

Seguridad en el uso de medicamentos en pediatría *Drug use safety in paediatrics*

Dra. Cecilia M. Fernández-Llamazares^a, Lic. Silvia Manrique-Rodríguez^a y Lic. María Sanjurjo-Sáez^b

RESUMEN

Muchos estudios han descrito la mayor susceptibilidad pediátrica a la aparición de errores; los niños son especialmente vulnerables, por lo que corresponde extremar la vigilancia para conseguir los mejores resultados terapéuticos al menor riesgo. Muchos son los trabajos relativos a la prescripción de fármacos en pediatría en condiciones distintas a las autorizadas. Los estudios señalan que aproximadamente el 50% de los fármacos empleados en niños se utilizan en condiciones diferentes a las autorizadas (*off label* o *unlicensed*), y que en aproximadamente un 70% de los pacientes pediátricos al menos se prescribe un fármaco bajo esas condiciones. **Palabras clave:** errores de medicación, uso compasivo, fármacos en investigación, pediatría, legislación.

SUMMARY

Many studies have reported increased pediatric susceptibility to the development of errors; children are more vulnerable, so it is very important to guarantee the best therapeutic results at the lowest risk. There are many studies related to prescription of drugs in pediatrics under conditions other than those authorized. Studies show that approximately 50% of the drugs used in children are off label or unlicensed, and in about 70% of pediatric patients at least one drug is prescribed under those conditions.

Key words: medication errors, off-label use, drugs, investigational, paediatrics, legislation, pharmacy.

doi:10.5546/aap.2011.510

Seguridad asociada al uso de fármacos en pediatría

El crecimiento y desarrollo constantes en la edad pediátrica marcan las especiales características que tiene el uso de fármacos en los niños:¹

- Los medicamentos pueden alterar, detener o retrasar el crecimiento en la infancia.
- Los rápidos cambios de masa, forma y composición corporales son un desafío para conseguir la dosificación adecuada.
- Existen pocos o muy limitados datos sobre reacciones adversas a medicamentos extraídos de estudios clínicos bien diseñados realizados en niños. Además, es muy

frecuente que los datos de seguridad se extraigan de estudios cuyo objetivo primario haya sido obtener datos sobre la eficacia, por lo que sus tamaños muestrales no son suficientes para la detección de efectos adversos con bajas incidencias, por debajo de 1/10 000.² En muchas ocasiones estas reacciones adversas se consideran infra-cuantificadas, por su difícil captura debido a que en las edades más tempranas su aparición se debe interpretar exclusivamente por el lenguaje gestual.

- Ciertas reacciones adversas solo se observan en la infancia por la maduración, crecimiento y desarrollo de los niños. Así, las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas marcan que los trastornos sean cualitativamente y cuantitativamente diferentes de los equivalentes en adultos. Por ende, esto puede afectar tanto al beneficio como al riesgo del uso de los fármacos, o a ambos, con una repercusión final en el balance beneficio/riesgo, que en muchos casos puede inclinarse hacia la no utilización de un medicamento en este grupo poblacional. Incluso cabe considerar la especial sensibilidad que presentan los niños por el uso de determinados excipientes.
- Existen reacciones adversas con largos períodos de latencia y que para su detección precisarían períodos de seguimiento muy prolongados (aquellas relacionadas con problemas musculoesqueléticos, del comportamiento, del aparato reproductor, del sistema inmunitario o aquellas relacionadas con la madurez intelectual).³ Por otro lado, es preciso conocer que muchos fármacos pueden

a. Servicio de Farmacia, Área Materno-Infantil.

b. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

Correspondencia:
Dra. Cecilia M. Fernández-Llamazares:
cmartinezf.hgugm@salud.madrid.org

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-9-2011
Aceptado: 19-10-2011

provocar la aparición de efectos permanentes, cuando se emplean durante la denominada "ventana crítica", en el período gestacional. Y por último, corresponde considerar que los pacientes crónicos tienen mayor probabilidad de sufrir efectos permanentes por los tratamientos de larga duración.

