



**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**

**Trabajo de Grado presentado para optar al título de Magíster en Administración de  
Salud por:  
OSCAR CORDOBA MATTA**

**Tutor:  
DR. NELSON ARDON CENTENO**

**Bogotá, marzo de 2017**

**PONTIFICA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y ADMINISTRATIVAS  
POSGRADOS EN ADMINISTRACIÓN DE SALUD  
MAESTRIA EN ADMINISTRACIÓN DE SALUD  
2017**



**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**

**Trabajo de Grado presentado para optar al título de Magíster en Administración de  
Salud por:  
OSCAR CORDOBA MATTA**

**Bogotá, marzo de 2017**

## CONTENIDO

CAPITULO 1.....	5
INTRODUCCIÓN .....	5
1.1. ANTECEDENTES.....	7
1.2. MARCO TEÓRICO .....	10
1.3. ESTADO DEL ARTE.....	21
1.3.1. Estudios realizados en Europa .....	22
1.3.2. Estudios realizados en Norteamérica .....	26
1.3.3. Estudios realizados en Asia y África.....	27
1.3.4. Estudios realizados en Sudamérica.....	28
1.3.5. Estudios realizados en Colombia .....	29
1.4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	30
1.5. JUSTIFICACIÓN.....	32
1.6. PROPÓSITO .....	34
1.7. OBJETIVOS .....	34
1.7.1. Objetivo General.....	34
1.7.2. Objetivos Específicos .....	35
1.8. ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	35
2. CAPITULO 2.....	37
METODOLOGIA.....	37
2.1. TIPO DE ESTUDIO.....	37
2.2. UNIDAD DE OBSERVACIÓN .....	37
2.3. UNIDAD DE ANÁLISIS.....	37
2.4. TIPO Y CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	37
2.5. VARIABLES .....	39
2.6. FUENTES DE INFORMACIÓN .....	39
2.7. INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	40
2.8. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	40
2.9. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN .....	40
2.10. ANALISIS DE LA INFORMACIÓN .....	41
CAPITULO 3.....	43
3. RESULTADOS, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN.....	43

3.1 PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS NO POS, CON USO OFF LABEL EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA DE LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL -FCI- DE LA CIUDAD DE BOGOTA DURANTE EL AÑO 2015.....	44
3.1.1 Características demográficas.....	45
3.1.2 Proporción de prescripción de medicamentos no pos con uso off label.....	46
3.2 TENDENCIAS EN LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS NO POS, CON USO OFF LABEL EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA DE LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL - FCI- DE LA CIUDAD DE BOGOTA DURANTE EL AÑO 2015 .....	48
3.3. CATEGORIAS FARMACOLÓGICAS DE LOS MEDICAMENTOS NO POS, CON USO OFF LABEL EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA DE LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL -FCI- DE LA CIUDAD DE BOGOTA DURANTE EL AÑO 2015.....	53
3.4 COSTOS ASOCIADOS A LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS NO POS, CON USO OFF LABEL EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA DE LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL -FCI- DE LA CIUDAD DE BOGOTA DURANTE EL AÑO 2015.....	59
CAPITULO 4.....	63
4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....	63
BIBLIOGRAFÍA .....	77

## CAPITULO 1

### INTRODUCCIÓN

Dentro de los procesos de cubrimiento de medicamentos dentro del Sistema de Salud Colombiano hay restricciones específicas para medicamentos que tienen que ver con el uso de medicamentos en la práctica clínica sin indicaciones aprobadas para una determinada patología, dosis o población (Uso Off Label) (Neubert et al, 2008) . El artículo 9 de la Resolución 5395 de 2013 es claro en los criterios de aprobación por parte del Comité Técnico Científico:

*“El uso, ejecución o realización de la tecnología en salud no incluida en el Plan Obligatorio de Salud debe estar autorizada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) o las demás entidades u órganos competentes en el país”*

La Corte Constitucional en la sentencia T-042 de 2013 se refiere también al tema en cuestión:

*“...el juez constitucional no puede autorizar la entrega de un medicamento que no tiene Registro Sanitario para determinado diagnóstico, pues se trata de un conflicto de carácter científico que requiere de un conocimiento específico a fin de resguardar el derecho a la salud del paciente, en la medida en que dicho análisis se escapa de esfera jurídica. Lo anterior, se reitera, porque no se trata sólo de un trámite administrativo de expedir el documento público expedido por el INVIMA para la producción y comercialización de un medicamento, sino por el contrario, esto es una consecuencia ex post, a la cual precede un estudio científico de verificación de características, experimentos que pretenden verificar que un medicamento pueda ser útil, eficaz y seguro para un paciente que tiene determinado tipo de enfermedad y cuya viabilidad ha sido probada con protocolos científicos internacionales y con arreglo a las normas nacionales”*

Igualmente, la Ley 1450 de 2011 en su artículo 154 reza sobre las prestaciones no financiadas por el sistema:

*“Prestaciones no financiadas por el sistema. Son el conjunto de actividades, intervenciones, procedimientos, servicios, tratamientos, medicamentos y otras tecnologías médicas que no podrán ser reconocidas con cargo a los recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud de acuerdo con el listado que elabore la Comisión de Regulación en Salud –CRES–. Esta categoría incluye las prestaciones suntuarias, las exclusivamente cosméticas, las experimentales sin evidencia científica, aquellas que se ofrezcan por fuera del territorio colombiano y las que no sean propias del ámbito de la salud. Los usos no autorizados por la autoridad competente en el caso de medicamentos y dispositivos continuarán por fuera del ámbito de financiación del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Mientras el Gobierno Nacional no reglamente la materia, subsistirán las disposiciones reglamentarias vigentes”*

Pese a lo anterior en la práctica clínica habitual dentro de hospitales puede ser frecuente el uso off label de medicamentos, que cuando son NO POS, generan glosa por parte del pagador, generando pérdidas económicas para las IPS. Evidentemente esto contrasta con las necesidades de los pacientes, que pueden tener en estos medicamentos una oportunidad en cuanto a la mejoría de su condición clínica, cuando estos usos están avalados a nivel internacional, pero no dentro del ámbito nacional.

Ante esta situación surge la inquietud de conocer el predominio de la prescripción y uso de estos medicamentos con indicación no aprobada dentro de una IPS de cuarto nivel de complejidad, para lo que se plantea un estudio descriptivo retrospectivo.

## 1.1. ANTECEDENTES

El medicamento hace parte de la sociedad como una posibilidad, alivio o solución de los problemas de salud de la población. La prescripción forma parte indivisible del acto médico porque para pautar un tratamiento a cualquier paciente, financiado o no por el sistema de Salud, de adquisición libre o con receta y sobre todo para resolver un problema de salud, es necesario conocer la indicación específica del mismo y hacerlo sobre un diagnóstico lo más preciso posible; para ello, es necesario conocer su historia clínica con su anamnesis, exploración, petición de las pruebas necesarias, trayendo como resultado la curación o alivio, pero también puede tener graves complicaciones, muerte incluida, si no se ha realizado con suficientes conocimientos (Organización Médica Colegial, 2008)

Como lo expresa Ramos Ortega (2003) el uso de medicamentos se debe basar en dos premisas:

1. Debe ser racional, lo que a su vez supone que: a) se debe apoyar sobre una base científica sólida; b) debe adaptarse a las circunstancias clínicas de cada paciente individual; y, c) se debe administrar a tiempo.
2. Debe ser socialmente aceptable, lo que implica: a) respetar la autonomía del enfermo a participar en la decisión sobre el tratamiento de su enfermedad; b) evitar problemas de justicia distributiva relacionados con la accesibilidad a los servicios de salud (en este caso a los fármacos eficaces); c) tener en cuenta el costo de oportunidad (cuando se gasta una parte del presupuesto sanitario en un paciente deja de estar disponible para otros); y por último, d) cumplir con las obligaciones legales que la sociedad hace recaer sobre el médico (“deber de cuidado” y “de no producir daño”).

Sin embargo existen límites legales dentro de los procesos de autorización de comercialización por los entes reguladores, que pueden generar barreras para estas

premisas de prescripción como son las indicaciones aprobadas para los medicamentos. El uso off label (uso fuera de indicación, indicación no habitual, no oficial, no autorizada, no aprobada, uso alternativo o uso desvirtuado) incluye:

- Uso de medicamento en situaciones no cubiertas en la aprobación del producto: dosis o frecuencia diferente, indicaciones diferentes, grupos de edad diferentes o la administración por una vía diferente (Stafford, 2008)

La guía de Buenas Prácticas de Fabricación de la Agencia Europea de Medicamentos –EMA– señala: *"... Esto se refiere a situaciones en las que el medicamento se utilice intencionadamente para un propósito médico que no esté conforme con la información sobre el medicamento"*, la NHS del Reino Unido señala que : *"son medicamentos con una autorización de comercialización para el Reino Unido, que se prescriben para una indicación no autorizada, a través de una ruta diferente, en una dosis superior / inferior, en un grupo de pacientes que no están cubiertos por la licencia (es decir, con los términos de la autorización de comercialización) "* (López, 2012)

Como lo relata López (2012) en su presentación "Papel de la Farmacovigilancia en el uso off label de medicamentos", 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 patologías 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.

También, investigadores consideran que cerca del 73% de los medicamentos usados fuera de las indicaciones aprobadas, no tienen un fundamento o respaldo científico que avale su uso, lo cual puede exponer al paciente a un riesgo de seguridad para una pobre respuesta terapéutica, siendo las especialidades con mayor tendencia de formulación dermatología, oftalmología, pediatría y oncología. (Fletscher, 2012)

Pero, las agencias reguladoras no tienen una posición clara y transversal en relación con el uso de indicaciones no autorizadas lo que genera oportunidades de prescripciones, que se pueden considerar acertadas con el principio de buena fe para intentar salvaguardar la vida de un paciente, pero también son aprovechadas por la industria para promover el uso “ampliado” de sus productos con intereses comerciales, sin el suficiente grado de evidencia clínica. Como lo escribe Radleys (2006) *“esta práctica proporciona un camino a la innovación en la práctica clínica, plantea preocupaciones acerca de los riesgos para los pacientes y los costos relacionados para el sistema de salud”*; siendo los riesgos relacionados con reacciones adversas o falta de efectividad clínica los que pueden poner en un riesgo legal al prescriptor y riesgo de salud al paciente.

De otro lado, los costos de investigación que permitan incluir una nueva indicación terapéutica para un medicamento aprobada por un ente regulador, son largos y costosos, situación que pone en jaque las posibilidades de estas ampliaciones de indicaciones de manera formal, pero abre las puertas a publicidad engañosa por parte de la industria farmacéutica.

En el 2009 la Farmacéutica Eli Lilly pagó 800 millones de dólares por promover la venta del medicamento Zyprexa, para usos no autorizados por la FDA, para niños y adolescentes, pacientes con demencia en las instalaciones de cuidado a largo plazo, y dosis en cantidades no aprobadas, cuyos usos no eran médicamente aceptados y aprobados. (La Tribuna Hispana USA, 2009)

Como se mencionó anteriormente pediatría es una de las especialidades que más off label registra, lo cual se ve ratificado en el documento del Comité de Medicamentos Pediátricos de la Asociación Española de Pediatría, en el que señala que en la Unión Europea menos del 50% de medicamentos pediátricos se han ensayado en niños, según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), estimándose prescripciones de fármacos no autorizadas en unidades neonatales del 90%, hospitalización pediátrica del 45% y medicina primaria del 10-20% . Muchos productos, además, no tienen formulaciones pediátricas específicas, lo que plantea, tanto dificultades prácticas como interferencias en el proceso de absorción, y, secundariamente, en la distribución y metabolización de los fármacos. El resultado es la exposición de la población pediátrica a situaciones de riesgo y a efectos adversos importantes, incluso inadvertidos. (Comité de Medicamentos Pediátricos de la AEP, 2011)

Finalmente, es importante señalar que, muchos fármacos administrados a niños no se han estudiado en ensayos clínicos pediátricos rigurosos (farmacocinética, eficacia, seguridad...) y no siempre son utilizados con evidencia científica.

## **1.2. MARCO TEÓRICO**

El uso de medicamentos en condiciones no contempladas dentro de su ficha técnica e indicaciones aprobadas por parte de los Entes reguladores (off label) hace parte de la práctica clínica habitual. La prevalencia a nivel mundial está dada por la posibilidad que tienen los médicos de aplicar nuevas opciones terapéuticas basadas en la última evidencia disponible, sin embargo hay situaciones en las que esta evidencia no es suficiente. Muchas veces cuando la última opción terapéutica falla, los pacientes demandan más opciones para lograr mejoría ante su situación clínica y esto deriva en uso off label.

Hay que recordar que las indicaciones otorgadas por los Entes reguladores están relacionadas con las solicitudes hechas por los laboratorios interesados, después de confirmar la eficacia y la seguridad basado en estudios preclínicos y clínicos, pero los

medicamentos prescritos para indicaciones no aprobadas no cuentan con esta revisión rigurosa de estudios que soporten su uso. (Gupta & Nayak, 2014). Se ha reportado que solamente el 30% de las prescripciones off label están soportadas con literatura científica (Field. 2008). Es claro que el uso de medicamentos off label no involucra solamente a los médicos y a las compañías farmacéuticas, sino también a los pacientes y otros profesionales de la salud.

En EE.UU. se ha calculado el uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas por la FDA en un 21% de las prescripciones, si bien este porcentaje puede ser más elevado en fármacos como gabapentina (83%), amitriptilina (81%), dexametasona oral (79%), mononitrato de isosorbida (75%), rituximab (75%), risperidona (66%) o digoxina (66%). Tampoco se aplica la misma exigencia de aval en la literatura científica al uso off-label de los distintos medicamentos, así que mientras que el uso off-label de mononitrato de isosorbida o de digoxina está suficientemente acreditado, no puede afirmarse lo mismo de la gabapentina, la risperidona o la amitriptilina. (Radley, Finkelstein, & Stafford, 2006)

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. (Largent, Miller, & Pearson, 2009)

— 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. (Florez-Moreno, 2008)

— 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. (García-Sabina, 2011)

De 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. (Stafford, 2008). Medicamentos contra el cáncer que fueron aprobados para patologías iniciales, a lo largo del tiempo se han utilizado para otros tipos de cáncer no aprobados inicialmente. 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. Psiquiatría es otra especialidad que regularmente usa medicamentos por fuera de indicación. (Field, 2008).

Ahora bien, existen polos opuestos como por ejemplo estudios recientes sobre el uso de la aspirina en la prevención del cáncer de colon, cáncer de esófago y otras enfermedades (Sirven, 2010), pero igualmente son usos de moléculas, sin ningún respaldo científico, que terminan exponiendo al paciente a experimentación y resultados inciertos en la salud del mismo.

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.

Al respecto, según L'Ecluse (2013), 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. (L' Ecluse, 2013).

Sin embargo, al revisar el panorama de la industria farmacéutica se encuentra que al momento de solicitar un registro sanitario de un producto de investigación, solo se tiene en cuenta una o unas pocas indicaciones de las que pudieron ser efectivas durante las primeras fases. Es claro que el costo es una de las limitantes para decidir la indicación para ser estudiada y solicitada. El tiempo además se convierte en determinante en el proceso de solicitud de indicaciones. Si el retorno de la inversión, de realizar estudios y presentarlos ante el Ente regulador para ampliar una indicación, no es el adecuado, es preferible entonces no solicitarlo y fomentar de manera sutil su uso, que igual les generará ventas.

Muchos países no tienen una legislación clara sobre medicamentos off label y entre los que los tienen no existe una adecuada consistencia. (Gota, 2011). Para controlar la amenaza de prácticas de marketing ocultas, por parte de la industria farmacéutica, Estados Unidos tomó la iniciativa de definir una regulación para el uso de medicamentos off label. Antes de 1997, el marketing por parte de la industria farmacéutica de medicamentos off label era prohibido en Estados Unidos, pero en ese año el Ente Regulados en Estados Unidos “Food and Drug Administration” (FDA) aprobó estándares para la promoción de medicamentos off label, mediante la circulación de información científica válida y patrocinio a actividades científicas independientes. (Barlas, 2008); para el año 2009, la FDA expide una nueva regulación al respecto.

En Japón la aprobación de un nuevo medicamento permite la aprobación de usos off label sin estudios clínicos. El Ente regulador europeo EMA “European Medicines Agency” requiere estudios clínicos para medicamentos sin registro sanitario o con uso off label, especialmente para pediatría. (Gota, 2011). Francia por su lado ha regulado la prescripción de medicamentos sin indicación aprobada. (Emmerich, 2012).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) especifica que el uso off label está relacionado con situaciones como cuando el medicamento es usado de manera intencional para propósitos médicos en discordancia con la información autorizada para el producto. El término off label debe distinguirse del de medicamentos no autorizados, que corresponden a productos que no tienen ningún tipo de registro aprobado por la autoridad competente. (L’ Ecluse, 2013).

En España se expidió el Decreto 1015/2009, que regula la disponibilidad de medicamentos en condiciones especiales. Este nuevo Real Decreto regula el denominado uso "off label", la prescripción de un medicamento para una indicación distinta de las autorizadas. La norma no llega al extremo de permitir la libre prescripción de un medicamento, con independencia de la indicación que se quiere tratar, como sucede en otros países, pero los médicos que

deseen prescribir "off label" podrán hacerlo, simplemente justificando la inexistencia de alternativas autorizadas y obteniendo el consentimiento del paciente, tras informar sobre los riesgos.

Como se dijo anteriormente el manejo de medicamentos off label se hace especialmente crítico y frecuente en la población pediátrica. En la Unión Europea menos del 50% de medicamentos pediátricos se han ensayado en niños, según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), estimándose prescripciones de fármacos no autorizadas en unidades neonatales del 90%, hospitalización pediátrica del 45% y medicina primaria del 10-20%. (Medina, 2008). Muchos productos, además, no tienen formulaciones pediátricas específicas, lo que plantea tanto dificultades prácticas como interferencias en el proceso de absorción y, secundariamente, en la distribución y metabolización de los fármacos. El resultado es la exposición de la población pediátrica a situaciones de riesgo y a efectos adversos importantes, incluso inadvertidos. (Bush, 2003). Las compañías farmacéuticas no tienden a realizar estudios clínicos en la población pediátrica debido a su complejidad, factor ético y beneficios económicos limitados.

Entre los años 2012-2013, en España se realizó una encuesta que evaluaba el conocimiento sobre el uso de medicamentos off label por parte de los pediatras, encontrándose que un 71,5% de los pediatras españoles conocen el significado del término off-label, el 61% afirma que prescribe fármacos con indicaciones fuera de ficha técnica y un 47% conoce que dicho uso debe quedar reflejado en la historia clínica. Sin embargo, algo menos de la mitad lo informa a los padres y solo el 22% lo deja anotado en la historia clínica. (Piñeiro, 2014)

Manson, en el año 2008, estimó que los usos de medicamentos off label y sin licencia en la población pediátrica podrían estar involucrados en la producción de reacciones adversas a medicamentos en un rango entre el 23-60%. La frecuencia de uso de medicamentos off label en la población pediátrica es variable y depende de los ambientes geográficos y sanitarios, junto con la heterogeneidad de las fuentes de información y las metodologías empleadas. La mayor parte de estudios son hospitalarios, destacando los realizados en

unidades de cuidados intensivos neonatales, dónde las prescripciones off-label y unlicensed son mucho más frecuentes que a otros niveles, pudiendo alcanzar prevalencias que llegan a situarse entre un 70 y 97% (incluso el 100% en el caso de prematuros) (Lass, 2011).

