



**FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA PRESCRIPCIÓN DE
MEDICAMENTOS EN CONDICIONES NO AUTORIZADAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA
DE LA LITERATURA EN POBLACIÓN ADULTA**

MÓNICA PATRICIA MORENO MAZA

Médica, M. Sc. Farmacología

JUAN CAMILO MONTENEGRO ALARCÓN

Químico Farmacéutico

Asesor

CARLOS FEDERICO MOLINA

Médico, Especialista en Salud Ocupacional, Especialista en Toxicología,
Doctor (E) en Epidemiología

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C., COLOMBIA
MAYO DE 2018**



**FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA PRESCRIPCIÓN DE
MEDICAMENTOS EN CONDICIONES NO AUTORIZADAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA
DE LA LITERATURA EN POBLACIÓN ADULTA**

**MÓNICA PATRICIA MORENO MAZA
JUAN CAMILO MONTENEGRO ALARCÓN**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

Asesor: CARLOS FEDERICO MOLINA
Médico, Especialista en Salud Ocupacional, Especialista en Toxicología,
Doctor (E) en Epidemiología

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C., COLOMBIA
MAYO DE 2018**

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	7
1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	8
1.1 Planteamiento del problema.....	8
1.2 Justificación.....	9
1.3 Pregunta de investigación.....	10
2 MARCO TEÓRICO.....	11
2.1 Prescripción médica.....	11
2.2 Cómo prescribir.....	12
2.3 La prescripción y el uso racional de los medicamentos.....	13
2.4 Factores determinantes de la prescripción.....	13
2.5 Prescripción de medicamentos en condiciones no autorizadas.....	15
2.6 Usos no incluidos en el registro sanitario.....	20
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 General.....	22
3.2 Específicos.....	22
4 METODOLOGÍA.....	23
4.1 Enfoque metodológico de la investigación.....	23
4.2 Tipo y diseño del estudio.....	23
4.3 Unidad de análisis.....	23
4.4 Criterios de inclusión.....	23
4.5 Criterios de exclusión.....	23
4.6 Estrategia de búsqueda.....	24
4.7 Selección y extracción inicial de datos.....	25
4.8 Extracción de datos.....	25
4.9 Medición de la calidad metodológica.....	27
4.10 Análisis de los datos.....	28
4.11 Control de sesgos.....	29
5 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	30
6 RESULTADOS.....	31
6.1 Búsqueda y selección de títulos.....	31
6.2 Títulos seleccionados.....	32
6.3 Descripción de resultados.....	33
7 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	41
7.1 Metodología.....	41
7.2 Hallazgos relevantes.....	41
7.3 Calidad metodológica.....	44
7.4 Implicaciones en la práctica.....	44
7.5 Aportes académicos.....	45
7.6 Limitaciones del estudio.....	46

8	CONCLUSIONES	47
9	ANEXOS	48
10	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

LISTA DE TABLAS

Tabla No.1 Variables establecidas para la extracción de datos

Tabla No.2 Control de sesgos

Tabla No.3 Artículos seleccionados

Tabla No.4 Variables sociodemográficas

Tabla No.5 Variables clínicas

Tabla No.6 Variables farmacológicas

Tabla No.7 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios descriptivos

RESUMEN

FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES NO AUTORIZADAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA EN POBLACIÓN ADULTA

Introducción: La utilización de medicamentos bajo condiciones de uso no aprobadas en el registro de comercialización o uso *off-label*, es una práctica clínica común y poco regulada normativamente, cuya magnitud, efectos y resultados no han sido suficientemente estudiados en población adulta.

Metodología: La presente investigación desarrolló una revisión sistemática de la literatura de estudios observacionales, que estimaron la frecuencia y/o establecieron los factores asociados al uso de medicamentos en condiciones no autorizadas en población adulta. Para esto, se recurrió a las bases de datos PubMed, Embase, LILACS, Science Direct, CINAHL, ProQuest y Cochrane, en busca de artículos publicados en relación al tema de investigación. Aquellos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron sometidos a evaluación de calidad metodológica.

Palabras clave: Uso fuera de lo indicado, uso de los medicamentos para condiciones no aprobadas, adulto, factores relacionados, incidencia, prevalencia

ABSTRACT

FREQUENCY AND ASSOCIATED FACTORS TO PRESCRIPTION OF MEDICINES IN UNAUTHORIZED CONDITIONS: A SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE IN ADULT POPULATION

Introduction: Off-label drug use is a common and insufficiently regulated clinical practice, which frequency, effects and outcomes in adult population have not been analyzed enough.

Methods: By above mentioned, the current research developed a systematic review of the literature of observational studies, that estimated the frequency and/or established associated factors to off-label use of drugs in adult population. PubMed, Embase, LILACS, Science Direct, CINAHL, ProQuest and Cochrane databases were accessed in order to reach for articles related to this topic. Articles that met inclusion criteria were assessed for methodological quality.

Keywords: Off-label, off-label drug use, adult, related factors, incidence, prevalence

1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

El término “uso *off-label* (fuera de la etiqueta, en español) de medicamentos” hace referencia a la prescripción de dichos productos para indicaciones, subgrupos de pacientes, posologías o vías de administración no aprobadas por la autoridad regulatoria de cada país al momento de otorgar el permiso para su comercialización (1,2). Lo anterior significa que la información relativa a eficacia y seguridad que se conoce de cada medicamento, se restringe únicamente a aquellas situaciones patológicas, demográficas y farmacológicas particulares, que fueron estudiadas durante las fases clínicas de su investigación. De allí que el uso de medicamentos en condiciones no autorizadas implique un acto que se encuentra por fuera de los estándares ideales de prescripción, sin que éste implique por sí mismo la toma de una decisión clínica indebida (3)

Estudios previos han mostrado que la prescripción *off-label* de medicamentos comunes asciende en Estados Unidos a 11% en el cuidado primario (4) y a 21% durante el cuidado especializado, alcanzando cifras aún mayores en poblaciones especiales como la pediátrica, donde se encontró hasta un 78,2% en el ámbito hospitalario (5). Por su parte, otro estudio registró un 29% de prescripción *off-label* en población general en Francia, con un 56% para población pediátrica (6); mientras que un estudio alemán arrojó un 40,2% de esta práctica en esta misma población (7). En América Latina no se cuenta con estudios de población general; para la población pediátrica se encontró en Brasil una prescripción *off-label* de 23,4% en cuidados intensivos (8). No se tiene mayor información con respecto a este suceso en Colombia, excepto que para psicofármacos se alcanzó un 31,4% en la ciudad de Bogotá (9).

Se dice que esta práctica es un fenómeno polarizante ya que, por una parte, deriva en innovación clínica y opciones terapéuticas adicionales, indudablemente valiosas para pacientes con condiciones de difícil manejo, como ocurre con los oncológicos o los que tienen enfermedades huérfanas (3,5). No obstante, al mismo tiempo puede representar un riesgo por falta de eficacia o por un perfil de seguridad desfavorable del medicamento prescrito. Este riesgo no solo perjudica directamente al paciente por cuanto puede empeorar su estado de salud o afectar su integridad; sino también de forma indirecta al sistema de salud, pues éste debe asumir los costos por las medidas clínicas que haya que tomar, así como por las secuelas que puedan quedar (6,10). En

este punto, cabe mencionar que por la naturaleza no oficial del uso de medicamentos en condiciones no autorizadas, en muchas ocasiones las aseguradoras pueden negarse a asumir las responsabilidades económicas y legales que éste pueda acarrear, dejando desprotegido al profesional prescriptor y obligándolo a responder por la totalidad de las sanciones (6,11).

Ante las perspectivas previamente expuestas y la escasa información disponible referente a este hábito de prescripción en la población adulta, en el presente trabajo de grado se buscó tener una aproximación a la frecuencia y a los factores demográficos, clínicos y farmacológicos asociados a éste, a través de la realización de una revisión sistemática de la literatura. Los esfuerzos de este estudio no solo se enfocaron en la realización de un ejercicio de cuantificación, sino que tienen el propósito de darle visibilidad a esta particular situación y generar conciencia en todos los implicados; se pretende, en última instancia, estimular la gestión regulatoria y el uso racional de medicamentos, así como favorecer el cumplimiento de los derechos de los pacientes.

1.2 Justificación

La prescripción de medicamentos es uno de los actos más representativos de la profesión médica. En él, convergen el arte detrás del ejercicio diagnóstico y la ciencia detrás del manejo de las patologías. Pero más allá de la práctica individual, ésta simboliza un vínculo entre cada persona y el sistema de salud al cual ella pertenece. En ese sentido, la prescripción de medicamentos tiene un impacto multidireccional; pues a pesar de que esté dirigida a un paciente en particular, ésta determina una cantidad de recursos del sistema que se invertirán en ese paciente, que a su vez ya no podrán ser invertidos en otro. Siendo así, la prescripción de medicamentos debe ser una labor racional, basada en la mejor evidencia científica disponible y contextualizada en la regulación local de donde ésta se lleve a cabo.

Bajo esta premisa, la prescripción de medicamentos en condiciones no autorizadas se convierte en un aspecto relevante, partiendo de las implicaciones que ésta puede tener en torno a eficacia y seguridad; más aún cuando se visualizan los costos a favor y en contra que puede acarrear, así como el dilema ético que puede conllevar.

A partir de la experiencia clínica de muchos, se puede inferir que ésta es una práctica habitual tanto en el ámbito ambulatorio como en el hospitalario; sin embargo, teniendo en cuenta las diferencias de la situación en salud de las regiones, esa es una

aseveración que no se puede generalizar, especialmente tratándose de población adulta. Se vuelve entonces necesario, emprender la tarea de hacerse a un panorama objetivo de este fenómeno clínico, para poder aproximarse a su extensión e indagar en los factores que lo determinan.

De esta manera, la presente investigación llenará un vacío de conocimiento que permitirá que tanto pacientes como profesionales, así como industria farmacéutica y tomadores de decisiones a nivel macro, entiendan mejor su rol alrededor de esta actividad. Lejos de pretender estigmatizar la prescripción de medicamentos por fuera de condiciones no autorizadas, se buscó analizarla desde distintas perspectivas, con el propósito de elaborar hipótesis que pudiesen llevar a la optimización de la utilización de los recursos en salud, considerando tanto las necesidades individuales como las colectivas.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia y los factores demográficos, clínicos y farmacológicos asociados a la prescripción de medicamentos por fuera de lo autorizado en pacientes adultos?

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Prescripción médica

Aunque la prescripción es una labor que los médicos realizan día a día una y otra vez, con toda la agilidad y la destreza fruto de la práctica y la experiencia, convirtiéndose en algo rutinario para ellos, este acto representa para el Estado, las aseguradoras y las instituciones prestadoras de los servicios médicos, la actividad a través de la cual se administran los recursos económicos destinados para el cuidado de la salud de las personas. A su vez, la industria farmacéutica ve en ella el resultado tanto de la investigación *in silico*, *in vitro*, *in vivo* y clínica, como de la producción y de la mercadotecnia de sus productos. Por su parte, para los pacientes la prescripción representa una conexión con el sistema de salud, con el Estado cuidando de ellos y ofreciéndoles una solución, cuando menos una esperanza, para aliviar sus padecimientos (12).

Como se puede apreciar, son diversos los intereses y los objetivos que giran en torno a la prescripción, dependiendo de la perspectiva desde donde ésta se aborde. En la actualidad es todo un reto lograr balancear esos intereses, y cabe la posibilidad de que algunos de los profesionales carezcan de las herramientas que les permitan sortearlos, de tal forma que estén en total capacidad de construir una prescripción de óptima calidad ajustada a los requerimientos clínicos, cognitivos y comportamentales del paciente, teniendo como precepto la evidencia científica más actualizada y veraz, y siempre manteniéndose dentro del contexto sociopolítico nacional (12, 13).

Es por eso que a pesar de la diligencia con la que se suele realizar esta función, no se debe dejar de lado conceptos micro como la fisiopatología y la farmacodinamia, pero tampoco conceptos macro como la normativa nacional en prescripción, ni el conocimiento aportado por la medicina basada en la evidencia y la epidemiología. En realidad, la prescripción es un proceso complejo y que acarrea muchas responsabilidades clínicas, éticas, económicas y legales (12, 13).

2.2 Cómo prescribir

La prescripción corresponde a una intervención de alto riesgo, (12) es por eso que siempre, antes de construir y firmar una receta médica, el profesional se debe preguntar: ¿hay evidencia científica de calidad y suficiente que soporte que este medicamento es eficaz y/o efectivo, para tratar la condición que tiene mi paciente, en el grupo etario al que él o ella pertenece?, así mismo, ¿los beneficios terapéuticos sobrepasan los riesgos que se asumen al administrar el tratamiento? (13).

