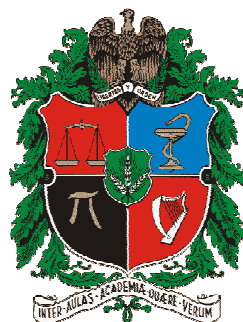


**USO DE PSICOFARMACOS FUERA DE LAS INDICACIONES APROBADAS EN UNA ENTIDAD
PROMOTORA DE SALUD DE BOGOTÁ.**

Paola Marcela Fletscher Covalada.
Química Farmacéutica.

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA.
FACULTAD DE CIENCIAS.
DEPARTAMENTO DE FARMACIA.
MAESTRIA EN CIENCIAS – FARMACOLOGIA.
BOGOTA D.C – COLOMBIA.**



USO DE PSICOFARMACOS FUERA DE LAS INDICACIONES APROBADAS EN UNA ENTIDAD PROMOTORA DE SALUD DE BOGOTÁ.

Paola Marcela Fletscher Covalada.
Química Farmacéutica.

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Farmacología.

Director: José Julián López Gutiérrez
Químico Farmacéutico.
Máster en Farmacología.
Máster Epidemiología Clínica.
Máster en Atención Farmacéutica.

Grupo de Investigación: Red para el Uso Adecuado de Medicamentos.

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA.
FACULTAD DE CIENCIAS.
DEPARTAMENTO DE FARMACIA.
MAESTRIA EN CIENCIAS – FARMACOLOGIA.
BOGOTA D.C – COLOMBIA.
2012.**

Quiero dedicar este trabajo a todos aquellas personas que me han brindado su amor, amistad, apoyo, ánimo y compañía en las diferentes etapas de mi vida... y quienes han contribuido a mi crecimiento personal y profesional...

Dios y la Virgen... mi fortaleza...

Mis padres... mi vida...

Mi abuelita... mi corazón...

Mis hermanos... mi apoyo...

Mis tíos... mi compañía...

Mis primitos... mi alegría...

Mi amor... mi felicidad...

Mis amigos... mi lealtad...

“Mientras para el intelecto o la voluntad haya una senda no transitada, y el hombre sea libre de pensar y actuar, aun vale la pena vivir la vida”.
Alfred Austin

Agradecimientos.

Agradezco a Audifarma S.A por las herramientas brindadas en el desarrollo de este documento y por darme la oportunidad de crecer profesionalmente. En especial doy gracias a todos mis amigos del Departamento de Farmacoepidemiología por su apoyo, confianza y colaboración durante esta etapa de mi vida.

Resumen.

Uso de psicofármacos fuera de las indicaciones aprobadas en una entidad promotora de salud de Bogotá.

En Colombia se desconoce la magnitud del uso *off label* de medicamentos o uso fuera de las indicaciones aprobadas por la agencia reguladora, el cual se considera una práctica clínica controversial con grandes vacíos regulatorios. Por lo anterior se desarrolló un estudio observacional descriptivo retrospectivo, donde se evaluó el uso de 23 psicofármacos en una EPS de Bogotá de acuerdo a las indicaciones aprobadas por FDA (Food Drugs Administration) e INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos), a partir del cual se encontró que: cerca del 60% de las indicaciones para las cuales se prescribieron los psicofármacos no habían sido aprobadas y algunas de ellas, no contaban con un respaldo científico que soportara su uso; que el grupo terapéutico considerado como blanco importante del uso *off label*, fue el grupo de antidepresivos; y que el 31,4% (IC95%: 30,8 – 32,0%) de las prescripciones no especificaban la vía de administración de los medicamentos, lo que se convierte en un riesgo potencial, ya que puede causar errores de medicación. Por otro lado se evidenció que el Comité Técnico Científico es una herramienta de control del uso *off label*.

Palabras claves: *Off label*, agencias reguladoras, psicofármacos.

Abstract.

***Off label* use of psycho-drugs in a promoting health entity in Bogotá.**

Colombia does not know the magnitude of the medicament *off label* use or use outside of approved indications by a regulating agency and it is considered as a clinical controversial practice with great regulating vacuums. Therefore, a descriptive observant study with retrospective gathering of the information, with the use of 23 psycho-drugs was evaluated in an EPS in Bogotá according to the regulating agencies FDA (Food Drugs Administration) e INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos); about 60% of the indications for which the psycho-drugs were prescribed had not been approved and it was found that some of them did not have the scientific backing which supported their use. The therapeutical group considered as an important goal of the *off label* use was the antidepressive group. Besides, the 31,4%(IC95%: 30,8 -32,0%) of the prescriptions did not specify the medicament administration method, which is converted in a potential risk in terms of medication errors and it was established that the Technical Scientific Committee is a control tool of this clinical practice.