A manera de ilustración, en la siguiente tabla se presentan algunos estudios relevantes sobre prescripción de medicamentos off label en neonatología:

Autor	País	Año	Nº de pacientes (nº de prescripciones)	Prescripción de tipo OL (%)	Prescripción de tipo UL (%)	Pacientes que reciben ≥ 1 prescripción OL/UL (%)
Conroy [10]	Reino Unido	1999	70 (455)	54,7 %	9,9 %	90 %
Avenel [11]	Francia	2000	40 (257)	63 %	10%	-
't Jong [12]	Holanda	2001	247 (2139)	18 %	48 %	90%
Dell'Aera [13]	Italia	2007	34 (176)	22,7 %	12%	-
Neubert [14]	Alemania	2010	183 (1.978)	-	-	70%
Lass [9]	Estonia	2011	490 ( 1.981)		87%	97%
Kieran [15]	Irlanda	2013	110 (900)	39%	19%	79%

OL: Off-Label; UL: Unlicensed; (-): No indicado.

Fuente: (Blanco, 2014)

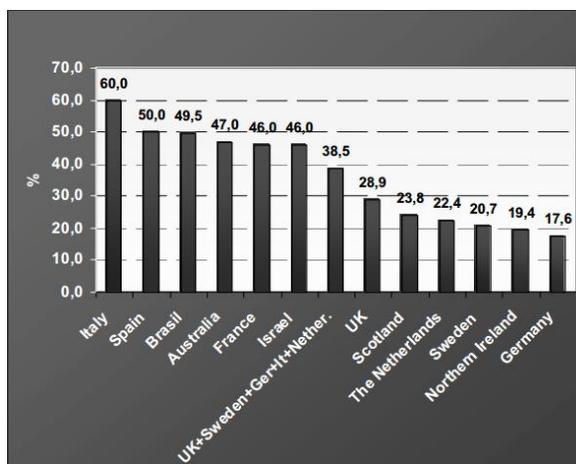
La siguiente tabla muestra información relacionada con salas pediátricas intrahospitalarias, donde se observa que hay resultados más diversos, puesto que se abarcan diferentes especialidades como oncología, cardiología y otras:

Autor	País	Año	Area	Nº pacientes (nº de prescripciones)	Prescripción de tipo OL (%)	Prescripción de tipo UL (%)	Pacientes que reciben ≥ 1 prescripción tipo OL/UL
Pandolfini [16]	Italia	2002	Sala de Pediatría	1461 (4265)	60 %	0,2%	89%
Bajcetic [17]	Serbia	2005	Cardiología	544( 2130)	47%	11%	76%
V. de Berg [18]	Holanda	2011	Oncología	39 (268)	43 %	-	87%
Kimland [19]	Suecia	2012	Sala de Pediatría	2.947 (11.294)	34%	4,6%	60%
Palcevski [20]	Croacia	2012	Sala de Pediatría	531 (1.643)	13,3%	12,1%	48%

OL: Off-Label; UL: Unlicensed; (-): No indicado.

Fuente: (Blanco, 2014)

Por otra parte (Neubert et al., 2009) realiza una revisión sistemática de la literatura entre 1995-2005 encontrando el siguiente resultado en cuanto al uso de medicamentos off label en niños discriminado por países:



Con respecto a la variabilidad de los resultados (Bavdekar, 2006) hace un recuento de estudios entre 1996 y 2004 relacionado con uso of label en pediatría encontrando los siguientes resultados:

Investigators	Clinical setting (country)	No of prescriptions (no. of patients)	Unlicensed or off-label drug use (%)
Turner et al., 1996 [30]	1 PICU (UK)	862 (166)	31
Turner et al., 1998 [31]	2 pediatric wards (UK)	2013 (609)	25
Conroy et al., 1999 [12]	1 NICU (UK)	455 (70)	64.6
Turner et al., 1999 [32]	5 pediatric wards	4455 (936)	48
Wilton et al., 1999 [33]	Community <sup>†</sup>	NA (24,337)	12.6
ˆt Jong et al., 2000 [22]	4 pediatric wards	2139 (238)	66
Conroy et al., 2000 [11]	5 pediatric wards (five European countries)	2262 (624)	46
Gavrilov et al., 2000 [18]	1 pediatric ambulatory hospital ward* (Israel)	222 (132)	42
Chalumeau et al., 2000 [8]	77 pediatricians (France)	2522 (989)	33
McIntyre et al., 2000 [23]	1 pediatric ambulatory* (UK)	3347 (1175)	10.8
Craig et al., 2001 [14]	1 pediatric unit (Northern Ireland)	237 (74)	22.8
ˆt Jong et al., 2001 [21]	1 pediatric ward + 3 PICU (The Netherlands)	2139 (237)	66
Pandolfini et al., 2002 [26]	9 pediatric wards (Italy)	4625 (1461)	60
O'Donnell et al., 2002 [25]	1 NICU (Australia)	1442 (97)	58
ˆt Jong et al., 2002 [20]	Community <sup>†</sup> (The Netherlands)	17453 (6141)	28.9
Bucheler et al., 2002 [6]	Records with health insurer <sup>†</sup> (Germany)	1.74 million	13.2
Carvalho et al., 2003 [7]	PICU (Brazil)	747 (51)	54.2
Schirm et al., 2003 [27]	Community <sup>†</sup> (The Netherlands)	66,222 (18,943)	37.2
Neubert et al., 2004 [24]	Pediatric isolation ward (Germany)	740 (178)	22.7

\*Retrospective studies; <sup>†</sup>Presentation monitoring studies; NA: not available.

En América Latina el tema regulatorio tiene varios matices, dependiendo de los países, y se centra de manera específica en la prohibición de publicidad de usos por fuera de indicaciones aprobadas; los siguientes ejemplos dan soporte a esta aseveración:

En Argentina: La Disposición 4980/2005 de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica – ANMAT-, define que: “Toda publicidad o propaganda de medicamentos, dispositivos médicos, cosméticos y alimentos no deberá atribuir al producto acciones o propiedades terapéuticas, nutricionales, cosméticas, diagnósticas, preventivas o de cualquier otra naturaleza, que no hayan sido expresamente reconocidas o autorizadas por la autoridad sanitaria” (Ministerio de Salud y Ambiente República Argentina, 2005).

En México: El Reglamento de la ley general de salud resuelve que está prohibido: “*Atribuirle cualidades preventivas, terapéuticas, rehabilitatorias, nutritivas, estimulantes o de otra índole, que no correspondan a su función o uso, de conformidad con lo establecido en las disposiciones aplicables o en la autorización otorgada por la Secretaría*” (Cámara de Diputados de Honorable Congreso de la Unión 2014)

En Venezuela: La Resolución 252/2004 del Ministerio de Salud y Desarrollo estipula que: “*Toda promoción y publicidad de medicamentos debe ser de contenido informativo, educativo, veraz, actualizado, susceptible de comprobación y estar expresado en idioma castellano. En ningún caso el contenido oral, escrito o gráfico de la promoción y publicidad de un medicamento podrá contrariar las condiciones y restricciones de uso oficialmente aprobadas.*” (López, 2012)

Para el caso colombiano, específicamente, en materia de legislación se encuentra:

- La Resolución 4536/1999 del Ministerio de Salud, la cual establece que: “*La publicidad e información de los medicamentos deberá ceñirse a la verdad y, por consiguiente, no podrán exagerarse las bondades que pueda ofrecer su uso*”; a todas luces bastante ambigua en el tema de prescripción off label.
- La Resolución 5521 de 2013 en su artículo 43 reza: “*La cobertura de los medicamentos del POS, descritos en el anexo 1, es para las indicaciones autorizadas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA–...*”.

- La Resolución 5395 del 2013, en su artículo 9 señala que: *“Para la aprobación de las tecnologías No POS, el Comité Técnico Científico –CTC- deberá tener en cuenta los siguientes criterios... el uso ejecución o realización de la tecnología en salud no POS debe estar autorizada por el INVIMA”*
  
- La Ley 1450 de 2011 en su artículo 154: *“Prestaciones no financiadas por el sistema. Son el conjunto de actividades, intervenciones, procedimientos, servicios, tratamientos, medicamentos y otras tecnologías médicas que no podrán ser reconocidas con cargo a los recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud-SGSSS- de acuerdo con el listado que elabore la Comisión de Regulación en Salud –CRES-. Esta categoría incluye las prestaciones suntuarias, las exclusivamente cosméticas, las experimentales sin evidencia científica, aquellas que se ofrezcan por fuera del territorio colombiano y las que no sean propias del ámbito de la salud. Los usos no autorizados por la autoridad competente, en el caso de medicamentos y dispositivos, continuarán por fuera del ámbito de financiación del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Mientras el Gobierno Nacional no reglamente la materia, subsistirán las disposiciones reglamentarias vigentes”*
  
- Las Sentencias T-539/13, T-425/13, T-042/13 de la Corte Constitucional de Colombia, donde obliga a la EPS a suministrar unos medicamentos, en indicaciones no aprobadas por el INVIMA, a raíz de fallos de tutela.

Estas directrices legales hacen explícito que los usos de medicamentos off label no están cubiertos por el sistema de salud, lo que implica glosas por parte de las EPS hacia las IPS, principalmente cuando se habla de medicamentos no pos. Estas glosas no dan lugar a reclamos posteriores así se entregue información científica que respalde el uso de los medicamentos, lo que conlleva a una pérdida económica para los hospitales y las clínicas. Esta situación ha dado lugar, en algunos de ellos, a establecer controles internos que

permiten convertir el uso de estos medicamentos en parte del gasto de bolsillo del paciente o su familia, o que en su defecto terminen en fallos de tutela que permitan el pago del medicamento.

Ahora bien, en Colombia el contexto de la salud genera un drástico cambio en febrero de 2015 al promulgarse la Ley 1751 *“por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones”*. El hecho que por primera vez la salud de los colombianos sea un derecho fundamental generó un viraje importante en la concepción de la misma y las directrices para su prestación. Dichas prestaciones se ven reguladas en el artículo 15 en el que se definen las prestaciones no incluidas dentro de los recursos asignados a la salud, y entre ellas está *“que su uso no haya sido autorizado por la autoridad competente”*. Esta exclusión claramente tiene que ver con medicamentos sin registro sanitario o sin indicación aprobada, ya que esta hace parte integral de dicho registro.

Pese a lo anterior el Ministerio de Salud y Protección Social dispone de 2 años a partir de la fecha de promulgación de la Ley para la implementación de este artículo 15. Esta situación implicó que si bien el concepto de “POS” y “NO POS” se elimina, los Comités Técnico Científicos deben seguir operando durante el periodo de transitoriedad.

Es tan crítica la situación del uso de medicamentos sin indicación aprobada que en 2017, la Resolución 532 abre la puerta para estos usos con las siguientes condiciones. *“se podrá realizar la prescripción de medicamentos cuya indicación no cuente con registro sanitario del INVIMA, siempre y cuando la indicación para dichos medicamentos esté reportada ante este Ministerio por las Sociedades Científicas o estén incluidas en la lista UNIRS. En estos casos, será responsabilidad del médico tratante y de manera solidaria, de la IPS en la que funcione la respectiva Junta de Profesionales de la salud, los posibles desenlaces y complicaciones que se presenten por el uso de dichos medicamentos. En cualquier caso, deberá mediar el respectivo consentimiento informado firmado por parte del paciente o su representante. De cumplir con la totalidad de los requisitos definidos en el procedimiento*

*previsto en este acto administrativo, serán reconocidos y pagados por el FOSYGA o quien haga sus veces...”*

Finalmente, es importante señalar entonces que, la prescripción de medicamentos off label puede ser abordado desde varios componentes como son el clínico, el económico y el legal y, que diagnósticos que identifiquen la magnitud del problema pueden contribuir a entenderlo a profundidad para promulgar políticas públicas específicas para esta situación particular.

### **1.3. ESTADO DEL ARTE**

Una exhaustiva revisión de las bases de datos de estudios relacionados con manejo de medicamentos off label mostró una evidente tendencia en Europa; son realmente pocos los registrados en Latinoamérica y prácticamente nulos en Colombia. La revisión de estudios realizados en el último decenio muestra un énfasis especial en el interés por investigar el uso off label de medicamentos en pacientes pediátricos. Estos, estudios muestran que los escenarios de uso de medicamentos off label en pediatría se basan en:

- Medicamentos aprobados en niños, con diferente dosis o intervalos de lo recomendado en ficha técnica; ejemplo, gentamicina IV en neonatos en una dosis/día.
- Medicamentos aprobados en niños, con indicación clínica diferente de la autorizada; ejemplo, budesonida en displasia broncopulmonar.
- Medicamentos aprobados en niños, con edad o peso distintos de la indicación utilizada; ejemplo, budesonida en menores de 2 años.
- Medicamentos aprobados para administrar por vía diferente de la autorizada en ficha técnica; ejemplo, metamizol IV en lactantes. (Real Decreto 1015/2009)

Ante este hecho de la vulnerabilidad de esta población pediátrica, se hace aún más relevante el estudio de esta situación en particular. A continuación se presentan los

resultados separados por regiones geográficas, donde se encuentran estudios con resultados de significancia, que bien podrían servir como base para comparaciones entre estudios o para el desarrollo de estudios futuros:

### **1.3.1. Estudios realizados en Europa**

En el 2007, (Dell'Aera et al., 2007), realizan un estudio con la intención de identificar el uso de medicamentos off label y sin licencia en una clínica de neonatología en Italia. En él, revisaron todos los medicamentos prescritos en los recién nacidos en la unidad de neonatología del hospital universitario de Bari, entre el 01 de julio y el 31 de agosto de 2004; además, revisaron 176 prescripciones con 61 diferentes medicamentos administrados a 34 recién nacidos. Encontraron que, de los medicamentos con licencia, el 22.7% fueron usados de manera off label, ya que no tenían información para uso pediátrico en la autorización de comercialización; igualmente, que en el 27.8% de los casos los medicamentos estaban aprobados para uso pediátrico, pero fueron usados, de manera off label, en relación con la edad, las dosis, la ruta de administración y la duración del tratamiento.

Por su parte, (Marchetti et al., 2007), también en Italia, realizan unas encuestas a pediatras con el fin de identificar su percepción y la conciencia de uso de medicamentos off label y sin licencia en la práctica clínica; el estudio involucró cuatro hospitales pediátricos de tercer nivel, los cuales tenían categoría de “excelencia” en salud en niños. Los resultados del estudio mostraron que las tres especialidades médicas que más usan este tipo de medicamentos son: Endocrinología (17.6%), Neurología (16.9%) y Neonatología (15.4%)

De otro lado, y desde el punto de vista de los padres, (Lenk, Koch, Zappel, & Wiesemann, 2009), realizaron un estudio en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Hanover y Göttingen, mediante una encuesta, con el fin de determinar la percepción, de padres de niños sanos y enfermos, frente al uso de medicamentos off label. Frente al interrogante, sobre el conocimiento de que sus hijos, en algunas oportunidades, podían

recibir medicamentos sin indicación o sin aprobación, el 35% de los padres de niños enfermos y el 27% de niños sanos aceptaron conocer esta situación; en general, solo el 47% de los padres manifestó que el médico tratante les había informado sobre los posibles efectos adversos por el uso de un medicamento off label; sin embargo, el 94% manifestó que aceptaría el uso de uno de estos medicamentos en caso de ser la única posibilidad en la patología del menor.

Otro estudio realizado por, (Morales-carpi, Estañ, Rubio, Lurbe, & Morales-olivas, 2010), quienes realizan un estudio prospectivo, observacional, descriptivo en un Hospital General en España, con el fin de identificar el uso de medicamentos off label en la sala de emergencias pediátricas de este hospital; en el estudio se incluyeron 462 niños. Los resultados mostraron que, de las 667 prescripciones evaluadas, el 50.7% correspondía a uso off label; además que, un total de 228 niños (67.9%) recibieron medicamentos sin indicación, 41.9% recibieron un medicamento off label, 18.8% dos medicamentos y, 6.5% tres medicamentos off label. Señalan que, el 54.4% de estas prescripciones off label fueron provenientes de médicos pediatras.

En Estonia, en el 2011, se realizó un estudio con el fin de evaluar el uso de medicamentos off label en dos unidades neonatales del Hospital Tartu y el Tallinn; los resultados mostraron que un total de 1729 (87%) del total de las prescripciones correspondían a medicamentos off label; además que, el 97% de los neonatos recibieron al menos un medicamento off label o sin licencia. Es importante señalar que, los productos alimentarios, genitourinarios, musculoesqueléticos y de los órganos de los sentidos, fueron los más prescritos como off label. (Lass et al., 2011)

En el departamento de pediatría del hospital universitario de Rijeka, Croacia, se realizó un estudio de 12 meses de duración, con revisión un día al mes de las prescripciones realizadas a pacientes niños y adolescentes. Se revisaron 691 pacientes con edades entre 1 día y 20 años, encontrándose 1643 prescripciones de 198 medicamentos diferentes. De estos 198

medicamentos el 45.5% correspondieron a usos off label, de tal manera que el 47.8% de los pacientes recibieron un medicamento sin licencia o con uso no aprobado. El medicamento con uso off label más utilizado fue pantoprazol y al igual que otros estudios es neotatología la especialidad que más prescripciones sin indicación aprobada realiza. (Palcevski, Skocibusic, & Vlahovic-palcevski, 2012)

Si bien los estudios antes registrados se centran en la población hospitalaria, es de relevancia lo hecho por los autores (Carnovale et al., 2013) en Lombardia, Italia, focalizándose en la revisión durante 1 año de las prescripciones ambulatorias realizadas a niños de 0-18 años. De las 3,017,299 prescripciones realizadas para 4,027,119 medicamentos dispensados, el 3.3% correspondieron a medicamentos off label; siendo la cetirizina el medicamento con estas características más prescrito. Los autores resaltan la baja prevalencia de este tipo de prescripciones en esta región italiana comparada con los resultados de otros estudios europeos. Por su parte, (Blanco-Reina, Vega-Jiménez, Ocaña-Riola, Márquez-Romero, & Bellido-Estévez, 2015) igualmente evalúan la situación ambulatoria de prescripciones para niños de 0-14 años en 2 centros de salud urbanos y sala de urgencia general del hospital materno infantil de Málaga, España. Se valoraron 462 prescripciones con 74 principios activos diferentes encontrándose 27.4% de usos off label. En el estudio (Off-label and unlicensed paediatric prescribing in a community setting: A prospective longitudinal cohort study in Malta.2014), realizado en Malta, también a nivel ambulatorio, obtuvieron información de 37 farmacias de clínicas privadas de prescripciones de niños entre 0-14 años realizadas por pediatras y médicos familiares; el resultado muestra un 54.1% de prescripciones off label.