En consecuencia, a la hora de prescribir se recomienda seguir ciertos pasos lógicos y secuenciales (14) que aseguran que las condiciones anteriormente mencionadas se garanticen en la mayor medida posible. Dichos pasos son:

- Acopio de información: El prescriptor debe estar en la capacidad de reunir toda la información relevante del paciente, tanto a través de la anamnesis como del examen físico (15).
- Toma de decisiones clínicas: Con base en la información ya obtenida se aplica el conocimiento médico para definir un diagnóstico clínico, así como el tratamiento farmacológico o no farmacológico más acorde con ese diagnóstico y con las características del paciente. Incluir a este último en el proceso, por ejemplo adaptando el régimen de dosificación a sus horarios, mejora la adherencia al tratamiento y fortalece la relación médico-paciente (15).
- Comunicación: El prescriptor debe ser consciente de que de la claridad de su receta, tanto en cuanto a legibilidad como a la exactitud en las indicaciones, dependen una adecuada dispensación por parte del farmacéutico, así como una adecuada administración por parte del personal de enfermería o del paciente mismo. A este último le debe quedar en total entendimiento el por qué necesita el tratamiento, cómo lo debe cumplir y de qué signos de alarma debe estar pendiente. De igual forma se debe plantear un programa de seguimiento y monitoreo que el paciente debe también conocer. Cuando la prescripción se lleva a cabo a través de medios electrónicos, el prescriptor tiene la obligación de capacitarse en el funcionamiento de los mismos (13).
- Seguimiento y evaluación: Finalmente se debe evaluar el desempeño tanto del medicamento como del paciente, indagando en señales de mejoría clínica, o por el contrario, en señales de problemas relacionados con el medicamento. A partir de esa información se determinará, bien la continuación, o la suspensión y cambio de la conducta médica (16).

2.3 La prescripción y el uso racional de los medicamentos

La definición de uso racional del medicamento tal como la propuso la OMS en 1985, es: “Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”. Por lo tanto, se sobreentiende que el ejercicio de la prescripción le exige al médico sopesar todas las opciones terapéuticas con las que cuenta, en términos de la idoneidad para el estado patológico del paciente, así como de sus condiciones sociales, culturales y económicas, siempre bajo la rigurosidad del método científico y de la mejor evidencia disponible (17).

Pero adicionalmente, al enfrentar la toma de cada una de sus decisiones, el médico debe tener en cuenta y considerar el concepto de costo de oportunidad; es decir, el beneficio perdido por no utilizar los recursos en la mejor alternativa en la que podían haber sido utilizados (17,18). Siempre que se despilfarra, la pérdida como tal no corresponde al valor monetario que se gastó de más; sino a todo el bien que se pudo haber hecho, si los recursos hubiesen sido bien administrados. Todo lo anterior, en términos de salud y especialmente de salud pública, tiene mucha más relevancia de lo que puede siquiera cuantificarse.

Debido a que el uso racional de medicamentos depende no solo de los hábitos de prescripción del médico, sino de las actitudes y conductas tanto de profesionales como de pacientes, (20) se deduce que se requiere un cambio en el pensamiento de las personas en general, con respecto a la creencia tan difundida de que “lo nuevo y más caro siempre es lo mejor”; más que conformarse solo con medidas académicas para inculcar la racionalidad en la prescripción médica.

2.4 Factores determinantes de la prescripción

Es necesario reconocer el hecho de que antes de que el prescriptor pueda llegar a un designio en cuanto al tratamiento farmacológico de un paciente, existe una serie de acontecimientos que modifican esta labor y que le dan al resultado final un matiz propio del entorno en que se desarrolla (18).

Es así como la actividad de prescripción de medicamentos termina siendo el desenlace de la participación de varios actores como lo son, lógicamente el médico, pero también

el paciente y sus familiares o cuidadores juegan cada vez un papel más activo. De igual manera, los demás profesionales de la salud, ya sean colegas, enfermeras o químicos farmacéuticos, son capaces de retroalimentar al prescriptor gracias a su experiencia y conocimiento (21). Desde luego, se espera que el tratante se encuentre en la capacidad de reconocer hasta qué punto puede permitir esa influencia, según su criterio lo dicte.

Por otra parte, no se puede ignorar que aunque el objetivo principal del tratamiento farmacológico es el beneficio clínico del paciente, los logros financieros y socio-psicológicos del médico también juegan un papel relevante al momento de evaluar las alternativas terapéuticas (22). De igual forma ocurre con las fuentes de información. Aunque la fundamentación de las conductas asumidas por el médico debe ser de origen científico, en ocasiones la información comercial es tomada en cuenta debido a la facilidad de acceso y asimilación, en contraste a la incansable producción de documentos basados en la evidencia, a los cuales es imposible llevarles el paso.

Finalmente, otro elemento que interfiere en la toma de decisiones es la constante incertidumbre que identifica a la práctica médica. En primer lugar, surge incertidumbre con respecto a la información que se obtiene del paciente, pues algunos eventos que le ocurren son muy subjetivos, además no siempre la capacidad comunicativa de las personas es la ideal. Posteriormente, aparece la incertidumbre del diagnóstico definitivo, pues en la mayoría de las ocasiones hay más de una explicación plausible para lo que le acontece al cuerpo humano. Adicionalmente, la falta de experimentación de fase IV con los medicamentos y las características fisiopatológicas intrínsecas de cada individuo, le restan certeza a los desenlaces del tratamiento (22). Todo lo anterior conlleva a la adopción de estrategias para enfrentar y “reducir” el riesgo como lo son la prescripción habitual, la imitación o consulta a pares y la prescripción de los medicamentos más costosos.

Si a todos los elementos ya nombrados les sumamos dos componentes locales, como lo son la restricción en la lista de medicamentos de que dispone el médico para elegir, además del cortísimo tiempo con que se cuenta para la realización de las consultas, se obtiene un entorno complejo en el que el proceso de decisión es arduo y vulnerable, simultáneamente (22).

2.5 Prescripción de medicamentos en condiciones no autorizadas

En el proceso de desarrollo y comercialización de un nuevo medicamento, las fases pre-clínicas y clínicas de investigación tienen por objetivo recopilar toda la información de seguridad, tolerabilidad, eficacia y calidad que sustenten el uso del producto en una condición fisiopatológica particular (23).

Producto de esta investigación, un conjunto de condiciones de uso referentes a indicaciones, dosis diarias recomendadas, frecuencia de administración, vía de administración, población objetivo de uso y otra serie de características particulares según la clase de medicamento, son definidas por el patrocinador del estudio (industria farmacéutica) sobre las cuales la autoridad regulatoria competente otorga por acto administrativo, el permiso de comercialización del medicamento en el mercado, finalizando así la fase de pre-autorización del producto y dando inicio a los estudios propios de post-autorización (Post Authorization Safety Studies) (24,25).

El otorgamiento del registro sanitario marca entonces el inicio del uso de un medicamento bajo las condiciones reales de la práctica médica habitual, condiciones que en efecto no son estáticas en el tiempo, reflejan la diversidad y complejidad del ser humano y pueden diferir considerablemente de aquellas pautas de uso pre-establecidas por la industria y avaladas por el Estado, dando lugar así al concepto de uso *off-label* o utilización de medicamentos en condiciones de uso no autorizadas (1, 2).

La prescripción de medicamentos “por fuera de lo autorizado” (del inglés “*off-label*” *drug use*), alude a la utilización de los mismos en aquellas indicaciones, sub-grupos de pacientes, posologías, vías de administración y combinaciones no aprobadas por la autoridad regulatoria de cada país, al momento de otorgar el permiso a la casa productora para su comercialización y distribución (1,2). Lo anterior significa que la información relativa a eficacia y seguridad que se conoce de cada uno de ellos, se restringe únicamente a las condiciones patológicas, demográficas y farmacológicas particulares, que fueron abordadas durante las fases clínicas de su investigación (3).

A partir de esto, se presume que la utilización de medicamentos por fuera de lo autorizado, implica un acto que sobrepasa el límite de los estándares ideales de prescripción (4), el cual acarrea una gran incertidumbre en diversos ámbitos de la práctica médica e involucra a sus diferentes actores. Sin embargo, esta práctica es ampliamente aceptada por la comunidad médica y ha hecho parte de los hábitos de

prescripción por mucho tiempo. Así lo muestran algunos estudios realizados en Estados Unidos, donde la prescripción de medicamentos “por fuera de lo autorizado” en adultos asciende a 21% en el cuidado especializado, alcanzando un 78,9% en población pediátrica (5). Por su parte, se registró un 29% de este fenómeno en población general francesa, con un 56% para la población pediátrica. (6). De igual forma, los canadienses encontraron un 11% de este uso de los medicamentos para población adulta en consulta ambulatoria (7). No se cuenta con datos para población general o adulta en Latinoamérica.

Tratándose de una situación que involucra a diversos sectores y actores de la salud, a continuación se ofrece una perspectiva a partir de cada uno de ellos.

- **Sectores y actores involucrados:**

- **Industria farmacéutica:**

Desde el momento en que se concibe una molécula y su potencial terapéutico, hasta que se cuenta con un nuevo producto farmacéutico disponible en el mercado, hay ingentes esfuerzos que hacer y grandes sumas de dinero que invertir. Cuantas más circunstancias clínicas, demográficas y farmacológicas se desee incluir en la etiqueta y el prospecto del medicamento, mayores serán los esfuerzos y el dinero requeridos durante las fases de su investigación (5, 8).

Es por eso que las casas farmacéuticas optan por priorizar algunas de esas circunstancias, con lo que al final del camino obtienen autorización para comercializar sus productos solo bajo aquellas situaciones conocidas y de especial interés. A lo anterior se suma que, cuanto más tiempo se emplee en el cumplimiento de los requisitos exigidos por la autoridad sanitaria correspondiente, menos tiempo se dispondrá para explotar la patente del producto en cuestión (5, 8).

En la misma línea, la aprobación de inclusión de nuevos usos del medicamento en su etiqueta, es también una gestión costosa y prolongada debido a los requisitos exigidos; al no percibirse una compensación a esta labor, la industria muestra desinterés para llevar a cabo este tipo de

actualizaciones, en detrimento de la salud de los pacientes y de la protección del criterio médico (5,8).

- Autoridad sanitaria:

En general, las autoridades regulatorias de los diferentes países se han mostrado explícitamente en contra de la promoción del uso de medicamentos en “condiciones no autorizadas”, especialmente si está directamente dirigida a los consumidores (8). Por el contrario, algunas en mayor medida que otras, permiten que las casas productoras se dirijan directamente a los prescriptores, esencialmente a través de publicaciones científicas (9).

No obstante, no hay una clara prohibición a la prescripción de medicamentos en “condiciones no autorizadas”. (1,2,10,11,26) Algunos países han definido reglas concretas, mientras que otros han optado por proveer recomendaciones y protocolos, para crear conciencia y tratar de prevenir los posibles riesgos que se corren. A continuación se muestra algunos ejemplos:

Reino Unido: Designación de un comité por parte del sistema de salud, encargado de clasificar el uso de medicamentos en “condiciones no autorizadas” según su riesgo, así como de establecer el personal prescriptor y pautas de manejo según ese riesgo, incluido el consentimiento informado (27).

Italia: La legislación restringe el uso de medicamentos en “condiciones no autorizadas” a una lista establecida y únicamente lo permite si está soportado por evidencia científica y por el consentimiento informado del paciente (28).

España: Cada prescriptor debe solicitar el permiso de uso de medicamentos en “condiciones no autorizadas” a la autoridad responsable en cada comunidad autónoma (29).

Canadá: El gobierno exige incluir información relacionada con el uso de medicamentos en “condiciones no autorizadas”, así como llevar a cabo un monitoreo especial a los pacientes que se encuentran bajo estos esquemas, a través de su sistema de prescripción electrónica (30).

En Colombia, así como en muchas otras regiones, la prescripción de medicamentos en “condiciones no autorizadas” se encuentra en una zona gris dentro del marco legal y regulatorio, lo que favorece su aplicación indiscriminada y desprevenida. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) es claro al decir que esta práctica “no es aceptable hasta tanto no se demuestre con estudios clínicos adecuadamente realizados” (31).

- Sistema de salud:

Bajo el concepto de costo de oportunidad, los sistemas de salud muestran preocupación en la medida en que el gasto de los limitados recursos no se encuentre debidamente justificado, como puede ocurrir con frecuencia en la prescripción de medicamentos en condiciones no autorizadas (6,34).

Sin embargo, también se debe ver que en algunas ocasiones esta práctica puede brindar opciones terapéuticas a ciertos grupos de pacientes, que de otra forma saturarían el sistema con sus constantes hospitalizaciones, procedimientos, prescripciones de alto costo, etc (6, 34).

Recientemente en Colombia entró en vigencia la Ley Estatutaria 1751 de 2015 que establece los parámetros de exclusión del plan de beneficios, en cuanto a los servicios y tecnologías sanitarias que no están cubiertas por el sistema; siendo uno de ellos “que su uso no haya sido autorizado por la autoridad competente” (32). Adicionalmente, la Resolución 0532 de 2017 establece que cuando un médico quiere prescribir un medicamento excluido del plan de beneficios, debe justificar clínicamente y científicamente su decisión, así como asegurar que descartó previamente las opciones terapéuticas incluidas en dicho plan (33).

- Médico:

Como está estipulado en la Ley 23 de 1981, los médicos en su profesión tienen como bien último y primordial cuidar y propender por la salud del hombre y mejorar los patrones y la calidad de vida de la sociedad (35). Para tal objetivo, utilizar medicamentos en condiciones no autorizadas, cuando existe un soporte científico adecuado y suficiente que respalde dicho uso y

las alternativas terapéuticas disponibles ya han sido agotadas, es sin duda una herramienta terapéutica empleada en ciertas especialidades médicas con gran frecuencia.