Los estudios publicados sobre la prevalencia de acontecimientos adversos relacionados con medicamentos (AAM) en la población pediátrica son escasos y con una metodología para su detección y definición muy diversa, por lo que los resultados son muy dispares y, en muchas ocasiones, están infravalorados. Un estudio diseñado para el desarrollo de una herramienta eficaz para la detección de AAM en hospitales pediátricos concluye que se pueden llegar a producir hasta un 9,5-11% en los pacientes ingresados, siendo un 22% de ellos, prevenibles⁴ y un 12% potencialmente letales.⁵

Todo lo expuesto marca que sean varias las complicaciones que la utilización de fármacos en la edad pediátrica y neonatal puede presentar, y que no se deben obviar:

- Los medicamentos se utilizan en condiciones distintas a las cuales fueron inicialmente autorizadas en porcentajes que rondan el 50% en la pediatría general, pudiendo alcanzar porcentajes de hasta el 90% en el área neonatal, como veremos más adelante. Este uso no autorizado se ha visto que está asociado a la aparición de una mayor tasa de errores en su utilización.⁶
- No existe información adecuada respecto de su uso en pediatría ni en las fichas técnicas ni en los prospectos.
- No existen formulaciones galénicas apropiadas para la población pediátrica.
- Ausencia de datos pediátricos respecto de la farmacocinética, la eficacia y, sobre todo, seguridad, fundamental en neonatos y niños, pues la población pediátrica es especialmente sensible.

Las barreras que han impedido que hasta la fecha se haya llevado a cabo una apropiada labor de investigación sobre el desarrollo de fármacos para pediatría son bien conocidas; entre ellas, se encuentran: el costo de realización de los estudios correspondientes, muy elevado teniendo en cuenta el tamaño limitado del mercado al cual irán dirigidos esos fármacos, lo cual implica que las compañías farmacéuticas nunca tengan un retorno de lo invertido; en segundo lugar, las dificultades para el diseño de los estudios, como por

ejemplo, el reducido número de pacientes pediátricos que cumplan los criterios de inclusión y la ausencia de controles adecuados para cada grupo de edad; por otra parte, el tiempo necesario para completar los períodos de estudio contemplados en los protocolos para niños, muy superiores a los de los adultos; los largos procesos de aprobación; los complejos y específicos aspectos éticos que rodean toda investigación en niños; el lograr la obtención de un consentimiento que contemple el balance beneficio/riesgo en pacientes que no pueden darlo por sí mismos.

De esta manera, los estudios clínicos en pediatría en muchos casos comienzan varios años después de que los fármacos hayan sido probados en adultos.⁷ Además, para estos estudios, en la mayor parte de los fármacos a emplear en la edad pediátrica no se han llevado a cabo estudios para la optimización de la dosis a emplear en los intervalos etarios incluidos en esta población. Como consecuencia, las dosis inicialmente empleadas a menudo derivan de la escalada de dosis en adultos, y su adaptación según la respuesta clínica.^{8,9}

En nuestro medio, muchos estudios han descrito la mayor susceptibilidad pediátrica a la aparición de errores;^{10,13} y dentro de la pediatría, los neonatos y niños, sobre todo menores de 4-5 años, acumulan un mayor número de errores de medicación respecto del valor esperado de acuerdo al volumen de utilización de medicamentos.^{14,15}

Evolución legislativa en torno al uso de fármacos en pediatría

La legislación en materia de investigación y autorización de medicamentos fue introducida para mejorar la seguridad de los seres humanos que recibían medicinas. Su objetivo, así como el de cualquier proceso de autorización, es garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los fármacos previo a su comercialización por la industria farmacéutica.¹⁶