Keywords: *Off label*, regulating agencies, psycodrugs.

Contenido.

Resumen.....	5
Abstract.....	6
1. Marco Teórico.....	11
1.1 Panorama global del uso <i>off label</i> de medicamentos	11
1.2 El uso <i>off label</i> para diferentes agencias reguladoras	13
1.3 Uso <i>off label</i> de psicofármacos	13
1.4 Estudios de utilización de medicamentos (EUM): Prescripción - Indicación.....	15
2. Objetivos.....	17
2.1 General.....	17
2.2 Específicos.....	17
3. Metodología	18
3.1 Diseño de investigación	18
3.2 Criterios de inclusión.....	21
3.3 Criterios de exclusión.....	21
3.4 Cálculo: Tamaño de muestra.....	21
3.5 Selección de la muestra	22
3.6 Periodo de estudio.....	23
3.7 Lista de variables.....	23
3.8 Aspectos estadísticos.....	24
3.9 Búsqueda bibliográfica de soportes para las indicaciones <i>off label</i>.....	25
3.10 Control de sesgos.....	26
3.11 Aspectos éticos	27

4.	Resultados.	28
4.1	Resultados generales	28
a.	Características demográficas.	28
b.	Vía de administración	29
c.	Indicaciones	29
d.	Dosis.	30
e.	Medico prescriptor.	30
4.2	Resultados POS – No POS.	32
4.3	Resultados por psicofármaco	33
5.	Discusión de resultados	35
5.1	Resultados generales	35
5.2	POS – No POS.	38
5.3	Resultados particulares por psicofármaco	39
5.4	Evidencia del uso <i>off label</i>.	46
5.5	Propuesta: Estrategias de regulación del uso <i>off label</i>.	47
5.6	¿Es el uso <i>off label</i> una práctica clínica adecuada?	49
5.7	Recomendaciones adicionales.	49
6.	Conclusiones.	51
A.	Anexo: Descripción de resultados por psicofármaco	52
B.	Anexo: Usos <i>off label</i> por psicofármaco.	59
C.	Anexo: Soporte bibliográfico de los usos diversos <i>off label</i> identificados.	63
	Bibliografía.	67

Introducción.

El uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas o uso *off label*, es una práctica controversial frente al cual no existe una posición clara por parte de los profesionales del área de la salud, las agencias regulatorias a nivel internacional y la industria farmacéutica, de ahí que tome importancia el diseño y desarrollo de estudios epidemiológicos que documenten la magnitud de esta práctica clínica.

Dentro de las diferentes posiciones frente a este tema, se ha planteado que el uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas puede estar justificado en aquellos casos donde se requiera una alternativa terapéutica, como por ejemplo grupos poblacionales (niños y mujeres en embarazo) a los cuales se dirige escasa investigación. Sin embargo, como desventaja de esta práctica se destaca el desconocimiento del balance riesgo/beneficio de los medicamentos, lo cual puede exponer al paciente a manifestar eventos adversos y a no alcanzar el objetivo terapéutico.

“En Estados Unidos se ha estimado que el 21% de las prescripciones médicas están relacionadas con fármacos que no se consideraban seguros y/o efectivos en el tratamiento de las patologías para los cuales se prescriben” [1]. Asimismo, los investigadores consideran que cerca del 73% de los medicamentos usados fuera de las indicaciones aprobadas, no tienen un fundamento o respaldo científico que avale su uso, lo cual puede exponer al paciente a un riesgo de seguridad para una pobre respuesta terapéutica.

Por otra parte, diferentes estudios sobre el uso de medicamentos fuera de las condiciones de uso aprobadas o uso *off label*, sugieren que las especialidades médicas con mayor predominio de esta práctica son Dermatología, Oftalmología, Pediatría y Oncología [2]. Sin embargo, revisiones bibliográficas y trabajos realizados por el Grupo de Investigación Red para el uso Adecuado de Medicamentos (RAM) de la Universidad Nacional de Colombia, han mostrado que fármacos “antidepresivos, antipsicóticos, ansiolíticos y sedantes, son un grupo de medicamentos de interés investigativo” [3], ya que son frecuentemente utilizados fuera de las indicaciones aprobadas”.

