Formación continuada para farmacéuticos de hospital [Internet]. Barcelona: Gráficas Jurado; 1997 [citado 06 Nov 2018].

Disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/monedero.pdf>

22. Wharton GT, Murphy MD, Avant D, Goldsmith JV, Chai G, Rodríguez VJ, et al. Impact of Pediatric Exclusivity on Drug Labeling and Demonstrations of Efficacy. *Pediatrics* 2014; 134(2): 512-518.

Conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.