En Alemania, El Instituto Robert Koch, realizó encuestas sobre salud en niños y adolescentes, entre mayo de 2003 y mayo de 2006, para un total de 17641 encuestados. Se identificaron los medicamentos usados en la muestra y se catalogaron los off label de acuerdo a la indicación, edad aprobada para uso, sobre y sub dosificación. Se encontró que el 40.2% del total de los medicamentos correspondían a uso off label, encontrándose

diferencias estadísticamente significativas a favor del uso en niños frente al uso en niñas. (Knopf et al., 2013)

En Portugal (Ribeiro, Jorge, & Macedo, 2013) realizan un estudio retrospectivo para caracterizar y cuantificar la prescripción off label en niños admitidos en una unidad pediátrica en el hospital Cova da Beira. El universo fue de 15709 niños ingresados entre el primero de enero y 31 de octubre de 2010, de los cuales se tomó una muestra de 700. La prevalencia de prescripciones off label fue del 28.1 %. Los resultados mostraron que frente a los medicamentos prescritos se encontró que de los 724, el 32.2% fueron off label; la mayor razón para prescripción por fuera de indicación fue el uso de una dosis inapropiada.

En la República Checa, en el año 2012, se hace un seguimiento por 6 meses de prescripciones en niños de 0-15 años atendidos en el hospital Olomouc; se revisaron 8559 prescripciones correspondientes a 4282 pacientes para las cuales solo el 9.01 % eran off label. (Langerová, Vrtal, & Urbánek, 2014)

(Riou et al., 2015) realizan un estudio prospectivo observacional en dos unidades de cuidado intensivo neonatal en Lion, Francia durante todo el 2012, en relación con todos los medicamentos administrados. Se incluyeron un total de 910 pacientes con 8891 prescripciones de las cuales el 59.5% fueron off label; el 58.8 % de las prescripciones off label estuvieron relacionadas con la edad.

(Magalhães et al., 2015) realizan una revisión sistemática en MEDLINE-PubMED, relacionada con el uso de medicamentos off label en pacientes pediátricos hospitalizados entre 1994 y 2012, encontrando 829 diferentes estudios, 34 de ellos aceptados de acuerdo con los criterios de inclusión. Los resultados arrojan que la prescripción de medicamentos off label varía entre el 12.2 al 70.6%; el porcentaje de niños que recibieron al menos un medicamento sin licencia u off label fue del 42%.

(Blanco-Reina et al., 2016) tuvieron como objetivo de su estudio evaluar los usos off-label (fuera de ficha técnica [FT]) y unlicensed (medicamentos no autorizados específicamente para niños) en cuidados intensivos neonatales y pediátricos, mediante un estudio transversal en un hospital público en Granada, España. Se revisaron las 601 prescripciones de 81 pacientes encontrándose que el 52% correspondieron a uso off label. El estudio aporta información relacionada con estudios que relacionan la prescripción de medicamentos off label en diferentes unidades hospitalarias:

Author	Country	Year	Location (unit)	No. patients (no. prescriptions)	OL prescription (%)	UL prescription (%)	Patients receiving $\geq 1$ OL/UL prescription (%)
Conroy <sup>26</sup>	United Kingdom	1999	Neonatal ICU	70 (455)	54.7	9.9	90
Conroy <sup>22</sup>	Europe	2000	Pediatric ward	624 (2262)	39	7	67
'T Jong <sup>25</sup>	Netherlands	2000	Pediatric ICU	238 (2139)	18	36	92
Avenel <sup>27</sup>	France	2000	Neonatal ICU	40 (257)	63	10	-
'T Jong <sup>28</sup>	Netherlands	2001	Neonatal ICU	247 (2139)	18	48	90
Pandolfini <sup>23</sup>	Italy	2002	Pediatric ward	1461 (4265)	60	0.2	89
Barr <sup>29</sup>	Israel	2002	Neonatal ICU	105 (525)	59	16	93
Bajcetic <sup>24</sup>	Serbia	2005	Cardiology	544 (2130)	47	11	76
Dell'Aera <sup>30</sup>	Italy	2007	Neonatal ICU	34 (176)	22.7	12	-
Hsein <sup>21</sup>	Germany	2008	Pediatric ward	417 (1812)	31	-	61
Lindell-O <sup>19</sup>	Finland	2009	Ward, neonatal ICU and surgery	141 (629)	36	13	76
Neubert <sup>31</sup>	Germany	2010	Neonatal ICU	183 (1978)	-	-	70
Khdour <sup>12</sup>	Palestine	2011	Pediatric ward	387 (917)	35.3	7.1	49.6
Van den Berg <sup>16</sup>	Netherlands	2011	Oncology	39 (268)	43	-	87
Lass <sup>3</sup>	Estonia	2011	Neonatal ICU	490 (1981)	87	97	-
Palcevski <sup>20</sup>	Croatia	2012	Pediatric ward	531 (1643)	13.3	12.1	48
Oguz <sup>18</sup>	Turkey	2012	Neonatal ICU	464 (1315)	33.5	28.8	-
Kimland <sup>25</sup>	Sweden	2012	Pediatric ward	2.947 (11,294)	34	4.6	60
Lee <sup>34</sup>	Malaysia	2013	Pediatric and Neonatal ICU	194 (1295)	34.1	27.3	92.4
Kieran <sup>32</sup>	Ireland	2014	Neonatal ICU	110 (900)	39	19	79
Laforgia <sup>33</sup>	Italy	2014	Neonatal ICU	126 (483)	37.4	11.4	-

--: not indicated; OL: off-label; ICU: Intensive Care Unit; UL: unlicensed.

### 1.3.2. Estudios realizados en Norteamérica

(Doherty et al., 2010) realizaron un estudio retrospectivo en Canadá en pacientes ingresados en unidad de cuidado intensiva pediátrica y la unidad de cuidado intensivo neonatal, además de la unidad de cuidado pos-anestésico, evaluando el uso de medicamentos off label en anestesia. Encontraron que el 59.7% de las prescripciones fueron identificadas como off label. Las principales causas para categorizar el uso como off label fueron: modificación de la formulación, edad del niño, dosis prescrita y contraindicación en niños. Por su parte, Corny, et al, en el 2016, realizan un estudio retrospectivo cross-sectional en un hospital pediátrico terciario de 500 camas en Canadá en el que se revisaron 2145 prescripciones a niños menores de 18 años (308 pacientes) para una rata de uso off label del 38.2%.

(Bazzano, 2008) realiza un estudio en Estados Unidos con el fin de determinar la frecuencia de formulación de medicamentos off label en niños. Tomaron información entre el 2001 y 2004 proveniente de la encuesta nacional de salud ambulatoria referente a una muestra de 7901 pacientes entre 0-17 años de edad; en el 62% de los casos se presentaron formulaciones off label, siendo las tres categorías terapéuticas más utilizadas la cardiovascular-renal, dolor y gastrointestinal.

### **1.3.3. Estudios realizados en Asia y África**

(Khdour et al., 2011) realizan un estudio prospectivo para determinar la extensión y la naturaleza de prescripción de medicamentos sin licencia y off label en niños hospitalizados en Palestina en dos hospitales públicos. Fueron seguidas las prescripciones de 387 niños y encontraron que el 49.6% recibieron prescripciones off label. En relación con el total de 917 prescripciones, el 35.3% tuvieron un uso off label. Antibióticos sistémicos y broncodilatadores fueron las categorías farmacológicas con mayores prescripciones por fuera de indicación.

En Turquía se realiza un estudio prospectivo de 464 neonatos de 17 unidades de cuidado intensivo neonatal durante un periodo de 24 horas. Se evaluaron 1315 prescripciones que comprendieron 93 diferentes medicamentos. Se encontró que el 62.3% de los medicamentos prescritos fueron off label. (Oguz, Kanmaz, & Dilmen, 2012)

(Ballard, Peterson, Thompson, & Beggs, 2013) en Australia (Tasmania) investigan la prevalencia de la prescripción off label en el hospital general mayor pediátrico en niños admitidos en 6 meses, entre julio de 2009 y enero de 2010. El 31.8% de los medicamentos fueron off label y el 57.3% de los niños recibieron una medicación off label. En Australia también (Czamiak, et al, 2015) realizan un estudio de prevalencia de prescripción off label y sin licencia en el Hospital Pediátrico Princess Margaret encontrando que de 2654 prescripciones el 25.7% fueron de medicamentos off label.

En el centro médico universitario de la universidad de Kebangsaan (Malasia) se realiza un estudio en la unidad intensiva pediátrica, y neonatal haciéndose un seguimiento de 8 semanas a las prescripciones de 194 pacientes. Se encontraron 119 medicamentos diferentes en 1295 prescripciones; 442 prescripciones fueron identificadas como off label. (Lee, Md Redzuan, & Mohamed Shah, 2013)

En Indonesia (Abdulah et al., 2015) centran su estudio en la identificación de la tendencia de prescripción off label a nivel ambulatorio, revisando retrospectivamente 4936 prescripciones en niños de 0-5 años en 14 farmacias comunitarias. El resultado muestra que el 18.6% presentaban al menos un medicamento off label y el 7% de los 16516 medicamentos eran también off label.

(Bhadiyadara, et al. 2015) realizaron un estudio prospectivo cross-sectional en pacientes en pediatría en un Hospital Terciario en Ahmedabad, India, involucrando seguimiento a 170 niños durante 2 meses en el 2012. Encontraron prescripciones de 405 medicamentos de los cuales el 10.1% correspondió a uso off label de medicamentos. Igualmente, en Mumbai (Jobanputra, et al 2015) determinan la prevalencia de uso de medicamentos off label en una unidad de cuidado intensivo pediátrica siendo del 41.25% sobre 1789 prescripciones para 482 niños.

#### **1.3.4. Estudios realizados en Sudamérica**

Los estudios encontrados en la revisión de publicaciones en revistas científicas se centran en Brasil, donde (Borges, et al 2013) realizan un estudio con el objetivo de analizar la prevalencia del uso de medicamentos off label y sin licencia de medicamentos anticonvulsivantes en la población pediátrica de acuerdo con la FDA y ANVISA. Se realizó un estudio retrospectivo cross-sectional y observacional en un hospital general de la facultad de medicina de la Universidad de Sao Paulo. Se dividió la muestra entre niños a término de 1-28 días, infantes (29 días a 2 años) y niños (2 años a 12 años) encontrándose

que la prevalencia de uso de medicamentos off label de acuerdo con FDA era del 26-29 y 45% respectivamente.

Por su parte, (De Souza, et al, 2016) realizan un estudio retrospectivo de seis meses de duración para determinar el uso de medicamentos off label y medicamentos potencialmente peligrosos en unidades de cuidado intensivo neonatal, el estudio incluyó 192 neonatos y los resultados mostraron que de las 3290 prescripciones el 95.6% incluía medicamentos off label.

### **1.3.5. Estudios realizados en Colombia**

En Colombia, (Saavedra, et al, 2015) realizan un estudio observacional descriptivo de corte transversal con recolección retrospectiva de información de una institución hospitalaria de alta complejidad en Bogotá, con el fin de identificar indicaciones en las que se utilizan los anticuerpos monoclonales y compararlas con las aprobadas por INVIMA, FDA y EMA; se identificaron 169 historias clínicas de las cuales en el 14% se encontró que correspondieron a uso off label.

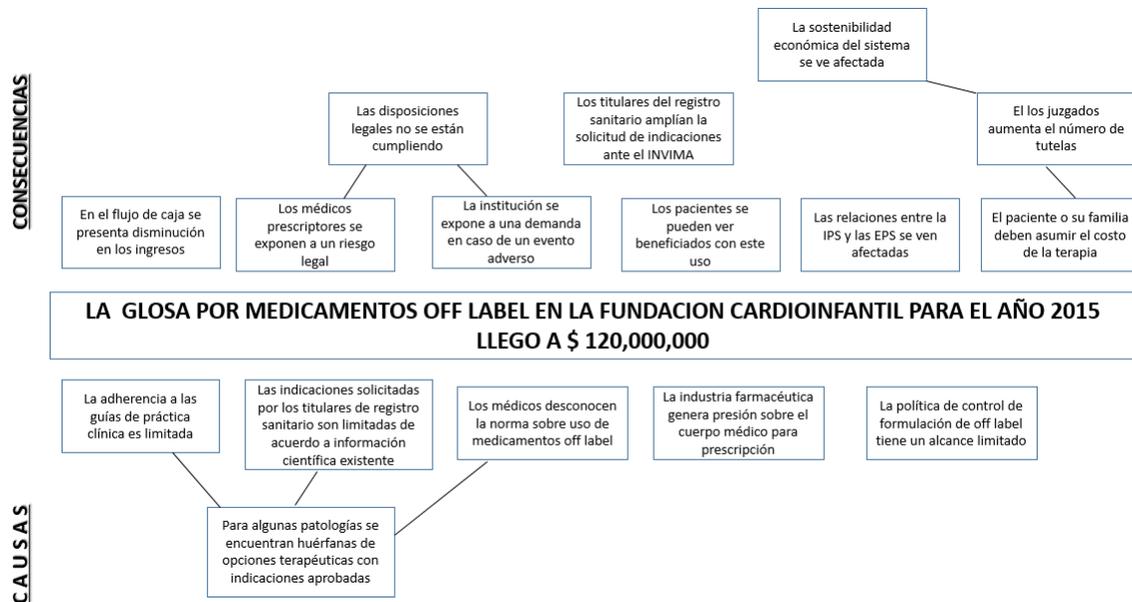
Finalmente, es importante señalar que aparte del estudio señalado anteriormente, solamente se encuentra una tesis de grado del año 2012 del investigador Fletschet, en la que se estudia el uso de psicofármacos fuera de indicaciones aprobadas en una entidad promotora de salud. Se realiza un Estudio observacional descriptivo de corte transversal con recolección retrospectiva de la información, realizado a partir de las bases de datos de medicamentos dispensados por Audifarma S.A para una EPS de Bogotá y de la historia clínica de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se recopiló información de 420 historias clínicas, encontrándose que el 58.6% de las prescripciones fueron realizadas por fuera de las indicaciones aprobadas por INVIMA.

#### **1.4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Lo expuesto a lo largo del texto evidencia la problemática que representa para las agencias regulatorias de los países el manejo de medicamentos off label que se vuelve un problema transversal a nivel mundial. Para Colombia, si bien es cierto existen normas y conceptos de la Corte Constitucional, el día a día dentro del trabajo en salud implica el uso de estos medicamentos. Este uso se ve reflejado en las glosas por parte de las EPS generadas por este uso y amparadas en la reglamentación vigente y en procesos internos de contención diseñados por algunas IPS.

La Fundación Cardioinfantil no es ajena a esta problemática y a raíz de pérdidas por glosa por medicamentos off label en el 2013 de 230 millones de pesos inició en el 2014 un proceso de control a la prescripción de los medicamentos pareto responsables del resultado negativo del 2013. Se inició con 4 medicamentos y al finalizar el 2015 ya se tenían 10 bajo control. (Clavijo, 2014)

Si bien es cierto este proceso permitió para el 2014 y 2015 evitar pérdidas por 54 y 185 millones respectivamente, en el 2014 la glosa ascendió a 120 millones de pesos por productos no controlados. Es claro que estos productos de manera individual no representan un valor económicamente significativo, pero por sus volúmenes sí hacen la diferencia al momento de consolidar cifras. Igualmente, la metodología de control aplicada no es viable cuando se tratan productos de alta rotación. Realizando la metodología de árbol de problemas se determinaron causas y consecuencias de situación de formulación de medicamentos off label al interior de la Institución:



Fuente: Elaboración propia con base en información de la institución estudiada, 2015

En cuanto a las consecuencias de esta glosa del 2014 se encontraron 6 directas, básicamente relacionadas con temas legales en contra de los médicos prescriptores y la institución, temas de flujo de caja y costo de bolsillo, relaciones contractuales IPS y EPS y posibles beneficios que pueda recibir el paciente con el uso de estas indicaciones.

Las causas se centran en el desconocimiento de la norma por parte de los médicos, las presiones de la industria farmacéutica por la prescripción al igual que su poco interés por solicitar ampliaciones de indicaciones de sus productos ante INVIMA. Igualmente se consideró como causa importante y definitiva el alcance limitado de la estrategia que se ha planteado para su control de manera operativa.

Paralelo a esto, si bien es cierto hay diseñado un programa de Farmacovigilancia, la cultura de reportar aún tiene carencias y no permite determinar la incidencia de eventos adversos por el uso de medicamentos off label. Como se dijo anteriormente esta situación puede ser crítica en pacientes pediátricos el cual es uno de los focos de atención dentro de la institución.

Esta limitación se basa en la falta de medición de la prescripción total de medicamentos off label, ya que la medición se ha realizado de manera indirecta de acuerdo con la glosa recibida.

Ahora bien, siendo consecuentes con lo encontrado en el marco teórico y en el estado del arte en los cuales es clara la relevancia que tiene el uso de medicamentos off label en pediatría por el hecho de la limitada posibilidad de realizar estudios clínicos en ellos y el riesgo que pueden tener desde el punto de vista de la farmacovigilancia, el estudio a realizar se direcciona hacia este frente. Esto se refuerza con el hecho de no encontrar en la literatura buscada estudio similar a nivel Colombia lo que genera relevancia indagar sobre el tema.

Esta situación considera de relevancia indagar:

- a) ¿Cuál es el predominio de la prescripción de medicamentos no pos con uso off label dentro de la institución en los servicios pediátricos?
- b) ¿Cuáles son las especialidades médicas que más prescriben medicamentos no pos con uso off label dentro de la institución en los servicios pediátricos?
- c) ¿Cuál es el costo de los medicamentos no pos con uso off label usados en los servicios pediátricos dentro de la institución?
- d) ¿Cuál es la categoría farmacológica de los medicamentos no pos con uso off label dentro de la institución en los servicios pediátricos?

## **1.5. JUSTIFICACIÓN**

La sostenibilidad del sistema de salud desde el punto de vista económico es una prioridad dentro de las políticas públicas, pero igualmente debe ser alcanzar resultados benéficos en la salud de la población con altos estándares de calidad. El uso de medicamentos con uso off label no es un tema solamente de Colombia, sino de todo el mundo, por lo que conocer

el predominio de esta situación en los hospitales del país genera importancia como referente para analizar la viabilidad real de las políticas públicas relacionadas con su uso. La revisión previa de la literatura no refiere un estudio de estas características a nivel nacional, por lo que es una propuesta innovadora ante la problemática que se plantea.

Los médicos tratantes deben ceñir su ejercicio a las regulaciones existentes sobre el reconocimiento de medios de diagnósticos y tratamientos permitidos en el país por las autoridades competentes, de modo que únicamente en casos excepcionalmente graves, es posible el uso de procedimientos experimentales, que atiendan a los criterios de seguridad, efectividad, eficacia y racionalidad contemplados en la Ley 23 de 1981 (Corte Constitucional 2013). El uso de medicamentos dentro de la práctica clínica habitual hace necesario definir su verdadero predominio para así poder determinar acciones concretas ante la evidencia de la magnitud de la situación.

A nivel hospitalario el uso de medicamentos off label tiene componentes financieros como asistenciales. El primero porque está asociado a procesos de glosas por parte de las EPS que afectan las finanzas de la entidad y el segundo porque tiene que ver con mala adherencia a guías, desconocimiento de la norma, no disponibilidad de productos o formas farmacéuticas de los mismos, entre otros.

