



*“Uso de medicamentos en situaciones especiales en
pediatría”*



Tatiana Morales Mora

Tutora: Cecilia Nieves Monzón Rodríguez

Cotutora: Ana María Santoveña Estévez

GRADO EN FARMACIA

Trabajo Fin de Grado

Curso 2022/2023

Convocatoria de julio

Departamento Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica

CONTENIDO

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
4. OBJETIVO.....	6
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
6.1. MEDICAMENTOS FUERA DE FICHA TÉCNICA.....	9
6.2. USO COMPASIVO DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN.....	12
6.3. MEDICAMENTOS NO AUTORIZADOS.....	14
7. CONCLUSIONES.....	15
8. BIBLIOGRAFÍA.....	15
9. ANEXO I.....	20

1. RESUMEN

Los niños constituyen un grupo vulnerable debido al alto riesgo al que se ven expuestos por la falta de medicamentos autorizados y estudiados a nivel de eficacia y seguridad en pediatría. Es por ello por lo que muchas veces es necesario y prácticamente obligatorio que se prescriba un medicamento en las denominadas situaciones especiales. Estos casos son conocidos como uso fuera de ficha técnica (categoría más prescrita), uso compasivo y uso de medicamentos no autorizados, los cuales se regulan a través del Real Decreto 1015/2009.

Además, los niños de 1 o 2 años son los más afectados, así como las unidades neonatales y de hospitalización pediátrica. Dentro de las Unidades de Cuidados Intensivos pediátricas se puede observar el uso fuera de ficha técnica de fármacos como fentanilo, cefazolina, ranitidina, salbutamol, tobramicina...

Por lo que el uso de medicamentos en situaciones especiales en pediatría, especialmente fuera de ficha técnica, es un tema relevante y preocupante que cuenta con varios aspectos que no ponen en valor su verdadera importancia. Ejemplos de estos aspectos son la falta de datos actualizados en la EMA y AEMPS, el poco uso de la terminología española recogida en el Real Decreto, entre otros.

Palabras clave: medicamento, pediatría, fuera de ficha técnica, uso compasivo, no autorizado, situaciones especiales.

2. ABSTRACT

Children constitute a vulnerable group due to the high risk they are exposed to, given the lack of authorized and studied medications in terms of efficacy and safety in pediatrics. That's why it is often necessary and practically obligatory to prescribe a medication in what are called special situations. These cases are known as off-label use (the most prescribed category), compassionate use, and use of unlicensed medicines, which are regulated through Royal Decree 1015/2009.

In addition, children aged 1 or 2 years are the most affected, as well as neonatal units and pediatric hospitalization. Within Pediatric Intensive Care Units, off-label use of drugs such as fentanyl, cefazolin, ranitidine, salbutamol, and tobramycin can be observed.

Therefore, the use of medications in special situations in pediatrics, particularly off-label use, is a relevant and concerning issue that has several aspects that do not properly highlight its true importance. Examples of these aspects are the lack of updated data in the EMA and AEMPS, the little use of the Spanish terminology included in the Royal Decree, among others.

Keywords: medication, pediatrics, off-label, compassionate use, unlicensed, special situations.

3. INTRODUCCIÓN

En España se halla el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Gracias a este se puede emplear medicamentos en condiciones clínicas arriesgadas, en las que en algunas ocasiones no pueden aplicarse medicamentos comercializados y autorizados, como pueden ser enfermedades persistentes, permanentes e incapacitantes que comprometen la vida del paciente (1,2). Mediante este Real Decreto, se permite el uso de estos medicamentos según 3 categorías:

- **Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas**, comúnmente llamados medicamentos “**fuera de ficha técnica**” o “*off-label*” según la terminología inglesa. Estos se tratan de medicamentos autorizados cuyo uso es diferente al establecido en su ficha técnica. Por lo tanto, podrá variar la indicación clínica, la dosis o el intervalo de administración de esta, la vía de administración, el peso y edad aprobados. Además, cuentan con un aval científico adecuado (1,2).
- **Uso compasivo de medicamentos en investigación**, pertenecen a esta categoría aquellos medicamentos que se usen “*antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado*”. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) permite el acceso a estos medicamentos de forma individualizada para un paciente o a través de una autorización temporal para grupos de pacientes (2).

- **Medicamentos no autorizados en España.** Se podrán importar estos medicamentos cuando estén autorizados en otros países de la Unión Europea, siempre y cuando no encajen dentro de la definición del grupo anterior, no haya otro medicamento autorizado en nuestro país que contenga los mismos componentes, se halle en una determinada forma farmacéutica que complique la administración al paciente o no exista otra opción adecuada en España para tratar a ese paciente. Estos también se conocen como medicamentos extranjeros (1,2).

