

## Prescripciones *off-label* en psiquiatría infanto-juvenil. ¿Por qué, cuándo y cómo?

*Off-label prescriptions in child and adolescent psychiatry. Why, when and how?*

María Florencia Iveli<sup>1</sup>, Mariano Monti<sup>2</sup>, María Eugenia Benito<sup>3</sup>, Pablo Iveli<sup>4</sup>

<https://doi.org/10.53680/vertex.v33i158.320>

### Resumen

En la población pediátrica y particularmente en el ámbito de la psiquiatría infanto-juvenil, las indicaciones *off-label* representan una regla más que una excepción. Esta práctica puede ocurrir cuando un fármaco se indica en una patología, rango terapéutico, edad, vía de administración o duración distinta a las que se describen en el prospecto. Argentina, a diferencia de otros países, no tiene una regulación expresa en relación a la prescripción *off-label*. Por lo tanto, la indicación de un medicamento de manera diferente a la aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) no posee un marco normativo en lo referente a las condiciones que deben ser cumplidas al momento de ese acto médico. Si bien el uso *off-label* no se encuentra prohibido, conlleva un riesgo adicional. Con el objetivo de fomentar la investigación en pediatría, las agencias reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han introducido reformas legislativas. En el siguiente trabajo se revisarán las normativas vigentes de las agencias reguladoras que competen a la población pediátrica y se analizarán criterios que orienten al médico al uso racional de la farmacoterapia *off-label*.

**Palabras clave:** *Off-label* - Pediatría - Psicofarmacología infanto-juvenil.

### Abstract

*In the paediatric population, particularly in the field of child and adolescent psychiatry, off-label indications are the rule rather than the exception. This may occur when a drug is indicated for a pathology, age, route of administration or treatment length other than those described in the product label. Argentina, unlike other countries, has no explicit regulation on off-label prescribing. Therefore, the prescription of a medicine in a manner different from that approved by the National Administration of Medicines, Food and Medical Technology (ANMAT) does not have a regulatory framework regarding the conditions that must be met at the time of treatment. Although off-label use is not prohibited, it carries an additional risk. In order to encourage research in paediatrics, regulatory agencies such as the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) have introduced legislative reform. The following paper will review the current framework of the regulatory agencies that are relevant to the paediatric population and will analyse criteria to guide physicians in the rational use of off-label pharmacotherapy.*

**Keywords:** *Off-label* - Paediatrics - Child and adolescent psychopharmacology.

RECIBIDO 7/9/2022 - ACEPTADO 26/10/2022

<sup>1</sup>Doctora en Medicina, especialista en psiquiatría infantojuvenil. Equipo especializado en psicofarmacología infanto-juvenil y reproductiva (EPSIRE), Argentina.

<sup>2</sup>Abogado, Magister en Derecho Penal. Auxiliar Letrado Relator del Tribunal de Casación Penal de la Provincia de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Médica, especialista en psiquiatría y psicogerontología. EPSIRE H.I.G.A Prof. Dr. R. Rossi de La Plata, Argentina.

<sup>4</sup>Médico, especialista en pediatría, Magister en Infectología Pediátrica e Inmunología. Bayer AG, Wuppertal, Alemania.

**Autora correspondiente:**

María Florencia Iveli

[mfiveli@yahoo.com.ar](mailto:mfiveli@yahoo.com.ar)



## Introducción

En la población pediátrica y particularmente en el ámbito de la psiquiatría infanto-juvenil, las indicaciones *off-label*, es decir por fuera de las recomendaciones de las agencias reguladoras, representa una regla más que una excepción. La *Food and Drug Administration* (FDA), en los Estados Unidos, la *European Medicines Agency* (EMA), en la Unión Europea y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), en Argentina, controlan la comercialización de los productos farmacéuticos en el territorio en el cual poseen incumbencia mediante un proceso de aprobación, *label*, el cual ha sido diseñado para regular la comercialización y venta de nuevos productos lanzados al mercado por las compañías farmacéuticas y no para regular la práctica clínica (Maceira, 2005; Frattarelli, 2014; Vijay, 2018; Schrier, 2020).

La prescripción *off-label*, es decir no incluida en el prospecto o ficha técnica, ocurre cuando se utiliza un fármaco por fuera de las especificaciones de la autorización. Por ejemplo, cuando se indican en una patología, rango terapéutico, edad, vía de administración o duración distinta a las que se describen en el prospecto. Si bien esta práctica no se encuentra prohibida ni representa necesariamente un uso incorrecto, conlleva un riesgo adicional ya que no ha sido evaluada la calidad, eficacia ni la seguridad del producto para estas otras condiciones (Wittich, 2012; Scharma, 2019).

La prevalencia de las indicaciones *off-label* en niños y adolescentes varía según los distintos países (Shuib, 2021). Se ha reportado que a nivel global los tratamientos farmacológicos ambulatorios sin aprobación en pediatría representan el 90% en comparación con el 40% en la población adulta (Gore, 2017). En un estudio en donde se encuestó a 5000 miembros de la Asociación Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, con la finalidad de identificar la prevalencia y los predictores del uso *off-label* de psicofármacos, se reportó que el 55,1% de los tratamientos se encontraban fuera de las recomendaciones oficiales, asociándose la comorbilidad a mayores prescripciones *off-label*. Esto último, posiblemente relacionado con la severidad sintomática de los pacientes que poseen la coexistencia de varios diagnósticos (Kearns, 2014). Por otro lado, en un estudio retrospectivo en donde se evaluaron las indicaciones de antipsicóticos en la población pediátrica, el 92% de las prescripciones fueron *off-label* y en el 63% de los casos debido a la edad del paciente (Korno, 2018).