Como ya se expresó anteriormente para la Fundación Cardioinfantil se hace evidente la problemática del uso de off label por intermedio de las glosas, lo que permite identificar y generar información sobre tendencias de uso. Sin embargo, hay un componente clínico que debe ser evaluado para poder diseñar políticas y acciones internas para identificar oportunidades de mejora. Es indispensable entonces determinar mecanismos para identificar sobre una base sólida el predominio de esta prescripción principalmente a partir de diciembre de 2013, cuando se promulga la actualización de la norma de comités técnico científicos que fundamenta la restricción para el uso de medicamentos off label para medicamentos no pos.

Dentro de los objetivos estratégicos de la Fundación se encuentra sobresalir en la atención médica especializada y de alta complejidad con alto sentido humano y desarrollar una infraestructura y modelo operativo eficiente que garantice la autosostenibilidad financiera para el logro de la estrategia. Sin duda indagar sobre la situación de la prescripción y uso de medicamentos off label en la institución con el fin de formular estrategias para su control es una iniciativa alineada con la estrategia de la Institución lo que le otorga relevancia.

## **1.6. PROPÓSITO**

Si bien es cierto este estudio solamente mostrará el panorama de un solo hospital de cuarto nivel en Bogotá, puede ser un referente para que nuevos estudios similares se puedan realizar y aumentar la visión de la problemática que se plantea. Al interior de la institución servirá como punto de partida para evaluar políticas, protocolos y guías relacionadas con el uso off label de medicamentos; igualmente, al difundir los resultados al cuerpo médico de la institución, generará conciencia de los riesgos éticos y jurídicos que puede implicarles la prescripción de este tipo de medicamentos, sin indicación aprobada por el ente regulador.

## **1.7. OBJETIVOS**

### **1.7.1. Objetivo General**

Caracterizar la tendencia de la prescripción y uso de medicamentos No Pos, con indicación no aprobada (off label) en el Servicio de Hospitalización Pediátrica de la Fundación Cardioinfantil de la ciudad de Bogotá, para el año 2015.

### **1.7.2. Objetivos Específicos**

- Establecer la proporción de prescripciones de medicamentos no pos con uso off label dentro de la institución, para el año 2015
- Establecer la tendencia la prescripción y uso, de acuerdo con la especialidad médica, de los medicamentos no pos con uso off label dentro de la institución, para el año 2015
- Establecer las categorías farmacológicas de los medicamentos no pos con uso off label dentro de la institución, para el año 2015.
- Determinar cuál es el costo de los medicamentos no pos con uso off label dentro de la institución, para el año 2015.

### **1.8. ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACIÓN**

Al ser un estudio observacional, de acuerdo con la Resolución No 008430 del 04 de octubre de 1993 Artículo 11, se considera que es una investigación sin riesgo. Lo anterior implica “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”

El Parágrafo Primero del Artículo 16 de esta misma resolución, plantea que en el caso de investigaciones con riesgo mínimo en “el Comité de Ética en Investigación de la institución investigadora, con razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse por escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador de la obtención del mismo”

La revisión de historias clínicas se realiza únicamente por el personal involucrado en la investigación y la información obtenida se manejará de manera confidencial, y en ningún caso es posible identificar un paciente; aun así, se firmará un acta de compromiso donde el investigador y el resto de personal involucrado en la investigación se comprometen a utilizar la información, únicamente para fines académicos.

Este trabajo fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigaciones y Comité de Ética, de la institución, en este último de manera expedita al no generar intervención que implique consentir a los pacientes.

## **2. CAPITULO 2**

### **METODOLOGIA**

#### **2.1. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional descriptivo con datos retrospectivos, en el que se caracteriza la tendencia de la prescripción y uso de medicamentos No Pos, con indicación no aprobada (off label) en el Servicio de Hospitalización Pediátrica de la Fundación Cardioinfantil de la ciudad de Bogotá, para el año 2015.

#### **2.2. UNIDAD DE OBSERVACIÓN**

Niños entre 0 – 18 años con ingresos hospitalarios de La Fundación Cardioinfantil de la ciudad de Bogotá, para el año 2015.

#### **2.3. UNIDAD DE ANÁLISIS**

Niños, niñas y adolescentes menores de 18 años al 31 de diciembre de 2015, que estuvieron hospitalizados entre 01 de enero y 31 de diciembre del mismo año en la Fundación Cardioinfantil y que fueron prescritos con medicamentos no pos.

#### **2.4. TIPO Y CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL**

De los 1.329 niños que estuvieron hospitalizados durante 2015 y fueron formulados con medicamentos No-POS se obtuvo una muestra probabilística sistemática. Los datos de los niños y sus consumos mensuales fueron provistos en una base de datos en Excel por el área de sistemas del Hospital. No se realizó selección mensual proporcional porque el tiempo de

estancia de cada niño no estaba disponible en los datos y un medicamento pudo haber sido consumido entre dos meses o más, por ejemplo en estancias largas.

**Cálculo del tamaño muestral:** Para estimar la frecuencia de prescripciones de medicamentos off label No-POS por niño se utilizó la fórmula muestral de una proporción poblacional con base en el programa estadístico EPIDAT 4.0. La fórmula utilizada permitió el cálculo del tamaño muestral para la proporción niños con prescripción de medicamentos No-POS con indicación off label y no se acudió a la estimación para diferencia de proporciones, coherente con la naturaleza descriptiva del estudio sin pretensiones analíticas.

Dónde:

**[1] Tamaños de muestra. Proporción:**

**Datos:**

Tamaño de la población: 1.329  
Proporción esperada: 50,000%  
Nivel de confianza: 95,0%  
Efecto de diseño: 1,0

**Resultados:**

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
5,000	299

La selección de la muestra se realizó de manera aleatoria en el mismo Epidat versión 4.0.

El programa generó la siguiente tabla de 299 historias clínicas a ser revisadas:

HISTORIAS CLINICAS A SER REVISADAS										
996896	459351	1032206	1016413	186197	1042582	1034254	1038967	953828	9749645	9754679
9753277	1044686	9759494	1004144	1026007	1052546	1065414	1043774	9754611	9757648	899782
978371	9762838	1048812	881365	1016595	640889	9756750	1012627	1036072	1046427	665014
1016143	1029830	1062537	1048815	1059020	901393	810487	1029696	1017998	1057879	1027325
1035803	777222	1028614	1013366	1011041	1005968	1056228	1029103	1032331	1032187	9757950
1023458	1040419	1071322	991194	988385	1004885	1029855	1042090	1004248	1015147	1027501
399158	742460	664696	687214	901066	671843	443315	1049707	935450	1072899	925357
9762785	1037087	930849	1035413	742303	1032935	1069256	683340	9758652	1036981	1030430
1026561	563472	1016892	514119	1018026	984014	1042853	865244	993834	1050455	976905
1067577	1048335	1035987	1067511	9751630	1032178	1049906	229690	9753388	1035406	
1030917	886567	1066509	993623	1060544	9753414	1040026	861076	916541	1042559	
971140	1035189	1044295	996099	1033301	1024079	1041015	1012444	1030384	1057587	
1027102	714970	1013419	1042325	1028288	1065008	1060548	1041696	735836	737205	
1030398	1068509	1045703	758820	1028293	883611	1040350	1072491	1058222	989971	
1030473	1051164	9760106	1003909	1043079	383177	1057528	964648	9758582	1027982	
523607	694655	274099	1027999	9749444	9755535	1038253	1019715	1030893	1066116	
1062805	234483	973825	1049045	9746646	1041832	1018471	996898	1048708	1016185	
1072233	301697	841877	1016492	1021441	9761785	1056428	1073442	541280	1054093	
9759130	686037	9749858	1018951	1070177	9760355	846843	977225	1035890	1000692	
1026249	1038857	9757591	1071558	994454	9753903	1052514	637412	1004504	959887	
9757196	956961	872576	1045642	905407	917052	1034260	820887	1035872	964571	
1052804	993924	797443	1040361	1067585	944596	931591	1009318	1045879	9763199	
9758113	1030009	1003900	993904	1072211	754802	1009905	9762037	1026105	1034141	
1037253	947199	898725	810197	961610	985551	1040845	898713	1069742	1009051	
983564	1031668	740272	906771	945310	964851	1057526	1017527	1000151	1040322	
1012280	1028553	9518214	220790	937709	9760201	927995	1067422	611775	942068	
1069891	1051906	1066319	1024883	9587643	1052820	9756150	1071759	1035961	1044447	
1026804	1032090	289881	1035400	1034332	819548	974563	994761	465259	1045796	
965481	1011999	915443	645976	1023103	1015141	9756958	1068373	9749111	1060756	

## 2.5. VARIABLES

Ver anexo 1de matriz de variables al final del documento.

## 2.6. FUENTES DE INFORMACIÓN

Las fuentes de información consultadas fueron de tipo secundarias, dentro de ellas están las historias clínicas electrónicas del periodo del estudio y la información consignada en la página de consulta del INVIMA sobre los registros sanitarios: [http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)

## **2.7. INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Se diseñó un instrumento que consiste en un formato de verificación de la información en las historias clínicas, el cual se encuentra anexo al final de documento. Dentro del instrumento de recolección de información solamente se llenarán las columnas completas para los medicamentos no pos con indicación off label. Las columnas que identifican la patología para la cual fue prescrito el medicamento y la que cruza esta patología con la aprobada por INVIMA marcan la identificación de los medicamentos off label prescritos, para los cuales se continuará la identificación de las demás variables definidas.

## **2.8. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

La información se recolectó en el Instrumento de recolección de información (ver instrumento al final del documento Anexo 2 en concordancia con las variables definidas. El diligenciamiento del instrumento se hizo de manera simultánea con la consulta de las historias clínicas de acuerdo con el muestreo estadístico definido. La herramienta informática definida para la recolección de información fue una hoja de cálculo de Microsoft Excel, formato de inspección de historias clínicas. Para la consulta en la página del INVIMA de la indicación aprobada para el medicamento se tuvo como referencia el CUM (Código Único de Medicamento) tomado de la historia clínica para asegurar la concordancia del mismo.

## **2.9. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

El procesamiento de la información se realizó manualmente, con base en la tabla de Excel definida para el reporte de la información recolectada, en ella se consignaron los valores y porcentajes de la información definida para cada una de las variables.

## 2.10. ANALISIS DE LA INFORMACIÓN

Sobre la base que este estudio es de tipo descriptivo observacional, los datos correspondientes a la información obtenida fueron analizados con base en la estadística de tipo descriptivo: porcentajes, proporciones, razones, mediana, moda etc. Estos fueron entendidos como interacciones, situaciones, fenómenos o sujetos de la realidad estudiada; además, fueron objeto de transformaciones, operaciones, reflexiones, comprobaciones con el fin de extraer significado relevante en relación a un problema de investigación.

La disposición de la información se hizo de forma gráfica y organizada para facilitar el análisis y comprensión de la misma; esto permite ilustrar relaciones de varios conceptos o procesos de transición entre etapas o momentos de la investigación o del desarrollo del fenómeno en estudio.

Para los objetivos específicos planteados en esta investigación el análisis de la información de hizo de la siguiente manera:

- ✓ Tomando como base las historias clínicas de población pediátrica a revisar de acuerdo con la muestra determinada en el punto 2.4, mediante información que entregó el área de sistemas, se seleccionaron las prescripciones para esas historias que contuvieran las dos variables simultáneas de interés para el estudio: Que sean medicamentos No Pos y que además estos medicamentos tengan indicación off label. Esto permitió obtener la proporción de estas prescripciones en la muestra definida.
- ✓ Con la información anterior, y basado en las revisiones de las historias clínicas, se determina la tendencia de prescripción por especialidad médica de los medicamentos no pos con indicación off label en la muestra definida.
- ✓ Con la información anterior, y basado en las revisiones de las historias clínicas y el código ATC de los medicamentos prescritos obtenida de la página del INVIMA, se

determinan las categorías farmacológicas de los medicamentos no pos con indicación off label en la muestra definida.

- ✓ Con la información anterior, y basado en las revisiones de las historias clínicas y consulta en los maestros de costos de artículo dentro del sistema de información, se determina el costo de tratamiento con medicamentos no pos con indicación off label en la muestra definida

## CAPITULO 3

### 3. RESULTADOS, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

El presente trabajo surge de la inquietud del investigador en encontrar el predominio de la prescripción y uso de medicamentos no pos con uso off label, en un hospital de cuarto nivel de complejidad y focalizado en la población pediátrica. El sustento tiene connotaciones legales y asistenciales dado que la norma es clara en la prohibición de este tipo de uso para los medicamentos, pues el ente regulador-El INVIMA- determina las indicaciones terapéuticas para el uso del producto. De otro lado, es claro que en la práctica clínica habitual, y especialmente en población vulnerable como la pediátrica, las opciones terapéuticas a veces no son muchas y obligan a los médicos tratantes a buscar alternativas que permitan cumplir con su misión como la es salvar las vidas de los pacientes y mejorar su condición de salud.

La metodología establecida, de acuerdo con un esquema muestral, implicó la revisión de 299 historias clínicas a las que se les evaluó los medicamentos prescritos, no incluidos dentro del plan obligatorio de salud, determinando la patología del paciente y cruzándola con la indicación INVIMA aprobada en el registro sanitario del medicamento. La patología del paciente fue determinada de acuerdo con los diagnósticos (código CIE10) que presentó durante la hospitalización y que son presentados mediante resumen dentro de la historia clínica electrónica.

De manera paralela fue posible determinar otras variables presentes definidas para el estudio como, las especialidades médicas que tienen la tendencia a prescribir más medicamentos no pos off label y de esta manera poder presumir asociaciones con las patologías y tipos de medicamentos utilizados. En cuanto al tipo de medicamento al determinar el código ATC, obtenido del registro sanitario, se determina la categoría

terapéutica de los mismos que marca tendencia frente a la prescripción, complejidad y tipo de pacientes.

Teniendo en cuenta que este uso de los medicamentos no es reconocido por el SGSSS, hubo la necesidad de consultar, en el sistema de información, los valores cobrados a las EPS por los tratamientos con medicamentos no pos con uso off label aplicados a los pacientes; estos valores son potenciales pérdidas económicas para la institución, ya que existe evidencia que los mismos no son reconocidos por las mismas, situación que da cuenta de la importancia de este estudio. A continuación se presentan los resultados obtenidos en el estudio.

### **3.1 PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS NO POS, CON USO OFF LABEL EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA DE LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL -FCI- DE LA CIUDAD DE BOGOTA DURANTE EL AÑO 2015**

El esquema estadístico planteado implicó que por cada historia clínica revisada se analizaran todos los medicamentos no pos prescritos y teniendo en cuenta el registro sanitario aprobado por el INVIMA, consultado en la página web, de manera que hubiese la posibilidad de determinar el uso off label del medicamento. Para este punto fue indispensable cotejar el CUM (Código Único de Medicamento) registrado en la base de datos del sistema electrónico de la Institución y el del producto consultado en la página del INVIMA; lo anterior para asegurar que se trata del mismo producto, dado que dependiendo de la marca es posible tener diferentes nombres o indicaciones aprobadas; a continuación se presentan los resultados encontrados.

### 3.1.1 Características demográficas

La distribución de la población, según género, mostró un comportamiento con un leve aumento para los niños que para las niñas, teniendo en cuenta la información revisada en las 299 historias clínicas; los resultados mostraron que el 44.82% de las historias clínicas correspondían a niñas mientras el 55.18% a niños.

Además de lo anterior, fue posible determinar la tendencia de la formulación de medicamentos no pos por género, encontrándose que el 48.66% de estos medicamentos fueron prescritos a niñas y el 51.34% a los niños; dato que estaría acorde a la distribución de la población según esta variable.

Una de las variables a tener en cuenta, y que estaba disponible para consulta dentro de la historia clínica electrónica, corresponde a la edad del paciente, encontrándose que para la muestra, tanto para niños como para niñas, la edad promedio fue de 4 años. Ante esta paridad se consideró interesante determinar los grupos etarios dentro de los cuales estaba dividida la muestra, lo cual se puede evidenciar en la tabla 1

**Tabla No. 1**

**Distribución de la muestra, según grupos etarios, en la población infantil hospitalizada en los Servicios Pediátricos en una IPS de cuarto nivel en el año 2015**

<b>Grupo etario</b>	<b>% en la muestra</b>
0 a 5 años	73,0
6 a 11 años	15,1
12 a 17 años	11,9

Fuente: Historias clínicas revisadas

### 3.1.2 Proporción de prescripción de medicamentos no pos con uso off label

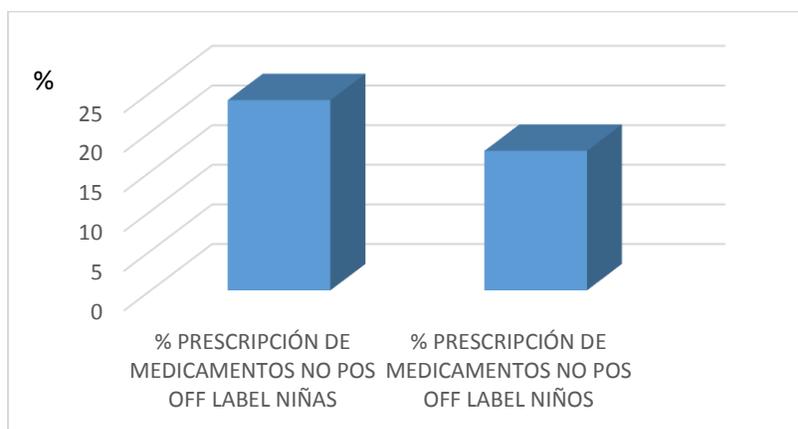
De manera global se encontró que la proporción de prescripción de medicamentos sin indicación aprobada dentro de las prescripciones no pos para la muestra seleccionada fue del 20.9%, esto significaría que por cada individuo incluido en la muestra, la probabilidad que le sea prescrito un medicamento no pos con indicación off label, es de prácticamente un 21%.

Al relacionar la prescripción de medicamentos no pos que fueran off label con la edad promedio de los individuos observados, se encuentra que para las niñas fue de 3 años y para los niños un poco mayor de 3 años y medio. En ambos casos por debajo del promedio de edad de formulación de medicamentos no pos que fue de 4 años.