Para la obtención y uso de estos medicamentos es necesario cumplimentar unos documentos donde se justifique y señale la necesidad del tratamiento, la pauta posológica y las razones por las que los medicamentos autorizados no son adecuados para el paciente. Además, todos estos usos de medicamentos siempre deberán ir acompañados de una autorización por parte de la AEMPS (excepto en los usos fuera de ficha técnica que no es necesario), una autorización del centro sanitario y el consentimiento informado (2).

Algunos ejemplos de situaciones por las que se utilizan los usos definidos en el Real Decreto 1015/2009 son: las enfermedades raras, casos de urgencias o emergencias, cuando no hay alternativas terapéuticas disponibles o cuando el niño requiera una forma de administración o dosificación adecuada según su peso y edad (1,3). Además, todos los usos de medicamentos cuya finalidad sea la investigación quedarán excluidos de la aplicación de este Real Decreto (2).

Dentro del área de pediatría, el uso de medicamentos en situaciones especiales supera con creces otras especialidades médicas. Pues, según la Asociación Española de Pediatría (AEP), entre el 10% al 90% de las prescripciones totales en niños pertenecen a medicamentos que no están autorizados. Representando el 90% en las unidades neonatales, el 45% en hospitalización pediátrica y en torno al 10-20% en medicina primaria (1).

El uso tan frecuente de medicamentos en situaciones especiales radica en el bajo número de medicamentos autorizados y estudiados en niños. Así pues, Cristina Calvo y col. (4) señala que solo el 30% de los medicamentos comercializados en Europa incluyen una autorización pediátrica. Por otra parte, según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el porcentaje de estudios realizados en niños no llega al 50% (1). No obstante, como medida para solventar la escasez de fármacos estudiados en pediatría, se han establecido los planes de investigación pediátrica (PIP), pues con ayuda de estos, se ha

acrecentado el número de ensayos clínicos que incluyen a niños, registrándose un aumento de casi 50% en 2020. Estos respaldan la autorización de los medicamentos pediátricos y garantizan que se han obtenido datos suficientes en los ensayos para utilizar un fármaco en niños sin poner en riesgo la vida de estos (5).

Por ello, a pesar del limitado conocimiento sobre la eficacia y seguridad de medicamentos en pediatría, de la falta de protocolos terapéuticos, y las diversas metodologías empleadas por los prescriptores, es muy importante que el uso de medicamentos en situaciones especiales sea legal y se encuentre regulado por el Real Decreto 1015/2009. Además, hay que garantizar que se siguen los procedimientos necesarios para asegurar el consentimiento informado y que la información comunicada al paciente y a su respectivo tutor legal ha sido adecuada y completa (1,3,6).

En definitiva, es necesario que se autoricen nuevos medicamentos aprobados para niños ya que la calidad de vida adulta puede verse influenciada por los problemas de salud que ocurren en la niñez. Por lo que se debería de prevenir en la edad infantil las posibles enfermedades futuras, siempre que se pueda.

4. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica del empleo de medicamentos en situaciones especiales en pediatría.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de la revisión bibliográfica se utilizaron diferentes herramientas de búsqueda como “Google Académico” y la de la Universidad de La Laguna “Punto Q”, de las cuales se extrajeron varios artículos de las bases de datos SciELO, ScienceDirect y PubMed, realizándose también una búsqueda independiente en esta última base de datos. Los artículos seleccionados se reúnen en la tabla 1.

También, se decidió clasificar los medicamentos según la terminología recogida en el Real Decreto 1015/2009. Además, se accedió a la página web del Boletín Oficial del Estado (BOE) para buscar la legislación referente al tema tratado, así como al Centro de Información online de Medicamentos Autorizado (CIMA), AEMPS, EMA y a la web de la AEP para constatar y obtener más información.

Finalmente, para la búsqueda de medicamentos de uso compasivo se hizo uso de la página web “ClinicalTrials.gov”, aplicando los filtros “*Expanded Access, Available, Child (birth-17)*” limitando la zona de búsqueda en Europa con ayuda del mapa disponible. Tras esto, se obtuvieron 11 resultados de los cuales 3 estaban localizados en España. Es de relevancia aclarar que “*Expanded Access*” es el término análogo a uso compasivo empleado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

Tabla 1. Resumen del número de artículos obtenidos con las diferentes herramientas de búsqueda.