En general, cuanto menor es la edad del niño y más rara es su enfermedad, más probable es que el tratamiento sea *off-label* (Boos, 2003).

En el año 1968 Shirkey, en representación de la Asociación Americana de Pediatría, fue el primero en declarar que los niños eran huérfanos de terapéutica, al describir como muchas de las medicinas no eran recomendables para su uso pediátrico por carecer de evidencia científica (Choonara, 2004). Una muestra de ello es que, en Europa, durante un plazo de 10 años (1995-2005) de todos los principios activos desarrollados por la industria farmacéutica se aprobaron únicamente un 33% para su uso en niños, el 23% en lactantes y el 9% en recién nacidos (Ceci, 2006). A su vez, la mayoría de los ensayos clínicos que han demostrado eficacia y seguridad para una determinada patología generalmente se realizan en adultos y luego se extiende su uso a la población infantojuvenil (Putignano, 2014). Sin embargo, la extrapolación de los datos recolectados en población adulta es apropiada solo en el 6% de los fármacos del mercado, ya que las dosis requeridas, los efectos adversos y la respuesta farmacológica varían con la edad (Gore, 2017).

La FDA es una de las agencias más antiguas cuyo proceso de aprobación, si bien se encuentra vigente desde 1906, ha presentado múltiples modificaciones en función de los requerimientos de la población. Por ejemplo, en respuesta a la catástrofe ocurrida en 1962 con la talidomida, las recomendaciones se empezaron a sustentar en los resultados de eficacia y tolerabilidad de ensayos controlados correspondientes a las distintas fases de investigación clínica (Shuib, 2021). Incluso el término *off-label*, tan ampliamente utilizado en el campo de la medicina, surgió en 1988 como reflejo de la influencia de esta agencia reguladora en la práctica clínica. Es decir, que si bien las agencias, no regulan ni controlan cómo los fármacos son prescritos una vez que se encuentran disponibles en el mercado, condicionan la forma en la que los médicos y la sociedad se relaciona con los mismos (Rose, 2019). Un ejemplo fue el impacto en la disminución del uso de antidepresivos en la población pediátrica luego de la advertencia de la FDA en el año 2004 sobre el aumento de la ideación suicida. A pesar de que la evidencia era inconclusa en relación con este efecto adverso, su importante relevancia mediática provocó temor en los pacientes, sus padres y los médicos, viéndose reflejado en una disminución abrupta y temporal de las prescripciones de antidepresivos en adolescentes del 31% (95% IC 33% - 29%) en los Estados Unidos. Por otro lado, simultáneamente se reportaron incrementos de un 21% (95% IC 4,9% - 38,5%) en los intentos de suicidio en esta población (Lu, 2014; Locher, 2017; Tiffin, 2019).

En el año 1977, la Asociación Americana de Pediatría declaró como antiético adherir a un sistema que fuerza al médico a usar agentes terapéuticos en una situación no controlada cada vez que se prescribe a un niño, así quedó expuesta la brecha entre los requerimientos pediátricos y la falta de investigación en este grupo etario (Segal, 1977).

En este trabajo se revisarán las normativas vigentes de las agencias reguladoras que competen a la población pediátrica y se analizarán criterios que orienten al médico al uso racional de la farmacoterapia *off-label*.

## Proceso de aprobación según los requerimientos de la EMA y la FDA

Para garantizar la seguridad, calidad y eficacia, las autoridades reguladoras de medicamentos, antes de conceder una licencia de comercialización como medicamento autorizado, analizan los resultados de las pruebas pre clínicas y de los ensayos clínicos realizados en voluntarios (Shuib, 2021).

Una vez que un fármaco está listo para su primera prueba en humanos, entra en las 4 fases del desarrollo clínico. La *fase 1* corresponde al estudio de la farmacocinética humana, es decir, investiga cómo se absorbe, metaboliza y excreta el fármaco de interés. Estos ensayos suelen realizarse en 20 a 100 voluntarios sanos y permite establecer un rango de dosis seguro y efectivo. Aproximadamente el 70% de los fármacos experimentales pasan de la fase 1 a la fase 2 (Mason, 2018).

Los estudios de *fase 2* se llevan a cabo en una pequeña población de personas (varios centenares) con la enfermedad objetivo para evaluar la eficacia del fármaco y controlar los efectos adversos comunes a corto plazo. Esta fase también puede centrarse en la respuesta a la dosis, la frecuencia de dosificación y el establecimiento de un rango terapéutico óptimo. Los estudios de fase 2 pueden reclutar a los pacientes durante varios meses y normalmente son ensayos aleatorios en el que un grupo de pacientes recibe el fármaco en investigación y el otro, el grupo "control", recibe un placebo o el tratamiento estándar. Aproximadamente un tercio de los medicamentos de fase 2 pasan a la fase 3 (Mason, 2018).