La gráfica 1 muestra los resultados concernientes a prevalencia de prescripción de medicamentos sin indicación aprobada por INVIMA que sean no pos en relación con la variable género, encontrándose mayor la prevalencia en el género femenino con un 24%, mientras que para el género masculino llegó al 17.6%

**Gráfica No. 1**

**Uso no pos off label de medicamento, según el género, en la población infantil hospitalizada en los Servicios Pediátricos en una IPS de cuarto nivel en el año 2015.**

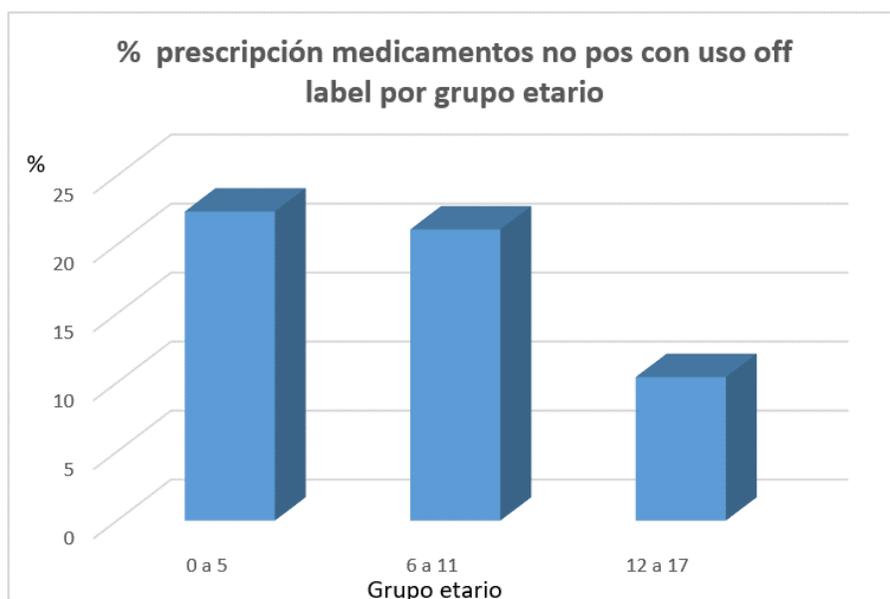


Fuente: Historias clínicas revisadas

Asimismo, la gráfica 2 muestra los casos de prescripción de medicamentos no pos prescritos por fuera de indicación INVIMA, según los grupos etarios:

**Gráfica No. 2**

**Uso de medicamentos no pos off label, según grupo etario, en la población infantil hospitalizada en los Servicios Pediátricos en una IPS de cuarto nivel en el año 2016.**



Fuente: Historias clínicas revisadas

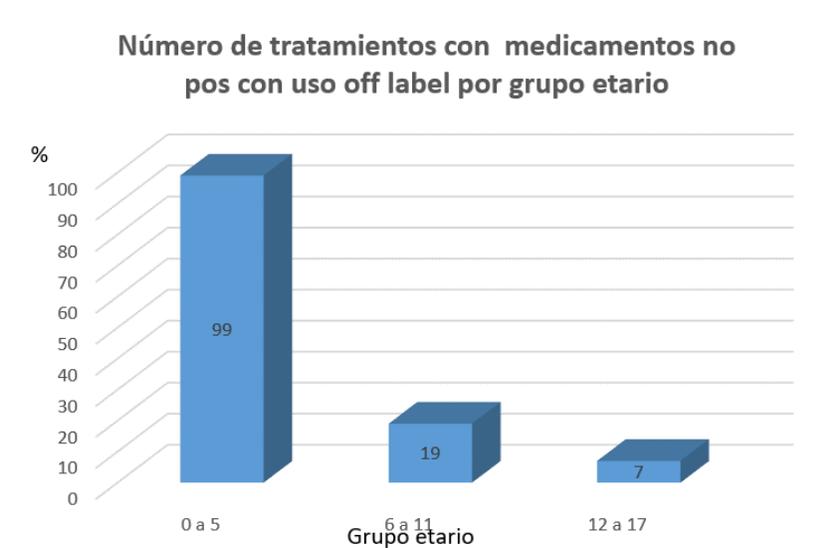
En caso que un niño, para la muestra seleccionada, se encuentre entre los 12 a los 17 años la probabilidad de que le sea prescrito un medicamento no pos que no tenga indicación aprobada por INVIMA es del 10.4%. Para el grupo de 0-5 años del 22.4% y para el grupo de 6 a 11 años del 21.1%.

En total dentro del estudio fue posible identificar 125 casos de tratamientos con medicamentos no pos off label los cuales también fueron evaluados de acuerdo con los grupos etarios encontrando lo que se muestra en la gráfica 4, donde el 79.2% de estos tratamientos se presentaron para el grupo etario de 0-5 años, 15.2% para el grupo de 6-11

años y 5.6% para el de 12-17 años. Este resultado es acorde con el comportamiento mostrado en la gráfica 2 para estos mismos grupos.

**Gráfica No. 3**

**Número de tratamientos con medicamentos no pos con uso off label por grupo etario, en la población infantil hospitalizada en los Servicios Pediátricos en una IPS de cuarto nivel en el año 2015.**



Fuente: Historias clínicas revisadas

### **3.2 TENDENCIAS EN LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS NO POS, CON USO OFF LABEL EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA DE LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL - FCI- DE LA CIUDAD DE BOGOTA DURANTE EL AÑO 2015**

Inicialmente, es importante señalar que dentro de las áreas de hospitalización y cuidados intensivos rotan varios tipos de especialistas que atienden a la población pediátrica, lo que es común en una institución de alta complejidad, como en la que se realizó el estudio, la cual agrupa más de 50 especialidades y sub especialidades médicas; al respecto, se presentaron 125 casos de tratamientos con medicamentos no pos con uso off label, para

los cuales se determinó la especialidad médica responsable de la prescripción. La tabla 2 muestra que los mayores formuladores de este tipo de medicamentos son los intensivistas pediátricos y los pediatras, lo cual es acorde al tipo de institución en la que se está realizando este estudio, la cual es de atención pediátrica.

**Tabla No.2**

**Especialidades médicas prescriptoras de medicamentos no pos off label, en la población infantil hospitalizada en los Servicios Pediátricos en una IPS de cuarto nivel en el año 2015**

<b>Especialidad Médica</b>	<b>Casos de prescripciones no pos off label</b>	<b>Porcentaje</b>
INTENSIVISTA PEDIATRICO	59	47,2
PEDIATRIA	52	41,6
CARDIOPEDIATRIA	9	7,2
NEONATOLOGIA	4	3,2
TRANSPLANTE HEPATICO	1	0,8
<b>Total</b>	<b>125</b>	<b>100</b>

Fuente: Historias clínicas revisadas

Lo anterior se explicaría ya que, entendiendo la institución como de alta complejidad, los pacientes son vistos de primera medida por el médico pediatra, en casos de hospitalización, y por intensivista pediátrico en atenciones en la unidad de cuidados intensivos; además, las especialidades como trasplante y cardiopediatría son interconsultantes, en las cuales el médico de cabecera normalmente es un pediatra. Esto marca coherencia con los resultados obtenidos en este estudio, máxime si se tiene en cuenta que las patologías que ameritan cuidados intensivos o largos periodos de hospitalización, tienden a aumentar la probabilidad de uso de medicamentos no pos off label. Al respecto, es importante señalar

que el tiempo promedio de la hospitalización de los individuos de la muestra fue de 14.8 días, pero si se focaliza en los que recibieron medicamentos no pos off label fue mayor y correspondió a 16.9 días.

Al comparar esta información según grupo etario con casos de tratamientos con medicamentos no pos off label, el grupo de 0 a 5 años presentó un promedio de días de hospitalización de 18 días, superior al del grupo de 6 a 11 años que se situó en 11 días y, muy similar al del grupo de 12 a 17 años con 17 días. Ahora bien, es importante resaltar que se encontraron dos pacientes con períodos de hospitalización bastante largos, uno de 14 años con diagnóstico de Hernia en la pared abdominal y uno de 1 año y 4 meses con diagnóstico de osteomielitis, los cuales tuvieron hospitalizaciones prolongadas de 85 y 119 días, respectivamente.

Ahora bien, la patología con que ingresa el paciente determina la farmacoterapia que le puede ser proporcionada y por lo tanto, pudiera ser condicionante al uso o no de algún tipo de medicamento, la ubicación del paciente y el tipo de especialidad médica que lo puede atender. Por ello, se determinaron las patologías de ingreso y su relación con tratamientos con medicamentos no pos con uso off label, donde se observa que, en general priman las patologías cardiovasculares, correspondiendo al diagnóstico defecto del tabique ventricular, la mayoría de prescripciones de este tipo, lo cual se puede apreciar en la tabla 3 que sitúa como primeras causas de ingreso el defecto del tabique ventricular, el defecto del tabique auricular y la coartación de la aorta.

Las patologías con componente cardiovascular suman el 74% de todas las patologías encontradas, en correspondencia con el perfil foco de atención de la institución. Además, el defecto del tabique auricular y ventricular fueron las patologías más relacionadas con prescripción de medicamentos no pos off label, para las cuales es necesario un procedimiento quirúrgico que lleva profilaxis antibiótica; al respecto, en el 88% de estos

casos se presentó una prescripción de cefuroxima endovenosa, la cual es usada como profiláctico, pero que además es de uso off label.

**Tabla No. 3**

**Relación de los tratamientos con medicamentos no pos off label  
y la patología de ingreso, en la población infantil hospitalizada en los Servicios  
Pediátricos en una IPS de cuarto nivel en el año 2015**

Patología de ingreso	Prescripciones no pos off label	%
DEFECTO DEL TABIQUE VENTRICULAR	25	20,0
DEFECTO DEL TABIQUE AURICULAR	16	12,8
COARTACION DE LA AORTA	10	8,0
DEFECTO DEL TABIQUE AURICULOVENTRICULAR	7	5,6
CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE	6	4,8
TETRALOGIA DE FALLOT	6	4,8
OTRAS CONVULSIONES NO ESPECIFICADAS	3	2,4
AUSENCIA, ATRESIA Y ESTENOSIS CONGENITA DEL DUODENO	2	1,6
DIARREA Y GASTROENTERITIS	2	1,6
ESTENOSIS DE LA VALVULA AORTICA	2	1,6
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA	2	1,6
OSTEOMIELITIS NO ESPECIFICADA	2	1,6
OTRAS ALTERACIONES FUNCIONALES CONSECUTIVAS A CIRUGIA CARDIACA	2	1,6
SEPTICEMIA NO ESPECIFICADA	2	1,6
SINDROME DE HIPOPLASIA DEL CORAZON DERECHO	2	1,6
TRANSPOSICION DE LOS GRANDES VASOS DEL VENTRICULO DERECHO	2	1,6
TRASPLANTE DE HIGADO	2	1,6
VENTRICULO DE DOBLE ENTRADA	2	1,6
BRONQUIOLITIS AGUDA	1	0,8

BRONQUIOLITIS NO ESPECIFICADA	1	0,8
CELULITI EN SITIO NO ESPECIFICADO	1	0,8
CIERRE COMUNICACIÓN INTERAURICULAR	1	0,8
COMUNICACIÓN INTERAURICULAR	1	0,8
COMUNICACIÓN INTRAVENTRICULAR	1	0,8
CONSTIPACION	1	0,8
DEFECTO DE TABIQUE AURICULAR NEUMONIA	1	0,8
ENFERMEDAD TOXICA DEL HIGADO	1	0,8
EPILEPCIA REFRACTARIA	1	0,8
EPILEPSIA TIPO NO ESPECIFICADO	1	0,8
ESTENOSIS ARTERIA PULMONAR	1	0,8
ESTENOSIS DE LA VALVULA PULMONAR	1	0,8
ESTENOSIS MITRAL	1	0,8
ESTENOSIS MITRAL CONGENITA	1	0,8
ESTENOSIS SUBAORTICA CONGENITA	1	0,8
HERIDA EN PARED ABDOMINAL	1	0,8
HIDROCEFALO OBSTRUCTIVO	1	0,8
INSUFICIENCIA DE LA VALVULA AORTICA	1	0,8
INSUFICIENCIA DE VALVULA MITRAL	1	0,8
LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA	1	0,8
MALFORMACION CONGENITA DEL CORAZON	1	0,8
MALFORMACIONES CONGENITAS DE LAS CAMARAS CARDIACAS Y SUS CONEXIONES	1	0,8
NEUMONIA BACTERIANA NO ESPECIFICADA	1	0,8
OTRAS EPILEPSIAS Y SINDROMES EPILEPTICOS GENERALIZADOS	1	0,8
PERICARDITIS AGUDA	1	0,8
SEPTICEMIA NO ESPECIFICADA, CHOQUE CARDIOGENICO	1	0,8
SINDROME NEFRITICO CRONICO	1	0,8
TRAUMATISMO INTRACRANEAL	1	0,8
TRONCO ARTERIOSO COMUN	1	0,8
<b>TOTAL</b>	<b>125</b>	<b>100</b>

Fuente: Historias clínicas revisadas

De otro lado, al cruzar las tres patologías más relevantes con los grupos etarios se puede encontrar que el grupo etario que va de 0 a 5 años, es el más representativo,

correspondiéndole 45 tratamientos de uso off label, 21 para patología de defecto del tabique ventricular, 13 para defecto del tabique auricular y 11 para coartación de la aorta. Asimismo, los defectos del diagnóstico de tabique ventricular y los defectos del tabique auricular, correspondieron al 68% y 62.5% de los casos en el género femenino respectivamente, para el caso del género masculino, el diagnóstico de coartación de la aorta se presentó en el 80% de los casos.

Finalmente, es importante señalar que, se revisó si en alguno de los casos se llegó a suspender el medicamento no pos con uso off label y se dio inicio a otro con estas mismas características, pero en ninguno de los casos se presentó tal situación; en todos los tratamientos, con medicamentos off label, se culminó el mismo hasta que el médico considerara que dicho tratamiento había cumplido su fin y el medicamento se había terminado. Sin embargo, el alcance de este estudio no llega indagar si el médico tenía conocimiento claro que estaba usando el medicamento para una patología no autorizada, por lo que no es posible establecer la existencia de razones para suspender el tratamiento por este motivo.

### **3.3. CATEGORIAS FARMACOLÓGICAS DE LOS MEDICAMENTOS NO POS, CON USO OFF LABEL EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA DE LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL -FCI- DE LA CIUDAD DE BOGOTA DURANTE EL AÑO 2015**

Si bien hay unas guías de práctica clínica establecidas, las posibilidades del uso de un medicamento off label son muy grandes y este uso no solamente está relacionado con una indicación para una patología diferente a la aprobada, sino también a su tipo de uso, vías de administración, dosis y contraindicaciones. La revisión de los medicamentos utilizados implicó determinar su categoría terapéutica, de acuerdo con el código internacional ATC, el cual es definido para cada medicamento en su registro sanitario otorgado por el INVIMA; esta clasificación permite homologar productos y poder realizar comparaciones.

Con relación a este aspecto, en total se pudo identificar 11 productos que fueron usados con indicación diferente a la aprobada por INVIMA, mediante el código ATC otorgado en el registro sanitario se pudo determinar su categoría farmacológica, la tabla número 4 muestra los resultados obtenidos

**Tabla No. 4**

**Medicamentos no pos con uso off label prescritos y su categoría farmacológica, en la población infantil hospitalizada en los Servicios Pediátricos en una IPS de cuarto nivel en el año 2016**

<b>Medicamentos no pos off label prescritos</b>	<b>Categoría Farmacológica</b>
Cefuroxima -750mg- Polvo para reconstituir-	Cefalosporinas y Análogos
Polietilenglicol -160 gr.- 3350ml- Polvo	Laxante osmótico
Dexmedetomidina -100mcg ml- Solución inyectable 2ml-	Hipnóticos y Sedantes
Cefuroxima axetil -250mg/5ml- Suspensión Oral	Cefalosporinas y Análogos
Inmunoglobulina G -5 gr- Solución inyectable	Inmunoglobulinas
Valganciclovir -50mg/ ml- Suspensión oral x 100ml	Antivirales
Anidulafungina x 100 mg- Solución inyectable	Antimicóticos de uso sistémico
Baclofeno -10 mg- Tableta	Relajantes musculares de acción central
Olanzapina -5mg- Tableta	Antipsicóticos
Basiliximab -20 mg- Solución inyectable	Inmunosupresores
Risperidona -1 mg/ml- Solución oral * 20 mL	Otros antipsicóticos

Fuente: Historias clínicas revisadas

Se presentó una marcada diferencia al identificar los tratamientos que usaron medicamentos no pos off label, siendo la Cefuroxima de 750mg en polvo para reconstituir, el medicamento que más prescripciones tuvo; lo anterior podría deberse a que su uso protocolizado como profilaxis antibiótica para cirugías cardiacas está regulado dentro de la

Institución. La tabla 5 muestra el comportamiento de su prescripción, donde el 74% de los tratamientos con medicamentos no pos off label estuvieron relacionadas con el mismo.

**Tabla No. 5**

**Número de casos de tratamientos con medicamentos no pos off label, en la población infantil hospitalizada en los Servicios Pediátricos en una IPS de cuarto nivel en el año 2015**

<b>Medicamento</b>	<b>Casos de tratamientos no pos off label</b>
Cefuroxima 750mg Polvo para reconstituir	92
Dexmedetomidina 100mcg/ml Solución inyectable 2ml	21
Valganciclovir 50mg/ml Suspensión oral x 100ml	3
Risperidona 1 mg/ml Solución oral * 20 mL	2
Anidulafungina x 100 mg Solución inyectable	1
Baclofeno 10 mg Tableta	1
Basiliximab 20 mg Solución inyectable	1
Cefuroxima axetil 250mg/5ml Suspensión Oral	1
Inmunoglobulina G 5 gr Solución inyectable	1
Olanzapina 5mg Tableta	1
Polietilenglicol 160 gr. 3350ml Polvo	1
<b>Total</b>	<b>125</b>

Fuente: Historias clínicas revisadas

Al respecto y para aclarar la indicación aprobada por el INVIMA para la Cefuroxima es:

*“Antibiótico bactericida, perteneciente al grupo de las cefalosporinas, que exhibe resistencia a la mayoría de las  $\beta$ -lactamasas. Además, es activo contra una amplia gama de*

*microorganismos grampositivos y gramnegativos. es un medicamento que está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por algún tipo de bacteria sensible, o en las que aún no se identifica al microorganismo que las ocasiona. la susceptibilidad a zinacef® variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles. entre las indicaciones se incluyen:- infecciones respiratorias, como por ejemplo, bronquitis aguda y crónica, bronquiectasia con infección, neumonía de origen bacteriano, absceso pulmonar e infecciones torácicas postoperatorias.- infecciones de oídos, nariz y garganta, como por ejemplo, sinusitis, amigdalitis, faringitis y otitis media.- infecciones urinarias, como por ejemplo, pielonefritis aguda y crónica, cistitis y bacteriuria asintomática.- infecciones en las partes blandas, como por ejemplo, celulitis, erisipela y heridas infectadas.- infecciones en los huesos y articulaciones, como por ejemplo, osteomielitis y artritis séptica.- infecciones obstétricas y ginecológicas, enfermedad inflamatoria pélvica.- gonorrea, particularmente cuando no es adecuado administrar penicilina.- otras infecciones, con inclusión de septicemia, meningitis y peritonitis.- profilaxis para tratar infecciones resultantes de intervenciones quirúrgicas abdominales, pélvicas, ortopédicas, cardíacas, pulmonares, esofágicas y vasculares, en las cuales existe un mayor riesgo de contraer alguna infección la formulación zinacef® será eficaz si se emplea sola, pero puede utilizarse en combinación con algún antibiótico aminoglucósido, cuando es adecuado, o de manera concomitante con metronidazol (administrado vía oral o en forma de supositorio o inyección), especialmente en la profilaxis puesta en práctica en las intervenciones quirúrgicas ginecológicas o de colon. cuando se utiliza antes de administrar una terapia oral con zinnat® (cefuroxima acetoxietil), zinacef® es eficaz en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica". (Recuperado de [http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp))*

Como se puede observar, teniendo en cuenta las indicaciones del INVIMA, el uso por fuera de esta indicación tiene que ver con que no está autorizada para profilaxis, sino solamente para el tratamiento de infecciones; a pesar de ello, su uso no causa riesgo para los pacientes,

pero sí es causal para que las EPS no reconozcan el pago a las instituciones por el uso de este medicamento.