Fuente de información	Ecuaciones de búsqueda	A	B	C	D
*1 “Punto Q”	Medicamento pediatría unlicensed	27	14	3	3
	Medicamento pediatría off-label	65	27	6	2
	Medicine pediatric unlicensed Spain	25	16	4	1
	Medicine pediatric off-label Spain	82	46	7	2
*2 Google académico	Medicamento pediatría off-label España	1.210	180	29	11
*3 PubMed	Compassionate use pediatric Spain	43	19	4	4

A: N.º referencias tras búsqueda bibliográfica; B: N.º referencias tras limitar la búsqueda; C: N.º referencias que se adecuan al objetivo de la revisión, D: N.º artículos seleccionados excluyendo los seleccionados en otras búsquedas.

*1 Se limitó la búsqueda a los artículos pertenecientes al periodo 2017-2023 con acceso abierto y cuyo idioma fuese inglés o español.

*2 Se limitó la búsqueda a los artículos pertenecientes al periodo 2017-2023 que incluían cita. Mediante la búsqueda avanzada y en función del título se excluyeron artículos que no estaban enfocados a España o Europa.

*3 Se limitó la búsqueda a “acceso libre al texto completo” y a los años 2017-2023.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A pesar de que ha pasado más de una década desde que se empezó a regular en nuestro país el uso de medicamentos en situaciones especiales, en los últimos 7 años se han dedicado la mayor parte de las publicaciones al uso de medicamentos fuera de ficha técnica, siendo los artículos publicados sobre el uso compasivo muy escasos, y aquellos sobre los medicamentos no autorizados casi nulos en el ámbito pediátrico.

Roi Piñeiro y col. (3) señalan en su artículo que alrededor del 80% de los medicamentos presentan algún uso fuera de ficha técnica en pediatría. Además, se puede observar gracias al Pediamécum de la AEP que, en el transcurso de 7 años, en lugar de disminuir el uso de medicamentos fuera de ficha técnica, este ha ascendido. Pues en 2013, esta asociación contaba con un total de 634 medicamentos registrados, de los cuales en torno a 384 se usaban fuera de ficha técnica; mientras que en 2020 se observó un total de 672 medicamentos y los usos anotados como fuera de ficha técnica se elevaban hasta 411 (3). No obstante, estos datos registrados pueden no ser representativos teniendo en cuenta que:

- No es necesario una autorización por parte de la AEMPS para emplear el uso fuera de ficha técnica (2).
- Los datos recogidos sobre los usos de medicamentos regulados por el Real Decreto 1015/2009 están poco actualizados, como es el caso de las secciones para los medicamentos de uso compasivo y situaciones especiales, en la web de la EMA y la AEMPS respectivamente. Por ejemplo:
 - En el caso de la EMA, el último medicamento añadido a la lista de recomendaciones de uso compasivo corresponde al Remdesivir, empleado para tratar la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y está actualmente autorizado (7).
 - En la AEMPS, la recomendación de uso fuera de ficha técnica para la hormona del crecimiento fue publicada en 2012 y además las recomendaciones publicadas para este tipo de uso son muy escasas (8).
- Ninguna base de datos ofrece una información completa, lo que puede suponer que la tasa de uso de medicamentos fuera de ficha técnica sea superior a la registrada.
- Existe una encuesta realizada en 2013 a profesionales sanitarios sobre el uso de medicamentos fuera de ficha técnica en niños en España, donde muchos pediatras

admitieron que prescribían medicamentos de forma habitual sin conocer si estos estaban indicados en niños o en un rango concreto de edad pediátrica. Además, solo un pequeño porcentaje apuntó en el historial médico el uso fuera de ficha técnica (3,9).

Por todo lo expuesto, se puede observar que la falta de medicamentos autorizados o estudiados en pediatría es un hecho evidente y constatable. Pues muchos medicamentos son utilizados en el ámbito hospitalario en niños sin tener una indicación aprobada o suficientes investigaciones que garanticen la seguridad y eficacia del fármaco en ellos, como es el caso de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) pediátricas. Por esta razón, el uso de medicamentos en situaciones especiales se vuelve inevitablemente obligatorio y frecuente, sobre todo en pacientes menores de 1-2 años que son los más afectados de acuerdo con la gran cantidad de prescripciones que reciben (9).

Por ende, es indiscutible la relevancia de diseñar ensayos clínicos para la población pediátrica, ya que se trata de un grupo indefenso y abandonado expuesto enormemente a los peligros que conlleva el uso de medicamentos “a ciegas”.

También, es notorio que prácticamente mayoría de los autores de los artículos publicados no siguen la nomenclatura establecida por el Real Decreto 1015/2009 ya que estos han adoptado la terminología inglesa “*off-label*” y “*unlicensed*”. Por lo que este empleo incorrecto, da a pensar que los autores de dichos artículos podrían no tener del todo claro las diferentes categorías de uso establecidas en el Real Decreto 1015/2009 (3,10,11,12).