En Colombia, existe poca información sobre el uso *off label* de medicamentos y no existe una reglamentación clara frente a este tema; por esta razón se desarrolló un trabajo de investigación enfocado en el uso de psicofármacos fuera de las indicaciones aprobadas en una EPS de Bogotá, con la finalidad de describir la magnitud de esta práctica y sugerir herramientas para su legislación y control.

Este trabajo de investigación, propone la ejecución de un estudio de utilización de medicamentos tipo prescripción – indicación, cuya finalidad es generar información que permita a los profesionales de la salud y las agencias reguladoras tomar una posición clara e informada frente

al uso *off label*, y de esta forma contribuir al uso racional de los medicamentos. Adicionalmente este trabajo se enfoca en el uso de psicofármacos fuera de las indicaciones aprobadas, debido a que como se mencionó anteriormente, este grupo de medicamentos es blanco de esta práctica clínica y por tanto, objeto de investigaciones futuras.

Por otra parte, al igual que los trabajos *Medicamentos Usados Durante el Embarazo Fase I y Fase II y Terapia Neoadyudante en Cáncer de Seno*, el presente trabajo se encuentra enmarcado dentro de los convenios interinstitucionales del grupo RAM de la Universidad Nacional de Colombia y el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos).

1. Marco Teórico.

1.1 Panorama global del uso *off label* de medicamentos

Si bien el uso *off label* de medicamentos es una práctica controversial, para la cual no existe una posición clara y unánime por parte de las agencias regulatorias, el personal del área de la salud y la industria farmacéutica, se considera que puede estar justificado en los casos en que se requiera una opción o alternativa terapéutica en algunos grupos poblacionales. Asimismo, esta práctica también se ha respaldado en el argumento que puede conducir al descubrimiento de nuevas indicaciones benéficas para el paciente.

No obstante, como desventaja principal de este uso se plantea que los pacientes pueden ser susceptibles a presentar reacciones adversas y a no obtener la respuesta terapéutica esperada, ya que los perfiles de seguridad y efectividad para el uso *off label* por lo general no cuentan con el suficiente respaldo científico que lo justifique y puede estar impulsado por diferentes criterios del personal asistencial, tales como publicidad, desconocimiento de las indicaciones autorizadas, inexistencia de las presentaciones adecuadas para la población (ej.: pediatría, geriatría), entre otras. Es decir, que “aunque esta práctica proporciona un camino a la innovación en la práctica clínica, plantea preocupaciones acerca de los riesgos para los pacientes y los costos relacionados para el sistema de salud”. [4]

Una hipótesis del por qué se presenta este fenómeno, es planteada en el documento *Off label prescribing: A call for heightened professional and government oversight*, y está ampliamente relacionada con los costos (incluyendo los costos de investigación que corrobore la nueva indicación) e implicaciones logísticas y administrativas que se requieren para añadir un nuevo uso, ya que el uso *off label* evita los procesos largos y costos de cambiar el etiquetado de un medicamento ante las agencias reguladoras.

Si bien el uso *off label* es una práctica conocida y permitida en algunas ocasiones, los vacíos en la regulación y la manipulación de las estrategias de comunicación y publicidad planteadas por la industria farmacéutica, ha conllevado a que se generen sanciones millonarias, principalmente asociadas a la promoción de usos no aprobados por las agencias reguladoras.

“En el año 2009 la farmacéutica Eli Lilly tuvo que pagar 800 millones de dólares por daños y multas, para compensar el sistema Medicaid y varios programas federales de salud que sufrieron daños como resultado de la comercialización del “Zyprexa” con usos *off label*. “Zyprexa” es un antipsicótico atípico usado para el tratamiento de ciertos casos de desorden psicológico. Sin embargo, entre septiembre de 1999 y el 31 de diciembre de 2005, Eli Lilly voluntariamente promovió la venta y el uso de Zyprexa para determinados usos que no habían sido aprobados por la Food Drug Administration (FDA). La campaña de promoción “Viva Zyprexa” promovió este medicamento, no sólo entre los psiquiatras, sino también entre los médicos de atención primaria, para usos no autorizados, tales como el tratamiento de la depresión, ansiedad, irritabilidad, sueño interrumpido, náuseas y adicción a los juegos de azar.

