



# OFF LABEL

## TÍTULO:

Prescripción de medicamentos “**off-label**” en Unidades de Cuidados Intensivos pediátricos: Estudio multicéntrico en Perú, Argentina y Chile. 2017

## AUTORES:

- Justo Rómulo Padilla Ygreda<sup>1</sup>
- Nora de las Mercedes Espíritu Salazar<sup>1</sup>
- Emiliana Rizo Patrón<sup>1</sup>
- María Cristina Medina Pflücker<sup>1</sup>
- José Tantaleán Da Fieno<sup>2</sup>
- Fernando C. Ferrero<sup>3</sup>
- Ricardo Pinto Muñoz<sup>4</sup>
- Grimaldo Ramírez Cortez<sup>5</sup>
- Raquel Huamaní Ayala<sup>1</sup>

## AFILIACIÓN DE AUTORES

- <sup>1</sup> Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja, Perú
- <sup>2</sup> Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña, Perú
- <sup>3</sup> Hospital Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina
- <sup>4</sup> Hospital Roberto del Río, Santiago de Chile, Chile
- <sup>5</sup> Hospital Emergencias Pediátricas - Lima, Perú

# PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

- En los últimos años se viene discutiendo en los medios de comunicación, acerca de la conveniencia de incluir a los niños en los programas de investigación clínica, suspendiéndose inclusive en el Perú, la autorización de ensayos clínicos en niños en junio del 2015.
- Sin embargo, dos revisiones sistemáticas del 2015 hallaron que el **66%** y el **90%** de niños recibieron al menos un medicamento “off- label” o medicamentos fuera de indicación autorizada. **(1,2)**
- La European Medicines Agency (EMA) señaló “que en un período de 2 años, y con la limitaciones propias del subregistro, se habían reportado 820 Eventos Adversos Serios (EAS), 130 de ellos fatales, en niños quienes habían recibido medicamentos “off-label” para el grupo pediátrico”. **(3)**
- Este estudio puede contribuir a generar nuevo conocimiento sobre la necesidad de la población pediátrica de tener acceso a drogas que sean seguras y efectivas.

1. Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Jan;71(1):1–13.
2. Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussières J-F. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. 2015 Aug;20(4):316–28.
3. Evidence of harm from off label or unlicensed medicines in children. European Medicines Agency London, 26 October 2004 EMEA/11207/04 [http://www.cabrnoc.cz/media/emea\\_statement\\_harmfull\\_drugs.pdf](http://www.cabrnoc.cz/media/emea_statement_harmfull_drugs.pdf) 23/11/09

# OBJETIVOS

## General:

- Determinar la prescripción de medicamentos “off-label” en **Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos** de instituciones de salud en Perú, Argentina y Chile. 2017

## Específicos:

- Determinar la **frecuencia de prescripción** de medicamentos “off-label” en las Unidades de Cuidados Intensivos de las instituciones participantes.
- **Identificar el motivo** de determinación del medicamento “off-label” (por diferente **indicación** o diferente **edad**).
- **Identificar la frecuencia** de prescripción de medicamentos “off-label” según grupo farmacológico.



# INSTITUCIONES PARTICIPANTES



HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS  
PEDRO DE ELIZALDE

# METODOLOGÍA

Tipo de Estudio: **TRANSVERSAL**

## **POBLACIÓN:**

Prescripciones farmacológicas de pacientes admitidos a las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIPs) de instituciones de salud 2017:

- Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja (Perú) 41 camas
- Instituto Nacional de Salud del Niño (Perú) 15 camas
- Hospital Emergencias Pediátricas (Perú) 7 camas
- Hospital de Niños Roberto del Rio (Chile) 32 camas
- Hospital de Niños Pedro de Elizalde (Argentina) 198 camas

# METODOLOGÍA

## Estimación del tamaño muestral y diseño

- Muestreo no probabilístico por conveniencia.
- Se realizó un análisis de precisión para la estimación de proporciones e IC al 95% en base al total de camas de UCI en las instituciones participantes. Considerando una media de 7 medicamentos por paciente al día, con una prevalencia esperada de prescripciones off-label del 39% y un error alfa de 0.05 se calculó una precisión absoluta **d=3.355** en base a un estimado de 812 prescripciones:

$$116 \text{ camas} * 7 \text{ prescripciones por cama} = 812 \text{ prescripciones}$$

- El cálculo se realizó en Epidat versión 4.2 con un tamaño de población infinita.

Se registraran todas las pacientes que se encuentren admitidos en un día determinado en cada una de las UCIs.



# METODOLOGÍA

## Criterios de Elegibilidad

- Criterios de Inclusión:  
Prescripción de fármacos indicados en la primera evaluación del día de la recolección de datos, en pacientes admitidos a las UCIPs.
- Criterios de exclusión:  
Hidratación endovenosa, productos sanguíneos o nutrición parenteral, heparina para permeabilizar vía endovenosa y oxigenoterapia.