En el ejercicio de esta práctica, el médico prescriptor tiene una especial responsabilidad de garantizar un adecuado ambiente de uso (necesario, científicamente validado, previamente evaluado por comités de ética, pares académicos y profesionales) que vele no solo por el bienestar del paciente sino también por el bienestar propio en su ámbito ético-profesional, puesto que ante un eventual suceso desfavorable que ocurra durante el uso de un medicamento en condiciones no autorizadas en el registro de comercialización, el médico prescriptor se podría hallar en un escenario donde no encontraría el respaldo de la industria farmacéutica ni de la entidad regulatoria competente, ante los grandes vacíos normativos existentes en este tema (4).

- Paciente:

En aquellas patologías de características inciertas en cuanto a su etiología y mecanismos, en enfermedades huérfanas cuyas opciones terapéuticas son limitadas o inexistentes y en aquellos escenarios donde las opciones de tratamiento convencional no brindan los resultados esperados, el uso de medicamentos en condiciones no autorizadas puede constituir una nueva alternativa de tratamiento de un interés invaluable por parte de los pacientes (8).

El uso de corticosteroides para acelerar la maduración pulmonar en mujeres en riesgo de parto pretérmino; la prescripción de propranolol en el tratamiento de la migraña y la utilización de liraglutida en obesidad, indicaciones no aprobadas en el registro de comercialización para cada uno de estos productos, es una prueba fehaciente y documentada de la efectividad que algunos medicamentos han demostrado bajo condiciones de uso no autorizadas. (36, 37, 38).

No obstante, es necesario tener presente que la exposición a un medicamento en “condiciones no autorizadas” donde la evidencia científica que respalda su uso es escasa, pobre y no conclusiva, constituye un

escenario de exposición a eventos no conocidos para los pacientes donde el balance riesgo-beneficio de esta práctica puede llegar a ser claramente desfavorable (8).

2.6 Usos no incluidos en el registro sanitario

La resolución 3951 expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social el 31 de agosto de 2016, tenía por objetivo regular el procedimiento de acceso, prescripción, suministro, verificación, control, pago y análisis de la información de servicios y tecnologías en salud no cubiertas por el Plan de Beneficios con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC) (39). Posterior a la entrada en vigencia de esta resolución, el Ministerio de Salud reconoce y manifiesta que si bien por regla general los prestadores solo podrán prescribir medicamentos cuyas indicaciones estén aprobadas por la autoridad competente, existen indicaciones no incluidas en el registro sanitario cuyos usos para el tratamiento de determinados diagnósticos cuentan con evidencia médica suficiente (40). Teniendo en cuenta que esta práctica pone en aplicación la autonomía del profesional de salud en su ejercicio cotidiano para salvaguardar la vida de ciertos pacientes en condiciones particulares, el Ministerio de Salud modificó la resolución 3951 de 2016 por medio de la expedición de la resolución 532 de 2017 donde autoriza la prescripción de medicamentos en indicaciones no avaladas en el registro sanitario por parte del INVIMA, siempre y cuando dichas indicaciones estén reportadas ante el Ministerio por las Sociedades Científicas o estén incluidas en la lista UNIRS (Usos No Incluidos en Registro Sanitario) (33, 40).

Bajo este nuevo marco de referencia, cuando un profesional de la salud identifica la necesidad de incluir una indicación no disponible en el registro sanitario de un medicamento, debe reportarlo a la Sociedad Médica de su especialidad para que ésta de manera consolidada, solicite la evaluación y aprobación por parte de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías del Ministerio de Salud (40). Dicho Ministerio con el apoyo del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), analiza la información allegada y emite un concepto favorable o no favorable con base en la evidencia disponible sobre la seguridad y efectividad del medicamento para un segundo uso no aprobado (33, 40).

Hacia agosto de 2017, el Ministerio de Salud había recibido un total 210 solicitudes de inclusión en la lista UNIRS por parte de 14 asociaciones científicas, emitiendo un juicio favorable para 119 (61%) de ellas con base en la evidencia suficiente sobre el uso del

medicamento para esa condición clínica particular (41). Si bien del total de prescripciones efectuadas por medio del sistema MIPRES tan solo el 1% (28583) correspondía a prescripciones de medicamentos incluidos en el listado UNIRS (41), gracias a esta nueva modalidad hoy en día es posible utilizar bajo la autorización del Ministerio de Salud medicamentos como Bevacizumab e Idarubicina en el tratamiento de degeneración macular y leucemia mieloide aguda respectivamente, usos que han sido previamente avalados y sustentados por medio de revisiones sistemáticas (42, 43).

3 OBJETIVOS

3.1 General

Identificar la frecuencia y los factores demográficos, clínicos y farmacológicos asociados a la prescripción de medicamentos por fuera de lo autorizado en población adulta.

3.2 Específicos

- Caracterizar la literatura encontrada en torno a la prescripción de medicamentos en condiciones no autorizadas en población adulta.
- Identificar la frecuencia de la prescripción de medicamentos por fuera de lo autorizado en población adulta.
- Determinar los factores demográficos, clínicos y farmacológicos asociados a la prescripción de medicamentos por fuera de lo autorizado en población adulta.

4 METODOLOGÍA

4.1 Enfoque metodológico de la investigación

El proyecto de investigación se desarrolló bajo un enfoque metodológico cuantitativo descriptivo, teniendo en cuenta la naturaleza de la investigación y los tipos de estudio incluidos. La revisión sistemática se llevó a cabo con base en las recomendaciones de la guía MOOSE y se realizó una búsqueda exhaustiva con la finalidad de seleccionar estudios que cumplieron a cabalidad los criterios de inclusión. A partir de la información recopilada se procedió a describir las publicaciones incluidas, se identificó la frecuencia de la prescripción de medicamentos en condiciones no autorizadas en términos de prevalencia e incidencia y se examinó los principales factores demográficos, clínicos y farmacológicos asociados a esta práctica médica.

4.2 Tipo y diseño del estudio

Revisión sistemática de la literatura.

4.3 Unidad de análisis

Aquellos artículos que permanezcan en el estudio después de realizadas la búsqueda y las selecciones inicial y final.

4.4 Criterios de inclusión

Estudios observacionales descriptivos y/o analíticos que tuvieron como objetivo establecer la frecuencia y/o los factores asociados a la prescripción de medicamentos en condiciones no autorizadas, en población adulta femenina y masculina. La búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés o en español.

4.5 Criterios de exclusión

Los artículos que mostraron de forma condensada datos de pacientes pediátricos y adultos, fueron excluidos del estudio con el fin de evitar sesgos en el análisis de los resultados.

4.6 Estrategia de búsqueda

Los dos investigadores efectuaron de manera independiente la búsqueda de estudios relacionados con el tema de investigación, publicados en revistas indexadas en las bases de datos PubMed - Medline, EMBASE, LILACS-BVS, Science Direct, CINAHL, ProQuest y Cochrane. De igual manera se ejecutó una búsqueda manual de artículos a través de Google Scholar y Opengrey, así como en los repositorios virtuales de universidades nacionales de referencia.

Para cada una de las bases de datos se establecieron las siguientes estrategias de búsqueda:

- Pubmed– Medline:

("Trends"[Subheading] OR "Practice Patterns, Physicians"[Mesh] OR "Protective Factors"[Mesh] OR "Risk Factors"[Mesh]) AND "Off-Label Use"[Mesh]

("Prevalence"[Mesh] OR "Incidence"[Mesh] OR "Epidemiology"[Mesh]) AND "Off-Label Use"[Mesh]

- EMBASE:

Off label drug use AND prevalence OR incidence OR epidemiology

Off label drug use AND risk factor OR protection OR trend study OR general practice OR medical practice OR health care practice OR professional practice OR clinical practice

- Cochrane, OpenGrey: Off-Label Use

- **LILACS-BVS:** Off-Label Use OR Uso Fuera de lo Indicado en la Etiqueta OR Uso de los Medicamentos para Indicaciones no Aprobadas

- **Science Direct:** Off-Label Drug Use (Limit to "Journals" - Filter "Drugs")

- **ProQuest:** "Inappropriate prescribing" OR "off label" (Revistas científicas / Tesis - disertaciones / Ponencias y actas)

- **CINAHL:** (MH "Drugs, Off-Label")

4.7 Selección y extracción inicial de datos

De aquellas publicaciones que arrojó la búsqueda, se eliminaron las referencias duplicadas y se llevó a cabo un primer filtro de selección a partir del título y el resumen, teniendo en cuenta los criterios de inclusión establecidos. Posteriormente y como fase inicial de extracción de datos, se registró el título, autor, año de publicación, país, tipo de estudio, tamaño de muestra e idioma de los artículos restantes, en un formato de Excel destinado para tal fin.

4.8 Extracción de datos

Se construyó un instrumento de recolección de datos para llevar a cabo la extracción y tabulación de la información obtenida a partir de la revisión de los artículos seleccionados. La extracción final de los datos fue elaborada por los dos investigadores teniendo en cuenta las variables descritas en la tabla número 1, las cuales abarcan tres áreas básicas correspondientes con la información sociodemográfica, clínica y farmacológica, en torno al uso de medicamentos en condiciones no autorizadas.

Tabla No.1 Variables establecidas para la extracción de datos

VARIABLE		TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA
DEMOGRÁFICAS	SEXO	Cualitativa nominal dicotómica	Sexo biológico del paciente	<ul style="list-style-type: none">• Femenino• Masculino
	EDAD	Cuantitativa	Edad cronológica del paciente	N/A
CLÍNICAS	NÚMERO DE PACIENTES	Cuantitativa	Número de pacientes incluidos en el estudio	N/A
	NÚMERO DE PRESCRIPCIONES	Cuantitativa	Número de prescripciones realizadas durante el	N/A

			tiempo de hospitalización	
	NÚMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS	Cuantitativa	Número total de medicamentos prescritos en el estudio	N/A
	POLIMEDICACIÓN	Cuantitativa	Número promedio de medicamentos prescritos por paciente	N/A
	NÚMERO DE PRESCRIPCIONES ON-LABEL	Cuantitativa	Número de prescripciones acordes a la ficha del medicamento	N/A
	NÚMERO DE PRESCRIPCIONES OFF-LABEL	Cuantitativa	Número de prescripciones no acordes a la ficha del medicamento	N/A
	TIPO DE PRESCRIPCIONES OFF-LABEL	Cualitativa nominal politómica		<ul style="list-style-type: none"> • Indicación • Vía de administración • Dosis • Frecuencia
	EVIDENCIA CIENTÍFICA	Cuantitativa	Número de prescripciones por fuera de condiciones autorizadas apoyada por evidencia científica	N/A
	DIAGNÓSTICO	Cualitativa nominal	Diagnóstico clínico del paciente establecido por el médico tratante	Código CIE-10
	ÁMBITO DE PRESCRIPCIÓN	Cualitativa nominal	Servicio médico en el cual se	<ul style="list-style-type: none"> • Ambulatorio • Hospitalario

		politémica	presta la atención al paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Unidad de Cuidados Intensivos
	ESPECIALIDAD-SUBESPECIALIDAD MÉDICA	Cualitativa nominal politémica	Especialidad o subespecialidad clínica del médico tratante	<ul style="list-style-type: none"> • Medicina Interna General • Cardiología • Dermatología • Endocrinología • Gastroenterología • Geriatría • Hemato-oncología • Infectología • Nefrología • Neumología • Neurología • Reumatología • Otra
	EVENTO ADVERSO	Cuantitativa	Evento Adverso a Medicamento determinado por el médico tratante	Incidencia
FARMACOLÓGICAS	GRUPO ANATÓMICO USO OFF-LABEL	Cualitativa nominal	Grupo anatómico de las prescripciones off-label	Código ATC

4.9 Medición de la calidad metodológica

A continuación de la selección inicial de artículos, los dos investigadores procedieron a evaluar su calidad metodológica por medio de la lista CLEAR para los estudios descriptivos y por medio de la escala Newcastle-Ottawa para el caso de los estudios de corte transversal analítico y de cohortes.

La lista CLEAR fue creada por la Clearinghouse para la Evaluación del Trabajo y la Investigación, entidad que hace parte del Departamento del Trabajo de los Estados

Unidos. Consiste en una guía que intenta promover la calidad y la consistencia en revisiones de estudios que usan técnicas estadísticas y otras herramientas cuantitativas, sin pretender evaluar la causalidad entre fenómenos. Se compone de una lista de chequeo y cada ítem debe ser evaluado para determinar si fue cumplido adecuadamente o no. Dichos ítems se dividen en seis secciones: diseño del estudio, calidad de los datos, recolección de datos, muestra, métodos analíticos y conclusiones. Cada una de estas secciones, a su vez, consta de varias preguntas con sus debidas explicaciones. Al final, los investigadores deben resumir las fortalezas y limitaciones, así como sus implicaciones en los hallazgos; de esta forma se logra una interpretación crítica de la información (44).