En la ejecución de la campaña, Eli Lilly también hizo pagos y dio otras cosas de valor a los médicos y otros profesionales de la salud. Como resultado de esta promoción, Eli Lilly motivó en los médicos a que recetaran Zyprexa para niños y adolescentes, pacientes con demencia en las instalaciones de cuidado a largo plazo, y dosis en cantidades no aprobadas, cuyos usos no eran médicamente aceptados y aprobados para el reembolso por los programas de Medicaid del Estado” [5].

“En el año 2010, Novartis pagó 422,5 millones de dólares por promocionar ilegalmente su antiepiléptico Trileptal Med para usos no aprobados, como el trastorno bipolar y el dolor neuropático, junto con otros 5 fármacos: Diovan, Zelnorm, Sandostatin, Exforge y Tekturna. La multa incluyó aproximadamente 237 millones de dólares para resolver cuatro demandas presentadas por pacientes, mientras que 185 millones de dólares se destinaron a sanciones penales” [6].

A raíz de estas sanciones millonarias, la industria farmacéutica ha venido tomando una posición de autoregulación propia frente al uso *off label*, la cual busca disminuir la promoción de usos no aprobados de forma tal que cesen los procesos legales, las sanciones monetarias y el daño de la imagen de la industria. Parte de esta autoregulación está enfocada en brindar información únicamente ante solicitud formal del personal asistencial y especificar que los datos brindados hacen parte de usos no aprobados por las agencias reguladoras. No obstante, es claro que esta posición no es unánime entre las compañías farmacéuticas y por tanto, la promoción de usos no aprobados, se seguirá efectuando hasta que no se cuente con una legislación clara y precisa frente a este tema.

Otro aspecto de relevancia en la discusión relacionada con el uso *off label* de medicamentos, es el papel que desempeña el paciente en la toma de decisiones tal como el inicio de un tratamiento fuera de las indicaciones aprobadas por la agencia regulatoria y que carece de suficiente evidencia clínica y científica que respalde su uso.

En un estudio realizado en el Reino Unido, algunos psiquiatras consideraron que “al paciente le podría faltar capacidad para comprender el concepto fuera de etiqueta, principalmente sujetos con desórdenes intelectuales” [7]. Sin embargo, el paciente como protagonista del uso de medicamentos, debería conocer y comprender cuando una aplicación *off label* carece de un fuerte respaldo científico, cuando la experiencia sugiere un riesgo importante o cuando existe la posibilidad de que las aseguradoras se nieguen a cubrir los costos relacionados con este uso, con la finalidad de ser un participante activo en la decisión de iniciar o no el tratamiento, así como notificar de manera oportuna cualquier evento adverso o fallo terapéutico presentado.

1.2 El uso *off label* para diferentes agencias reguladoras

El uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas o uso *off label*, es un tema frente al cual no existe unanimidad entre las diferentes agencias regulatorias, y muchas de ellas incluso no tienen una posición clara frente a este tema. La FDA, por ejemplo, define el uso *off label* de medicamentos como el “uso de un medicamento para una indicación, forma farmacéutica, régimen de dosificación, población o cualquier otro parámetro no mencionado en la etiqueta que ha sido aprobada por la entidad regulatoria” [8].

La European Medicines Agency (EMA) considera el uso *off label* de medicamentos como aquella situación en la cual un medicamento es utilizado para una indicación no autorizada, y hace especial énfasis en la población pediátrica, ya que es un grupo etario donde generalmente los medicamentos no son evaluados y por ende, poco se conoce sobre la respuesta terapéutica y la seguridad que se obtendrá si en esta población se utilizan.

Sin embargo, de un estudio realizado en Europa como esfuerzo en la unificación de criterios frente al uso *off label* de medicamentos y al uso no licenciado, se establece la siguiente terminología, la cual es sugerida a la EMA:

- **“Uso *off-label*:** Uso para un medicamento comercializado que no estén en el SPC (Summary of Product Characteristics) incluyendo indicación terapéutica, uso en subgrupos etarios, dosificación, forma farmacéutica y ruta de administración.
- **Uso *off-label* pediátrico:** Usos pediátricos para un medicamento comercializado que no estén en el SPC, en población pediátrica (0 a 18 años de edad).
- **Uso no licenciado:** Todos los usos para un medicamento que nunca ha recibido una European Marketing Authorization para uso humano tanto en adultos como en niños”. [9]

En Colombia, el INVIMA establece en el acta 38 del 13 de diciembre de 2006, a través de la sala especializada de medicamentos y productos biológicos que “el término *off label* no es aceptado en castellano, y que traducido como “fuera de etiqueta” o “indicación no aceptada”, corresponde a un uso diferente al autorizado oficialmente por el INVIMA”; por tanto, hace referencia a un uso no autorizado y que “sólo es aceptable si está sustentado con estudios clínicos adecuadamente realizados” [10]. Sin embargo, no hay una regulación clara frente a este tema y se desconoce la magnitud del problema.