Los estudios de *fase 3* incluyen de cientos a miles de pacientes con la enfermedad objetivo y pueden durar varios años para establecer la eficacia y controlar las reacciones adversas. Los mismos pueden realizar comparaciones con un placebo o con un tratamiento ya establecido con el objetivo de demostrar una mayor eficacia o una mejor relación riesgo-beneficio.

Hay que destacar que, en la población pediátrica, el número de participantes se reduce sustancialmente. Aproximadamente entre el 25% y el 30% de los fármacos en fase 3 pasan a la siguiente fase, que implica la presentación a las autoridades reguladoras como por ejemplo la FDA, la EMA y la ANMAT para solicitar la aprobación de la comercialización del nuevo fármaco.

Los estudios de *fase 4* incluyen a varios miles de pacientes y se realizan una vez que el fármaco ha sido aprobado para su comercialización. Son necesarios para seguir controlando la seguridad ya eficacia a mayor escala y en condiciones del mundo real. Además, permiten explorar otros objetivos para los que se puede utilizar el fármaco, como nuevos grupos de edad o diferentes dosis o frecuencias de dosificación. En algunos casos, pueden dar lugar a la aplicación de restricciones en su utilización e incluso el retiro del mercado (Mason, 2018).

El desarrollo de fármacos es un proceso largo y arduo que requiere una gran inversión de recursos financieros, mano de obra y tiempo. El mismo se encuentra altamente regulado por las agencias, y crea una asociación entre estas autoridades y las empresas farmacéuticas para alcanzar el objetivo final de proporcionar a la población medicamentos eficientes (Mason, 2018).

La investigación en la población pediátrica es esencial dado que hay diferencias significativas con los adultos que no pueden ser solventadas por medio de extrapolaciones. Por ejemplo, la forma de administrar el medicamento difiere a la del adulto (posibilidad de ingerir comprimidos, palatabilidad, evitar procedimientos dolorosos y necesidad de colaboración o ayuda de cuidadores). A su vez, las implicancias propias con respecto a la maduración y crecimiento a medida que aumenta la edad, sumado a la influencia del desarrollo en los parámetros farmacocinéticos afecta directamente la magnitud de la respuesta al medicamento dando un perfil de efectos adversos único, como la observada en la relación entre el divalproato de sodio y la insuficiencia hepática (Barker, 2019). Adicionalmente, hay diferencias epidemiológicas, etiopatogénicas y moleculares entre estas dos poblaciones (Kearns, 2003; Chen, 2006; Camfield, 2015; Lorberg, 2019).

La escasez de drogas pediátricas *on-label* se debe a varios aspectos. Son muchos los problemas que afectan a la investigación y el desarrollo de medicamentos infantiles, entre ellos: las preocupaciones éticas y las dificultades de la gestión del consentimiento informado y el asentimiento, la falta de criterios claros para evaluar los posibles riesgos de la exposición de los niños en un ensayo, el costo de los ensayos clínicos

pediátricos los cuales son más elevados que los desarrollados en adultos debido a la múltiple población pediátrica que hay que incluir, los retos en el reclutamiento, las dificultades en el diseño de los ensayos asociadas al pequeño número de pacientes y la falta de controles apropiados por edad (Giurin, 2022).

Con el objetivo de tratar estas preocupaciones y asegurar que la población pediátrica tenga un acceso seguro tanto a los fármacos antiguos como a los nuevos medicamentos, la EMA y la FDA han creado reglamentos que alientan y al mismo tiempo obligan a las compañías farmacéuticas a realizar investigaciones en la población pediátrica.

Ambas agencias poseen un sistema similar por el cual, por un lado, exigen a la industria realizar estudios en la población infantojuvenil, mientras que otorgan incentivos económicos (Murthy, 2013). Para la FDA estas leyes, vigentes desde 1997, son *Best pharmaceutical for children act* (BPCA) y *Pediatric research equity act* (PREA), mientras que en lo que respecta a la autoridad europea, en el año 2007 se estableció el Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA-PDCO) e hizo obligatorio el *Pediatric Investigation Plan* (PIP), es decir, estudios en la población pediátrica cuyos resultados deben incluirse en la documentación de la Autorización de Comercialización, a menos que se conceda una excusa fundada para no hacerlo (*waiver*). Ejemplos de *waivers* son la imposibilidad práctica de realizar un ensayo clínico en población pediátrica, que haya altas sospechas de que el medicamento no sea efectivo, o que no represente un beneficio claro frente a otras terapias existentes, que la patología a tratar no se presente en niños, etcétera (Pearson, 2018; Toma, 2021).

Estas obligaciones, que la industria debe seguir, se aplican a cualquier medicamento nuevo (nuevos principios activos) o en fase de patente para el que se solicite una autorización o modificación en la comercialización, por ejemplo: nuevas indicaciones, nuevas formas de dosificación, nuevos regímenes de dosificación o nuevas vías de administración.