La escala Newcastle-Ottawa nace de la colaboración entre las universidades de Newcastle en Australia y de Ottawa en Canadá y fue desarrollada para evaluar la calidad de estudios no aleatorizados. Se encuentra constituida por 8 preguntas divididas en 3 secciones que valoran la selección de los grupos de estudio, su comparabilidad y la evaluación del desenlace de interés o determinación del grado de exposición, bien sea que se trate de un estudio de corte transversal analítico, de casos y controles o de un estudio de cohortes. Cada una de las preguntas consta de varias opciones de respuesta, siendo identificada con una estrella aquella respuesta que le corresponde a un estudio de alta calidad. En este sentido, se considerará que un estudio tiene una alta calidad metodológica cuando éste consiga entre 7 y 9 estrellas, con calidad moderada aquel que reúna entre 4 y 6 estrellas y uno de baja calidad aquel que obtenga entre 1 y 3 estrellas (45).

En forma independiente, los investigadores analizaron cada artículo a partir de este sistema de evaluación y las diferencias entre ellos fueron discutidas hasta llegar a un consenso.

4.10 Análisis de los datos

Se realizó una descripción integrada de los resultados de la búsqueda y la selección de artículos, así como de los resultados obtenidos en relación a la frecuencia de prescripción de medicamentos en condiciones no autorizadas, en términos de prevalencia o incidencia. Igualmente, se detalló los factores sociodemográficos, clínicos y farmacológicos asociados a esta práctica.

4.11 Control de sesgos

A continuación se muestran los posibles sesgos del estudio, así como las estrategias que se aplicaron para su control:

Tabla No.2 Control de sesgos

TIPO DE SESGO	ESTRATEGIA DE CONTROL
DE SELECCIÓN	Búsqueda de publicaciones por dos personas de forma independiente. Uso de escalas para la medición de la calidad metodológica de cada artículo.
DE INFORMACIÓN	Diseño de instrumentos para cada etapa de recolección de datos. Recolección de la información por parte de los investigadores principales.
DEL OBSERVADOR	No se realizaron inferencias o interpretaciones de los resultados arrojados por cada estudio; se empleó la información tal como se encontró consignada.
DE CONFUSIÓN	Criterios de inclusión y exclusión.

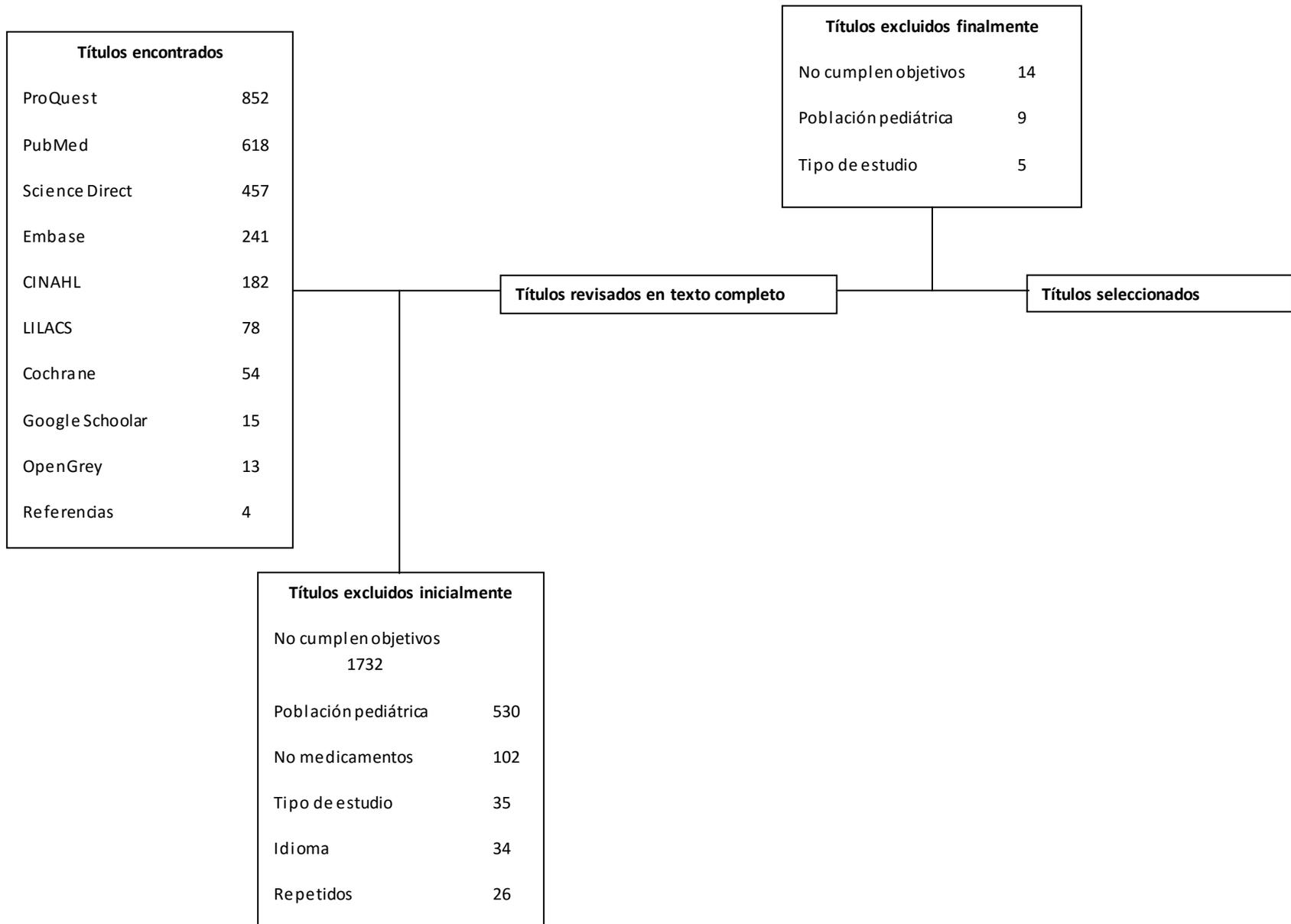
5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio, al ser de carácter observacional retrospectivo y al no realizar ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, biológicas o psicosociales de la población elegible, es considerado como una investigación sin riesgo de acuerdo con lo estipulado en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 (60).

6 RESULTADOS

6.1 Búsqueda y selección de títulos

A continuación se muestra el número de artículos encontrados y excluidos a lo largo del proceso de selección.



6.2 Títulos seleccionados

En la siguiente tabla se muestran algunas características generales de los artículos incluidos en el análisis de datos:

Tabla No.3 Artículos seleccionados

	Referencia	Autor	Año de publicación	Objetivo
46	Off-label prescribing prevalence of clinical justification medicines at a university hospital	Rama et al	2016	Evaluar la prevalencia de prescripción off-label de medicamentos de justificación clínica y situaciones médicas relacionadas
47	Evaluación del tratamiento farmacológico en pacientes de cuidados paliativos en una unidad de hospitalización domiciliaria	Oliete	2015	Describir y estimar el uso fuera de indicación autorizada de los medicamentos prescritos a los pacientes de cuidados paliativos al ingreso en una unidad de hospitalización domiciliaria (UHD) de un centro monográfico de oncología
48	To study the extent of off-label drug use in an adult population and occurrence of fatal ADRs: A 03 month study in a large multispeciality hospital in India	Kumar et al	2015	Determinar la extensión del uso of off-label de medicamentos en población adulta en hospitales
49	Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care	Egualé et al	2012	Evaluar el uso off-label de medicamentos y los factores de los medicamentos, los pacientes y los médicos que influyen la prescripción off-label
50	A Survey of Unlicensed and Off-label Drug Use in a General Hospital in China	Wu et al	2014	Explorar la incidencia, naturaleza e implicaciones del uso de medicamentos off-label y sin licencia en un hospital en Shanghai
51	Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians	Radley et al	2006	Examinar la frecuencia global y circunstancias clínicas de la prescripción off-label entre medicamentos comúnmente prescritos, como función de la fuerza de la evidencia científica que respalda esas prácticas
52	Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population	Egualé et al	2016	Monitorizar y evaluar el uso off-label de medicamentos prescritos y su efecto en eventos adversos en población adulta
53	Off-label Prescriptions in Italian Hospices: A National Survey	Toscani et al	2009	Definir la extensión de la prescripción off-label y estimular el debate
54	A Multicenter Evaluation of Off-label Medication Use and Associated Adverse Drug Reactions in Adult Medical Intensive Care Units	Smithburger et al	2015	Determinar la incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) asociadas al uso off-label y evaluar el uso off-label de medicamentos como un factor de riesgo en el desarrollo de RAMs a en una UCI de población adulta
55	Off-label prescribing in a French hospital	Cras et al	2007	Investigar la extensión del uso off-label de medicamentos en pacientes adultos en un hospital general francés
56	Off-label medication use in adult critical care patients	Lat et al	2011	Determine la prevalencia del uso off-label de medicamentos en cuidado crítico adulto en los Estados Unidos
57	The medical record as an instrument for monitoring off-label uses and drug related problem: the experience at the Mondovi hospital	Bagnasco et al	2012	Monitorizar los registros médicos de pacientes admitidos en el hospital de Mondovi en el año 2010

(Ver anexo 1)

6.3 Descripción de resultados

Después de llevar a cabo la búsqueda y la selección de títulos de acuerdo a la metodología establecida, se obtuvo un total de doce textos originales. En su mayoría, estos han sido producidos en países desarrollados de América, Europa y Asia y casi todos ellos han sido publicados durante la última década. Siendo todos de carácter no intervencional, los estudios de tipo observacional superan significativamente en número a los que tienen un componente o son netamente analíticos. El período de tiempo analizado en cada estudio es muy variable, fluctuando de días hasta años.

El número de pacientes incluidos es también muy diverso, comparando entre investigaciones; el promedio alcanza los 98628. Por el contrario, el rango de edad general de los pacientes es más uniforme en la mayoría de los estudios, con una media de 64 años. Adicionalmente, se calcula que los pacientes consumían un promedio de 8.5 medicamentos cada uno, durante el período de observación. Se evaluó un promedio de 48298 prescripciones, que en su mayoría fueron emitidas en el ámbito hospitalario. Dentro del total de dichas prescripciones, el fenómeno del uso de medicamentos en condiciones no autorizadas registró una media de 28,2%, destacándose considerablemente la indicación como principal causa de discrepancias, entre la ficha del medicamento y la orden médica. Por su parte, en promedio 33% de estas prescripciones se encontraban apoyadas por evidencia científica.

Los resultados extraídos en torno a las variables demográficas, clínicas y farmacológicas se discriminan en las siguientes tablas.

Tabla No.4 Variables sociodemográficas

Referencia	No. de pacientes	No. de hombres	No. de mujeres	Edad media de los pacientes
Rama et al	234	99 (42.3%)	135 (57.6%)	NR
Oliete	86	34 (39.5%)	52 (60.5%)	67.2 años (IC 95% 64 - 70)
Kumar et al	133	72 (54.1%)	61 (45.8%)	NR
Egualde et al	50823	NR	NR	NR

Wu et al	493	228 (46.2%)	265 (53.7%)	61 años (IC 95% 42 – 81)
Eguale et al	46021	18039 (39.2%)	27982 (60.8%)	58.2 años
Toscani et al	507	NR	NR	69 años
Smithburger et al	327	167 (51.1%)	160 (48.9%)	60 años
Cras et al	192	94 (48.9%)	98 (51%)	65.4 años
Lat et al	414	NR	NR	NR
NR: No reportado				

Tabla No.5 Variables clínicas

Referencia	No de diagnósticos asociados a uso off label	Ámbito de prescripción	No. de eventos adversos asociados al uso off-label	No. de eventos adversos asociados al uso on-label
Rama et al	79	Hospitalario	NR	NR
Oliete	29	Ambulatorio (Cuidado paliativo)	NR	NR
Kumar et al	NR	Hospitalario	4 RAM fatales 4 RAM serias que prolongaron hospitalización	NR
Egualde et al	10	Ambulatorio	NR	NR
Wu et al	NR	Hospitalario	NR	NR
Radley et al	NR	Ambulatorio	NR	NR
Egualde et al	NR	Ambulatorio	19.7/10000 personas mes	12.5/10000 personas mes
Toscani et al	5	Hospitalario	NR	NR
Smithburger et al	NR	UCI	30.8/1000 pacientes día	39/1000 pacientes día
Cras et al	NR	Hospitalario	NR	NR
Lat et al	NR	UCI	NR	NR
Bagnasco et al	NR	Hospitalario	NR	NR
NR: No reportado; RAM: reacción adversa a medicamento				

Tabla No 6 Variables farmacológicas

Referencia	Total de prescripciones evaluadas	Media de medicamentos prescritos por paciente	Prescripciones on-label	Prescripciones off-label	Tipo de uso off label	Prescripciones off label con evidencia científica
Rama <i>et al</i>	2351	NR	2103 (89.5%)	248 (10.5%)	Indicación	NR
Oliete	669	7,8	549 (82,1% IC 95% 79.1 - 85.0)	114 (17% IC 95% 14,1 - 20.0)	Prescripciones para las que no existe acuerdo con ficha técnica: 101 (15,1%)	32%
Kumar <i>et al</i>	NR	NR	899 (74.3%)	311 (25.7%)	NR	NR
Egualde <i>et al</i>	253347	NR	225496 (89%)	27851 (11%)	Indicación	21%
Wu <i>et al</i>	493	7,62	34 (6.9%)	459 (93.10 % IC 95% 47.64 - 24.97)	- Indicación 83.49 ± 22.29; - Contra indicaciones 6.37 ± 10.83 - Dosis superiores a las recomendadas 4.76 ± 12.52 - Vía de administración 4.65 ± 14.20 - Régimen de dosificación 0.73 ± 0.689	NR
Radley <i>et al</i>	725 millones	NR	575 millones (79%)	125 millones (21%)	Indicación	27%
Egualde <i>et al</i>	151305	3	133458 (88.2%)	17847 (11,8%)	NR	3416 (19.1%)
Toscani <i>et al</i>	3555	7	3191 (89.7%)	364 (10.3%)	- Indicación: 159 - Vía de administración: 232	101 (27.75%)
Smithburger <i>et al</i>	16391	13	9335 (57%)	7056 (43%)	- Indicación: 5756 - Dosis: 895	2976 (51.7%)
Cras <i>et al</i>	1341	7	1036 (77%)	305 (23%)	- Indicación: 1006 - Dosis: 188 - Frecuencia: 121 - Vía de administración: 13	NR
Lat <i>et al</i>	5237	NR	3340 (63.8%)	1897 (36.2%)	- Indicación: 1742 - Dosis: 83 - Vía de administración: 17	980 (51.7%)
Bagnasco <i>et al</i>	50 historias clínicas	NR	32 (64%)	18 (36%)	NR	NR

En cada uno de los artículos incluidos en la revisión se observó la mayor proporción de prescripciones no acordes a lo autorizado, en los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (Rama *et al*; Lat *et al*), fármacos que actúan a nivel del tracto digestivo y el metabolismo (Oliete; Wu *et al*; Cras *et al*), sistema nervioso central (Egualde *et al*; Radley *et al*), fármacos cardiovasculares (Radley *et al*), medicamentos del sistema respiratorio (Smithburger *et al*) y agentes anti-infecciosos para uso sistémico (Bagnasco *et al*).