Pero, este alto consumo de cefuroxima endovenosa tiene relación con las tres patologías que más casos de tratamientos con medicamentos no pos off label tuvieron y que requieren procesos quirúrgicos para su tratamiento como son: el defecto del tabique ventricular, el defecto del tabique auricular y la coartación de la aorta; además, en el 80.4% de los casos, la cefuroxima endovenosa se utilizó en pacientes entre 0 y 5 años.

Dentro de los medicamentos no pos con uso off label que tuvieron una baja representatividad dentro del seguimiento a las prescripciones, se encuentran algunos de relacionados con especialidades interconsultantes. Un ejemplo es el Basiliximab usado para la prevención de rechazo de órganos manejado por trasplantes.

Para el caso de la vía de administración, en el 92.8 % de los casos de medicamentos no pos off label, fueron prescritos para ser aplicados por vía intravenosa; la siguiente vía en orden de aplicación fue la vía oral; tal como casos anteriores la Cefuroxima y la Dexmedetomidina, por su uso endovenoso, son los dos principales medicamentos prescritos. No se pudo establecer ningún caso de uso off label de la vía de administración aprobada por INVIMA.

En concordancia con lo anterior, teniendo en cuenta que el producto con mayor uso off label fue la cefuroxima, básicamente por su uso en profilaxis antibiótica, cuando está aprobado su uso para tratamiento, este resultado resulta coherente con el promedio de duración de la terapia off label que se encontró, la cual fue de 3.72 días, donde la indicación para profilaxis general antibiótica con este medicamento para cirugía cardiovascular es de tres días.

En el resto de los casos, salvo para el medicamento Dexmedetomidina 100mcg/ml en solución inyectable 2ml -para el cual su uso off label está asociado a una contraindicación explícita relacionada con la no aprobación de su uso en niños-, el uso off label de los mismos estuvo marcado por uso en indicación no aprobada.

Al respecto, el INVIMA aprueba para la Dexmedetomidina la siguiente indicación. *“está indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos. contraindicado para niños menores de 18 años”*; sin embargo, en las contraindicaciones es claro que *“Hipersensibilidad al medicamento. En pacientes con abuso y dependencia de drogas. Embarazo, lactancia. En niños y pacientes menores de 18 años”*. (Recuperado de: [http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp))

De acuerdo con esto toda la Dexmedetomidina usada en pediatría tiene un uso no pos off label, a pesar que para este medicamento, en el pos, existen alternativas terapéuticas que podrían utilizarse evitando un uso off label de este producto y evitar su utilización en los grupos de edad donde está contraindicado.

Algo similar que con la Dexmedetomidina sucede con el anticonvulsivante Levetiracetam, el cual está categorizado en el pos para el tratamiento de la epilepsia; al respecto, como en todos los casos encontrados fue utilizado en pacientes epilépticos, no fue tenido en cuenta ya que estaba incluido en el plan obligatorio de salud.

Para concluir, al revisar las dos mayores especialidades prescriptoras de medicamentos no pos off label, se encontró que los intensivistas pediátricos en 44 de los 48 casos utilizaron Cefuroxima endovenosa y en 12 casos Dexmedetomidina; en el caso de los pediatras en 35 de los 52 casos utilizaron Cefuroxima y solo en 8 casos utilizaron la Dexmedetomidina; esta relación estaría acorde al tipo de medicamento que deben utilizar, ya que la

Dexmedetomidina, es un medicamento de uso prácticamente exclusivo de unidades de cuidados intensivos, donde los intensivistas son los principales prescriptores.

### **3.4 COSTOS ASOCIADOS A LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS NO POS, CON USO OFF LABEL EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA DE LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL -FCI- DE LA CIUDAD DE BOGOTA DURANTE EL AÑO 2015**

Teniendo en cuenta que el uso de medicamentos no pos con uso off label no es reconocido dentro de plan de beneficios, se consideró importante medir los costos que representa para la institución el uso de los mismos. Estos usos, tienen un alto potencial de no ser reconocidos, por parte de las EPS, en caso se der detectados en auditorías de cuentas médicas; igualmente, las EPS no podrían recobrar el valor de estos productos ante del FOSYGA, debido a la prohibición legal.

Los valores de los medicamentos mostrados en este estudio, fueron tomados de los maestros del sistema de información y están basados en los precios de venta 2015 hacia las EPS. La tabla 6 ilustra los costos totales para la EPS y el sistema por el uso de medicamentos no pos con uso off label en la muestra analizada.

**Tabla No. 6**

**Valor de los medicamentos no pos off label prescritos a la población infantil hospitalizada en los Servicios Pediátricos en una IPS de cuarto nivel en el año 2015**

<b>Medicamentos no pos off label prescritos</b>	<b>Valor total</b>
Dexmedetomidina 100mcg/ml Solución inyectable 2ml	\$ 31.796.631
Cefuroxima 750mg Polvo para reconstituir	\$ 23.923.230
Basiliximab 20 mg Solución inyectable	\$ 8.241.856
Anidulafungina x 100 mg Solución inyectable	\$ 7.362.868
Valganciclovir 50mg/ml Suspensión oral x 100ml	\$ 2.272.635

Inmunoglobulina G 5 gr Solución inyectable	\$	717.192
Risperidona 1 mg/ml Solución oral * 20 mL	\$	147.656
Cefuroxima axetil 250mg/5ml Suspensión Oral	\$	116.820
Olanzapina 5mg Tableta	\$	88.112
Polietilenglicol 160 gr. 3350ml Polvo	\$	46.676
Baclofeno 10 mg Tableta	\$	8.090
<b>TOTAL</b>	<b>\$</b>	<b>74.721.766</b>

Fuente: Maestros Sistema de Información

Si bien en cuanto a prescripciones la Cefuroxima 750mg polvo para reconstituir fue el medicamento más prescrito, tomando en cuenta los costos de los medicamentos, la Dexmedetomidina de 100mcg/ml Solución inyectable 2ml, ocupa el primer lugar en relación con su costo y el número de unidades requeridas para los tratamientos.

Con relación al uso de la Dexmedetomidina, el cual está asociado a estancias largas en unidades de cuidados intensivos para pacientes que están entubados, para el caso del estudio, el promedio de días de tratamiento en la muestra fue de prácticamente 8 días con un promedio de 11 unidades entregadas por día; el precio de venta de cada ampolla es de \$134.163. En el caso de la Cefuroxima endovenosa, el precio de venta por ampolla es de \$42.342 y presentó un promedio de días de tratamiento de 3 días con promedio de 6 entregas por día; en el 81% de los casos el uso de este medicamento fue en niños entre 0 a 5 años.

Caso especial es del medicamento Basiliximab del cual solamente se presentó una prescripción con una sola ampolla entregada para paciente de trasplante, pero es de altísimo costo -\$ 8.241.856.00-, este medicamento tiene aprobación INVIMA para *“profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal de novo y debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para micro emulsión y corticosteroides”*; pero, en este caso se utilizó para un trasplante hepático.

Caso parecido con el antifúngico Anidulafungina del cual solo se encontró una sola prescripción con 4 ampollas entregadas, pero cada ampolla con un costo de \$1.840.717 para un total de \$ 7.362.868.00; para este caso la aprobación INVIMA está dada para *“tratamiento de la candidemia y otras formas de infecciones severas por cándida, incluyendo abscesos intraabdominales y peritonitis”* (Recuperado de: [http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)), pero en la historia clínica del paciente no estaba documentada la infección por cándida.

En el caso del Polietilenglicol, el cual está contraindicado su uso en menores de 2 años, se encontró una prescripción para uso como laxante en un niño de 1 año de edad; igual situación se presentó para el baclofeno, no aprobado para niños con edades menores de 12 años, el cual fue utilizado en un paciente de 7 años con una espasticidad severa. A pesar de ser medicamentos de bajo costo lo importante de resaltar en su uso en edades en las que está contraindicado.

Con relación a los valores del tratamiento frente a los grupos etarios en los que se aplicaron, se presentaron diferencias significativas, encontrando que para el grupo de 0 a 5 años el valor de la prescripción de medicamentos no pos off label fue de \$ 58.659.171; para el grupo de edades de 6 a 11 años dicho valor correspondió a \$ 10.274.243; y finalmente, para el grupo de edad entre los 12 y los 17 años el valor fue de \$ 3.514.866. Cabe aclarar que, tal como se comentó anteriormente, la mayor proporción de uso de Dexmedetomidina se generó en el grupo de niños de 0 a 5 años, y por su alto costo apalancó también que este grupo fuera el que mayor aporte hiciera al valor de uso de medicamentos no por con uso off label.

Finalmente, de acuerdo con las especialidades que más casos de prescripción no pos off label generaron, se encontró que los Intensivistas pediátricos y los pediatras fueron los que generaron los mayores costos en este tipo de prescripciones, lo cual se ve reflejado en los valores de \$ 33.232.264 y \$ 28.314083, respectivamente; además, la suma de las

prescripciones de medicamentos no pos off label de estas dos especialidades representa el 82% del valor total encontrado.

## CAPITULO 4

### 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

#### 4.1 DISCUSION

El problema abordado como es la prescripción de medicamentos no pos con indicación no aprobada por INVIMA fue analizado desde variables que permiten determinar su caracterización y su impacto económico. El marco teórico y el estado del arte, junto con el interés del investigador, permitieron definir una población específica para estudiar el problema como fue la población pediátrica de un hospital de cuarto nivel de complejidad. El objetivo general y los objetivos específicos definidos permitieron ser analizados de manera relacional mediante el uso de variables propias de un estudio descriptivo como este. El cruce de dichas variables fue la clave para poder encontrar relaciones entre las mismas para la población en estudio para ser analizadas y discutidas.

La recolección de los datos de las 299 historias clínicas revisadas permitió dar respuesta a las preguntas de investigación planteadas y generar conclusiones y recomendaciones que, como se planteó en el propósito del estudio, pueden ser relevantes para la Institución como para otras IPS que vivan la misma problemática.

Se presentaron demoras no esperadas dentro del cronograma instaurado inicialmente debido a problemas en la generación de base de datos con la información de las historias y los tiempos administrativos de paso por los Comités de Investigaciones y Ética de la Institución. Sin embargo, el contar con la aprobación de estos dos Comités permitió tener el estudio un soporte valioso conceptual en cuanto al propósito, relevancia y aspecto metodológico del mismo. El hecho de disponer de una historia clínica electrónica, si bien demoró la consecución de la base de datos, permitió realizar la consulta de la información de manera centralizada desde un equipo de cómputo agilizando de manera importante el

proceso de revisión. La historia clínica electrónica se compone de varios módulos de los cuales tuvieron que ser usados de manera simultánea los de historia clínica, suministros y facturación para lograr consolidar la información. Esto sin duda implica esfuerzos importantes de manejo de tablas y maestros internos dentro del sistema de información, pero siempre mejor que consultar datos en papel.

El estar la indicación aprobada por INVIMA amarrada a laboratorio fabricante del producto, la determinación de Código Único de Medicamento (CUM) de cada producto permitió asegurar que siempre se hablaba del mismo producto. Sin embargo, esto implicó seguimiento día a día de formulación de cada medicamento para asegurar que siempre fuera el mismo; en el 100% de los casos no se presentaron cambios de marca durante los periodos observados.

Tema importante fue la determinación del precio de venta de los medicamentos sobre los cuales se determinaron los costos de los tratamientos no pos off label, dado que la Institución maneja tarifas diferenciales de acuerdo con los convenios. Teniendo en cuenta que los pacientes revisados tenían afiliaciones a diferentes EPS y los precios de los medicamentos varían, se determinó la tarifa de un solo convenio para todos los casos estudiados.

Las consultas en la página web del INVIMA estuvieron amarradas a la disponibilidad de la misma, la cual en varias oportunidades se encontraba fuera de línea. Ante la no disponibilidad de los registros sanitarios en físico de los productos implicó en algunas oportunidades aplazar la búsqueda y diligenciamiento del formato respectivo. Dentro de la información definida por INVIMA relacionada con las patologías a las que autoriza el uso, éstas se describen sin ningún tipo de codificación lo que no permite identificar una relación directa con las patologías descritas mediante código CIE10 dentro de la historia clínica. Fue necesaria la experticia del investigador en el área asistencial para lograr determinar la relación entre la patología del paciente y el uso aprobado por el Ente de control.

Dentro del proceso de atención clínica es posible la presencia de devoluciones de los medicamentos que son entregados para los pacientes debido a cambios de dosificación, medicamento suspendido y otras causas las cuales no fueron tenidas en cuenta dentro de la cuantificación de las unidades entregadas. Esto dado que la principal intención era determinar la prevalencia de la prescripción no pos off label en pediatría; sin embargo si se hubieran tenido en cuenta estas devoluciones pudieran haber generado un valor menor en el monto total de unidades entregadas y por lo tanto en su costo.

Al ser un estudio observacional descriptivo no fue posible determinar el proceso de raciocinio mental del médico tratante en cuanto a su grado de conciencia de prescripción de un medicamento sin indicación aprobada por INVIMA. Para estudios posteriores sería interesante poder indagar este punto que puede dar luces a intervenciones específicas relacionadas con educación y actualización sobre la reglamentación vigente y los riesgos legales a que se está expuesto.

Dentro de la normatividad vigente se encuentran medicamentos conocidos como “pos condicionados” en la cual el gobierno define que un medicamento es pos para determinada patología. Dentro del sistema de información de la institución estos productos se tenían marcados como “no pos” lo que implicó una revisión adicional para asegurar que se estaba analizando correctamente. Este fue el caso del medicamento Levetiracetam que en todos los casos encontrados tenía un uso off label, dado que tiene restricciones de edad para el uso de 4 – 12 – 16 años dependiendo de la patología y era usado en niños con edades menores. Sin embargo, al ser la patología correcta no aplicaba dentro de los criterios de inclusión del estudio.

El resultado de la prevalencia del uso de medicamentos no pos con indicación off label encontrado en la muestra estudiada fue del 20.9%. En este estudio no se presentó una diferenciación por servicio sino que el foco fue la edad del paciente, a diferencia de lo

expresado por Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que estima prescripciones de fármacos no autorizadas en unidades neonatales del 90%, hospitalización pediátrica del 45%. Para ambos casos el resultado muestra un mejor porcentaje, sin embargo, hay que tener en cuenta que fue del interés del investigador focalizarse en los medicamentos no pos, situación no equiparable con Europa con régimen de salud diferente. Esto alineado con lo expresado por Manson, en el año 2008, referente a que la frecuencia de uso de medicamentos off label en la población pediátrica es variable y depende de los ambientes geográficos y sanitarios, junto con la heterogeneidad de las fuentes de información y las metodologías empleadas.

Blanco (2014) había encontrado que la prevalencia de formulación relacionada con salas pediátricas era diversa y relacionada con las especialidades, refiere estudio en 544 pacientes pediátricos en el área de cardiología la prevalencia de la prescripción off label llegó al 47%, más del doble de la encontrada en el estudio, pero nuevamente sobre el total del universo de medicamentos y no sobre algunos (no pos) en el caso que nos ocupa.

Tal como se pudo evidenciar en el estado del arte la información relacionada en la literatura sobre la prevalencia de uso de medicamentos sin indicación en pediatría es muy variada y ronda entre 12.2 al 70.6%, como se describe en revisión sistemática realizada por Magalhães et al. 2015, por lo que los datos difícilmente son comparables. El resultado de este estudio se convierte en una cifra más entre la disparidad de las mismas, pero se convierte en el primer registro a nivel país en esta población foco.

El hecho de haber realizado el estudio en un grupo de medicamentos que es exclusivo para Colombia, de acuerdo con su régimen de salud, no permite réplica o comparabilidad con otros estudios internacionales, pero sí abre la puerta para poder compararse con otros estudios futuros en otras instituciones en el país.

Tal vez estudiar este fenómeno dentro del universo total de medicamentos sin segmentación de pos o no pos, permita realizar comparaciones con referencias internacionales, pero que tal como se dijo anteriormente no muestran tendencias claras.

Si bien es cierto dentro de los resultados del estudio se encontró una mayor prevalencia de prescripción de medicamentos no pos sin uso aprobado hacia la población femenina, no es posible mediante las variables estudiadas llegar a una discusión o conclusión sólida referente a este resultado. Posiblemente una revisión clínica más profunda sobre las prevalencias por género de las patologías encontradas pudiera dar alguna luz al respecto.

La literatura no fue rica en información relevante sobre las tendencias de la prescripción en grupos etarios, situación que en el estudio marcó diferencia en el grupo de los 12-17 años con la menor prevalencia. Sin embargo, de los 299 pacientes a los que les hizo seguimiento, solamente 8 (2.7%) pertenecían a este grupo, situación que seguramente ayudo a marcar esta diferencia.

Asimismo, marcada diferencia se encontró al revisar el número de tratamientos no pos off label iniciados, en el cual el grupo etario de los 0-5 años tuvo el 79.1% de participación. Revisando el promedio de edad de la población infantil reportada en las estadísticas de la institución se encuentra que esta justamente en ese rango de edad, situación que explica el fenómeno encontrado.

Una institución de cuarto nivel de complejidad, como en la que se realizó el estudio, y además universitaria, tiene como característica la presencia de muchas especialidades y subespecialidades médicas dentro de su planta. Para el caso que nos ocupa el resultado obtenido al encontrar la tendencia de prescripción de medicamentos no pos off label frente a la especialidad médica no generó ninguna sorpresa, siendo el intensivista pediátrico y el pediatra quienes fueron responsables de 88.8% de los tratamientos instaurados. El esquema de especialidades interconsultantes es especialmente fuerte en un hospital de

estas características, en el cual dicho interconsultante, a solicitud del médico tratante, realiza una revisión del caso y una primera prescripción. El médico tratante, pediatra o pediatra intensivista, continúa con el proceso de reformulación diaria. Esto ante un muestreo como el planteado genera dificultades para encontrar prescripciones de estos interconsultantes, que en el caso del estudio correspondió a cardiopediatría y trasplante hepático.

El tiempo de hospitalización se alarga en dos días para los pacientes que recibieron tratamiento con medicamentos no pos off label, al compararse con el promedio de la muestra total. Existe una tendencia de mayor uso de medicamentos no pos en pacientes críticos que tienen estancias hospitalarias más prolongadas lo que aumenta la posibilidad de uso off label. Si se relaciona esta situación con los dos medicamentos con uso off label más prescritos, que fueron Dexmedetomidina y Cefuroxima inyectable, es posible entender esta situación ya que el primero se usa eminentemente en unidades de cuidado intensivo con pacientes críticos y el segundo como profilaxis antibiótica en cirugías cardiovasculares que también tienden a presentar hospitalizaciones largas.

La Fundación Cardioinfantil tiene un foco de atención de pacientes con enfermedades cardiovasculares, dentro de los cuales es especialmente fuerte la población pediátrica. Esta situación se vio claramente evidenciada en las patologías predominantes que recibieron tratamientos con medicamentos no pos con uso off label sumando el 74% de los casos. Como se dijo anteriormente, esta situación hace que los resultados obtenidos sean poco comparables con otros estudios ya que se tiene un perfil muy específico. Se podría pensar que ante esta situación la especialidad médica más prevalente sería cardiología o cardiopediatría, pero como se explicó anteriormente son especialidades interconsultantes, siendo el médico responsable del paciente un pediatra o un intensivista pediatra.