Para compensar la carga de este requisito, se ofrecen incentivos a la industria, como una prórroga de 6 meses en la exclusividad comercial para el medicamento. Dado que este incentivo no es adecuado para los medicamentos sin patente, ya que no hay propiedad intelectual que extender, hay otras medidas que pretenden apoyar estos desarrollos. En Europa, la normativa PUMA (*Pediatric Use Marketing Application* - Solicitud de Comercialización para Uso Pediátrico) la cual va dirigida específicamente a los "medicamentos sin patente" y cuyo objetivo principal es apoyar el de-

sarrollo de indicaciones y formulaciones adecuadas para la utilización en niños y ofrecen al desarrollador la posibilidad de recibir hasta 1 año de exclusividad de datos o de mercado para la nueva formulación pediátrica (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kigabeq>). El impacto de PUMA es menor con respecto a otros programas, porque el beneficio ofrecido para la industria es limitado, ya que no cubre las formulaciones para adultos y porque no se suele apreciar a la "nueva formulación" como un beneficio específico añadido durante las negociaciones de precios. Hasta la fecha solo muy pocos medicamentos han sido autorizados a través de PUMA (Toma, 2021). Ejemplos recientes son el Slenyto® (melatonina) con indicación para el tratamiento del insomnio en mayores de 2 años con Trastorno del espectro del autismo y el Síndrome de Smith-Magenis y la Kigabeq® (vigabatrina) para el tratamiento de la epilepsia (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kigabeq>). Ambos fármacos desarrollados específicamente para niños a partir de medicamentos ya existentes. Es de destacar que previo a esta autorización, no había drogas aprobadas para tratar el insomnio en niños a pesar de que el uso *off-label* de melatonina estaba ampliamente extendido (EMA, 2019). Por otro lado, la vigabatrina es un agente antiepiléptico que se autorizó por primera vez en los países europeos hace casi treinta años, durante los cuales se utilizó *off-label* en pacientes pediátricos con epilepsia de difícil manejo (Balan, 2015).

En los Estados Unidos, un caso ejemplificador es el de la viloxazina. Este medicamento se describió por primera vez en 1972, y en 1974 se comercializó como antidepresivo en Europa, pero no en los Estados Unidos. En el año 2002, la producción de esta droga fue suspendida por motivos comerciales. Sin embargo, en abril de 2021 se introdujo en los Estados Unidos con el nombre de Qelbree® (cápsulas de liberación prolongada de viloxazina) para el tratamiento del trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH) luego de que se realizara un extenso programa de desarrollo pediátrico que implicó la realización de cuatro ensayos clínicos de fase 3 en donde se incluyeron a más de 1000 pacientes de 6 a 17 años de edad. En este punto, la FDA concedió la aprobación para su uso en niños a partir de los 6 años. También otorgó un *waiver* para las edades de 0 a menos de 4 años ya que se consideró que si bien los menores de 4 años pueden presentar comportamientos similares al TDAH, el diagnóstico en este grupo etario no está codificado en la última versión del Manual de Diagnóstico y Tratamiento de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM 5). A su vez, los tratamientos farmacológicos en menores

de 4 años con síntomas compatibles con TDAH no se encuentran recomendados en las guías de tratamiento por carecer de evidencia en cuanto a su eficacia y seguridad. Sin embargo, para el grupo de niños entre 4 a 6 años les fueron requeridos estudios posteriores a su comercialización (Dahmen, 2010; García Olivares, 2021; FDA, 2021).

En los Estados Unidos no existe un programa específico para medicamentos sin patente, pero en caso de que un medicamento previamente autorizado se desarrolle en una indicación pediátrica rara o en cualquier otra enfermedad con una gran necesidad médica, existe la posibilidad de solicitar diferentes programas que ofrecen un incentivo a cambio de la nueva indicación.

En Europa, entre el año 2007 y 2011 se completaron los ensayos clínicos en niños en 682 medicamentos, lográndose la aprobación para 13 nuevos fármacos, 30 nuevas indicaciones y 9 formulaciones pediátricas mientras que, en los Estados Unidos, se han producido más de 600 cambios en el etiquetado pediátrico (Schmal, 2014). También como resultado de estas leyes, se han incrementado las pruebas prospectivas de medicamentos para menores de 17 años a través de estudios patrocinados por la industria farmacéutica, estudios iniciados por los investigadores y por los consorcios. A pesar de que la implementación de este sistema de incentivos para el desarrollo de nuevos medicamentos se considera un éxito, la aprobación de fármacos y en particular de psicofármacos para su utilización en niños y adolescentes sigue siendo menor a la esperada (Putignano, 2019).

## Marco legal y jurisprudencia en la Argentina

En el año 1963 se sancionó la Ley nacional de Medicamentos n° 16.463, la cual determinó que la importación, elaboración, fraccionamiento y comercialización de medicamentos debe realizarse previa autorización de la Autoridad Sanitaria (Ley 16.463, art. 1 y 2). Posteriormente, en el año 1992, mediante el Decreto 1490, se creó la ANMAT cuyas atribuciones incluyen la de autorizar, certificar, inscribir y registrar los medicamentos en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) (art. 8, inc. k, Decr. 1490/92).