Dentro de los grupos citados, la mayor prevalencia de prescripciones por fuera de condiciones autorizadas se evidenció en los subgrupos terapéuticos (nivel 2 de la clasificación ATC) correspondientes a los agentes antineoplásicos (Rama *et al*), agentes inmunomoduladores e inmunosupresivos (Lat *et al*), fármacos para el tratamiento de trastornos relacionados a la acidez (Oliete; Cras *et al*), vitaminas (Wu *et al*), antiepilépticos (Radley *et al*), antiasmáticos (Smithburger *et al*) y antibióticos de uso sistémico (Bagnasco *et al*).

Fármacos específicos con una alta proporción de uso en condiciones no autorizadas incluyen pantoprazol, omeprazol, dexametasona, furosemida, esomeprazol, hioscina y clorhidrato de morfina.

Entre las indicaciones más frecuentes para las cuales se empleó un fármaco en condiciones por fuera de lo autorizado se encuentran mieloma múltiple y linfoma de células B (Rama *et al*), gastroprotección (Oliete), vértigo benigno posicional, dolor nocturno en extremidades, dolor neurogénico, dolor crónico, fibromialgia, arritmia, desorden de ansiedad generalizada, insomnio, desorden bipolar y neuropatía diabética (Egualde *et al*), disnea, astenia y estertores (Toscani *et al*).

(Ver anexos 2, 3 y 4)

1.5 Evaluación de la calidad metodológica

En la tabla que se presenta a continuación se consolida la evaluación de calidad para los estudios de tipo observacional descriptivo.

Tabla No.7 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios descriptivos

CLEAR: Lista de chequeo para evaluar la calidad técnica de estudios descriptivos cuantitativos	Referencia					
	Oliete	Egualde	Wu	Radley	Cras	Lat
Diseño del estudio						
¿El diseño del estudio es claro y apropiado para abordar las preguntas de investigación?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Los programas o condiciones que aplicadas al grupo de interés se describen con suficiente detalle para su comprensión y reproducibilidad?	N/A	N/A	N/A	N/A	Si	Si
¿Se describen claramente las características clave del diseño, incluidos el tiempo, lugar y contexto?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿El estudio explica las limitaciones del diseño y extrae las implicaciones apropiadas para la interpretación de los hallazgos?	Si	Si	No	Si	No	Si
Calidad de los datos						
¿Las fuentes de datos están claramente identificadas y son apropiadas para abordar las preguntas de investigación?	Si	Si	No	Si	Si	Si
¿Las variables clave tienen validez aparente y el estudio discute su fiabilidad y validez?	Si	Si	Si	Si	No	No
¿Los problemas de integridad de los datos, coherencia y precisión, así como los pasos que los investigadores tomaron para resolver estos problemas, se trataron con claridad, suficiente detalle y de manera adecuada?	Si	N/A	N/A	N/A	No	Si
¿La descripción de las variables construidas es clara y las variables construidas tienen sentido dado el resultado de interés para la pregunta de investigación?	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Recolección de los datos						
¿Los métodos de recolección de datos, las fuentes y los instrumentos están claramente descritos y son apropiados para las preguntas de investigación?	Si	N/A	No	N/A	Si	Si
¿La recolección de datos refleja métodos sólidos y sistemáticos para producir datos confiables?	Si	N/A	No	N/A	Si	Si
¿La recolección de datos refleja métodos que producen resultados insesgados?	Si	N/A	N/A	N/A	Si	Si
Muestra del estudio						
¿El estudio examina una población relevante para las preguntas de investigación?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿El diseño del muestreo está claramente definido y argumentado?	Si	N/A	No	N/A	Si	Si
¿Las criterios de inclusión y/o exclusión son claros y argumentados?	Si	N/A	N/A	N/A	Si	Si

¿La muestra analítica es apropiada y se describe con claridad y detalle adecuado?	N/A	N/A	No	N/A	Si	Si
¿Discute el estudio las limitaciones de la muestra y / o el procedimiento de muestreo?	Si	N/A	No	N/A	N/A	N/A
Métodos de análisis						
¿Los métodos de análisis están claramente descritos, son apropiados para las preguntas de investigación, son suficientemente rigurosos y se ejecutan correctamente?	Si	Si	Si	Si	No	Si
¿El informe explica y justifica claramente las decisiones clave realizadas durante el análisis?	N/A	Si	N/A	Si	No	Si
¿Se utilizan procedimientos estadísticos apropiados?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Se discuten las limitaciones de los métodos analíticos, especialmente aquellos que podrían generar sesgos?	N/A	N/A	N/A	Si	No	No
Hallazgos y conclusiones						
¿Los hallazgos estan totalmente soportados en base a los datos y el análisis efectuado?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Las conclusiones son respaldadas por los hallazgos?	Si	Si	Si	Si	Si	Si

En cuanto a los estudios observacionales analíticos, se puede decir que aunque son escasos estos obtuvieron una valoración en calidad favorable, fundamentada en diversos aspectos. En primer lugar, se garantizó la representatividad de las muestras con respecto a la población diana bajo el mismo contexto clínico, no solo en cuanto a tamaño sino también a características demográficas. Por otra parte, el factor de riesgo o exposición se encontró, en todos los casos, objetivamente definido. Todo lo anterior propició la comparabilidad entre los grupos de análisis y una adecuada apreciación de los desenlaces. Estos últimos fueron monitoreados con rigurosidad, aunque el análisis estadístico no siempre se explicitó en su totalidad.

(Ver anexo 3)

7 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7.1 Metodología

De las doce publicaciones finalmente incluidas en esta revisión, nueve de ellas corresponden a estudios de tipo observacional descriptivo y se enfocan principalmente en brindar un panorama general con respecto al uso de medicamentos en condiciones no autorizadas, específicamente en población adulta. De las tres publicaciones restantes, una tiene un componente analítico y las otras dos son de tipo observacional analítico; estas últimas buscaron de forma particular evaluar una posible relación causal entre la prescripción *off-label* y la aparición de eventos o reacciones adversas a medicamentos.

A pesar de tener objetivos, algunos aspectos metodológicos y población diana en común, estas investigaciones son muy heterogéneas en cuanto al contexto clínico en el que se llevó a cabo cada una y al tamaño de la muestra, dependiendo del interés particular de cada investigador, así como de las posibilidades técnicas de que se dispuso. De esta forma, se encontró estudios realizados dentro de un servicio de hospitalización, otros dentro de toda la institución de salud y algunos incluso dentro de todo el sistema de salud de un país. Asimismo, el número de prescripciones revisadas varió desde 655 hasta 725 millones de ellas.

Estas doce publicaciones se originaron en diversos países de tres continentes y fueron desarrolladas en la última década; lo cual confirma que la prescripción de medicamentos por fuera de condiciones no autorizadas en adultos es una realidad y un fenómeno de interés actual para muchos, no solo por sí misma sino también por el impacto que ésta pueda tener en distintos niveles dentro de un sistema de salud.

7.2 Hallazgos relevantes

La presente revisión sistemática sugiere que la prescripción de medicamentos en condiciones no autorizadas en población adulta, es una práctica común cuya frecuencia observada oscila entre un 10,3 a un 93%. Los estudios realizados por Egualé *et al* en Canadá en 2012 y 2016, arrojaron porcentajes similares entre sí, cercanos al 11%. Tres de las publicaciones incluidas en la revisión que fueron llevadas a cabo en Estados Unidos, evidenciaron porcentajes diferentes que van desde un 21% ascendiendo hasta el 43%. Por su parte las investigaciones desarrolladas en países Europeos, mostraron una frecuencia de prescripción por

fuera de condiciones autorizadas que gira en torno al 10,3 y 36%, teniendo en cuenta que este último valor fue obtenido a partir del análisis de tan solo 50 historias clínicas, lo cual puede llevar a una sobreestimación.

Los resultados obtenidos permiten evidenciar que la frecuencia de prescripción de medicamentos en condiciones no avaladas en población adulta es menor a la frecuencia de esta práctica en pacientes neonatos y pediátricos, donde revisiones sistemáticas como la realizada por Cuzzolin y colaboradores, obtuvieron frecuencias de prescripción alrededor del 40% a nivel hospitalario y del 25% en el ámbito ambulatorio (58).

7.2.1 Factores asociados a la prescripción y uso de medicamentos en condiciones no autorizadas

Existen diferentes factores (propios del paciente, de índole farmacodinámico, asociados a las características comerciales del producto, a las prácticas médicas, el contexto clínico, marco regulatorio, etc.), que conllevan o determinan la utilización de un medicamento en condiciones no registradas. Estudios han encontrado que características demográficas tales como el sexo del paciente, el grupo etario, la etnia y el tipo de sistema de aseguramiento al sistema de salud, incrementan de manera estadísticamente significativa la probabilidad de ocurrencia de esta práctica (59). En concordancia a esto, algunos artículos incluidos en la presente revisión permiten evidenciar porcentajes mayores de uso off label en mujeres y pacientes de edad avanzada (46, 47).

De igual manera, la evidencia científica existente muestra que algunos diagnósticos se encuentran más comúnmente asociados que otros, al uso de medicamentos en condiciones no autorizadas. Es así como Egualé *et al* publicó que las indicaciones tratadas más frecuentemente con medicamentos no aprobados para su prescripción eran dolor nocturno de extremidades inferiores y vértigo posicional benigno en el 100% de los casos, dolor neurogénico en el 95,5%, fibromialgia en el 67%, desorden de ansiedad generalizada en el 46,5% e insomnio en el 43,6% de los casos atendidos en un servicio primario (49).

Ahora bien, teniendo en cuenta que el perfil de seguridad de los medicamentos se desconoce cuando estos son utilizados por fuera de lo aprobado, los investigadores han tratado de dilucidar en qué medida este hábito médico representa un verdadero problema de seguridad para los pacientes. Es así como Smithburger *et al* registró que la tasa total de reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos en una unidad de cuidados intensivos, se vio incrementado en un 8% por cada medicamento adicional formulado en condiciones no autorizadas (HR = 1,08, IC 95%

1,02-1,15). Además, reportó que el número de medicamentos usados en condición *off-label* incrementa la tasa de reacciones adversas en un 8%, por cada medicamento *off-label* adicional (54). Igualmente, Egualé *et al* aseveró que la tasa de eventos adversos asociados al uso de medicamentos fue menor para la prescripción autorizada (12,5 por 10000 personas-meses) que para la no autorizada (19,7 por 10000 personas-meses), con un incremento del 44% del riesgo en el segundo caso (HR = 1,44, IC 95% 1,3-1,6). Asimismo, afirmó que los paciente que usan 8 o más medicamentos tienen 5 veces más riesgo de presentar eventos adversos en comparación con pacientes que reciben entre 1 y 2 medicamentos. Este mismo autor encontró que los eventos adversos relacionados a la mayoría de formulaciones no aprobadas fueron: acatisia secundaria al uso de gabapentin para dolor neurogénico, agitación secundaria al uso de amitriptilina para migraña, alucinaciones secundarias al uso de trazodona para insomnio, prolongación del intervalo QT secundaria al uso de quetiapina para depresión y aumento de peso secundario al uso de olanzapina para depresión (52).

La evidencia publicada señala altos porcentajes de uso de medicamentos del sistema nervioso central (fármacos antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes), medicamentos antineoplásicos, cardiovasculares, agentes anti infecciosos y medicamentos gastrointestinales bajo condiciones fuera de lo estipulado en su permiso de comercialización. Sumado a esta característica, otros aspectos farmacológicos como el número de indicaciones avaladas por la autoridad regulatoria, el año de aprobación y la madurez del producto en el mercado y el volumen de ventas por año, son factores que se han encontrado asociados de manera significativa a una mayor prevalencia del uso de medicamentos por fuera de lo permitido (59). Es así como los estudios publicados por Egualé *et al* demuestran que los medicamentos aprobados antes de 1981 y con un número menor de indicaciones avaladas, presentan mayor porcentaje de prescripciones no autorizadas (49).