6.1. MEDICAMENTOS FUERA DE FICHA TÉCNICA

Pese a que se han registrado muchos estudios respecto al uso fuera de ficha técnica en pediatría, dado que es el tipo de uso más empleado, casi ninguno indica o se centra en las reacciones adversas provocadas por los medicamentos usados en esta categoría. Lo que conlleva un gran error dado la necesidad de que se unifiquen todos los aspectos (indicación, posología, posibles efectos adversos, etc.) relacionados con el uso de los medicamentos fuera de ficha técnica en bases de datos de fácil acceso, que se actualicen regularmente, y la creación de más protocolos (9,13). Todo ello con el fin de ofrecer a diversos pacientes pediátricos, como neonatos y lactantes, una terapia farmacológica lo más eficaz y segura posible.

En la práctica clínica pediátrica, el amplio uso de medicamentos pertenecientes a esta categoría se emplea en diversos ámbitos y patologías como neonatos y otros sectores recogidos en el Anexo I. Con lo cual, en función del estudio que se consulte, los medicamentos anotados diferirán.

Neonatos

Varios artículos corroboran que los neonatos y niños en los primeros años de vida son los principales afectados por la falta de medicamentos autorizados, puesto que la escasez de medicamentos y ensayos clínicos es más propensa en este subgrupo. Lo que implica que gran parte de las cifras sobre uso fuera de ficha técnica pertenezcan a este grupo de edad, distribuidas en cardiología, dermatología, el tratamiento del dolor, enfermedades infecciosas, tracto alimentario y metabolismo, sistema respiratorio y sistema nervioso central (9,13,14).

A raíz de un estudio realizado en 2019, en una UCI de tercer nivel, se logró identificar la prevalencia de las prescripciones fuera de ficha técnica. La investigación se efectuó en pacientes con diversos diagnósticos como prematuridad, distrés respiratorio, cardiopatía congénita, patología digestiva, patología neurológica, sepsis, enfermedad hemolítica, malformaciones urológicas y otros diagnósticos que no se especifican (14).

En cuanto a las prescripciones, se puede estimar que más de la mitad pertenecen al uso fuera de ficha técnica y alrededor de 35 medicamentos fueron utilizados con un uso diferente al establecido en la ficha técnica. Los motivos del uso fuera de ficha técnica corresponden, según su orden de mayor a menor número de prescripciones por causa, a la edad, indicación, dosis y vía de administración (14). En la tabla 2 se muestran algunos de los fármacos más usados de los medicamentos registrados en este estudio.

A diferencia de los fármacos anotados en la tabla 2, el salbutamol, junto con la tobramicina tópica y el colecalciferol forman parte de la cúspide de medicamentos más recetados en este grupo de edad en atención primaria, según un estudio observacional llevado a cabo durante 5 años (2015-2019). En este, las mayores tasas de prescripciones fuera de ficha técnica están relacionada con la posología y las indicaciones. En general, los grupos terapéuticos con un elevado índice de recetas fuera de ficha técnica fueron los corticosteroides, antifúngicos dermatológicos, antiinfecciosos oftalmológicos y las

formas de dosificación para las enfermedades respiratorias. Ahora bien, los resultados de este último estudio no se pueden equiparar con el anterior, ya que los medicamentos descritos difieren de los usados en la práctica clínica (9).

Tabla 2. Fármacos más utilizados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) por uso fuera de ficha técnica registrados en el 2019. Adaptación de (14).

Fármacos	Vía de administración	Total de prescripciones	Motivo de uso fuera de ficha técnica
Fentanilo	Intravenosa	18	Edad
Vitamina E	Oral	17	Indicación
Cefazolina	Intravenosa	15	Edad
Ranitidina	Intravenosa	13	Indicación y edad
Paracetamol	Intravenosa	10	Edad
Fluconazol	Intravenosa	9	Indicación y edad
Dopamina	Intravenosa	7	Edad
Meropenem	Intravenosa	3	Edad
Dexametasona	Intravenosa	3	Indicación
Adrenalina	Intravenosa	3	Indicación
Fibrinógeno	Intravenosa	2	Indicación
Insulina	Intravenosa	2	Indicación
Biotina	Oral	2	Indicación
Piridoxina	Oral	2	Indicación

Por otra parte, dexketoprofeno, ketorolaco, diclofenaco, tramadol y ketamina son algunos de los analgésicos usados en pediatría cuyos usos difieren de la edad indicada en la ficha

técnica, así como metamizol utilizado por vía intravenosa, en menores de 3 meses o con menos de 5 kg (15,16).