Las tres primeras patologías encontradas sumaron el 41.6% de los casos presentados de prescripción de medicamentos no pos off label, las cuales corresponden a patologías

congénitas que normalmente son detectadas y corregidas durante los primeros años de vida. Esto tiene relación con el primer grupo etario de 0-5 años que generó el mayor número de tratamientos y con los dos medicamentos más prescritos. Las tres patologías tienen resoluciones quirúrgicas que implican estadías en cuidados intensivos y profilaxis antibiótica. Causa curiosidad que, a pesar que el uso de la cefuroxima endovenosa como profilaxis antibiótica implique un uso off label, ésta se encuentre incluida dentro de las guías de práctica clínica, posiblemente por un balance riesgo-beneficio o por simple desconocimiento; aclarar esta situación no fue posible por el alcance del estudio.

Lo mismo aplica para el uso de Dexmedetomidina en niños, cuando está claramente contraindicada en el registro sanitario, caso en el cual para los pacientes críticos que son atendidos en las unidades de cuidados intensivos se entendería que se está usando igualmente ante un balance riesgo-beneficio realizado por el médico tratante. De todas maneras, como se expresó dentro del marco teórico, en caso de llegarse a presentar un evento adverso con el paciente, debido al uso del medicamento, el médico y la institución podría incurrir en fallo legal en contra al ir frente a una norma claramente establecida. Seguramente es de discusión en otros espacios la prevalencia entre una norma y la autonomía médica, la cual es generalmente una de las principales diferencias entre el cuerpo médico y la aplicación de algunas normas mediante las cuales sienten constreñida dicha autonomía. Para que se pueda tener autonomía consiente sería prudente que, dentro de las guías de práctica clínica, se informe los usos off label de los productos con lo cual hay total transparencia en la decisión que tome el médico al momento de prescribir este tipo de productos. Igualmente, tal como es obligatorio en la norma española, es importante que en la historia clínica quede perfectamente referenciado este uso e incluso, la firma de un consentimiento informado por parte del paciente y/o su familia.

Acodado a lo anterior la información puede ser un punto crucial en favorecer este tipo de utilidades ya que es claro que en la práctica clínica habitual y, ante el interés de salvar una vida o intentar lograr la mejora en su patología, se pueda llegar a usar un medicamento

con indicación off label. Las Sociedades Médicas dentro de su conocimiento cumplen un papel preponderante en la determinación de estos usos, siempre basados en la evidencia, de tal forma que sea posible tener pleno conocimiento de las mismas y su uso se haga de una manera consciente en el que el criterio riesgo-beneficio tenga una base sólida para una decisión soportada. La información da la base para tomar decisiones acertadas, dado que el daño potencial del uso off label es mayor cuando carece de una base probatoria. (Dresser,2009)

La industria farmacéutica tiene una participación importante en dos sentidos. El primero tiene que ver con que las indicaciones aprobadas por INVIMA dependen de la solicitud que realice el laboratorio de ellas mismas, basados en la evidencia científica. La segunda en su interés económico por vender y generar retornos a la inversión que implica mecanismos de promoción, de manera indiscriminada, sin medir las consecuencias cuando esta promoción es de indicaciones no aprobadas.

Suele pasar que posterior a la adjudicación de un registro sanitario con unas indicaciones específicas aparezcan unas nuevas lo que implicaría, en caso de incluirlas dentro del registro, nuevos trámites ante INVIMA que implican tiempo y costos. Si esta nueva indicación, desde el punto de vista económico, no es lo suficientemente atractiva para el laboratorio dueño del registro, simplemente no hace el trámite, pero dentro de su visita médica fomenta su comercialización.

Lo anterior incluso se traslada a la salida de medicamentos del mercado, dado que se vence su registro sanitario, pero sus resultados en ventas no son satisfactorios para el laboratorio y simplemente prefiere no realizar renovación quedando desamparada entonces la población que hacía uso del medicamento. Son varios estos casos en los cuales el Ministerio de Salud debe tomar la decisión de incluir estos productos dentro de “vitales no disponibles”

De otro lado, de acuerdo con la clasificación ATC se encontraron dentro del estudio 9 diferentes categorías farmacológicas que agruparon los 11 diferentes medicamentos encontrados con formulación no pos off label, siendo la cefalosporinas y análogos junto con hipnóticos y sedantes, las más representativas dado que dentro de ellas se encontraron los dos medicamentos no pos off label más prescritos. Sin embargo, encontrar 9 categorías en esta muestra hace evidente que la posibilidad de uso off label es grande y está amarrada más a la necesidad del paciente, lo cual condiciona su uso. Estudios más profundos posteriores podrían indagar el uso de manera más específica de acuerdo con determinadas categorías terapéuticas que sean de interés.

Asimismo, la prevalencia de tres principales patologías que ameritan intervenciones quirúrgicas, que terminan con paso en unidad de cuidado intensivo, marcó los dos mayores medicamentos encontrados con formulación off label, sin embargo, es claro también que para ambos medicamentos existen opciones terapéuticas en el POS que permitirían su sustitución, para no incurrir en este uso. Para el caso de Cefuroxima, existen cefalosporinas de primera generación que pudieran ser usadas como lo realizan en otro tipo de cirugías no cardiovasculares. Vargas-García (2015) en su estudio, comparan el uso de cefuroxima y cefazolina como profilaxis en cirugía cardiovascular y encuentran que *“no se encontró diferencia en la incidencia de infección entre el uso de cefazolina comparado con la cefuroxima en cirugía cardíaca”*.

En relación con la dexmedetomidina varios estudios han demostrado que es una buena ayuda para la anestesia cardíaca. Una infusión de dexmedetomidina a 0.4  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  por hora durante el procedimiento, que es reducida para 0.2  $\text{mg.kg}^{-1}$  por hora en la UCI, parece reducir el tiempo para la desentubación y disminuye el tiempo de permanencia en la UCI. (Ickeringill, 2004). La dexmedetomidina es adecuada al uso en el ambiente de tratamiento intensivo, permitiendo que los pacientes sedados sean rápidamente despertados y orientados por solicitud del profesional

Sin embargo, FDA y naturalmente INVIMA, solamente tienen aprobado su uso en población adulta, lo que limita su uso en población pediátrica. Dentro de las alternativas terapéuticas disponibles está el uso de Midazolam y Fentanilo, sin embargo existe un riesgo relacionado con el síndrome de abstinencia que genera cuando es usado de manera prolongada y su suspensión es abrupta. (Kollef, 1998). Esto implica además que el uso de dexmedetomidina disminuye la estancia hospitalaria del paciente en cuidados intensivos, lo que favorece el giro cama. Rojas 2009, realiza su tesis de grado justamente en la Fundación Cardioinfantil con el nombre “Dexmedetomidina en pacientes pediátricos con requerimientos de ventilación mecánica y sus efectos sobre el síndrome de abstinencia”, en la que encuentra que su uso es común dentro de cuidados intensivos pediátricos, pero hay diferencia significativa entre el uso de dexmedetomidina y la menor probabilidad de presentación de síndrome de abstinencia en pacientes que requirieron sedación para ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Esto enmarca entonces las razones clínicas con las que se está usando este medicamento con uso off label, no dejando sin embargo el trasfondo de las implicaciones legales que esto pueda llegar a tener.

El impacto económico, tanto para el sistema como para la Institución, del uso de medicamentos no pos con indicación no aprobada, está relacionado con que la norma es clara que este tipo de usos no están cubiertos por el SGSSS. Para la IPS implica un no pago por parte de la EPS, en caso que este uso sea encontrado por los auditores. En muchos casos y dependiendo de los diferentes convenios que se tengan, es posible que sean pagados por las EPS cuando el uso les puede generar ahorros internos, por ejemplo en disminuciones de estancias hospitalarias. Sin embargo, en caso de darse el pago, este no pasa a recobro al FOSYGA, ya que no recibirían retribución económica debido a la norma. En la muestra seleccionada el potencial de glosa por este motivo llegó a los \$ 74.721.766, el cual es un monto considerable dado que solamente se analizó una muestra de la población pediátrica y no toda la institución. Como se relató al inicio del estudio, para el 2013, la pérdida para la institución por esta causa llegó a los 230 millones y para el 2014, a pesar de haber instaurado controles para algunas moléculas, llegó a 120 millones. Estas

cifras muestran que el resultado es consistente con los resultados anteriores y ratifican que si bien hay un control este no es aun suficiente.

Como se comenta este es un riesgo potencial ya que depende que sea detectado por los auditores que revisan las cuentas. Para obtener un resultado completo sería necesario esperar el consolidado que reporta cuentas médicas referente a la glosa por off label que se genera año vencido, pero esa situación no llega al alcance de este estudio.

El Basiliximab por su alto costo implicó que con una sola ampolla consumida representó más del 10% del monto encontrado de facturación de medicamentos no pos off label. Estos productos de alto costo con potencial para este tipo de uso pueden ser fichas claves al momento de instaurar controles de prescripción al interior de la Institución.

Este balance de rotación y precio, asociado con la especialidad que prescribe, puede generar información con el fin de determinar estrategias de educación, o si es el caso, disuasión de formulación de uso de off label. En este estudio fueron pediatría e intensivistas pediátricos, como mayores prescriptores, quienes fueron responsables del 82% del monto de la prescripción total no pos off label. Por ejemplo, para el caso Basiliximab es de prescripción exclusiva de médicos de trasplantes.

El alcance del estudio no llegó hasta indagar sobre eventos adversos generados por el uso de medicamentos no pos con uso off label reportados al programa de farmacovigilancia de la Institución, pero esta información puede ser de relevancia dado que de este tipo de situaciones se generan las demandas. Igualmente, tal como se indago en uno de los estudios reportados en el estado del arte, sería interesante indagar el conocimiento de los familiares del niño en cuanto a que está siendo tratado con el uso de este tipo de medicamentos; ahora bien, este tipo de indagación puede tener un componente legal que difícilmente pueda ser aceptado. De hecho, si para los médicos en algunas oportunidades no es claro el significado del uso off label de un producto, para la población en general mucho menos será

de su conocimiento, e incluso de su incumbencia, cuando de salvar la vida o mejorar la condición clínica se trata. Caso que cambia cuando del uso de un medicamento se genera un evento adverso, en el cual los abogados si tienen muy en cuenta este tipo de situaciones al momento de instaurar demandas contra médicos e instituciones.

El consentimiento informado puede ser una herramienta válida para informar a los familiares de los pacientes y al paciente mismo (asentimiento), en lo que tiene relación con el uso de un medicamento con uso no aprobado, en el cual se expliquen claramente las razones de su uso, las opciones terapéuticas disponibles o agotadas y los posibles desenlaces adversos que pudieran llegarse a presentar con este uso. Si bien se sigue estando en contra de la ley, permite una decisión compartida entre el tratado y el tratante y pudiera ser un salvavidas en caso de demandas futuras.

Finalmente es importante señalar que, revisando las historias clínicas no se aprecia ninguna alerta a los médicos tratantes, ni electrónica ni como nota, que les haga evidenciar el uso off label del producto. Aprovechar la historia clínica electrónica para generar este tipo de alertas puede ser una herramienta para que se genere una prescripción informada. Igualmente la validación de prescripciones, por parte de farmacéuticos asistenciales, implica información al médico sobre estas situaciones y evaluar alternativas que obvien el uso de un medicamento con una indicación no aprobada.

## **4.2 CONCLUSIONES**

- Si bien el estado del arte ofrece amplios reportes de estudios realizados en la población pediátrica, al estar este estudio centrado en el caso colombiano y focalizado en productos por fuera del plan de beneficios, los resultados no pueden ser comparables.
- El rango encontrado en los estudios internacionales, de prevalencia de la prescripción de medicamentos con uso off label, es muy amplio. El resultado

obtenido, con la salvedad expuesta en el punto anterior, se encuentra dentro del amplio rango definido en la literatura.

- Las variables definidas para el estudio permitieron una caracterización de la tendencia de la prescripción y uso de medicamentos No Pos, con indicación no aprobada -off label- en el Servicio de Hospitalización Pediátrica de la Fundación Cardioinfantil de la ciudad de Bogotá, para el año 2015; las causales de uso off label en la muestra definida fueron observadas en su totalidad.
- Al haberse seleccionado la población pediátrica, las especialidades médicas tratantes se vieron sectorizadas a la población en estudio, siendo pediatría e intensivistas pediátricos, los mayores prescriptores de los medicamentos no pos off label; las demás especialidades al ser interconsultantes difícilmente podían ser captadas en la muestra.
- Las categorías farmacológicas y medicamentos no pos con uso off label encontrados estuvieron directamente relacionados con las principales patologías responsables de su formulación. Los dos medicamentos no pos off label más prescritos se encuentran dentro de las guías de práctica clínica institucionales, a pesar de su uso no indicado. Al ser un hospital universitario, los residentes que rotan están aprendiendo y ejecutando, dentro de la práctica clínica habitual, este tipo de usos que seguramente será replicado cuando salgan a ejercer en otras instituciones
- El uso de medicamentos no pos con uso off label genera riesgos económicos para la institución, los cuales están relacionados con el no pago por parte de las EPS, al estar por fuera de la ley; ésta situación genera un conflicto entre lo económico y lo clínicamente necesario para el paciente.
- De lo anterior es posible concluir que el uso off label de los medicamentos *depende* de muchos factores, e incluso de casos individuales de los pacientes, lo que implica que cada punto de vista tiene su parte de razón. A nivel institucional es importante el conocimiento de estas situaciones para como equipo definir una política de manejo de este tipo de uso de estos medicamentos.

- Paralelo a lo anterior, es necesario que dentro de la política pública se entienda las situaciones clínicas de los pacientes y la potestad de los dueños de los registros sanitarios para solicitar las indicaciones. Debería entonces el INVIMA, en casos documentados, ampliar de manera unilateral las indicaciones de algunos productos para sopesar estas situaciones?
- De una u otra forma a nivel institucional es necesario definir estrategias informativas y de control para el manejo del uso off label de los medicamentos en general y principalmente de los no pos.
- Esta investigación abre las puertas para la realización de otras parecidas, ampliadas o focalizadas, para entender dentro de nuestro medio el comportamiento de la formulación de medicamentos con uso off label; para lo cual, el investigador insta a otros profesionales, que se están formando en el área de la administración de salud, a realizar futuras investigaciones al respecto que ayuden a aclarar aspectos que esta investigación no haya logrado determinar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abdulah, R., Khairinisa, M. A., Pratiwi, A. A., Barliana, M. I., Pradipta, I. S., Halimah, E., Lestari, K. (2015). Off-label pediatric drug use in an Indonesian community setting. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, 40(4), 409-412. doi:10.1111/jcpt.12276
2. AF Medina Claros, MJ Mellado Peña, F Baquero Artigao. Bases para el uso clínico de fármacos para niños. Situación actual de uso de fármacos pediátricos en España. *An Pediatric Contin.* 2008; 6(6):380-384.
3. Alcidesio Sales, d. S., Djanilson Barbosa, d. S., Rey, L. C., Marina, G. M., Marta, G. V., & Helena Lutescia, L. C. (2016). Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatrics*, 16 Retrieved from <http://search.proquest.com/docview/1773796432?accountid=13250>
4. Ayçaguer, LCS. Diseño razonado de muestras y captación de datos para la investigación sanitaria. Madrid: Diaz de Santos; 2000. Pág 125-139
5. Ballard, C. D. J., Peterson, G. M., Thompson, A. J., & Beggs, S. A. (2013). Off-label use of medicines in pediatric inpatients at an australian teaching hospital. *Journal of Pediatrics & Child Health*, 49(1), 38-42. doi:10.1111/jpc.12065
6. Bang, V., Mallad, A., Kannan, S., Bavdekar, S. B., Gogtay, N. J., & Thatte, U. M. (2014). Awareness about and views of parents on the off-label drug use in children. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 26(2), 61-70. doi:10.3233/JRS-140613
7. Barlas S. Off-label drug promotion now on the table: House and senate voice concerns. *P T* 2008; 33:73-5.
8. Bazzano, A. T. F., Mangione-Smith, R., Schonlau, M., Suttorp, M. J., & Brook, R. H. (2009). Off-label prescribing to children in the united states outpatient setting. *Academic Pediatrics*, 9(2), 81-88. doi:10.1016/j.acap.2008.11.010

9. Bhadiyadara, S. N., Rana, D. A., Malhotra, S. D., & Patel, V. J. (2015). Off-label and unlicensed drug use in pediatric outpatient department - A prospective study at a tertiary care teaching hospital. *Journal of Young Pharmacists*, 7(3), 164-170. doi:10.5530/jyp.2015.3.5
10. Blanco E, Prescripción de Fármacos en población pediátrica, *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*, 2014;12(2): 100-107
11. Blanco-Reina, E., Medina-Claros, A. F., Vega-Jiménez, M. A., Ocaña-Riola, R., Márquez-Romero, E. I., & Ruiz-Extremera, Á. (2016). Drug utilization pattern in children and off-label use of medicines in a pediatric intensive care unit. *Medicina Intensiva / Sociedad Española De Medicina Intensiva Y Unidades Coronarias*, 40(1), 1-8. doi:10.1016/j.medin.2014.11.007
12. Blanco-Reina, E., Vega-Jiménez, M. A., Ocaña-Riola, R., Márquez-Romero, E. I., & Bellido-Estévez, I. (2015). [Drug prescriptions study in the outpatient setting: assessment of off-label uses in children]. *Atención Primaria / Sociedad Española De Medicina De Familia Y Comunitaria*, 47(6), 344-350. doi:10.1016/j.aprim.2014.07.010
13. Bonati, M., & Pandolfini, C. (2011). Off-label drug use in children should be rational doi:10.1136/archdischild-2011-300293
14. Borges, A. P., De, Sá, Campos, M. S., De, Almeida, . . . Leira. (2013). Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian regulatory agency versus FDA. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 35(3), 425-31. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s11096-013-9755-2
15. Bush A. Safety of medicines in children. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2(2):109- 12
16. Carnovale, C., Conti, V., Perrone, V., Antoniazzi, S., Pozzi, M., Merlino, L., . . . Radice, S. (2013). Pediatric drug use with focus on off-label prescriptions in lombardy and implications for therapeutic approaches. *European Journal of Pediatrics*, 172(12), 1679-85. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00431-013-2111-7

17. COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Resolución N° 008430. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 1993.
18. Czarniak, P., Bint, L., Favié, L., Parsons, R., Hughes, J., & Sunderland, B. (2015). Clinical setting influences off-label and unlicensed prescribing in a pediatric teaching hospital. *Plos One*, 10(3), 1-14. doi:10.1371/journal.pone.0120630
19. Dell'Aera, M., Gasbarro, A. R., Padovano, M., Laforgia, N., Capodiferro, D., Solarino, B., Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharmacy World & Science*, 29(4), 361-7. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s11096-006-9081-z
20. Disposición ANMAT No 4980/2005 (con las modificaciones de la Disp. ANMAT No. 7730/2011), Buenos Aires, 05/09/2005
21. Doherty, D. R., M.D., Pascuet, E., M.Sc., Ni, A., M.Sc., Stewart, P., B.Eng., Splinter, W., M.D., & Vaillancourt, R. (2010). Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Canadian Journal of Anesthesia*, 57(12), 1078-88. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s12630-010-9395-0
22. drsbavdekar@vsnl.com, S. B. B., & Gogtay, N. J. (2006). Unlicensed and off-label drug use in children. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 18(2), 107-113.
23. drsbavdekar@vsnl.com, S. B., & Gogtay, N. J. (2006). Unlicensed and off-label drug use in children. *International Journal Of Risk & Safety In Medicine*, 18(2), 107-113.
24. Ellul, I. C., Grech, V., & Attard-Montalto, S. (2015). Pediatric off-label and unlicensed prescribing in primary care in Malta: Prospective observational drug utilization study. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 27(3), 123-134. doi:10.3233/JRS-150654
25. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's New Framework for Regulating Off-Label Drug Use. *N Engl J Med* 2012; 367:1279-81.