Los cambios legislativos, tanto en Europa, como en los EE.UU., se han producido en respuesta a casos graves de toxicidad por fármacos. Dos de esos casos de toxicidad afectaron a recién nacidos —el uso de cloranfenicol y el desarrollo del síndrome del bebé gris—¹⁷ y a fetos en proceso de desarrollo —el empleo de talidomida y la subsiguiente focomelia—¹⁸ lo cual provocó una sensibilización poblacional global sobre el problema de la ausencia de fármacos adecuadamente autorizados para su uso en niños.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la Asamblea Mundial de la Salud, re-

conoció los riesgos significativos que suponía para la población pediátrica el uso de fármacos no indicados para ellos y emitió la resolución WHA60.20,¹⁹ que urgía a sus 163 miembros al desarrollo de medidas para mejorar la disponibilidad y el acceso de fármacos para niños. En España comenzó a regularse hacia 1997 con la formación de un Comité Europeo para el Registro de Productos Medicinales (CPMP), destinado a la evaluación de fármacos para uso pediátrico y al desarrollo de la norma que definió inicialmente las condiciones para la realización de estudios clínicos en niños, así como las necesidades de formulaciones específicas para ellos.²⁰ Más adelante, en el año 2004, se publicó un Reglamento por el cual se establecían los incentivos y normas para la investigación de productos medicinales en pediatría.²¹

La adopción de la nueva regulación pediátrica implicó varios años de preparación. La discusión sobre los aspectos que debía recoger se basó en la experiencia vivida en los EE.UU. tras la implantación de medidas similares en el año 1997, que proveían incentivos por el desarrollo de fármacos para uso pediátrico.²²

La publicación del "Reglamento Pediátrico" en el año 2006 se asoció con los mayores avances logrados en la promoción de la investigación en pediatría.

El objetivo del Reglamento es facilitar el desarrollo y el acceso a los medicamentos de uso en la población pediátrica, asegurar que esos medicamentos están sujetos a una investigación ética y de alta calidad y apropiadamente autorizados para su uso en la población pediátrica. Dichos objetivos deben alcanzarse sin someter a la población pediátrica a estudios clínicos innecesarios y sin retrasar la autorización del medicamento para otros grupos de edad de la población.²³ Este Reglamento Pediátrico, que entró en vigor el 26 de enero de 2007 constituye el marco jurídico que debe permitir aumentar la disponibilidad de medicamentos específicamente diseñados y autorizados para los niños.

Junto con la entrada en vigor del citado reglamento surgen en estos últimos años otras normas importantes, como la Directriz del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA sobre el establecimiento de planes de Farmacovigilancia para medicamentos empleados en población pediátrica previo a su autorización,²⁴ así como unas guías publicadas en el año 2008 sobre el formato y contenido de los Planes de Investigación Pediátrica.²⁵

En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado unas guías con instrucciones detalladas para la industria farmacéutica sobre la presentación a la Agencia de información y estudios acerca del uso pediátrico de medicamentos autorizados por procedimientos distintos al centralizado, esto es, procedimiento nacional, reconocimiento mutuo o descentralizado, en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 46 del Reglamento Pediátrico.²⁶

Los efectos de la aparición de esta nueva regulación en cuanto a una mayor disponibilidad de fármacos para la edad pediátrica en Europa son muy deseados.²⁷ Tanto las regulaciones del organismo de contralor de los EE.UU. (*Food and Drug Administration*, FDA) como de la Unión Europea requieren que la industria farmacéutica desarrolle y pruebe formulaciones para su uso en niños y adolescentes. Para promover este desarrollo, la EMA emitió un "documento de reflexión",²⁸ titulado "Formulaciones de elección para la población pediátrica", para que sirviera de fuente de información mientras se elaboraba una guía directiva con ese mismo fin. Ese documento indica que la disponibilidad de información publicada al respecto es limitada y sugiere que no se conoce en qué medida estos programas de desarrollo farmacéutico se pueden basar en evidencia clínica derivada de la bibliografía disponible.²⁹

Evolución conceptual: del "uso compasivo" al "uso en condiciones diferentes a las autorizadas"

Los fármacos empleados siguiendo las especificaciones marcadas por su ficha técnica, y establecidas en el momento de su autorización inicial de comercialización, tienen menos tendencia a producir efectos adversos que aquellos fármacos cuyo uso en niños no está autorizado, o bien está prescrito en condiciones diferentes a las marcadas por su ficha técnica.⁹ La propia EMA lo revisó, concluyendo que el uso de fármacos no aprobados incrementa la incidencia y gravedad de las reacciones adversas a medicamentos.³⁰

Sin embargo, como el porcentaje de fármacos sin indicación pediátrica es tan amplio (50-90%), y que ello afecta a un 20% de la población de la Unión Europea (unos 150 millones de personas menores de 18 años), el uso de fármacos bajo estas circunstancias es casi obligado. Es importante que a los niños no se les niegue el acceso al uso de fármacos claramente beneficiosos. No es ni práctico ni apropiado restringir el uso únicamente a fármacos autorizados para este grupo de edad.