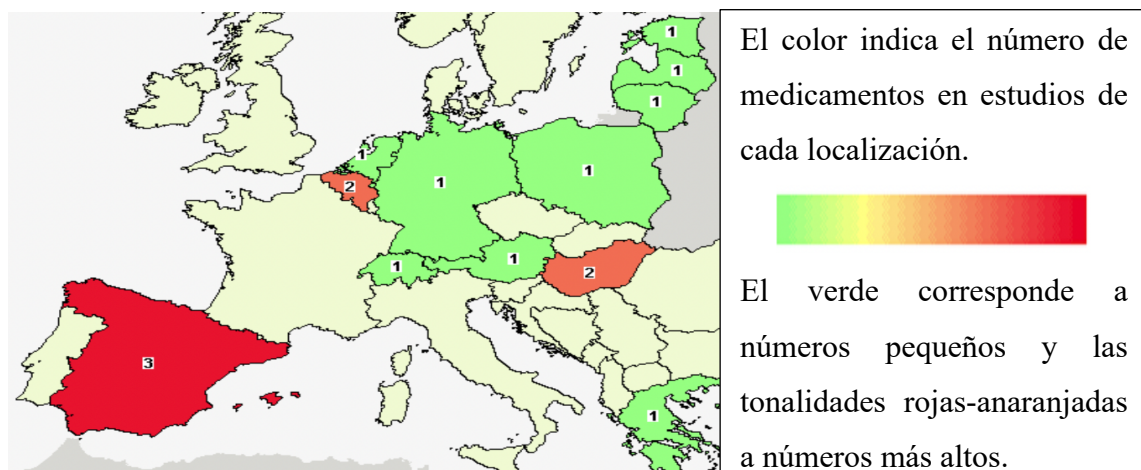
6.2. USO COMPASIVO DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

La finalidad principal del uso compasivo es tratar al paciente y mejorar su calidad de vida con un medicamento que podría ser beneficioso para él, a pesar de que no haya sido completamente evaluado o aprobado. No incluye como objetivo la investigación, pero se pueden recopilar algunos datos obtenidos de su utilización. Por esta razón es importante para su empleo, que los pacientes a los que va dirigido no cumplan con los requisitos para entrar en un ensayo clínico y que en adición, la terapia convencional para la enfermedad a tratar haya fracasado, convirtiéndose como única línea de tratamiento la utilización de: medicamentos en proceso de autorización, ensayos clínicos de medicamentos no autorizados o que estén autorizados y se esté investigando para ampliar su información, como puede ser para otra indicación (12).

Según la imagen 1, en España se pueden encontrar 3 medicamentos en investigación empleados para el uso compasivo en pediatría (17):

- **Abrocitinib** para dermatitis atópica moderada o severa.
- **Perampanel** para convulsiones tónico-clónicas generalizadas o de inicio parcial primaria y síndrome de Lennox Gastaut.
- **Lanadelumab** en dosis de 150 mg y 300 mg para angioedema, inclusive el hereditario.

Imagen 1. Número de medicamentos en investigación empleados para uso compasivo en pediatría según país europeo. Sacada de Clinicaltrials.gov (17).



Asimismo, se disponen de diversos listados publicados mensualmente sobre una amplia variedad de medicamentos en proceso de autorización que están siendo evaluados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA (18).

Otros fármacos registrados que emplean el uso compasivo son:

– **Naxitamab:**

Anticuerpo monoclonal empleado para el tratamiento de neuroblastomas. En el Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona) se ha utilizado desde 2017, administrado con sargramostim o en combinación con irinotecán, temozolomida y sargramostim. Hay que contemplar que, a pesar de los buenos resultados, el uso de este anticuerpo monoclonal provoca dolor, hipotensión y broncoespasmo, por lo que se recomienda administrar una premedicación adecuada para mitigar estos efectos adversos (19,20).

– **Cefiderocol:**

Se ha empleado como uso compasivo en 4 casos de pacientes pediátricos, uno de ellos para tratar la infección por *Pseudomona aeruginosa* con linfoma de Burkitt en una niña de 2 años. Presentó un resultado favorable y sin efectos adversos, por lo que podría ser una alternativa razonable cuando las pocas terapias aprobadas no funcionan. No obstante, se necesitan más datos para confirmar la eficacia y seguridad de este fármaco en la población pediátrica, ya que son muy pocos los casos registrados (21).

– **Blinatumomab e inotuzumab:**

Se han empleado solos o en combinación, en 29 niños para la leucemia linfoblástica aguda precursora de células B. Varios de ellos presentaron reacciones adversas, las más comunes fueron anemia, neutropenia y trombocitopenia, mientras que hipopotasemia o alteraciones de las transaminasas se presentaron en uno o dos pacientes. Se ha visto que puede mejorar la enfermedad residual mínima, es decir, que haya un menor número de células cancerosas, antes de realizar un trasplante de células madre hematopoyéticas (22).