De igual manera diversos investigadores han abordado la existencia o no de evidencia científica como fundamento de la prescripción de medicamentos en condiciones no autorizadas. Es así como Smithburger *et al* encontró que de todos los medicamentos usados en dichas condiciones en una unidad de cuidados intensivos, el 51,7% tenían un bajo nivel de evidencia (54). En cambio, Lat *et al* halló que menos del 23% de estas prescripciones en una unidad de cuidado crítico se encontraban apoyadas por una guía de práctica clínica institucional (56). Egualé *et al* registró que en un servicio primario, el soporte científico del uso de medicamentos en condiciones no autorizadas fue el más alto para los medicamentos cardiovasculares y dermatológicos (49). Este mismo autor, reportó en otra publicación que el 80,9% de las prescripciones no aprobadas hechas en un servicio primario, carecían de evidencia científica fuerte; entre estas sobresalieron los medicamentos relacionados

con el sistema nervioso central, con una proporción de ausencia del 64,3% para anticonvulsivantes, 51,3% para antipsicóticos y 28,1% para antidepresivos (52).

7.3 Calidad metodológica

Se evaluó un total de veintidós ítems de distintos aspectos metodológicos para los estudios de tipo observacional descriptivo, de los cuales se cumplió satisfactoriamente con un promedio de trece ítems y un rango desde los ocho hasta los dieciocho ítems. En el caso del estudio con componente analítico se evaluó siete ítems, de los cuales se cumplió con cinco y finalmente, se evaluó ocho ítems para los dos estudios de tipo observacional analítico, de los cuales se cumplió seis en ambos casos.

Con base en estos hallazgos se puede afirmar que aunque la calidad metodológica es otra de las características que presentó alta variabilidad entre las publicaciones, especialmente dentro de las descriptivas, en general se puede decir que las investigaciones fueron planteadas y desarrolladas de tal forma que se garantizó en menor o mayor medida su validez interna.

7.4 Implicaciones en la práctica

Cuando una casa farmacéutica somete los resultados de la investigación con un medicamento ante el ente regulador de un país, declara el conocimiento que ha logrado acumular en cuanto a la eficacia y la seguridad del mismo, a través de la realización de estudios pre-clínicos y clínicos. En caso de ser autorizada la comercialización de dicho medicamento en el país, ambas partes hacen un compromiso alrededor de esa información que arrojó la investigación. Sin embargo, en la práctica clínica habitual el medicamento llega a estar en contacto con muchas más personas, por mucho más tiempo y en condiciones no controladas; lo que permite conocer con mayor profundidad su perfil de eficacia y seguridad. En este contexto y por diversos motivos, surgen fenómenos como la prescripción del medicamento por fuera de las condiciones que el ente regulador autorizó en un principio. En este punto tanto la misma casa farmacéutica dentro sus planes de gestión de riesgo, como organismos académicos, el Estado, etc., deben seguir con la investigación del uso del medicamento, para conocer y evaluar esos nuevos fenómenos de prescripción.

La prescripción *off-label* de medicamentos tiene dos facetas: una de ellas es la faceta de la innovación y el acceso, ya que le brinda opciones terapéuticas a pacientes con patologías difíciles de tratar o que por su baja prevalencia no han sido ampliamente estudiadas. La otra faceta es la del interés económico de la industria farmacéutica, que en algunas ocasiones se ha beneficiado de las ventas de medicamentos por usos que no han sido investigados ni autorizados. Se debe decir que los entes reguladores han sido muy activos desde hace ya varios años en cuanto al control de ese interés económico y han tomado medidas como restringir y reglamentar la actividad de mercadotecnia. Asimismo, algunos Estados han aplicado medidas como limitar la cobertura de medicamentos dentro del sistema de salud a las condiciones autorizadas. Sin embargo, las acciones encaminadas a favorecer la ampliación de la autorización de comercialización de los medicamentos ha sido un poco más lenta, aunque ya se están haciendo esfuerzos conjuntos entre entes reguladores, organismos académicos y el Estado, orientadas a aprovechar la evidencia científica que ha surgido a partir del uso masivo de ciertos medicamentos, en favor de los pacientes y garantizando la viabilidad económica de los sistemas de salud.

Partiendo de la frecuencia significativa en la que se lleva a cabo la prescripción *off-label* de medicamentos, como lo muestran los resultados de esta revisión sistemática, es necesario que más allá de las acciones que se puedan tomar desde la política pública en salud, cada prescriptor sea plenamente consciente a la hora de realizarla. Dado que esta práctica puede traer tantos beneficios como potenciales perjuicios, la actitud frente a ella no debe ser reprimirla sino llevarla a cabo con responsabilidad y racionalidad, analizando el balance riesgo-beneficio y el contexto particular de cada paciente, con su aval y siempre bajo la luz de la evidencia científica.

7.5 Aportes académicos

En nuestro conocimiento, el número de estudios que evalúan la prescripción de medicamentos en condiciones no autorizadas en un contexto global y particularmente en población adulta, es bastante escaso. La mayoría de estudios disponibles en torno a este tema de investigación, son realizados en población pediátrica o bien tienen por objetivo evaluar la efectividad y/o los riesgos asociados a la utilización de un medicamento o grupo de medicamentos, en el tratamiento de una condición clínica en particular, para la cual no están autorizados. Esto pone de manifiesto la necesidad de realizar investigaciones locales que evalúen y cuantifiquen la frecuencia de esta prescripción y determinen los factores asociados a

ella para lograr su adecuado entendimiento, comprensión y alcance; que permitan tomar decisiones informadas en la construcción de políticas de salud.

A su vez, la presente revisión puede servir como punto de partida para desarrollar investigaciones posteriores enfocadas en aquellas indicaciones, grupos terapéuticos y en general en cualquier otro sub-grupo, donde se observó una mayor proporción de uso de medicamentos por fuera de lo autorizado.

7.6 Limitaciones del estudio

Esta revisión presenta varias limitaciones. En primer lugar la búsqueda y selección de artículos se restringió a publicaciones realizadas en español o inglés. De igual manera, solo se revisaron los repositorios de algunas universidades nacionales de referencia para la búsqueda de investigaciones que cumplieren con los criterios de inclusión establecidos. En el caso de tres de las referencias seleccionadas (46, 48, 57) solo se dispuso de un resumen o de memorias de congreso, lo cual limitó la extracción de datos de estas publicaciones e impidió realizar una evaluación de la calidad metodológica apropiada de los mismos.

De igual manera, la gran diversidad metodológica de los estudios seleccionados, las distintas fuentes de información empleadas en cada uno de ellos y las diferencias observadas en la definición del uso "*off-label*" a través de los estudios, no permitieron realizar un análisis agregado de los datos o mayores comparaciones estadísticas.

8 CONCLUSIONES

Si bien no se pudo incluir una gran cantidad de publicaciones en esta revisión sistemática, se encontró varios estudios observacionales descriptivos y tres de carácter analítico que fueron llevados a cabo con gran rigurosidad metodológica, lo que llevó a que tuvieran alta validez interna. Adicionalmente, a pesar de que la heterogeneidad entre las investigaciones impidió la realización de análisis estadísticos agregados, ésta permite que los resultados de la revisión sistemática cuenten con una alta validez externa.

Aunque la prescripción *off-label* de medicamentos en adultos no es tan frecuente como en la población pediátrica, ocho de los artículos incluidos evidenciaron frecuencias entre el 10 y el 25%, lo que representa el hallazgo más común, descartando los valores extremos.

Son escasos los estudios que evaluaron los factores relacionados a la prescripción *off-label*; sin embargo se destacan el sexo femenino y la edad avanzada (sin hacer corrección por factores confusores). Los diagnósticos y los medicamentos más asociados al uso *off-label* son extremadamente variables, lo cual puede ser secundario a las múltiples diferencias locales en que acontece la práctica clínica. Lo anterior respalda la necesidad de hacer investigaciones locales, que brinden herramientas para la toma de decisiones a todos los niveles.

9 ANEXOS

Anexo 1. Artículos seleccionados

Artículo no.	Título	Autores	Fecha de publicación	País donde se realizó la investigación	Tipo de estudio	Tamaño de muestra
1	Off-label prescribing prevalence of clinical justification medicines at a university hospital	Ribeiro Rama A.C., Vital A.L., Fonseca S., Silva A.C., Silva M., Abreu M., Abeu A, Machado F., Feio J.	2016	Portugal	Descriptivo	2351 prescripciones
2	Evaluación del tratamiento farmacológico en pacientes de cuidados paliativos en una unidad de hospitalización domiciliaria	Elena Oliete Ramírez	Sept-15	España	Descriptivo	85 pacientes para un estimado de 655 prescripciones
3	To study the extent of off-label drug use in an adult population and occurrence of fatal ADRs: A 03 month study in a large multispeciality hospital in India	Kumar P., Biswas A.K., Biswas. P.N.	Ago-15	India	Descriptivo	133 pacientes
4	Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care	Egualé T., Buckeridge D.L., Winslade N.E., Benedetti A., Hanley J.A., Tamblyn R.	Abr-12	Canada	Descriptivo	253 347 prescripciones / 50 823 pacientes
5	A Survey of Unlicensed and Off-Label Drug Use in a General Hospital in China	Hanbin Wu, Gao Wu	2014	China	Descriptivo	493 historias clinicas
6	Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians	David C. Radley, Stan N. Finkelstein, Randall S. Stafford	2006	Estados Unidos	Descriptivo	725 millones de prescripciones

7	Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population	Tewodros Eguale, MD, PhD; David L. Buckeridge, MD, PhD; Aman Verma, PhD; Nancy E. Winslade, PharmD; Andrea Benedetti, PhD; James A. Hanley, PhD; Robyn Tamblyn, PhD	2016	Canada	Cohorte	46021 pacientes/151305 prescripciones
8	Off-Label Prescriptions in Italian Hospices: A National Survey	Franco Toscani, MD; Paola Di Giulio, RN, MSC; Rita Campi, ScD; Ivano Pellerin, MD; Anna De Luca, MD and Giuseppe Casale, MD	2009	Italia	Cross-sectional	507 pacientes/3555 prescripciones
9	A Multicenter Evaluation of Off-Label Medication Use and Associated Adverse Drug Reactions in Adult Medical Intensive Care Units	Pamela L. Smithburger, PharmD, MS, BCPS; Mitchell S. Buckley, PharmD, FCCM, BCPS; Mark A. Culver, PharmD, BCPS; Sarah Sokol, PharmD; Ishaq Lat, PharmD, BCPS, FCCM; Steven M. Handler, MD, PhD; Levent Kirisci, PhD; Sandra L. Kane-Gill, Pharm.D, MS, FCCM, FCCP	2015	Estados Unidos	Cohorte	327 pacientes/16391 prescripciones
10	Off-label prescribing in a French hospital	Audrey Cras, Marie-Agnes Conscience, Gerald Rajzbaum, Agnes Lillo-Le Louet, Nathalie Lopez, Isabelle Tersen, Yvonnick Bezie	2007	Francia	Descriptivo	192 pacientes/1341 prescripciones
11	Off-label medication use in adult critical care patients	Ishaq Lat PharmD, Scott Micek PharmD, Jeffrey Janzen BA, Henry Cohen PharmD, Keith Olsen PharmD, Curtis Haas PharmD	2011	Estados Unidos	Descriptivo	414 pacientes/5237 prescripciones
12	The medical record as an instrument for monitoring off-label uses and drug related problem: the experience at the Mondovi hospital	L. Bagnasco, G. Marengo, A. Bramardi, B. Bovetti, G. Merlino, S. Rosano	2012	Italia	Descriptivo	50 historias clínicas

Anexo 2. Variables asociadas

Variables sociodemográficas						
Artículo No.	No. de pacientes	No. de hombres	No. de mujeres	Edad media de los pacientes	Edad media en hombres	Edad media en mujeres
1	x	99 (42.3% del total de pacientes off label)	135 (57.6% del total de pacientes off label)	>45 to 65 = 35.9 % (84 pacientes); >65 = 33.9 % (79 pacientes)	x	x
2	86	34 (39.5%)	52 (60.5%)	67.2 años (IC 64 - 70)	70 (43 - 90)	65.3 (38 - 93)
3	133	72	61	18 a 94 años	x	x
4	50823	x	x	x	x	x
5	493	228	265	61.61 +/- 19.52 años	59.86 +/- 20.38 años	63.61 +/- 19.23 años
6	x	x	x	x	x	x
7	46021	18039	27982	58.2 años	x	x
8	507	x	x	69 años	x	x
9	327	167	160	60 años	x	x
10	192	94	98	65.4 años	x	x
11	414	x	x	x	x	x
12	x	x	x	x	x	x