Los profesionales sanitarios están obligados a tratar a los niños de la mejor manera posible, lo cual invariablemente implica el uso no autorizado de fármacos, o el uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas.⁹

Hasta ahora, se definía el uso compasivo como la utilización de medicamentos en indicaciones o condiciones de uso no autorizadas en pediatría. En el ámbito pediátrico, este uso era muy amplio, y el uso compasivo era la única “vía legal” para emplear ciertos fármacos, incluyéndose tres aspectos diferentes: el uso de fármacos en indicaciones no autorizadas, es decir, el empleo de ciertos fármacos cuya indicación no estaba autorizada, ni siquiera para la población adulta (uso compasivo por indicación); el uso de ciertos fármacos en condiciones diferentes a las indicadas en su ficha técnica, es decir, el uso en niños de un fármaco para una indicación sí autorizada para población adulta (uso compasivo por grupo de edad). Y por último, aunque minoritario, de fármacos en fase de investigación clínica (“*compassionate use*”). La gestión de un fármaco empleado como uso compasivo de medicamento en investigación indica el procedimiento a seguir, de acuerdo también a las directrices de la EMA para la utilización de una alternativa terapéutica para pacientes de la Unión Europea con una patología para la que no existe un tratamiento satisfactorio comercializado y no pueden entrar a formar parte de un estudio clínico.^{31,32}

Bajo el epígrafe de *medicamentos empleados en condiciones diferentes a las autorizadas* se incluyen ciertos términos anglosajones ampliamente empleados, y cuyo contenido fue anteriormente consensuado por un enorme panel de expertos en el año 2008, los términos *unlicensed* y *off-label*.³³

- *Unlicensed use* fue definido por dicho consenso, y avalado por el grupo pediátrico de trabajo dependiente de la EMA, como el empleo de un fármaco que no ha recibido nunca una autorización europea de comercialización como producto medicinal para su uso en seres humanos, ya sea en adultos o en niños.
- *Off-label use* fue definido por el consenso como cualquier uso de un fármaco comercializado y no detallado en ficha técnica, incluidos indicación, grupo de edad sobre el que se va a emplear, dosis, forma farmacéutica o vía de administración.

El ámbito pediátrico queda mayoritariamente bajo el uso de fármacos en condiciones diferentes a las autorizadas, incluyéndose todos los motivos reflejados en la *Tabla 1*.

Repaso de la bibliografía: los “usos compasivos” en números

Muchos son los trabajos relativos a la prescripción de fármacos en pediatría en condiciones distintas a las autorizadas que se han publicado tanto en Europa, como en EE.UU. y Australia, y tanto

Tabla 1. Motivos por los que un fármaco se emplea en condiciones diferentes de las autorizadas (reproducida con autorización, de Martínez Fernández-Llamazares)³⁴

Motivo de la consideración de uso en condiciones distintas de las autorizadas	Ejemplo: fármaco	Uso no autorizado
Indicación	Propranolol Sildenafil	Hemangioma Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía
Dosis	Voriconazol Adrenalina	Dosis por encima de 8 mg/kg/día Dosis superiores a ficha técnica para laringitis
Edad	Linezolid Levetiracetam	SARM grave en niños Convulsiones neonatales
Vía de administración	Adrenalina Cloruro potásico	Vía inhalatoria para el estridor Vía oral para suplementar potasio
Contraindicaciones	Ciprofloxacina Tetraciclina	Infecciones graves Infecciones graves
Modificación de las condiciones de uso de un producto autorizado	Hidroxiurea Flecainida	Cápsulas para preparar suspensión oral en tratamiento de drepanocitosis Comprimidos para elaborar suspensión oral
Productos químicos empleados como medicamentos	Benzoato sódico	Solución para perfusión en tratamiento de hiperamonemias

SARM: *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina.