1.3 Uso *off label* de psicofármacos

En la revisión bibliográfica realizada por miembros del Grupo de Investigación RAM de la Universidad Nacional de Colombia, se observó que “las especialidades médicas con mayor predominio de uso *off label* son Dermatología, Oftalmología, Pediatría y Oncología” [11]; no obstante, un estudio realizado en los Estados Unidos cuyo objetivo era establecer un listado de

medicamentos objeto de investigaciones futuras, encontró los siguientes fármacos con la mayor frecuencia de prescripción *off label*, con una evidencia científica inadecuada (Ver Tabla N°1-1):

Tabla N° 1-1: Fármacos con mayor frecuencia de prescripción *off label* [12].

Posición	Fármaco	Uso autorizado más común	Usos no autorizados más comunes
1	Quetiapina	Esquizofrenia	Trastorno bipolar, Depresión, Ansiedad
2	Warfarina	Fibrilación atrial	Enfermedad coronaria hipertensiva
3	Escitalopram	Depresión	Trastorno bipolar, Trastorno obsesivo-compulsivo
4	Risperidona	Esquizofrenia	Trastorno bipolar, Depresión, Psicosis
5	Montelukast	Asma	EPOC, Sinusitis
6	Bupropion	Depresión	Trastorno bipolar
7	Sertralina	Depresión	Trastorno bipolar
8	Venlafaxina	Depresión	Trastorno bipolar, Esquizofrenia
9	Celecoxib	Sobrecarga en articulaciones	Fibromatosis
10	Lisinopril	Hipertensión	Enfermedad arterial coronaria, Diabetes mellitus
11	Duloxetina	Depresión	Ansiedad, Trastorno bipolar
12	Trazodona	Depresión	Trastorno del sueño, Ansiedad, Trastorno bipolar
13	Olanzapina	Esquizofrenia	Depresión, Demencia, Ansiedad
14	Epoetin alfa	Falla renal crónica	Anemia de enfermedad crónica

De los 14 principios activos enunciados en la tabla anterior, tres se consideran antipsicóticos (Quetiapina, Risperidona, y Olanzapina) y seis antidepresivos (Escitalopram, Bupropion, Sertralina, Venlafaxina, Duloxetina, y Trazodona), cuyo uso no autorizado más frecuente es el trastorno bipolar. De ahí que los autores concluyen que hay un alto volumen de “prescripción *off label* en ausencia de una evidencia científica adecuada de un número importante de fármacos, particularmente antidepresivos, antipsicóticos, ansiolíticos y sedantes” [13], y por tanto, consideran que las investigaciones futuras se deben orientar a este grupo de principios activos.

Mediante una encuesta nacional representativa de las prácticas de prescripción médica para examinar la prescripción *off label* en los Estados Unidos se determinó que “la magnitud de uso fuera de etiqueta varía ampliamente entre determinados medicamentos y clases de fármacos, el cual es superior al 50% para algunos anticonvulsivantes, medicamentos psiquiátricos y antiasmáticos; y no más del 30% de las prácticas fuera de etiqueta fueron apoyadas por evidencia científica fuerte”. [14]

En un estudio realizado en Suecia en población pediátrica, cuyo objetivo era evaluar la prescripción de medicamentos y la proporción de dispensaciones *off label*, se encontró que “la tasa uso *off label* de todas las prescripciones fue del 13,5%” y “los medicamentos administrados por vía tópica, hormonas sexuales, antidepresivos, hipnóticos, fármacos cardiovasculares y antiinflamatorios no esteroideos eran comúnmente prescritos *off label*”. [15]

En abril del 2005, la FDA publicó una alerta de salud pública a través de la cual informó que “el uso de antipsicóticos atípicos para indicaciones no autorizadas, como el tratamiento de la demencia en pacientes ancianos, se asociaba a un aumento del riesgo de muerte. Por lo tanto, a partir de septiembre de ese mismo año los prospectos de estos medicamentos llevan un recuadro en negro que advierte del aumento del riesgo de fallecimiento” [16].