Variables farmacológicas									
Media de medicamentos prescritos por paciente	Evidencia científica	Periodo de tiempo analizado	Total de prescripciones evaluadas	Total de medicamentos prescritos	No. de prescripciones off-label	% Uso off label	Tipo de uso off label	No. de prescripciones on-label	% Uso on label
x	x	2014	2351	x	248 (asociadas a 234 pacientes)	10.5	Indicación 100%	2103	89.5
Media de medicamentos pautados por paciente: 7,8 (DE: 2,8); media de motivos de prescripción por paciente: 6,4 (DE: 2,6)	68,3% de las prescripciones no tiene evidencia científica en las guías consultadas; 32% tienen evidencia científica (por lo menos 1 guía)	2010 a 2012	669	746 principios activos (163 principios activos diferentes)	114 (68 pacientes)	17,0%; IC 95%: 14,1-20.0	101 prescripciones para las que no existe acuerdo en ficha técnica (15,1); 13 prescripciones no tienen ficha técnica (1,9%)	549	(82,1%; IC95%: 79.1-85.0)
x	x	12 semanas	x	1210 medicamentos	311 (104 pacientes)	25.7	x	899	74.3
x	21% con fuerte evidencia; 79% sin fuerte evidencia	01-Ene-2005 / 31-Dic-2009	253347	684 fármacos	27851	11%	Indicación 100%	225496	89%
Número de medicamentos prescritos por paciente durante hospitalización: 13,16. Media de medicamentos	x	2009	493	x	459	93.10 (47.64% + 24.97%)	Indicación 83.49+ 22.29; Contraindicaciones e incompatibilidad 6.37 + 10.83; Dosis superiores a	34	6.9

prescritos por paciente por día: 7,62.							las recomendadas 4.76 + 12.52; Vía de administración 4.65 + 14.20; Régimen de dosificación 0.73 + 0.689		
x	73% de las menciones off label sin evidencia clínica; 27% de las menciones con evidencia clínica fuerte	2001	725 millones de menciones (combinación fármaco - diagnóstico)	x	125 millones menciones off label	21%	Indicación 100%	575 millones menciones on label	79%
promedio de 3/paciente	3416 (19.1%)	01-Ene-2005 a 30-Dic-2009	151305	630	17847	11,8	x	133458	88,2
promedio de 7/paciente	101 (27.75%)	un día	3555	25 off-label	364 quitando repetidas de BBH	10,3	159 por indicación, 232 por vía de administración	3191	89,7
promedio de 13/paciente	2976 (51.7%) en OL por indicación	3 meses	16391	97	7056	43	5756 por indicación, 895 por dosis	9335	57

promedio de 7/paciente	x	un día	1341	x	305	23	1006 por indicación, 188 por dosis, 121 por frecuencia, 13 por vía de administración	1036	77
x	980 (51.7%)	un día	5237	311	1897	36,2	1742 por indicación, 83 por dosis, 17 por vía de administración	3340	63,8
x	x	2010	50 historias clínicas	x	18	36	x	32	64

Variables clínicas				
Ámbito de prescripción	Especialidad del médico prescriptor	No. de eventos adversos asociados al uso off-label	No. de eventos adversos asociados al uso on-label	Eventos adversos reportados
Hospitalario	49% de las prescripciones (115) hechas por oncólogos para 25 medicamentos diferentes; 5% de las prescripciones (12) por neurólogos; 12% de las prescripciones (28) por hematólogos	x	x	x

Ambulatorio (Cuidado paliativo)	x	x	x	x
Hospitalario	x	4 RAM fatales (1.3% del total de prescripciones); 4 RAM serias que prolongaron hospitalización	x	x
Ambulatorio	x	x	x	x
Hospitalario	x	x	x	
Ambulatorio	x	x	x	x
Ambulatorio	x	19.7/10000 personas mes. Incremento del riesgo HR ajustado 1.44 (IC 95 1.3-1.6)	12.5/10000 personas mes	13.2/10000 personas mes
Hospitalario	x	x	x	x
UCI	x	30.8/1000 pacientes día	39/1000 pacientes día	70.1/1000 pacientes día
Hospitalario	x	x	x	x
UCI	x	x	x	x
Hospitalario	x	x	x	x

Anexo 3. Grupos terapéuticos

Artículo	Medicamento	Código ATC	No. prescripciones	% del total de OL
Off-label prescribing prevalence of clinical justification medicines at a university hospital	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	L	208	89
	Antibióticos de uso sistémico	J	12	5
Evaluación del tratamiento farmacológico en pacientes de cuidados paliativos en una unidad de hospitalización domiciliaria	Dexametasona	A01AC02	12	11,8
	Ranitidina	A02BA02	1	1,0
	Omeprazol	A02BC01	17	16,7
	Pantoprazol	A02BC02	22	21,6
	Esomeprazol	A02BC05	7	6,9
	Butilesopolamina	A03BB01	1	1,0
	Metoclopramida	A03FA01	2	2,0
	Ácido ursodesoxicólico	A05AA02	2	2,0
	Mesalazina	A07EC02	1	1,0
	Nitroglicerina	C01DA02	1	1,0
	Furosemida	C03CA01	9	8,8
	Torasemida	C03CA04	4	3,9
	Espironolactona	C03DA01	2	2,0
	Diltiazem	C05AE03	1	1,0
	Dobesiltao cálcico	C05BX01	1	1,0
	Troxuretina	C05CA04	1	1,0
	Diosmina*	C05CA53	1	1,0
	Hesperidina*	C05CA53	1	1,0
	Nimodipino	C08CA06	1	1,0
	Lercanidipino	C08CA13	1	1,0
Metilprednisolona	D07AA01	1	1,0	
Morfina	N02AA01	1	1,0	

	Clorpromazina	N05AA01	1	1,0
	Ketazolam	N05BA10	1	1,0
	Alprazolam	N05BA12	2	2,0
	Fluoxetina	N06AB03	1	1,0
	Trazodona	N06AX05	1	1,0
	Piracetam	N06BX03	1	1,0
	Budenosida inhalada	R01AD05	2	2,0
	Bromuro de Ipatropio	R01AX03	1	1,0
	Salbutamol	R03AC02	1	1,0
	Ambroxol	R05CB06	1	1,0
Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care	Gastrointestinal	A	1770	12,4
	Sangre y coagulación	B	23	1,7
	Cardiovascular	C	2313	3,3
	Piel	D	760	4,8
	Hormonas y derivados	H	1366	3,9
	Antibióticos	J	3599	17,1
	Antineoplásicos	L	28	12
	Sistema nervioso central	N	15491	26,3
	Autonomic	N	540	3,9
	Oído - nariz - garganta	R	1613	15,2
	Antihistamínicos	R06	21	6
Formulary restricted	V	327	2,9	
A Survey of Unlicensed and Off-Label Drug Use in a General Hospital in China	Fármacos gastrointestinales	A	350	13,39
	Fármacos hepatoprotectores	A	178	6,81
	Suplementos nutricionales	A	135	5,17
	Vitaminas	A11	429	16,42
	Agentes electrolíticos	B	237	9,07

	Agentes sistema sanguíneo	B	71	2,72
	Fármacos cardiovasculares	C	410	15,69
	Hormonas	H	105	4,02
	Antibióticos	J	167	6,39
	Fármacos cerebrovasculares	N	158	6,05
	Fármacos sistema respiratorio	R	166	6,35
	Varios	V	57	2,18
Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians	Fármacos para úlcera y dispepsia	A	7	30
	Fármacos para diabetes	A10	0,3	1
	Fármacos cardiovasculares	C	9,5	46
	Antihipertensivos	C02	16,8	14
	Agentes para disminuir niveles séricos lípidos	C10	2	7
	Terapias para salud femenina	G	2,3	11
	Antimicrobianos	J	35,5	23
	Analgésicos	N02	6,2	6
	Anticonvulsivantes	N03A	6,6	46
	Psicofármacos	N05	18	31
	Antiasmáticos	R	17,7	42
	Terapias para alergias	R	14,7	34
	Otros	V	13,4	23
Off-Label Prescriptions in Italian Hospices: A National Survey	Dexametasona	A01AC02	49	-
	Hidrocortisona	A01AC03	2	-
	Hioscina	A03BA03	32	-
	Prednisolona	A07EA01	15	-
	Betametasona	A07EA04	3	-
	Metilprednisolona	D07AA01	12	-
	Fentanilo	N01AH01	2	-

	Morfina clorhidrato	N02AA01	23	-
	Morfina sulfato	N02AA01	11	-
	Clonazepam	N03AE01	6	-
	Diazepam	N05BA01	3	-
	Bromazepam	N05BA08	1	-
A Multicenter Evaluation of Off-Label Medication Use and Associated Adverse Drug Reactions in Adult Medical Intensive Care Units	Laxantes	A06A	108	12,22
	Insulina	A10A	302	36,7
	Anticoagulantes	B	150	18,75
	Antiarrítmicos	C01B	96	39,18
	Vasopresores	C01C	170	35,86
	Antihipertensivos	C02	174	20,21
	Diuréticos	C03	33	14,6
	Corticosteroides	H02	202	40,97
	Antibióticos	J	859	36,28
	Opioides	N02A	197	17,78
	Benzodiazepinas	N05BA	196	31,16
	Sedantes	N05C	21	6,12
	Beta-agonistas	R03	139	43,57
	Otros	V	4,409	76,78
Off-label prescribing in a French hospital	Anti-ulceroso	A02	-	17,7
	Suplementos vitamínicos	A11	-	6,3
	Antitrombóticos	B01A	-	24
	Corticoides	H02	-	4,9
	Anti-epilépticos	N03A	-	6,3
	Antiasmáticos	R	-	6,6
	Otros	V	-	34,2
Off-label medication use in adult critical care	Gastrointestinal	A	487 de 774	-

patients	Hematologia	B	50 de 375	-
	Cardiovascular	C	115 de 1313	-
	Endocrinologia	H	243 de 372	-
	Antibioticos	J	315 de 729	-
	Immunologia	L	123 de 158	-
	Neurologicos	N	384 de 1146	-
	Respiratorio	R	162 de 209	-
	Varios	V	18 de 161	-
The medical record as an instrument for monitoring off-label uses and drug related problem: the experience at the Mondovi hospital	Pantoprazol (tiempo de administración)	A02BC02	7,5	15
	Pantoprazol (indicación)	A02BC02	4	8
	Antibioticos	J	20	40
	Tigeciclina	J01AA1	2,5	5
	Levofloxacina	J01MA12	2,5	5
	Fosfomicina	J01XX01	4	8
	Tramadol	N02AX02	5	10
	Rasburicase	V03AF07	4,5	9

Anexo 4. Diagnósticos

Artículo	Diagnóstico	CIE - 10	No. prescripciones	% del total de OL
Off-label prescribing prevalence of clinical justification medicines at a university hospital	Mieloma múltiple	C90	36	15,3
	Linfoma de células B	C85.1	35	14,9
	Esclerosis múltiple	G35	10	4,4
Evaluación del tratamiento farmacológico en pacientes de cuidados paliativos en una unidad de hospitalización domiciliaria	Gastroprotector	Z79.899	46	6,9
	Dolor	R52	6	0,9
	Derrame pleural	J90	5	0,7
	Ascitis	R18	4	0,6
	Disnea	R06.0	4	0,6
	Astenia	R53.1	3	0,5
	Hipertensión arterial	I10	3	0,5
	Insomnio	G47.00	3	0,5
	Coadyuvante dolor	R52	3	0,5
	Disnea con derrame pleural	R06.0	2	0,3
	Tos	R05	2	0,3
	Linfedema	I89.0	2	0,3
	Diurético	R35.8	1	0,1
	Polimedicado		1	0,1
	Ansiedad	F41.9	1	0,1
	Náuseas	R11.0	1	0,1
	Infarto agudo de miocardio	I20.0	1	0,1
	Diarrea	R19.7	1	0,1
	Hipo	R06.6	1	0,1
	Congestión en vulva	N94.89	1	0,1
Broncodilatador	J98.09	1	0,1	

	Cirrosis biliar 2aria a tumor	K74.60	1	0,1
	Tratamiento paliativo		1	0,1
	Vértigo	R42	1	0,1
	Colelitiasis	K80	1	0,1
	Edemas en miembros inferiores	R60	1	0,1
	Prevención náuseas opioides	R11	1	0,1
	Estertores	R06.2	1	0,1
	Disnea y broncoespasmo	J98.01	1	0,1
Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care	Vertigo benigno posicional	H81.1	653	100
	Nocturnal leg pain	M79.66-	948	100
	Dolor neurogénico	M79.2	1147	99,5
	Chronic pain	G89.2	213	84,9
	Fibromialgia	M79.7	547	67
	Arritmia	I49.9	453	60,2
	Desorden de ansiedad gener.	F41.1	1522	46,5
	Insomnio	G47.00	4535	43,6
	Desorden bipolar	F31	177	27,5
	Neuropatía diabética	E08	68	20,1
Off-Label Prescriptions in Italian Hospices: A National Survey	Secreción / Estertores	R09.89	32	-
	Dolor neuropático	M79.2	6	-
	Disnea	R06.0	40	-
	Caquexia / Anorexia	R64	18	-
	Astenia	R53.1	63	-

Anexo 5. Calidad metodológica

CLEAR Checklist for Assessing Technical Quality of Quantitative Descriptive Studies (Lista de chequeo para evaluar la calidad técnica de estudios descriptivos cuantitativos)