A diferencia de otros países como Francia o España, Argentina no tiene una regulación expresa en lo referente a la prescripción *off-label* y tampoco existe en la actualidad algún proyecto legal para regular esta práctica médica. Por lo tanto, la prescripción de un medicamento de manera diferente a la aprobada por la ANMAT, no posee una sistematización sobre las

condiciones que deben ser cumplidas al momento de ese acto médico. En el año 2016, la ANMAT publicó un comunicado mediante el cual declaró: *“el proceso descripto [para la aprobación de un medicamento por la ANMAT] no significa que la indicación de un medicamento para otras situaciones clínicas esté prohibida por la ANMAT. Simplemente, significa que esas otras indicaciones (llamadas “off-label”) no fueron evaluadas, pues en el proceso de registro no fue solicitada la verificación de la calidad, eficacia y seguridad del producto para esa finalidad. Las indicaciones “off-label” son de exclusiva responsabilidad del médico tratante, quien las realiza en el pleno ejercicio de su actividad profesional, basándose en su experiencia y en el conocimiento científico disponible, motivado por la necesidad de brindar una respuesta a problemas de salud para los cuales no existan estándares de tratamiento o que, en caso de existir, los mismos sean de muy difícil acceso”* (ANMAT, 2016). A su vez, la jurisprudencia en Argentina hizo eco a este comunicado, expresando que esta práctica se encuentra aprobada por la Administración Nacional.

Por otra parte, es de destacar lo normado en la Ley sobre los Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud (B.O. 20/11/2009) que implicó la obligación de contar con el previo consentimiento informado del paciente ante toda actuación profesional en el ámbito médico-sanitario, sea público o privado, independientemente de si el fármaco o tratamiento ha sido aprobado por la ANMAT (Ley 26.529, art. 7). Sin embargo, en el caso de la prescripción *off-label*, el deber de información que brinda el médico al paciente reviste una especial importancia, ya que este último no podrá encontrar respuesta a sus dudas ni en el prospecto, ni a través de la Dirección Técnica del laboratorio fabricante, ni en la ANMAT. Por lo tanto, la prescripción *off-label* de un medicamento deberá ser informada con antelación y con el tiempo necesario para su análisis por parte del paciente o su representante y cuyo consentimiento podrá ser verbal, pero deberá asentarse en la historia clínica la fecha y alcance de cómo y sobre qué práctica operó.

Por otro lado, la Ley sobre el arte de curar, regula: *“Queda prohibido a los profesionales que ejerzan la medicina: (...) 7º) aplicar en su práctica privada procedimientos que no hayan sido presentados o considerados o discutidos o aprobados en los centros universitarios o científicos reconocidos del país; 8º) practicar tratamientos personales utilizando productos especiales de preparación exclusiva y/o secreta y/o no autorizados por la Secretaría de Estado de Salud Pública”* (Ley 17.132,

art. 20, inc. 7 y 8). Por lo tanto, estas prohibiciones no logran impedir la prescripción de un medicamento fuera de su prospecto, en tanto estuviera basado en conocimiento científico disponible y no fuera secreto.

Las normas internas de autorregulación de ciertas asociaciones médicas disponen específicamente la libertad y el derecho del médico de prescribir el medicamento que considere más conveniente para el paciente (COMRA art. 111 y 204). Por otro lado, la Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil, sala A ha dicho: “...el empleo de ese tipo de medicaciones [fuera de prospecto] ha de ser exclusiva responsabilidad del médico tratante, quien lo realiza en el pleno ejercicio de su actividad profesional, basándose en su experiencia y en el conocimiento científico disponible” (CNA en lo Civil, Sala A, 07/06/2018).

También, vale aclarar que la obligación del médico no es una obligación de resultados sino de medios. Al respecto, el artículo 1768 del Código Civil y Comercial de la Nación establece: “La actividad del profesional liberal está sujeta a las reglas de las obligaciones de hacer. La responsabilidad es subjetiva, excepto que se haya comprometido un resultado concreto (...). La actividad del profesional liberal no está comprendida en la responsabilidad por actividades riesgosas previstas en el artículo 1757”; y el artículo 1724, agrega: “Son factores subjetivos de atribución la culpa y el dolo. La culpa consiste en la omisión de la diligencia debida según la naturaleza de la obligación y las circunstancias de las personas, el tiempo y el lugar. Comprende la imprudencia, la negligencia y la impericia en el arte o profesión” (art. 1724, Código Civil y Comercial de la Nación).

Por su parte, el Código Penal de la Nación tipifica conductas vinculadas con la entrega y suministro de sustancias medicinales peligrosas para la salud, disimulando su carácter nocivo o cuando alguno de los hechos previstos fuere cometido por imprudencia, negligencia, impericia en su arte o profesión o por inobservancia de los deberes a su cargo, si tuviere como resultado enfermedad o muerte (art. 201, 203 y ccdtes. del Código Penal).

En consecuencia, la prescripción *off-label* de medicamentos como acto médico podría generar la obligación de responder, frente a un daño directo, cuando ella no pudiera ser fundamentada en el conocimiento científico disponible y/o hubiera otro tratamiento aprobado por la ANMAT con relación al cual se hubiera probado la seguridad, eficacia y calidad y dicho medicamento fuera accesible y no contraindicado para el paciente; es decir, cuando la prescripción pudiera ser calificada como negligente.

## Recomendaciones para el uso *off-label*

La indicación fuera de la aprobación de las agencias reguladoras es una práctica habitual (Chen, 2006; Fratarella, 2014). Por otro lado, a pesar de que el uso de los fármacos *on-label* se apoya en la evidencia científica, esto no garantiza eficacia y seguridad. Por ejemplo, en el tratamiento del Síndrome de Tourette en niños, el uso *on-label* de haloperidol conlleva más riesgos de efectos adversos que el uso *off-label* de clonidina (Sharma, 2019).