“El uso de los Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de la depresión severa en niños y adolescentes incrementa el riesgo de tendencias suicidas, sin embargo la FDA no ha aprobado la administración de estos fármacos en este grupo etario; por esta razón, todos los antidepresivos que se venden en Estados Unidos llevan un recuadro negro” [17]; recuadro que es el tipo de alerta más severa que la FDA puede solicitar a una compañía farmacéutica al respecto.

Por otra parte, en un estudio realizado en Estados Unidos cuyo objetivo era evaluar los patrones de uso de los antipsicóticos, reporto que “en 1995, 74% de todas las visitas de tratamiento antipsicótico (4,4 millones de visitas) fueron para condiciones que no habían sido aprobadas por la FDA en 2008. En el 2008, 60% (9,0 millones de visitas) eran *off label*. Para los antipsicóticos atípicos, el uso *off label* incremento de 50% en 1995 a 66% en 2003, disminuyó a 60% en 2008. Para los agentes típicos, el uso *off label* declinó de 78% en 1995 a 67% en 2008. El costo estimado asociado al uso *off label* en 2008 en Estado Unidos fue de \$ 6,0 billones.” [18]

1.4 Estudios de utilización de medicamentos (EUM): Prescripción - Indicación

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) los EUM son aquellos cuyo objetivo de análisis es: “la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes” [19]. No obstante, a pesar de esta amplia definición, la farmacovigilancia y los ensayos clínicos no se suelen considerar como EUM.

El objetivo final de este tipo de estudios es contribuir al uso racional de los medicamentos, y con este objetivo, se han clasificado en 7 categorías:

1. *Estudios de consumo*: Describen qué medicamentos se utilizan y sus cantidades.
2. *Estudios de prescripción – indicación*: Describen las indicaciones en las que se utiliza un

determinado fármaco o grupo de fármacos.

3. *Estudios de indicación – prescripción*: Describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.
4. *Estudios sobre el esquema terapéutico*: Describen las características de la utilización práctica de los medicamentos (dosis, monitorización de los niveles plasmáticos, duración del tratamiento, cumplimiento, etc.)
5. *Estudios de los factores que condicionan los hábitos de utilización (prescripción, dispensación, automedicación, etc.)*: Describen las características de los prescriptores, de los dispensadores, de los pacientes o de otros elementos relacionados con los medicamentos y su relación con los hábitos de utilización de los mismos.
6. *Estudios de las consecuencias prácticas de la utilización de medicamentos*: Describen beneficios, efectos indeseables o costos reales del tratamiento farmacológico; así mismo pueden describir su relación con las características de utilización de los medicamentos.
7. *Estudios de intervención*: Describen las características de la utilización de medicamentos en relación con un programa de intervención concreto sobre su uso”. [20]

Teniendo en cuenta la metodología establecida y su aporte al uso racional de los medicamentos, el estudio realizado corresponde a un EUM cuya finalidad “es profundizar en un problema potencial y conocer algunas de las razones de la prescripción de fármacos, es decir un EUM tipo Prescripción – Indicación” [21].

2. Objetivos.

2.1 General.

- Describir el uso de psicofármacos fuera de las condiciones de uso aprobadas por las agencias reguladoras de medicamentos INVIMA, EMA y FDA en una Entidad Promotora de Salud (EPS) de Bogotá.

2.2 Específicos.

- Identificar los diagnósticos para los cuales se prescriben psicofármacos fuera de las indicaciones aprobadas en una EPS de Bogotá.
- Identificar los grupos poblacionales en los cuales se utilizan psicofármacos fuera de las indicaciones aprobadas.
- Cuantificar la prescripción de psicofármacos usados fuera de las indicaciones aprobadas teniendo en cuenta si hacen parte o no del plan obligatorio de salud colombiano (POS).