	Referencia					
Diseño del estudio	Ramirez	Eguale	Wu	Radley	Cras	Lat
¿El diseño del estudio es claro y apropiado para abordar las preguntas de investigación?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Los programas o condiciones que aplicadas al grupo de interés se describen con suficiente detalle para su comprensión y reproducibilidad?	N/A	N/A	N/A	N/A	Si	Si
¿Se describen claramente las características clave del diseño, incluidos el tiempo, lugar y contexto?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿El estudio explica las limitaciones del diseño y extrae las implicaciones apropiadas para la interpretación de los hallazgos?	Si	Si	No	Si	No	Si
Calidad de los datos						
¿Las fuentes de datos están claramente identificadas y son apropiadas para abordar las preguntas de investigación?	Si	Si	No	Si	Si	Si
¿Las variables clave tienen validez aparente y el estudio discute su fiabilidad y validez?	Si	Si	Si	Si	No	No
¿Los problemas de integridad de los datos, coherencia y precisión, así como los pasos que los investigadores tomaron para resolver estos problemas, se trataron con claridad, suficiente detalle y de manera adecuada?	Si	N/A	N/A	N/A	No	Si
¿La descripción de las variables construidas es clara y las variables construidas tienen sentido dado el resultado de interés para la pregunta de investigación?	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Recolección de los datos						
¿Los métodos de recolección de datos, las fuentes y los instrumentos están claramente descritos y son apropiados para las preguntas de investigación?	Si	N/A	No	N/A	Si	Si
¿La recolección de datos refleja métodos sólidos y sistemáticos para producir datos confiables?	Si	N/A	No	N/A	Si	Si
¿La recolección de datos refleja métodos que producen resultados insesgados?	Si	N/A	N/A	N/A	Si	Si

Muestra del estudio						
¿El estudio examina una población relevante para las preguntas de investigación?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿El diseño del muestreo está claramente definido y argumentado?	Si	N/A	No	N/A	Si	Si
¿Las criterios de inclusión y/ o exclusión son claros y argumentados?	Si	N/A	N/A	N/A	Si	Si
¿La muestra analítica es apropiada y se describe con claridad y detalle adecuado?	N/A	N/A	No	N/A	Si	Si
¿Discute el estudio las limitaciones de la muestra y/ o el procedimiento de muestreo?	Si	N/A	No	N/A	N/A	N/A
Métodos de análisis						
¿Los métodos de análisis están claramente descritos, son apropiados para las preguntas de investigación, son suficientemente rigurosos y se ejecutan correctamente?	Si	Si	Si	Si	No	Si
¿El informe explica y justifica claramente las decisiones clave realizadas durante el análisis?	N/A	Si	N/A	Si	No	Si
¿Se utilizan procedimientos estadísticos apropiados?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Se discuten las limitaciones de los métodos analíticos, especialmente aquellos que podrían generar sesgos?	N/A	N/A	N/A	Si	No	No
Hallazgos y conclusiones						
¿Los hallazgos están totalmente soportados en base a los datos y el análisis efectuado?	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Las conclusiones son respaldadas por los hallazgos?	Si	Si	Si	Si	Si	Si

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Comisión Revisora. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA Ministerio de la Protección Social Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA Ministerio de la Protección Social. 2011;(6):5–9.
- 2) WHO. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). 2014: 44(April):1–6.
- 3) Dresser R, Frader J. Off Label Prescribing: A Call for Heightened Professional and Government Oversight. NIH Public Access. 2009;37(3):1–15.
- 4) GMC. Good practice in prescribing and managing medicines and devices. 2013;(April):1–11.
- 5) Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. Mayo Clin Proc [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;87(10):982–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>
- 6) Lenk C. Ethical and Legal Framework and Regulation for Off-Label Use: European Perspective. Ther Clin Risk Manag [Internet]. 2014;10:537-46. Disponible en: <https://www.dovepress.com/ethical-and-legal-framework-and-regulation-for-off-label-use-european--peer-reviewed-article-TCRM#>
- 7) Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care. Arch Intern Med. 2012;172(10):781.
- 8) Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. J Pharmacol Pharmacother [Internet]. 2014;5(2):88–92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008928/>.
- 9) Klasmeier C, Redish MH. Off-label prescription advertising, the FDA and the first amendment: A study in the values of commercial speech protection. Am J Law Med. 2011;37(2-3):315–57.
- 10) FDA. Understanding Unapproved Use of Approved Drugs “Off Label”. [Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ForPatients/Other/OffLabel/default.htm>
- 11) Tobergte DR, Curtis S. Focus on Medicinal Products for Rare Diseases; Comparison of System in Japan with US and EU. Journal of Chemical Information and Modeling. . 2011; 53(9):1689–1699.
- 12) Pillans P. How prepared are medical graduates to begin prescribing? Intern Med J. 2009;39:425-427.
- 13) Choonara I. Rational prescribing is important in all settings. Arch Dis Child. 2013;98:720.
- 14) Lum E, Mitchell C, Coombes I. The competent prescriber: 12 core competencies for safe prescribing. Aust Prescr. 2013;36:13-16.
- 15) May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. BMJ. 2009;339:b2803.
- 16) Calderón CA, Urbina AP. La Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. Méd UIS. 2010;24:57-73.
- 17) Orozco JG, Holguín E, Cárdenas ML, García OA. Informe final: Estudio de

- evaluación de intervenciones para modificar hábitos de prescripción. Bogotá D.C.: Universidad Nacional de Colombia; 2005.
- 18) De Vries TP, Henning HE, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guía de la Buena Prescripción: Manual Práctico. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1998.
 - 19) Ortega A. Farmacoeconomía. En: Bonal J, Domínguez A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E, editores. Farmacia hospitalaria. 3ª ed. Salamanca: Europa Artes Gráficas; 2002.
 - 20) Ventura GB. Buenas prácticas y recomendaciones sobre uso racional de medicamentos. Buenos Aires: Eurosocial; 2008.
 - 21) The History of INAHTA [homepage on the Internet]. Alberta: INAHTA; c2002 [Actualizado 2015; citado 4 feb 2015]. Disponible en: <http://www.inahta.org/about-inahta/history/>
 - 22) Campo K, De Staebel O, Gijsbrechts E, Waterschoot W. Physicians' decision process for drug prescription and the impact of pharmaceutical marketing mix instruments. *HMQ*. 2005;22(44):73-107
 - 23) Friedman, L., Furberg, C., DeMets, D. *Fundamentals of Clinical Trials*. 4th edition. USA. Springer.
 - 24) Olaya ES, García RG, Torres NS, Ferro DC, Torres S. Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. *Vitae*. 2006;13(2):69-82.
 - 25) Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, Ministerio de la Protección Social. Salas Especializadas. Normatividad. Resolución 2009036096 del 27 de noviembre de 2009. [Internet]. [Actualizado 2017 May 21, Citado 2017 May 21]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/salas-especializadas-invima/236-salas-especializadas/conformacion-de-las-salas-especializadas/3481-normatividad.html>
 - 26) Melorose J, Perroy R, Careas S. Statew Agric L Use Baseline 2015. 2015;1.
 - 27) NHS Fife T. Policy For The Use of Unlicensed Medicines and "Off-Label" Use of Medicines. 2011 Jun. Disponible en: [http://www.fifeadtc.scot.nhs.uk/Unlicensed/Policy on Unlicensed medicines.pdf](http://www.fifeadtc.scot.nhs.uk/Unlicensed/Policy%20on%20Unlicensed%20medicines.pdf)
 - 28) Saullo F, Saullo E, Caloiero M, Menniti M, Carbone C, Chimirri S, et al. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. *J Pharmacol Pharmacother* [Internet]. 2013;4(Suppl 1):S51-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853670/?tool=pmcentrez>.
 - 29) Casañ VA, Carmona JM, Molina OG, Ángeles M, Palencia F De, José M, et al. Off-label prescription of drugs at hospital Prescripción hospitalaria de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica. 2016;40(2):63-78.
 - 30) Kelvin Ogilvie AE. Prescription Pharmaceuticals in Canada - Off-Label Use. Standing Senat Comm Soc Aff. 2014.
 - 31) Vanegas EP, et al. Propuesta de un modelo de gestión de medicamentos en indicaciones no registradas en Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2016 39(5): 274-80.
 - 32) Ministerio de Salud y Protección Social. Ley Estatutaria No. 1751 de 16 de febrero de 2015. [Citado 21 May 2017]. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/Ley-estatutaria-de->

- salud.aspx
- 33) Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 0532 de 2017. Por la cual se modifica la Resolución 3951 de 2016, modificada por la Resolución 5884 de 2016 y se dictan otras disposiciones. 2017. [Citado 21 May 2017]
Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-0532-de-2017.pdf>.
 - 34) Gillick MR, Controlling Off-Label Medication Use. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):344-7.
 - 35) Ley 23 de 1981 del Congreso de Colombia por la cual se dictan las normas en materia de ética médica. [Citado 2017 May 21] Disponible en:
http://www.archivogeneral.gov.co/sites/all/themes/nevia/PDF/Transparencia/LEY_23_DE_1981.pdf
 - 36) Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Of Systematic Reviews* [Internet]. (2006), [Jun 23, 2016];3.
 - 37) Tabarrok A. Assessing the FDA via the Anomaly of Off-Label Drug Prescribing. *Independent Review* [serial on the Internet]. (2000, Summer), [Jun 23, 2016]; 5(1): 25-53.
 - 38) Yanovski S, Yanovski J. Long-term Drug Treatment for Obesity A Systematic and Clinical Review. *Jama-Journal Of The American Medical Association* [serial on the Internet]. [citado June 23, 2016]; 311(1): 74-86.
 - 39) Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 003951 de 2016. Por la cual se establece el procedimiento de acceso, reporte de prescripción, suministro, verificación, control, pago y análisis de la información de servicios y tecnologías en salud no cubiertas por el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC y se dictan otras disposiciones. [Citado 17 Sep 2017]. Disponible en https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%203951%20de%202016.pdf
 - 40) Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Boletín de opinión jurídica No. 51 Marzo de 2017. Nuevas reglas para el acceso de medicamentos. [Citado 15 Sep 2017]. Disponible en <https://www.invima.gov.co/images/pdf/informate/Boletines/Boletin-Opinion-Juridica-No-51-marzo-de-2017.pdf>
 - 41) Castro HE. El papel de las asociaciones científicas en el uso off label. *Actas del XIV Encuentro Internacional de Farmacovigilancia y IV Encuentro Nacional de Farmacovigilancia.* 2017 Ago 152-167. Bogotá. Colombia.
 - 42) Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; 9:1-91.
 - 43) Li X, Xu S, Tan Y, Chen J. The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 6:1-252.
 - 44) Guidelines for reviewing quantitative descriptive studies. Clearing for Labor Evaluation and Research. [Citado 13 May 2018]. Disponible en <https://clear.dol.gov/sites/default/files/CLEAROperationalDescriptiveStudyGuidelines.pdf>

- 45) The Ottawa Hospital. Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Citado 13 May 2018]. Disponible en http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- 46) Ribeiro Rama AC, Vital AL, Fonseca S, Silva AC, Silva M, Abreu M, et al. Off-label prescribing prevalence of clinical justification medicines at a university hospital. *Int J Clin Pharm*. 2016;38:470–598.
- 47) Oliete E. Evaluación del tratamiento farmacológico en pacientes de cuidados paliativos en una unidad de hospitalización domiciliaria. Universidad de Valencia. [Citado 13 May 2018]. Disponible en <http://roderic.uv.es/handle/10550/48825>
- 48) Kumar P, Biswas AK, Biswas PN. To study the extent of off-label drug use in an adult population and occurrence of fatal ADRs: A 03 month study in a large multispeciality hospital in India. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2010;19:S1–S347.
- 49) Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):781-788.
- 50) Wu H, Wu G. A Survey of Unlicensed and Off-Label Drug Use in a General Hospital in China. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2013;47(4):397-404.
- 51) Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166:1021-1026.
- 52) Eguale, T, Buckeridge, DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):55-63.
- 53) Toscani F, Di Giulio P, Campi R, Pellerin I, De Luca A, Casale, G. Off-Label Prescriptions in Italian Hospices: A National Survey. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2009;38(3)365-371.
- 54) Smithburger PL, Buckley MS, Culver MA, Sokol S, Lat I, Handler SM, et al. A Multicenter Evaluation of Off-Label Medication Use and Associated Adverse Drug Reactions in Adult Medical Intensive Care Units. *Crit Care Med*. 2015; 43(8): 1612–1621.
- 55) Cras A, Conscience MA, Rajzbaum G, Lillo-Le Louet A, Lopez N, Tersen, I, et al. Off-label prescribing in a French hospital. *Pharm World Sci*. 2007;29:97–100.
- 56) Lat I, Micek S, Janzen J, Cohen H, Olsen K, Haa C. Off-label medication use in adult critical care patients. *Journal of Critical Care*. 2011;26:89–94.
- 57) Bagnasco L, Marengo G, Bramardi A, Bovetti B, Merlino G, Rosano S. The medical record as an instrument for monitoring off-label uses and drug related problem: the experience at the Mondovi hospital. *European Journal of Hospital*. 2012;19(2):170.
- 58) Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. 2006; 5(5): 703-718.
- 59) Graziul C, Gibbons R, Alexander GC. Association between the commercial characteristics of psychotropic drugs and their off-label use. *Med Care*. 2012;50(11):940-947.

60)Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. [Citado 15 Sep 2017]. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>.