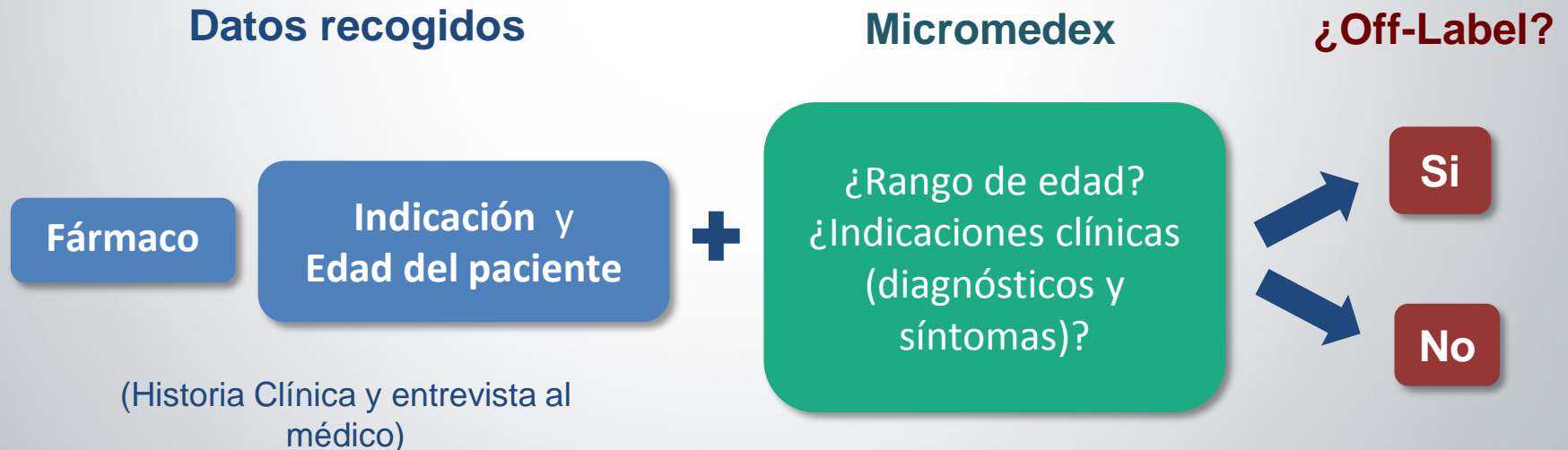
## Análisis y procesamiento de los datos

- Se calcularon los intervalos de confianza al 95% de la proporción de prescripciones off-label y de los pacientes con prescripción off-label
- Los datos serán analizados usando el software Stata IC versión 13.

# PROCEDIMIENTO

Variable Dependiente: **Prescripción “Off - Label”**

Será determinado de manera independiente por dos miembros del equipo en una etapa posterior a la toma de datos. En caso de desacuerdos será determinado por un tercer evaluador.





# RESULTADOS

## Flujograma de inclusión

Total de  
medicamentos

**898**

Se excluyeron:

- **55** suplementos alimenticios, multivitamínicos, electrolitos
- **18** compuestos no activos, protectores
- **02** nutrición parenteral
- **01** Vía heparinizada

Queda un  
Total:

**822**

# RESULTADOS

**Pacientes (camas) = 113**

Características	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	61	54.0
Femenino	52	46.0
<b>Edad (años)</b>		
Media y Desviación Standard	2.2	3.4
Mediana y Rango	0.9	0.02-17
<b>Edad Categórica</b>		
Neonato	14	12.4
De 1 mes a < 1 año	43	38.1
De 1 a < de 2 años	12	10.6
De 2 a 5 años	30	26.6
De 6 a 11 años	9	8.0
Igual o >12 años	5	4.4
<b>Numero de medicamentos por paciente</b>		
Media y Desviación Standard	7.3	4.3
Mediana y Rango	7	1-20

# RESULTADOS

## Medicamentos Off - Label

Off Label Edad	Off Label Indicación		Total
	No	Si	
No	394 (47.9)	117 (14.2)	511 (62.2)
Si	187 (22.8)	124 (15.1)	311 (37.8)
Total	581 (70.7)	241 (29.3)	822 (100)

$$52.1\% = ((241+311)-124)/822$$

# RESULTADOS

## Medicamentos Off - Label

	n	%	IC 95%
<b>Off-Label Edad</b>	311	37.8	34.6, 41.2
<b>Off-Label Indicación</b>	241	29.3	26.3, 32.5
<b>Algún Off-Label</b>	428	52.1	48.6, 55.5
<b>Ambas Off_label</b>	124	15.1	12.7, 17.7