TABLA 2. Estudios publicados sobre uso de fármacos en pediatría en condiciones distintas de las autorizadas

Autor	País y año	Período de estudio	Tipo de pacientes	Nº pacientes	Edad	Nº prescripciones	% uso en condiciones distintas de las autorizadas	% pacientes con fármacos prescritos en condiciones distintas de las autorizadas
McKinzie et al ³⁵	EE.UU. 1997	1 mes	Urgencias	359	<18 años	-	-	43,0%
Turner et al ³⁶	Gran Bretaña 1998	13 semanas	Unidades quirúrgicas y médicas	609	4 días a 20 años	2013	25,0%	36,0%
Turner et al ⁹	Gran Bretaña 1999	13 semanas	Unidades quirúrgicas, médicas, cirugía neonatal, cuidados intensivos cardíacos y pediátricos	1046	1 día a 18 años	4455	35,0%	48,0%
Turner ³⁷	Australia 1999	5 semanas	Unidades quirúrgicas y generales	200	49 días a 18 años	735	16,0%	36,0%
Gavrilov et al ³⁸	Israel 2000	2 meses	Pacientes ambulatorios	132	1 mes a 18 años	222	34,0%	42,0%
Conroy and Peden ³⁹	Gran Bretaña 2001	4 semanas	Unidades de cuidados agudos médicos y quirúrgicos	-	-	715	33,0%	-
t' Jong et al ⁴⁰	Países Bajos 2002	5 semanas	Unidades de cuidados intensivos pediátricos, neonatales y quirúrgicos	237	0-17 años	2139	66,0%	92,0%
Pandolfini et al ⁴¹	Italia 2002	12 semanas	Unidades de pediatría general de varios centros	1461	1 mes a 14 años	4265	62,0%	89,0%
t' Jong et al ⁴²	Países Bajos 2002	5 meses	Neonatología y pediatría general	293	0-17 años	1017	72,0%	92,0%
Conroy et al ⁴³	Gran Bretaña 2003	4 semanas	Oncología pediátrica	51	7 meses a 16 años	569	45,0%	100%
Dick et al ⁴⁴	Gran Bretaña 2003	> 6 meses	Gastroenterología	308	20 días a 17 años	777	49,0%	-
Neubert et al ⁴⁵	Alemania 2004	>8 meses	Unidad de aislamiento	178	5 días a 17 años	740	30,0%	52,0%
Serreau et al ⁴⁶	Francia 2004	6 meses	Psiquiatría	162	3-15 años	295	48,0%	-
Eiland and Knight ⁴⁷	EE.UU. 2006	6 meses	Pediatría general	403	3 días a 18 años	1383	31,0%	-
Di Paolo et al ⁴⁸	Suiza 2006	>6 meses	Neonatología, cuidados intensivos pediátricos, cuidados medios, unidades médicas y quirúrgicas	60	0-13 años	483	49,0%	100%
Shah et al ⁴⁹	EE.UU. 2007	1 año	31 centros	355 409	<18 años	-	-	79,0%
Chalumeau et al ⁵⁰	Francia 2008	1 día	Pediatría general	989	>15 años	2522	33,0%	56,0%
Hsien L et al ⁵¹	Alemania 2008	6 meses	Pediatría general	417	3,6 años de media	1812	31,0%	61,0%
Jain SS et al ⁵²	India 2008	2 meses	Pediatría general	600	1 mes -12 años	2000	50,6%	90,0%
Barbosa et al ⁵³	Brasil 2008	5 meses	Pediatría general	272	0-16 años	1450	43,0%	82,6%
Lindell-Osuagwu L et al ⁵⁴	Finlandia 2009	2 semanas	Neonatología, cuidados intensivos pediátricos, cuidados medios, unidades médicas y quirúrgicas	141	<18 años	629	49,0%	76,0%
Morales-Carpi et al ⁵⁵	España 2010	14 meses	Urgencias	462	0-14 años	667	50,6%	67,9%
Khdour et al ⁵⁶	Palestina 2011	5 semanas	Pediatría general, cuidados intensivos pediátricos y cirugía	387	<18 años	917	42,4%	59,7%