6.3. MEDICAMENTOS NO AUTORIZADOS

A raíz de la necesidad de que se aprueben nuevos medicamentos, la AEMPS ha creado una lista de los medicamentos no autorizados importados con mayor frecuencia cuya última actualización fue el 22 de diciembre de 2022. En el listado se indican los medicamentos por principio activo y según la descripción clínica del producto (DCP) (23). Finalmente, a parte de los ejemplos indicados en la tabla 3, otro medicamento importado es la flucitosina, empleada por vía intravenosa en cuidados intensivos neonatales (24).

Tabla 3. Ejemplos de algunos principios activos de medicamentos no autorizados utilizados en pediatría (23).

Principio Activo	DCP	Indicación
Artesunato	Artesunato 60 mg inyectable	Tratamiento inicial de la malaria grave
Benznidazol	Benznidazol 100 mg sólido oral	Enfermedad de Chagas
Canreonato potasio	Canreonato potasio 200 mg/ml inyectable	Insuficiencia cardiaca congestiva (Uso también como fuera de ficha técnica)
Dactinomicina	Dactinomicina 500 µg inyectable	Tumor de Wilms, rabdomiosarcoma infantil, sarcoma de Ewing, tratamiento del cáncer metastásico de testículo no seminomatoso, neoplasia trofoblástica, melanoma metastásico (en combinación con melfalán).
Dantroleno sódico	Dantroleno sódico 20 mg inyectable	Tratamiento de la hipertermia maligna y síndrome neuroléptico maligno (Uso también fuera de ficha técnica)

7. CONCLUSIONES

1. El uso elevado de medicamentos en situaciones especiales en pediatría se debe en mayor medida a la escasez de medicamentos autorizados y estudiados en niños, lo que evidencia la necesidad de que se autoricen más medicamentos para este grupo poblacional.
2. El desconocimiento del tipo de uso especial de medicamentos en pediatría, en ocasiones por parte del propio personal sanitario que lo prescribe, prepara, dispensa o administra, expone a la población pediátrica a situaciones de riesgo para su salud.
3. A pesar de ser el más utilizado, el uso de fármacos fuera de ficha técnica conlleva un gran problema dado que prácticamente su empleo no está regularizado, existiendo realmente una cifra desconocida sobre este tipo de uso.
4. Se necesitan más recursos que recopilen información actualizada y unificada sobre el uso de medicamentos en condiciones especiales en pediatría por parte de las agencias reguladoras (AEMPS y EMA), además de incidir en el empleo correcto, por parte de los profesionales sanitarios, de la terminología contemplada en la legislación vigente.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Medina Claros AF, Cabrera García L, Bravo Acuña J, Cuadrado Pérez I, Saavedra Lozano J y Mellado Peña MJ. Situación de uso de fármacos en niños: definiciones [Internet]. Aeped.es. [citado el 1 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/situa_farmacos_cmed_aep_20110203.pdf
- (2) Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado número 174 de lunes 20 de julio del 2009 [citado el 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
- (3) Piñeiro Pérez R, Núñez Cuadros E, Rodríguez Marrodán B, Escrig Fernández R, Gil Lemus MÁ, Manzano Blanco S, et al. Medicamentos fuera de ficha técnica en Pediatría. An Pediatr (Engl Ed) [Internet]. 2021 [citado el 1 abril de 2023] 94 (3): 188.e1-188.e9. Disponible en: <https://www-science-direct-com.accedys2.bbtk.ull.es/science/article/pii/S1695403320305270>