Existen algunas situaciones en las que el uso *off-label* posee algunas ventajas como acelerar la accesibilidad de pacientes a tratamientos adecuados o innovadores en patologías poco estudiadas u ofrecer una alternativa terapéutica cuando no existen otras opciones. Sin embargo, la evidencia científica en cuanto a eficacia y seguridad es menor en comparación a los fármacos que han atravesado exitosamente el proceso de aprobación (*on-label*) y en donde los resultados de la exposición son más predecibles (Vijay, 2018; Schrier, 2020). Distintos estudios han reportado una mayor incidencia de efectos adversos en las indicaciones *off-label*, en comparación con las *on-label* (Gore, 2017).

A la hora de evaluar la inclusión de un fármaco *off-label* en los protocolos terapéuticos asistenciales, es necesario tomar en consideración algunos aspectos importantes. En el caso de los fármacos nuevos, pueden carecer de información que avale su uso o, por el contrario, puede ocurrir que el ensayo clínico publicado haya demostrado que el medicamento es seguro y efectivo pero el proceso de aprobación se encuentre demorado (Gómez, 2019). Pero, si el fármaco se comercializa desde hace tiempo, el uso *off-label* puede estar asociada a la falta de interés de la industria en la solicitud de la aprobación en la población diana dado que, como ya se ha mencionado, los incentivos económicos son menores a pesar de que muchos de ellos pueden poseer evidencia en cuanto a su eficacia y tolerabilidad como ocurre con los inhibidores de la recaptación de serotonina los cuales no se encuentran aprobados como tratamiento de los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes (Wehry, 2015).

## Consideraciones a tener en cuenta antes de prescribir un fármaco *off-label*

1. El uso *off-label* no implica un uso “sin conocimiento” de las propiedades farmacológicas, por lo que la elección del tratamiento debe fundamentarse en la mayor evidencia científica disponible en la bibliografía publicada y en la opinión de expertos. Será de

- elección si el fármaco es más accesible, seguro y eficaz que aquel enmarcado en una práctica *on-label*.
2. La indicación *off-label* debe estar a cargo de un médico que cuente con conocimientos y habilidades para el uso de fármacos en niños, dado que esta población se diferencia de la adulta en las patologías, en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.
  3. La prescripción *off-label* tiene que ser racional y clínicamente apropiada. Esto implica que se alcance el mejor análisis costo/beneficio para el paciente en base a la evidencia científica disponible.
  4. El paciente y sus familiares deben ser informados que la prescripción es *off-label* así como de los beneficios y riesgos de la indicación.
  5. El prescriptor debe asegurarse de un apropiado seguimiento de la eficacia y tolerabilidad. Los efectos adversos deben ser reportados al ente nacional de farmacovigilancia.
  6. En caso de que el fármaco elegido presente reacciones adversas graves y conocidas, éstas requieren una especial atención.
  7. El prescriptor debe asegurarse que el fármaco no es experimental. El uso *off-label* de un medicamento no posee fines investigativos y consiste fundamentalmente en conseguir un beneficio para el paciente (Scharma, 2019; Schrier, 2020; Shuib, 2021; Guidi, 2022).

Es de destacar que la elección del tratamiento debe representar la libertad del médico de elegir la mejor opción posible para el paciente, asegurando una buena práctica clínica. Las indicaciones *off-label* no quedan exentas del principio de uso racional, es decir que el paciente debe recibir el medicamento apropiado para su patología, en las dosis necesarias a sus requerimientos, por un tiempo adecuado y a un menor costo para él y la comunidad (WHO, 2002).

## Conclusión

Si bien la prescripción *off-label* no se encuentra prohibida ni representa necesariamente un uso incorrecto, conlleva un riesgo adicional. A pesar de esto, la indicación de un fármaco por fuera de las especificaciones de autorización es extremadamente frecuente en la población pediátrica. Existen múltiples causas para este fenómeno, que incluyen desde desafíos en el proceso de investigación y desarrollo, hasta dudas sobre su viabilidad económica por parte de la industria farmacéutica. Para contrarrestar estos retos, algunas agencias regulatorias como la EMA o la FDA han

creado reglamentos que alientan y al mismo tiempo obligan a las compañías farmacéuticas a realizar investigación en pediatría.