TABLA 3. Estudios publicados sobre uso de fármacos en condiciones distintas de las autorizadas en grupos poblacionales específicos

Grupo poblacional específico	Autor	País y año	Período de estudio	Nº pacientes	Nº prescripciones	Nº y (%) de uso en condiciones fuera de ficha técnica		% pacientes recibiendo fármaco en condiciones fuera de ficha técnica		Fármacos más habitualmente prescritos fuera de ficha técnica
						de ficha técnica	de ficha técnica	fuera de ficha técnica	fuera de ficha técnica	
Neonatos y Cuidados intensivos neonatales	Conroy S et al. ⁵⁷	GB 1999	13 semanas	70	455	294 (65%)	90%	294 (65%)	90%	Bencilpenicilina (por dosis)
	Turner S et al. ⁹	GB 1999	13 semanas	100	323	178 (55%)	-	178 (55%)	-	
	Avenel S et al. ⁵⁸	Francia 2000	4 semanas	40	257	180 (70%)	-	180 (70%)	-	Midazolam (por edad)
	Barr J et al. ⁵⁹	Israel 2000 (muestras cada 2 semanas)	4 meses	105	525	418 (80%)	93%	418 (80%)	93%	Gentamicina (por dosis)
	t'Jong GW et al. ⁴⁰	Países Bajos 2001 (muestras 1 vez a la semana)	5 semanas	66	621	468 (75%)	90%	468 (75%)	90%	Tobramicina (por intervalo)
	O'Donnell CPF et al. ⁶⁰	Australia 2002	10 semanas	101	1442	833 (58%)	80% (93% < 1 kg)	833 (58%)	80%	Morfina (por indicación)
	López-Matínez R et al. ⁶¹	España 2005 (4 cortes trasversales)	12 semanas	48	236	149 (63%)	-	149 (63%)	-	Teofilina (por indicación)
	Dell'Aera et al. ⁶²	Italia 2007	2 meses	34	176	63%	88%	63%	88%	-
	Lass et al. ⁶³	Estonia 2011	12 meses	350	1981	-	100%	-	100%	Antibióticos, fármacos cardiovasculares y del sistema nervioso
	Cuidados intensivos pediátricos	Turner S et al. ⁶⁴	GB 1996	4 meses	166	862	31%	70%	31%	70%
Carvalho PR et al. ⁶⁵		Brasil 2002	6 semanas	51	747	60%	88%	60%	88%	Furosemida (20% por dosis y frecuencia)
Gavrilov et al. ⁶⁶		Israel 2003	7 meses	158	874	81%	83%	81%	83%	-
Cardiología pediátrica	Bajceti M et al. ⁶⁷	Serbia y EE.UU. 2008	2 años	544	2037	1197 (59%)	72%	1197 (59%)	72%	Furosemida (por dosis), lincomicina (por dosis), digoxina (por dosis y por edad)
	Pasquali SK et al. ⁶⁸	EE.UU. 2008	1 año	31 432	-	60%	78%	60%	78%	Dopamina, lidocaina, milrinona

en el ámbito hospitalario como en el de atención primaria. En la *Tabla 2* se reflejan los principales estudios publicados tanto en castellano como en inglés, que abarcan desde los años noventa hasta la actualidad, relativos al uso de fármacos en condiciones distintas a las autorizadas en pacientes pediátricos.

Los estudios señalan que aproximadamente el 50% (16-72%) de los fármacos empleados en niños se utilizan en condiciones diferentes a las autorizadas (*off label o unlicensed*), y que en aproximadamente un 70% (36-100%) de los pacientes pediátricos, al menos se prescribe un fármaco bajo esas condiciones.

El principal motivo para el uso en condiciones fuera de las autorizadas es la dosificación, distinta de la indicada en la ficha técnica del fármaco, seguido por la edad para la cual se autorizó.

Aparte queda el análisis de poblaciones o grupos especiales sobre los que se han hecho estudios específicos, y cuyos resultados muestran una situación incluso más acentuada. Se trata de la población neonatal (*Tabla 3*), donde aproximadamente el 65% (55-80%) de los fármacos se emplean en condiciones distintas de las autorizadas, y en aproximadamente un 90% de los pacientes se prescribe al menos un fármaco bajo estas circunstancias.