- 2023] 26 (4): 292-294. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962017000300013&lng=es
- (11) Dualde Beltrán F. Las indicaciones conforme a ficha técnica de los psicofármacos prescritos en psiquiatría del niño y del adolescente. Revisión, actualización, uso “fuera de ficha” y consideraciones legales. Rev Psiquiatr Infanto-Juv [Internet]. 2020 [citado el 3 de junio de 2023] 37 (4): 5-21. Disponible en: <https://aepnya.eu/index.php/revistaaepnya/article/view/354/327>
- (12) González-Vázquez M^a. El uso off-label de los medicamentos: reflexión ético-legal y propuesta de mejora [tesis doctoral] Universidad de Navarra; 2018.
- (13) Rite-Gracia S, Avila-Alvarez A. Medicamentos off-label y sin licencia en neonatología. An Pediatr [Internet]. 2021 [citado el 24 de mayo de 2023] 94 (3): 127-128. Disponible en: [https://www.sciencedirect-com.accedys2.bbt.ull.es/science/article/pii/S1695403320305300](https://www.sciencedirect.com.accedys2.bbt.ull.es/science/article/pii/S1695403320305300)
- (14) Sucasas Alonso A, Avila-Alvarez A, Combarro Eiriz M, Martínez Roca C, Yáñez Gómez P, Codías López A, et al. Uso de medicamentos en condiciones no aprobadas en cuidados intensivos neonatales. An Pediatr [Internet]. 2019 [citado el 25 de mayo de 2023] 91 (4): 237-243. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.accedys2.bbt.ull.es/science/article/pii/S1695403319300207>
- (15) Castilla JDL, Luján EA, Molina TC. Analgesia posoperatoria [Internet]. Aeped.es. [citado el 30 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_analgesia_posoperatoria.pdf
- (16) Márquez GG, Miguez MC, Navarro ISG, Plana M. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en urgencias de pediatría [Internet]. 2021 [citado el 2 de junio de 2023]. Disponible en: https://seup.org/pdf_public/pub/protocolos/28_Dolor_urgencia.pdf
- (17) Search of: Available studies [Internet]. Clinicaltrials.gov [citado el 3 de junio de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map/click?map.x=430&map.y=143&recrs=c&type=Expn&age=0&mapw=844>

- (18) Agencia Europea de Medicamentos. Medicamentos bajo evaluación para uso humano [Internet]. Ema.europa.eu [citado el 2 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation>
- (19) Castañeda A, Gorostegui M, Miralles SL, Chamizo A, Patiño SC, Flores MA, et al. How we approach the treatment of patients with high-risk neuroblastoma with naxitamab: experience from the Hospital Sant Joan de Déu in Barcelona, Spain. ESMO Open [Internet]. 2022 [citado el 3 de junio de 2023] 7 (2): 100462. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9006652/>
- (20) Mora J, Castañeda A, Gorostegui M, Varo A, Perez-Jaume S, Simao M, et al. Naxitamab combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as consolidation for high-risk neuroblastoma patients in first complete remission under compassionate use—updated outcome report. Cancers (Basel) [Internet]. 2023 [citado el 4 de junio de 2023] 15 (9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10177429/>
- (21) Grasa CD, Gómez-Gil MR, San Román Pacheco S, Del Rosal T, Moreno F, Gerig N, et al. Compassionate use of Cefiderocol for VIM Metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* infection in a toddler with Burkitt lymphoma. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 2021 [citado el 2 de junio de 2023] 26: 91–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051403/>
- (22) Fuster JL, Molinos-Quintana A, Fuentes C, Fernández JM, Velasco P, Pascual T, et al. Blinatumomab and inotuzumab for B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children: a retrospective study from the Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). Br J Haematol [Internet]. 2020 [citado el 4 de junio de 2023] 190 (5): 764–71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314348/>
- (23) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listado de medicamentos para los que existe una clara necesidad de autorización de comercialización [Internet]. Aemps.gob.es. 2022 [citado el 13 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-estrategicos/listado-de-medicamentos-para-los-que-existe-una-clara-necesidad-de-autorizacion-de-comercializacion/>

- (24) De Basagoiti A, Fernández A, Mendiola S, De Miguel M, Guerra E, Loureiro B, et al. Intravenous drug use in neonatal intensive care units. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* [Internet]. 2021 [citado el 13 de abril de 2023] 28 (6): 341–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8552178/>
- (25) Suárez-Castañón C, Modroño-Riaño G, Solís-Sánchez G. Variabilidad e idoneidad del tratamiento antiasmático en pediatría de atención primaria. *Atención primaria* [Internet]. 2017 [citado el 25 de mayo de 2023] 49 (5): 263-270. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.accedys2.bbtck.ull.es/science/article/pii/S0212656716303973>
- (26) García-López I, Cuervas-Mons Vendrell M, Martín Romero I, de Noriega I, Benedí González J, Martino-Alba R. Off-Label and Unlicensed Drugs in Pediatric Palliative Care: A Prospective Observational Study. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2020 [citado el 1 de junio de 2023] 60 (5): 923-932. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.accedys2.bbtck.ull.es/science/article/pii/S0885392420305297>
- (27) Espín Martínez C, Sánchez Martínez DP, Arenal Gonzalo JJ. Utilización de antidepresivos y prescripción fuera de ficha técnica en atención primaria en España (2013-2018). *An Pediatr* [Internet]. 2022 [citado el 25 de mayo de 2023] 97 (4): 237-246. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.accedys2.bbtck.ull.es/science/article/pii/S2341287922001818>
- (28) Oliveira CF, Roca CM, Tellado MG, Garrido MS, Macías MO, Herranz IM. Tratamiento con sirolimus oral o tópico en anomalías vasculares complejas en pediatría. Experiencia en un hospital terciario. *Cir Pediatr* [Internet]. 2023 [citado el 2 de junio de 2023] 36: 60-66. Disponible en: https://secipe.org/coldata/upload/revista/2023_36-2ESP_60.pdf
- (29) Centro de Información online de Medicamentos Autorizados [Internet]. Cima.aemps.es [citado el 30 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- (30) Asociación Española de Pediatría. Pediamécum [Internet]. Aeped.es. [citado el 13 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>

9. ANEXO I

Tabla 1. Recopilación de medicamentos con mayor uso fuera de ficha técnica.