3. Metodología

3.1 Diseño de investigación

Estudio observacional descriptivo de corte transversal con recolección retrospectiva de la información, realizado a partir de las bases de datos de medicamentos dispensados por Audifarma S.A para una EPS de Bogotá y de la historia clínica de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

A partir de los registros de dispensaciones de Audifarma S.A, se determinaron los pacientes de una EPS de Bogotá a quienes en el periodo de estudio (enero a junio de 2010) se les dispensó uno o más de los psicofármacos descritos en la tabla N°3-1:

Tabla N°3-1: Descripción de los psicofármacos incluidos en el presente estudio:

Medicamento	Clasificación Norma Farmacológica [22]	Clasificación ATC [23]	Plan Obligatorio de Salud Colombiano [24]
Ácido Valproico	Anticonvulsivante	N03AG01 N Sistema Nervioso; N03 Antiepilépticos; N03A Antiepilépticos; N03AG Derivados de ácidos grasos	POS
Alprazolam	Ansiolítico	N05BA12 N Sistema Nervioso; N05 Psicofármacos; N05B Ansiolíticos; N05BA Derivados Benzodiazepina	POS
Amitriptilina	Antidepresivo	N06AA09 N Sistema Nervioso; N06 Psicoanálepticos; N06A Antidepresivos; N06AA Inhibidores no selectivos de la recaptación de la monoamina.	POS
Bromazepam	Ansiolítico	N05BA08 N Sistema Nervioso; N05 Psicofármacos; N05B Ansiolíticos; N05BA Derivados Benzodiazepinas	NO POS
Carbamazepina	Antimaniaco – Anticonvulsivante	N03AF01 N Sistema Nervioso; N03 Antiepilépticos; N03A Antiepilépticos; N03AF Derivados Carboxamida	POS
Clorpromazina	Neurolépticos, antipsicóticos o tranquilizantes mayores	N05AA01 N Sistema Nervioso; N05 Psicofármacos; N05A Antipsicóticos; N05AA Fenotiazinas con cadena lateral alifática	POS

Clozapina	Neurolépticos, antipsicóticos o tranquilizantes mayores	N05AH02 N Sistema Nervioso; N05 Psicolépticos; N05A Antipsicóticos; N05AH Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas	POS
Diazepam	Sedantes hipnóticos – Ansiolíticos	N05BA01 N Sistema Nervioso; N05 Psicolépticos; N05B Ansiolíticos; N05BA Derivados Benzodiazepina	POS
Divalproato	Anticonvulsivante		NO POS
Fluoxetina	Antidepresivo	N06AB03 N Sistema Nervioso; N06 Psicoanalepticos; N06A Antidepresivos; N06AB Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	POS
Gabapentina	Anticonvulsivante	N03AX12 N Sistema Nervioso; N03 Antiepilépticos; N03A Antiepilépticos; N03AX Otros Antiepilépticos	NO POS
Haloperidol	Neurolépticos, antipsicóticos o tranquilizantes mayores	N05AD01 N Sistema Nervioso; N05 Psicolépticos; N05A Antipsicóticos; N05AD Derivados butirofenona	POS
Lamotrigina	Anticonvulsivante	N03AX09 N Sistema Nervioso; N03 Antiepilépticos; N03A Antiepilépticos; N03AX Otros Antiepilépticos	NO POS
Litio	Antimaniaco	N05AN01 N Sistema Nervioso; N05 Psicolépticos; N05A Antipsicóticos; N05AN Litio	POS
Metilfenidato	Estimulantes	N06BA04 N Sistema Nervioso; N06 Psicoanalepticos; N06B Psicoestimulantes, agentes utilizados para ADHD y nootrópicos; N06BA Simpaticomiméticos de acción central	POS
Midazolam	Sedante hipnótico	N05CD08 N Sistema Nervioso; N05 Psicolépticos; N05C Hipnoticos y Sedantes; N05CD Derivados Benzodiazepina	POS
Modafinil	Estimulantes	N06BA07 N Sistema Nervioso; N06 Psicoanalepticos; N06B Psicoestimulantes, agentes utilizados para ADHD y nootrópicos; N06BA Simpaticomiméticos de acción central	NO POS