26. Farmacéutica pagará \$800 millones por comercialización ilegal de medicamento. En: La Tribuna Hispana USA. [En línea]. (ene. 2009). [Consultado mzo. 2016]. Disponible en: <http://tribunahispanausa.com/portal/?p=6039#respond>.
27. Field RI. The FDA's new guidance for off-label promotion is only a start. P T 2008; 33:220-49.
28. Field RI. The FDA's new guidance for off-label promotion is only a start. P T 2008; 33: 220-49.
29. Fletscher P, "Uso de Psicofármacos fuera de las indicaciones aprobadas en una entidad promotora de salud", Universidad Nacional de Colombia, Facultad de ciencias, 2012
30. Flores-Moreno S, Bautista-Paloma J. Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad: una asignatura pendiente. Arch Soc. Esp Oftalmol. 2008; 83:405—6.
31. García-Sabina A, Rabuñal-Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. Farm Hosp. 2011; 35(5): 264-277.
32. Gota V, Patial P. Off-label use of anti-cancer drugs in India: To be or not to be! J Cancer Res Ther 2011; 7:35-9.
33. Guía de normas de correcta fabricación de la unión europea (medicamentos de uso humano y veterinario), European Commision Health and Consumers Directorate-General, Brussels, 2010.
34. Gupta, S., & Nayak, R. (2014). Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, 5(2), 88-92. doi:<http://dx.doi.org/10.4103/0976-500X.130046>
35. Jobanputra, N., Save, S. U., & Bavdekar, S. B. (2015). Off-label and unlicensed drug use in children admitted to pediatric intensive care units (PICU). International Journal of Risk & Safety in Medicine, 27(3), 113-121. doi:10.3233/JRS-150653

36. Khmour, M. R., Hallak, H. O., Alayasa, K. S., Atallah, Alshahed, Q. N., Hawwa, A. F., & Mcelnay, J. C. (2011). Extent and nature of unlicensed and off-label medicine use in hospitalized children in Palestine. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 33(4), 650-5. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s11096-011-9520-3>
37. Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell C. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatrica*. 2014. 103(4):139-142
38. Knopf, H., Wolf, I., Sarganas, G., Zhuang, W., Rascher, W., & Neubert, A. (2013). Off-label medicine use in children and adolescents: Results of a population-based study in Germany. *BMC Public Health*, 13, 631. doi:<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-631>
39. Langerová, P., Vrtal, J., & Urbánek, K. (2014). Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. *Italian Journal of Pediatrics*, 40(1), 1-10. doi:10.1186/1824-7288-40-12
40. Largent, E. A., Miller, F. G., & Pearson, S. D. (2009). Going off-label without venturing off-course: Evidence and ethical off-label prescribing. *Archives of Internal Medicine*, 169(19), 1745-1747. doi:<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.314>
41. Lass J, Käär R, Jõgi K, Varendi H, Metsvanht T, Lutsar I. Drug utilization pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67:1263-1271.
42. Lass, J., Käär, R., Jõgi, K., Varendi, H., Metsvaht, T., & Lutsar, I. (2011). Drug utilization pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67(12), 1263-71. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1072-x>
43. Lee, J. L., Redzuan, A. M., & Shah, N. M. (2013). Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 35(6), 1025-1029.
44. Ley 1450 de 2011, Congreso de la República de Colombia, Junio 16 de 2011

45. Lindell-Osuagwu, L., Korhonen, M. J., Saano, S., Helin-Tanninen, M., Naaranlahti, T., & Kokki, H. (2009). Off-label and unlicensed drug prescribing in three pediatric wards in Finland and review of the international literature. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, 34(3), 277-287. doi:10.1111/j.1365-2710.2008.01005.
46. López J, "Papel de la Farmacovigilancia en el uso off label de medicamentos", CIMUN, Universidad Nacional de Colombia, [http://cundinet.cundinamarca.gov.co:8080/aplicaciones/gobernacion/centroDocumetal/doc-salud.nsf/0/629FF8318D1D415305257DAA00741270/\\$FILE/23.%20JOSE%20JULIAN%20LOPEZ%20El%20papel%20de%20la%20Farmacovigilancia%20frente%20al%20Uso%20de%20medicamentos%20en%20indicaciones%20no%20aprobadas.pdf](http://cundinet.cundinamarca.gov.co:8080/aplicaciones/gobernacion/centroDocumetal/doc-salud.nsf/0/629FF8318D1D415305257DAA00741270/$FILE/23.%20JOSE%20JULIAN%20LOPEZ%20El%20papel%20de%20la%20Farmacovigilancia%20frente%20al%20Uso%20de%20medicamentos%20en%20indicaciones%20no%20aprobadas.pdf)
47. Magalhães, J., Rodrigues, A. T., Roque, F., Figueiras, A., Falcão, A., & Herdeiro, M. T. (2015). Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalized pediatric patients: A systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(1), 1-13. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00228-014-1768-9
48. Marchetti, F., Bua, J., Ventura, A., Notarangelo, L. D., Di Maio, S., Migliore, G., & Bonati, M. (2007). The awareness among pediatricians of off-label prescribing in children: A survey of Italian hospitals. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63(1), 81-85. doi:10.1007/s00228-006-0223-y
49. Marchetti, F., Bua, J., Ventura, A., Notarangelo, L. D., Maio, S. D., Migliore, G., & Bonati, M. (2007). The awareness among pediatricians of off-label prescribing in children: A survey of Italian hospitals. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63(1), 81-5. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00228-006-0223-y
50. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Offlabel and unlicensed medicine use and adverse drug reaction in children: a narrative review of literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68:21-28.

51. Morales-carpi, C., Estañ, L., Rubio, E., Lurbe, E., & Morales-olivas, F. (2010). Drug utilization and off-label drug use among spanish emergency room pediatric patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66(3), 315-20. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00228-009-0747-z
52. Morales-Carpi, C., Estañ, L., Rubio, E., Lurbe, E., & Morales-Olivas, F. (2010). Drug utilization and off-label drug use among spanish emergency room pediatric patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66(3), 315-320. doi:10.1007/s00228-009-0747-z
53. Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a delphi survey. *Pharmacol Res*, 2008
54. Neubert, A., Felisi, M., Bonifazi, A., Manfredi, C., Wong, I. C. K., & Ceci, A. (2009). Off-label and unlicensed use of medicines for children. *Pharmaceuticals Policy & Law*, 11(1), 41-49. doi:10.3233/PPL-2009-0209
55. Neubert, A., Felisi, M., Bonifazi, A., Manfredi, C., Wong, I. K., & Ceci, A. (2009). Off-label and unlicensed use of medicines for children. *Pharmaceuticals Policy & Law*, 11(1/2), 41-49. doi:10.3233/PPL-2009-0209
56. Off-label and unlicensed drug use in children. (2014). *Pediatrics & International Child Health*, 34(1), 1-2. doi:10.1179/2046905513Y.0000000069
57. Off-label and unlicensed pediatric prescribing in a community setting: A prospective longitudinal cohort study in Malta. (2014). *Pediatrics & International Child Health*, 34(1), 12-18. doi:10.1179/204690513X13656734979929
58. Off-Label Prescribing to Children in the United States Outpatient Setting Bazzano, Alicia T.F. et al. *Academic Pediatrics*, Volume 9 , Issue 2 , 81 - 88
59. Oguz, S. S., Kanmaz, H. G., & Dilmen, U. (2012). Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. *International Journal Of Clinical Pharmacy*, 34(1), 136-141. doi:10.1007/s11096-011-9604-0
60. Organización Médica Colegial, Madrid 20 de Enero de 2008, [https://www.cgcom.es/sites/default/files/alegaciones\\_prescripcion.pdf](https://www.cgcom.es/sites/default/files/alegaciones_prescripcion.pdf)

61. Palčevski G, Skočibušić, Vlahivić- Palčevski V. Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children in Croatia: a cross-sectional survey. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(7):1073-1077.
62. Palcevski, G., Skocibusic, N., & Vlahovic-palcevski, V. (2012). Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children in Croatia: A cross-sectional survey. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68(7), 1073-7. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-012-1221-x>
63. Peter L'Ecluse, Catherine Longeval and Koen T'Syen Van Bael & Bellis. Off-label use of medicinal products and product liability. Multi-Jurisdictional guide 2013.
64. Pineiro ~ Pérez R, Ruiz Antorán MB, Avendano ~ Solá C, Román Riechmen E, Cabrera García L, Cilluero 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.* 2014; 81:16---21.
65. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1021-1026
66. Radley, D. C., Finkelstein, S. N., & Stafford, R. S. (2006). Off-label prescribing among office-based physicians. *Archives of Internal Medicine*, 166(9), 1021-6.
67. Ramos Ortega F, Aspectos éticos y normativos del uso de medicamentos: aproximación desde la clínica, XLV Reunión Nacional de la AEHH y XIX Congreso Nacional de la SETH. *Foros de debate*, pp. 405-407
68. Randall S. Stafford. "Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA". *N Engl J Med* 358 (14): 1427– 1429.2008. doi:10.1056/NEJMp0802107)
69. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales
70. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, Estados Unidos Mexicanos, publicado en Diario Oficial el 04 de mayo de 2000
71. Resolución 5395 de 2013, Ministerio de Protección Social. República de Colombia, publicada en Diario Oficial No. 49.016 de 27 de diciembre de 2013.

72. Ribeiro, M., Jorge, A., & Macedo, A. F. (2013). Off-label drug prescribing in a portuguese pediatric emergency unit. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 35(1), 30-36. doi:10.1007/s11096-012-9699-y
73. Ribeiro, M., Jorge, A., & Macedo, A. F. (2013). Off-label drug prescribing in a Portuguese pediatric emergency unit. *International Journal Of Clinical Pharmacy*, 35(1), 30-36. doi:10.1007/s11096-012-9699-y
74. Riou, S., Plaisant, F., Boulch, D. M., Kassai, B., Claris, O., & Nguyen, K. (2015). Unlicensed and off-label drug use: A prospective study in French NICU. *Acta Pediátrica*, 104(5), e228-e231. doi:10.1111/apa.12924
75. SAAVEDRA ESPITIA, C. A., & LÓPEZ G., J. J. (2015). USOS "OFF LABEL" DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN UNA INSTITUCIÓN HOSPITALARIA DE ALTA COMPLEJIDAD. *Vitae* (01214004), 22S190-S192.
76. Saiyed, M. M., Prajapati, A., & Shah, G. (2015). Parents' of awareness and perspective on off-label medicines use in children. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 6(2), 88-91. doi:10.4103/0976-500X.155485
77. Sentencia T-042 2013 Magistrado Mauricio Gonzalez Cuervo, Corte Constitucional, República de Colombia, Enero 28 de 2013
78. Sentencia T-539 2013 Magistrado José Ignacio Pretelt, Corte Constitucional, República de Colombia, agosto 16 de 2013
79. Situación de uso de fármacos en niños”, Comité de Medicamentos Pediátricos de la AEP, [En línea]. (feb. 2011). [Consultado mzo. 2016]. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/situa\\_farmacos\\_cmed\\_aep\\_20110203.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/situa_farmacos_cmed_aep_20110203.pdf)
80. Sirven JI. New uses for older drugs: The tales of aspirin, thalidomide, and gabapentin. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85:508-11.
81. Stafford RS. Regulating off-label drug use -- Rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008; 358:1427-9.

82. Sturkenboom, M., Felisi, M., Manfredi, C., Neubert, A., Cantarutti, L., Padula, R., Verhamme, K. (2009). Pediatric status and off-label use of drugs in children in Italy, united kingdom and the Netherlands. *Pharmaceuticals Policy & Law*, 11(1), 51-59. doi:10.3233/PPL-2009-0210
83. Dresser R., Frader J. Off label prescribing: A call for heightened professional and government oversight. En: *Journal of law, medicine & ethics*. Vol. 37(3) (2009); p. 476– 396.
84. Vargas-García AR, González-Pérez JM. Estudio comparativo de cefuroxima y cefazolina como profilaxis en cirugía cardiovascular. *Rev. CES Med* 2015. 29(1):75-88
85. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H et al. – Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:741-745.
86. Kollef M, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D Sherman G: The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation *Chest* 1998; 114: 541-8.
87. Rojas D, Fernandez J, “Dexmedetomidina en pacientes pediátricos con requerimientos de ventilación mecánica y sus efectos sobre el síndrome de abstinencia”, Tesis de grado Universidad del Rosario, Facultad de Medicina, Postgrado en Pediatría, 2009
88. Ley Estatutaria 1751 de 2015, Diario Oficial 49427, Bogotá, República de Colombia, febrero 16 de 2015
89. Resolución 532 de 2017, Diario Oficial 50162, Bogotá, República de Colombia, marzo 01 de 2017



## ANEXO 1

### MATRIZ DE VARIABLES PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS NO-POS OFF LABEL

Objetivo: Determinar la prescripción y uso de medicamentos No-Pos, con indicación no aprobada, en La Fundación Cardioinfantil de la ciudad de Bogotá, en el período comprendido entre diciembre de 2013 y diciembre de 2015.

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE DE INFORMACION	INSTRUMENTO	FECHA DE LAS OBSERVACIONES	RESPONSABLE
Edad	Edad del paciente en años cumplidos	Años cumplidos	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Género	Identificación del género del paciente, tomado de la historia clínica	Masculino Femenino	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Diagnóstico de Ingreso	Determinación del diagnóstico de ingreso del paciente, tomado de la historia clínica	Diagnóstico de ingreso	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Diagnóstico de Egreso	Determinación del diagnóstico de Egreso del paciente, tomado de la historia clínica	Diagnóstico de egreso	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Duración de la hospitalización	Duración de la hospitalización en número de días	Días de hospitalización	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Prescripción del medicamento No-Pos off label	Nombre del medicamento, en denominación común internacional, No-Pos prescrito.	Nombre del medicamento	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
CUM (Código único de Medicamento) correspondiente al medicamento off label prescrito	CUM del medicamento expedido por INVIMA	CUM	Página Web INVIMA	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
ATC correspondiente al medicamento off label prescrito. (Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química)	Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química definida en el registro sanitario	ATC	Página Web INVIMA	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Indicación para la cual fue prescrito el medicamento No-Pos off label	Patología para la cual fue prescrito el medicamento No-Pos tomado de la historia clínica	Nombre de la patología	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Vía de Administración del medicamento No-Pos off label	Vía de administración del medicamento No-Pos, tomado de la historia clínica	Oral Intravenosa Subcutánea Intramuscular Tópica	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador

Posología del medicamento No-Pos off label	Dosis de indicación para el medicamento No-Pos, registrada en la historia clínica	Dosis del medicamento No-Pos prescrita por el médico tratante	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Forma farmacéutica del medicamento No-Pos off label	Forma farmacéutica registrada en la historia clínica	Tableta Cápsula Jarabe Solución Suspensión	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Especialidad del médico prescriptor del medicamento No-Pos off label	Especialidad médica del médico prescriptor del medicamento No-Pos	Especialidad clínica	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Tiempo de aplicación del medicamento No-Pos off label	Número de días durante los cuales fue aplicado el medicamento	Número de días	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Uso off Label del medicamento y si es aprobado por el INVIMA	Concordancia de la prescripción con las indicaciones emanadas por el INVIMA	SI NO	Página Web del INVIMA	Formato de comparación del medicamento prescrito frente a la indicación del INVIMA	Segundo semestre de 2016	Investigador
Precio del medicamento No-Pos off Label indicado	Precio de venta de la EPS del paciente, del tratamiento No-Pos, Off Label, utilizado durante la hospitalización del paciente	Precio de venta del medicamento por parte de la EPS	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Cambio de medicamento No-Pos off Label	Determinación si hubo cambio del medicamento No-Pos Off Label durante la hospitalización	SI NO	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
CUM (Código único de Medicamento) correspondiente al nuevo medicamento no pos off label prescrito	CUM del medicamento expedido por INVIMA	CUM	Página Web INVIMA	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
ATC correspondiente al medicamento off label prescrito. (Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química)	Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química definida en el registro sanitario	ATC	Página Web INVIMA	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Precio del nuevo medicamento No-Pos off Label indicado	Precio de venta de la EPS del paciente, del tratamiento No-Pos, Off Label, utilizado durante la hospitalización del paciente	Precio de venta del medicamento por parte de la EPS	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador
Tiempo de aplicación del nuevo medicamento No-Pos off label	Número de días durante los cuales fue aplicado el medicamento	Número de días	Historia Clínica electrónica	Formato de Inspección de historias clínicas	Segundo semestre de 2016	Investigador

**ANEXO 2**

**FORMATO DE INSPECCIÓN DE LAS HISTORIAS CLÍNICAS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN DE  
MEDICAMENTOS OFF LABEL**

CONSECUTIVO	NÚMERO DE HISTORIA CLINICA	INICIALES PACIENTE	EDAD	GENERO	DIAGNOSTICO DE INGRESO	CÓDIGO DEL DIAGNÓSTICO DE INGRESO	DIAGNOSTICO DE EGRESO

CONCORDANCIA ENTRE LA INDICACION PARA LA CUAL FUE PRESCRITO EL MEDICAMENTO (SI ó NO)	CUM DEL MEDICAMENTO OFF LABEL NO POS PRESCRITO	ATC DEL MEDICAMENTO O OFF LABEL NO POS PRESCRITO	VIA DE ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO OFF LABEL NO POS PRESCRITO	POSOLOGÍA DEL MEDICAMENTO OFF LABEL NO POS PRESCRITO	FORMA FARMACEUTICA DEL MEDICAMENTO OFF LABEL NO POS PRESCRITO	ESPECIALIDAD DEL MEDICO PRESCRIPTOR DEL MEDICAMENTO OFF LABEL NO POS PRESCRITO	TIEMPO DE APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO NO-POS OFF LABEL

UNIDADES ENTREGADAS	VALOR UNITARIO A PRECIO DE VENTA DEL MEDICAMENTO OFF LABEL NO POS PRESCRITO DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	VALOR TRATAMIENTO	CAMBIO DEL MEDICAMENTO OFF LABEL NO POS PRESCRITO POR OTRO CON INDICACIÓN APROBADA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN (Si o No)	CUM DEL NUEVO MEDICAMENTO OFF LABEL NO POS PRESCRITO	ATC DEL MEDICAMENTO OFF LABEL NO POS PRESCRITO	VALOR A PRECIO DE VENTA DEL NUEVO MEDICAMENTO OFF LABEL NO POS PRESCRITO DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	TIEMPO DE APLICACIÓN DEL NUEVO MEDICAMENTO NO-POS OFF LABEL