Año	Autores	Área destinada	Principios activos o grupos terapéuticos	Motivos de uso	Observaciones
2017	Cristina Suárez Castañón y col. (25)	Asma	Salbutamol (oral)	Edad	Uso frecuente de salbutamol en < 2 años. Uso frecuente de mepiramina en < 1 año.
			Fluticasona	Forma farmacéutica, dosis	
			Montelukast		
			Salmeterol con fluticasona		
			Mepiramina	Indicación, edad	
2020	Isabel García López y col. (26)	Cuidados Paliativos	Azitromicina	Indicación, dosis	Razones de uso (de mayor a menor) de forma general: indicación, posología, edad del paciente, forma farmacéutica y vía de administración.
			Midazolam (parenteral)	Indicación	
			Lidocaína (parches 5%)	Indicación	
			Eritromicina	Indicación	
			Sulfato de glicina de hierro	Frecuencia de administración	

Año	Autores	Área destinada	Principios activos o grupos terapéuticos	Motivos de uso	Observaciones
2020	Isabel García López y col. (26)	Cuidados Paliativos	Ondansetrón transmucoso (oral)	Indicación, dosis, forma farmacéutica	Existe una prevalencia significativa de uso fuera de ficha técnica en pacientes con patologías neurológicas y con cáncer.
			Fentanilo (sublingual)	Indicación, edad	
			Carbonato de calcio/colecalciferol	Edad, dosis	
			Trihexifenidilo	Indicación, edad	
			Domperidona	Peso, frecuencia	
			Zonisamida	Dosis, edad	
			Omeprazol	Edad, dosis	
			Tizanidina	Edad	
			Gabapentina	Edad	

(Continuación). Recopilación de medicamentos con mayor uso fuera de ficha técnica.

Año	Autores	Área destinada	Principios activos o grupos terapéuticos	Motivos de uso	Observaciones
2020	F. Dualde Beltrán (11)	Psiquiatría	Fármacos nootrópicos	Indicación, edad	Solo aripiprazol y paliperidona están indicados para la esquizofrenia a partir de los 15 años, mientras que clozapina a partir de los 16 años.
			Medicamentos para tratar adicciones		
			Antiparkinsonianos		
			Estabilizantes del humor		
			Antipsicóticos		
2022	Cristina Espín Martínez y col. (27)	Depresión	TAD: imipramina, clomipramina, amitriptilina y doxepin	Indicación, edad	La prescripción de recetas fuera de ficha técnica aumentó con la edad, siendo los grupos de edad predominante los niños de 14 años o más. Existen 7 antidepresivos en los que está autorizado alguna indicación en menores de edad.
			ISRS: citalopram, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, escitalopram		
			IMAO: tranilcipromina, moclobemida.		

(Continuación). Recopilación de medicamentos con mayor uso fuera de ficha técnica.

Año	Autores	Área destinada	Principios activos o grupos terapéuticos	Motivos de uso	Observaciones
2022	Cristina Espín Martínez y col. (27)	Depresión	DSNRI: venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina	Indicación, edad	Solo trimipramina (TAD), nortriptilina (TAD) y fluoxetina (ISRS) están específicamente indicados en depresión. El fármaco más prescrito fue la sertralina, seguido de la fluoxetina.
			NDRI: bupropión		
			IRN: reboxetina		
			Antidepresivos atípicos: maprotiline, mianserin, trazodona		
2023	C. Fernández Oliveira y col. (28)	Anomalías de vasos sanguíneos y linfáticos	Sirolimus	Indicación, edad, forma farmacéutica	EA más frecuentes: dislipemia y prurito. Se requiere más información, pero muestra resultados favorables.

EA: efectos adversos; **TAD:** antidepresivos tricíclicos; **ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **IMAO:** inhibidores de la monoaminooxidasa; **DSNRI:** inhibidores duales de la recaptación de serotonina y norepinefrina; **NDRI:** inhibidores de la recaptación de la norepinefrina y la dopamina; **IRN:** inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina.

(Continuación). Recopilación de medicamentos con mayor uso fuera de ficha técnica.