En la Argentina no hay una regulación expresa en lo referente a la prescripción *off-label*. Si bien la práctica no es ilegal y puede ser realizada, deben tenerse ciertas consideraciones al momento de administrar un medicamento a una población vulnerable en la cual el fármaco no ha sido expresamente estudiado. La información brindada al paciente y sus familiares (de manera clara y oportuna), así como su asentamiento en la Historia Clínica, son de vital importancia. La prescripción debe estar basada en el conocimiento científico disponible, no ser secreta, y será de responsabilidad exclusiva del médico, basándose en la bibliografía publicada, opinión de expertos y su experiencia profesional en el tratamiento de la población pediátrica.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. (1977). *Pediatrics*, 60(1), 91–101.
- ANMAT. Comunicado Oficial: Indicaciones médicas fuera de prospecto. 2016. [Consulta: 04/09/2022] Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Indicaciones\\_de\\_medicamentos\\_fp.pdf](http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Indicaciones_de_medicamentos_fp.pdf).
- Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil, Sala A, 07/06/2018, “P. M. del C. c. Instituto de la Visión SA y otros s/ daños y perjuicios”, República Argentina, publicado en La Ley Online, AR/JUR/33227/2018.
- Código Civil y Comercial de la Nación, República Argentina, art. 1724.
- Balan, S., Hassali, M. A., & Mak, V. S. (2015). Awareness, knowledge and views of *off-label* prescribing in children: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, 80(6), 1269–1280. <https://doi.org/10.1111/bcp.12750>
- Barker C, Turner M and Sharland M. Prescribing Medicines for Children: From Drug Development to Practical Administration. Pharmaceutical Press, 2019
- Boos J. (2003). Off label use--label off use?. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 14(1), 1–5. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg035>
- Camfield, P., & Camfield, C. (2015). Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 17(2), 117–123. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0736>
- Ceci, A., Felisi, M., Baiardi, P., Bonifazi, F., Catapano, M., Giaquinto, C., Nicolosi, A., Sturkenboom, M., Neubert, A., & Wong, I. (2006). Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *European journal of clinical pharmacology*, 62(11), 947–952. <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0193-0>
- Código de Ética de la Confederación Médica de la República Argentina (COMRA), arts. 111 y 204.
- Código Penal, República Argentina, arts. 201, 203 siguientes y concordantes
- Chen, N., Aleksa, K., Woodland, C., Rieder, M., & Koren, G. (2006). Ontogeny of drug elimination by the human kidney. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 21(2), 160–168. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-2105-4>