# RESULTADOS

## Prevalencia de medicamentos Off-Label según clase (10 medicamentos mas frecuentemente indicados)

Clase de medicamento	%		
	Off-label edad	Off-label indicación	Alguno Off-label
<b>AINE'S</b>	85.7	82.1	85.7
Gastrointestinal	21.7	65.2	81.2
<b>Opioide</b>	75	17.5	80
Esteroides	53.6	25	71.4
<b>Broncodilatador</b>	69.4	16.7	69.4
Hipnótico	58	56	62
<b>SNC</b>	53.1	21.9	56.2
Cardiovascular	33.9	24.2	51.6
<b>Diurético</b>	42.5	6.8	46.7
Antimicrobiano	19.2	10	27.5
<b>Vitamina terapéutica</b>	0	7.7	7.7

# RESULTADOS

## Pacientes con medicamentos Off-Label

Características	n	%	IC95%
Off-label por edad	97	85.8	79.3, 92.4
Off-label por indicación	94	83.2	76.1, 90.2
Off-label por al menos un motivo	104	<b>92.0</b>	85.3, 95.8

# RESULTADOS

## Número de drogas Off - Label en cada paciente

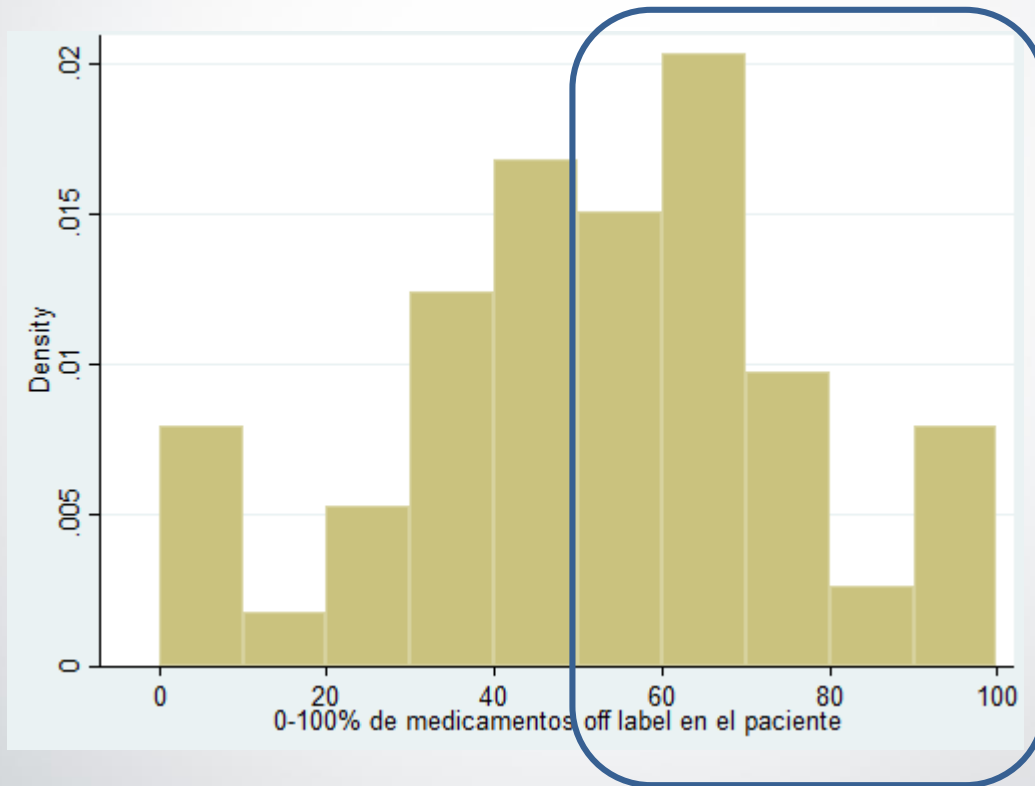
Características	n	%
<b>de 0 a 2</b>	43	38.1
<b>de 3 a 4</b>	36	31.5
<b>de 5 a 11</b>	34	30.1

Promedio de proporción de drogas off-label por paciente = **51.1%** IC95% [46.5, 55.8]

El 55.8% de los pacientes tenía mas de la mitad de los medicamentos prescritos de manera Off-Label.



# Histograma de la Proporción de medicamentos offlabel en cada paciente



El 55.8% de los pacientes tenía mas de la mitad de medicamentos off-label

# CONCLUSIONES

- El principal hallazgo de este estudio multicéntrico es que existe una **alta prescripción de medicamentos Off-Label** en población pediátrica de UCIs. La gran mayoría de pacientes reciben al menos un medicamento Off-Label (**92.0%**).
- El motivo más frecuente fue por **edad inadecuada**
- Las clases de medicamento con mayor prescripción Off-Label fueron los **AINE's, Gastrointestinales y Opioides**.