En el campo de los cuidados intensivos pediátricos (*Tabla 3*), los estudios recopilados son menos en número, pero muestran una situación similar. El 60% de los fármacos (31-81%) y el 80% (70-88%) de los pacientes emplean fármacos en condiciones no autorizadas.

En el caso de los fármacos prescritos en cardiología pediátrica (*Tabla 3*), el 60% de los fármacos se emplea así, y en al menos un 75% (72-78%) de los pacientes recibe un tratamiento fuera de las condiciones autorizadas. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Napoleone E. Children and ADRs (adverse drug reactions). *Ital J Pediatr* 2010;36:4.
- Luo X, Cappelleri JC, Frush K. A systematic review on the application of pharmacoepidemiology in assessing prescription drug-related adverse events in pediatrics. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(5):1015-24.
- Luo X, Doherty J, Cappelleri JC, Frush K. Role of pharmacoepidemiology in evaluating prescription drug safety in pediatrics. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(11):2607-15.
- Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics* 2008; 121(4):e927-35.
- Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/outpatients: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(1):77-83.
- Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child* 2011; 96(3):305-6.
- Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P. The european paediatric legislation: Benefits and perspectives. *Ital J Pediatr* 2010; 36:56.
- Johnson TN. The problems in scaling adult drug doses to children. *Arch Dis Child* 2008; 93(3):207-11.
- Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: A prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88 (9): 965-8.
- Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001; 285(16):2114-20.
- Kaushal R, Bates DW, Abramson EL, Soukup JR, Goldmann DA. Unit-based clinical pharmacists' prevention of serious medication errors in pediatric inpatients. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(13):1254-60.
- Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, et al. Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry. *Pediatrics* 2007; 119(1):e77-85.
- Joint Commission, (ed). Preventing pediatric medication errors. Oakbrook Terrace, IL: The Joint Commission; Abril 2008 [Acceso: 18/1/2011]. Disponible en: http://www.jointcommission.org/essents/1/18/sea_39.pdf.
- National Patient Safety Agency (ed). Safety in doses: improving the use of medicine in the NHS. Londres: NHS; 2009 [Acceso: 17/3/2011]. Disponible en: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=61625>.
- Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo CM. Comunicación de errores en función de la edad del paciente. Boletín de la Red de Farmacias Centinela de la Comunidad de Madrid. Abril 2007;5:2.
- Choonara I, Dunne J. Licensing of medicines. *Arch Dis Child* 1998; 78(5):402-3.
- Sutherland J. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *AMA. J Dis Child* 1959; 97(6):761-7.
- Lenz W. Epidemiology of congenital malformations. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 123:228-36.
- World Health Assembly (ed). Resolución WHA60.20: Better medicines for children. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2007 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en: www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R20-en.pdf.
- Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. ICH topic E11: Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population- CPMP/ICH/2711/99 [monografía en Internet]. Londres: European Medicines Agency; 2001 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf.
- Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los Medicamentos de Uso Humano y Veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (30 de abril de 2004).
- Office of pediatric therapeutics, editors. Economic assistance and incentives for drug development [monografía en Internet]. Silver Spring, MD: US FDA; 1997 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Science-Research/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/default.htm>.

23. Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre Medicamentos para Uso Pediátrico, 1901/2006 (12 de diciembre, 2006).
24. Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2005 [Acceso: 20/3/2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003766.pdf.
25. European Commission, editors. Guidance of the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2008 [Acceso: 20/3/2011]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2008:243:0001:0012:EN:PDF>.
26. AEMPS, editores. Procedimiento relativo a la presentación a la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) de información y estudios acerca del uso pediátrico de medicamentos autorizados por procedimiento nacional, reconocimiento mutuo o descentralizado [monografía en Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2007 [Acceso: 20/3/2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es/indFarma/presen-Pediatr/procmedPediatricos.htm>.
27. Auby P. Pharmaceutical research in paediatric populations and the new EU paediatric legislation: An industry perspective. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008; 2:38.
28. Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population- EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2006 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.
29. van Riet-Nales DA, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker CM. Effects of the pharmaceutical technologic aspects of oral pediatric drugs on patient-related outcomes: A systematic literature review. *Clin Ther* 2010; 32:924-38.
30. Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children- EMEA/126327/2004 [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2004 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf.
31. Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. Artículo 83 de la regulación (EC) N°726/2004 sobre el uso de fármacos en investigación [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2004 [Acceso: 26/12/2010]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_en.pdf.
32. Comité de Medicamentos de Uso Humano, editores. Guideline of compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) N° 726/2004-EMEA/27170/2006 [monografía en Internet]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2007 [Acceso: 13/3/2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&curl=pages/regulation/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058007e691](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&curl=pages/regulation/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058007e691).
33. Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a delphi survey. *Pharmacol Res* 2008; 58:316-22.
34. Cecilia Martínez Fernández-Llamazares. Aspectos legales del uso de fármacos en niños. En: Farmacia Pediátrica Hospitalaria. Madrid: Elsevier; 2011. Págs. 619-34.
35. McKinzie JP, Wright SW, Wrenn KD. Pediatric drug therapy in the emergency department: Does it meet FDA-approved prescribing guidelines? *Am J Emerg Med* 1997; 15:118-21.
36. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: A prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88:965-8.
37. Turner S. Unregistered and off-label drug use in pediatric inpatients. *Australian J Hosp Pharm* 1999; 29:265-8.
38. Gavrilov V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. *Isr Med Assoc J* 2000; 2:595-7.
39. Conroy S, Peden V. Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management. *Paediatr Anaesth* 2001; 11:431-6.
40. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, et al. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a dutch children's hospital. *Pediatrics* 2001; 108:1089-93.
41. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, et al. Off-label use of drugs in Italy: A prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* 2002; 91:339-47.
42. 't Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM, van der Lely N, et al. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:293-7.
43. Conroy S, Newman C, Gudka S. Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. *Ann Oncol* 2003; 14:42-7.
44. Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, et al. Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:571-5.
45. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004; 27:1059-67.
46. Serreau R, Le Heuzey MF, Gilbert A, Mouren MC, Jacqz-Aigrain E. Unlicensed and off-label use of psychotropic medications in French children: A prospective study. *Paed Perin Drug Ther* 2004; 6:14-9.
47. Eiland LS, Knight P. Evaluating the off-label use of medications in children. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63:1062-5.
48. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly* 2006; 136:218-22.
49. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:282-90.
50. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000; 83:502-5.
51. Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, et al. Off-label drug use among hospitalised children: Identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci* 2008; 30:497-502.
52. Jain SS, Bavdekar SB, Gogtay NJ, Sadawarte PA. Off-label drug use in children. *Indian J Pediatr* 2008; 75:1133-6.
53. 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.
54. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Taninen M, et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34:277-87.
55. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(3):315-20.

56. Khmour MR, Hallak HO, Alayasa KS, Alshahed QN, et al. Extent and nature of unlicensed and off-label medicine use in hospitalised children in Palestine. *Int J Clin Pharm* 2011; 33(4):650-5.
57. Conroy S, McIntyre J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10:115-22.
58. 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.
59. Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, et al. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: A prospective study. *Am J Perinatol* 2002; 19:67-72.
60. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002; 110:e52.
61. López Martínez R, Cabanas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. Drug use in a neonatal ICU: A prospective study. *Farm Hosp* 2005; 29:26-9.
62. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci* 2007; 29:361-7.
63. Lass J, Kaar R, Jogi K, Varendi H, et al. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol* 2011. Jun 11. [Epub ahead of print].
64. Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet* 1996; 347:549-50.
65. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Prescription of drugs not appropriate for children in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2003; 79:397-402.
66. Gavrilov V, Berkovitch M, Ling G, Brenner-Zadda G, et al. Unapproved prescriptions in two pediatric intensive care units in Israel. *Curr Ther Res Clin and Exp* 2003; 64:734-42.
67. Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:775-9.
68. Pasquali SK, Hall M, Slonim AD, Jenkins KJ, et al. Off-label use of cardiovascular medications in children hospitalized with congenital and acquired heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1:74-83.