- Choonara I. (2004). Unlicensed and *off-label* drug use in children: implications for safety. *Expert opinion on drug safety*, 3(2), 81–83. <https://doi.org/10.1517/eods.3.2.81.27342>
- Decreto-Ley 1490/92, República Argentina, (art. 8, inc. k).
- EMA. Kigabeg (vigabatrin). An overview of Kigabeg and why it is authorised in the EU. [Consulta:04/09/2022] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kigabeg>
- EMA. Paediatric-use marketing authorisations. [Consulta:04/09/2022] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-use-marketing-authorisations>
- EMA. Slenyto\* – Melatonin: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report). 2019. [Consulta:04/09/2022] Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/slenyto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/slenyto-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- Findling, R. L., Candler, S. A., Nasser, A. F., Schwabe, S., Yu, C., Garcia-Olivares, J., O'Neal, W., & Newcorn, J. H. (2021). Viloxazine in the Management of CNS Disorders: A Historical Overview and Current Status. *CNS drugs*, 35(6), 643–653. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00825-w>
- Frattarelli, D. A., Galinkin, J. L., Green, T. P., Johnson, T. D., Neville, K. A., Paul, I. M., Van Den Anker, J. N., & American Academy of Pediatrics Committee on Drugs (2014). *Off-label* use of drugs in children. *Pediatrics*, 133(3), 563–567. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4060>
- Giurin, M. S., Trojniak, M. P., Arbo, A., Carrozzi, M., Abbracciavento, G., Monasta, L., & Zanuc, C. (2022). Safety of *Off-Label* Pharmacological Treatment in Pediatric Neuropsychiatric Disorders: A Global Perspective From an Observational Study at an Italian Third Level Children's Hospital. *Frontiers in pharmacology*, 13, 837692. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.837692>
- Gómez, K. C. G., Sánchez, Y. O., Castillo, L. L. S. (2019). Medicamentos *off-label*: de la terminología a la práctica. *Multimed*, 23(4), 854–71.
- Gore, R., Chugh, P. K., Tripathi, C. D., Lhamo, Y., & Gautam, S. (2017). Pediatric *Off-Label* and Unlicensed Drug Use and Its Implications. *Current clinical pharmacology*, 12(1), 18–25. <https://doi.org/10.2174/1574884712666170317161935>
- Guidi, B., Parziale, A., Nocco, L., Maiese, A., La Russa, R., Di Paolo, M., & Turillazzi, E. (2022). Regulating pediatric *off-label* uses of medicines in the EU and USA: challenges and potential solutions : Comparative regulation framework of off label prescriptions in pediatrics: a review. *International journal of clinical pharmacy*, 44(1), 264–269. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01303-5>
- Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S., & Kauffman, R. E. (2003). Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *The New England journal of medicine*, 349(12), 1157–1167. <https://doi.org/10.1056/NEJMr035092>
- Kearns, M. A., & Hawley, K. M. (2014). Predictors of polypharmacy and *off-label* prescribing of psychotropic medications: a national survey of child and adolescent psychiatrists. *Journal of psychiatric practice*, 20(6), 438–447. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000456592.20622.45>
- Ley 16.463, República Argentina, (art. 1 y 2)
- Ley 17.132, República Argentina, (art. 20, inc. 7 y 8)
- Ley 26.529, República Argentina, (arts 2.e, 2.f, 3, 6 y 7)
- Locher, C., Koechlin, H., Zion, S. R., Werner, C., Pine, D. S., Kirsch, I., Kessler, R. C., & Kossowsky, J. (2017). Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Placebo for Common Psychiatric Disorders Among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 74(10), 1011–1020. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2432>
- Lorberg B, Davico C, Martenskovskiy D, Vitiello B. (2019). Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.
- Lu, C. Y., Zhang, F., Lakoma, M. D., Madden, J. M., Rusinak, D., Penfold, R. B., Simon, G., Ahmedani, B. K., Clarke, G., Hunkeler, E. M., Waitzfelder, B., Owen-Smith, A., Raebel, M. A., Rossom, R., Coleman, K. J., Copeland, L. A., & Soumerai, S. B. (2014). Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g3596. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3596>
- Maceira, D., Bumbak, S., Barbieri, E., & Peralta, M. (2005). Control de medicamentos en la Argentina: el funcionamiento de la ANMAT y el INPI. Centro de Implementación de Políticas Públicas para la Equidad y el Crecimiento (CIPPEC).
- Mason, A. (2018). Clinical drug trials. *Pediatr Rev*, 39(3), 150-2.
- Murthy, S., Mandl, K. D., & Bourgeois, F. (2013). Analysis of pediatric clinical drug trials for neuropsychiatric conditions. *Pediatrics*, 131(6), 1125–1131. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2694>
- Pearson, A. D., Heenen, D., Kearns, P. R., Goeres, A., Marshall, L. V., Blanc, P., & Vassal, G. (2018). 10-year report on the European Paediatric Regulation and its impact on new drugs for children's cancers. *The Lancet. Oncology*, 19(3), 285–287. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30105-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30105-0)
- Putignano, D., Clavenna, A., Reale, L., & Bonati, M. (2019). The evidence-based choice for antipsychotics in children and adolescents should be guaranteed. *European journal of clinical pharmacology*, 75(6), 769–776. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02641-0>
- Rose, K., Neubauer, D., & Grant-Kels, J. M. (2019). Rational Use of Medicine in Children-The Conflict of Interests Story. A Review. *Rambam Maimonides medical journal*, 10(3), e0018. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10371>
- Rusz, C. M., Ősz, B. E., Jitcá, G., Miklos, A., Bătrinu, M. G., & Imre, S. (2021). *Off-Label* Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects. *International journal of environmental research and public health*, 18(19), 10447. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910447>
- Schmal, C., Becker, K., Berg, R., Brünger, M., Lehmkühl, G., Oehler, K. U., Ruppert, T., Staudter, C., Trott, G. E., & Dittmann, R. W. (2014). Pediatric psychopharmacological research in the post EU regulation 1901/2006 era. *Zeitschrift fur Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 42(6), 441–449. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000322>
- Schrier, L., Hadjipanayis, A., Stiris, T., Ross-Russell, R. I., Valiulis, A., Turner, M. A., Zhao, W., De Cock, P., de Wildt, S. N., Allegraert, K., & van den Anker, J. (2020). *Off-label* use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *European journal of pediatrics*, 179(5), 839–847. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03556-9>
- Sharma, A. N., Arango, C., Coghill, D., Gringras, P., Nutt, D. J., Pratt, P., Young, A. H., & Hollis, C. (2016). BAP Position Statement: *Off-label* prescribing of psychotropic medication to children and adolescents. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(5), 416–421. <https://doi.org/10.1177/0269881116636107>
- Shuib, W., Wu, X. Y., & Xiao, F. (2021). Extent, reasons and consequences of *off-labeled* and unlicensed drug prescription in hospitalized children: a narrative review. *World journal of pediatrics: WJP*, 17(4), 341–354. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00430-3>
- Tiffin, P. A., Mediavilla, J. L., Close, H., Kasim, A. S., Welsh, P., Paton, L. W., & Mason, J. M. (2019). What were the impacts of the Committee on Safety of Medicines warning and publication of the NICE guidelines on trends in child and adolescent antidepressant prescribing in primary care? A population based study. *BMJ open*, 9(8), e028201. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028201>
- Toma, M., Felisi, M., Bonifazi, D., Bonifazi, F., Giannuzzi, V., Reggiardo, G., de Wildt, S., Ceci, A., & TEDDY European Network of Excellence for Paediatric Research (2021). Paediatric Medicines in Europe: The Paediatric Regulation-Is It Time for Reform?. *Frontiers in medicine*, 8, 593281. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.593281>
- Vijay, A., Becker, J. E., & Ross, J. S. (2018). Patterns and predictors of *off-label* prescription of psychiatric drugs. *PLoS one*, 13(7), e0198363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198363>

Weda, M., Hoebert, J., Vervloet, M., Moltó Puigmartí, C., Damen, N., Marchand, S., et al. (2017). Study on *off-label* use of medicinal products in the European Union. [Consulta: 04/09/2022] <https://www.nivel.nl/nl/publicaties/1003114>

Wehry, A. M., Beesdo-Baum, K., Hennessey, M. M., Connolly, S. D., & Strawn, J. R. (2015). Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Current psychiatry reports*, 17(7), 52. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0591-z>

Kornø, K. T., & Aagaard, L. (2018). *Off-Label* Prescribing of Antipsychotics in a Danish Child and Adolescent Mental Health Center: A Register-Based Study. *Journal of research in pharmacy practice*, 7(4), 205–209. [https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP\\_18\\_42](https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_18_42)

Wittich, C. M., Burkle, C. M., & Lanier, W. L. (2012). Ten common questions (and their answers) about *off-label* drug use. *Mayo Clinic proceedings*, 87(10), 982–990. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>

World Health Organization. (2002). Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. [Consulta:04/09/2022] Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67532/WHO\\_EDM\\_2002.3\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67532/WHO_EDM_2002.3_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)