Olanzapina	Neurolépticos, antipsicóticos o tranquilizantes mayores	N05AH03 N Sistema Nervioso; N05 Psicolépticos; N05A Antipsicóticos; N05AH Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas	NO POS
Oxcarbazepina	Anticonvulsivante	N03AF02 N Sistema Nervioso; N03 Antiepilépticos; N03A Antiepilépticos; N03AF Derivados Carboxamida	NO POS
Pregabalina	Anticonvulsivante	N03AX16 N Sistema Nervioso; N03 Antiepilépticos; N03A Antiepilépticos; N03AX Otros Antiepilépticos	NO POS
Risperidona	Neurolépticos, antipsicóticos o tranquilizantes mayores	N05AX08 N Sistema Nervioso; N05 Psicolépticos; N05A Antipsicóticos; N05AX Otros Antipsicóticos	NO POS
Sertralina	Antidepresivo	N06AB06 N Sistema Nervioso; N06 Psicoanalepticos; N06A Antidepresivos; N06AB Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	NO POS
Trazodona	Antidepresivo	N06AX05 N Sistema Nervioso; N06 Psicoanalepticos; N06A Antidepresivos; N06AX Otros antidepresivos	POS
Venlafaxina	Antidepresivo	N06AX16 N Sistema Nervioso; N06 Psicoanalepticos; N06A Antidepresivos; N06AX Otros antidepresivos	NO POS
Zolpidem	Sedante hipnótico	N05CF02 N Sistema Nervioso; N05 Psicolépticos; N05C Hipnóticos y Sedantes; N05CF Medicamentos relacionadas con Benzodiazepinas	NO POS

Cabe precisar que no se encontraron registros de dispensaciones de Bromazepam y Clorpromazina para la EPS en el periodo de tiempo establecido.

La revisión de las historias clínicas de los pacientes seleccionados permitió recopilar en una hoja electrónica de Microsoft Office Excel 2007 la información de las variables establecidas para el estudio. Adicionalmente, en los casos que se consideró necesario se complementaron los datos mediante las bases de dispensaciones de Audifarma S.A.

La información se recolectó con la finalidad de determinar la prevalencia del uso de psicofármacos fuera de las indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras, como

herramienta para dimensionar la magnitud de esta práctica, y de esta forma plantear posibles lineamientos para su regulación.

El término psicofármaco se refiere a los diferentes medicamentos objeto de la investigación, con el fin de poder manejar un grupo terapéutico. Esta clasificación no corresponde a lo descrito en la clasificación ATC o en la Norma Farmacológica Colombiana.

3.2 Criterios de inclusión

Todos los pacientes pertenecientes a una EPS de Bogotá que recibieron los psicofármacos establecidos, por lo menos en una oportunidad de acuerdo con las bases de datos de medicamentos dispensados por Audifarma S.A en un periodo de tiempo de 6 meses.

3.3 Criterios de exclusión

No se establecieron criterios de exclusión para el presente estudio.

3.4 Cálculo: Tamaño de muestra

La población fue establecida a partir de la base de datos de medicamentos dispensados por Audifarma S.A entre enero y junio de 2010 para una EPS de Bogotá. Esta población estaba conformada por 16912 pacientes, sin embargo dado que un mismo paciente podía tener dispensaciones de más de un psicofármaco, se totalizó el número de pacientes por principio activo y se estableció la proporción de cada uno frente al total poblacional. (Ver Tabla N°3-2)

El tamaño muestral se estimó a partir de una prevalencia esperada igual a 50%, un nivel de confianza del 95% y un factor de error del 5%, para un total de 385 pacientes.

Posteriormente, se multiplicó la proporción de pacientes por principio activo y el tamaño muestral establecido (385 pacientes) para conocer el número de pacientes a elegir por medicamento. (Ver tabla N°3-2)

Para el caso de los principios activos Diazepam, Modafinil y Zolpidem el número de pacientes a elegir fue igual a cero, motivo por el cual se consideraron de inclusión obligatoria. Por lo tanto, el tamaño de muestra final fue 420 pacientes.

Tabla N°3–2: Cálculo del tamaño de muestra por medicamento, de acuerdo con su proporción en la población.

Medicamento	Número de pacientes	Proporción	Número de pacientes a seleccionar
Ácido valproico	1528	0,0733698	28
Alprazolam	374	0,0179583	7
Amitriptilina	6898	0,3312206	128
Carbamazepina	1633	0,0784116	30
Carbonato de litio	86	0,0041295	2
Clozapina	338	0,0162297	6
Diazepam	23	0,0011044	0
Divalproato	61	0,0029290	1
Fluoxetina	3563	0,1710842	66
Gabapentina	72	0,0034572	1
Haloperidol	319	0,0153174	6
Lamotrigina	132	0,0063382	2
Metilfenidato	89	0,0042735	2
Midazolam	247	0,0118602	5
Modafinil	1	0,0000480	0
Olanzapina	49	0,0023528	1
Oxcarbazepina	67	0,0032171	1
Pregabalina	181	0,0086911	3
Risperidona	70	0,0033612	1
Sertralina	41	0,0019687	1
Trazodona	5006	0,2403726	93
Venlafaxina	37	0,0017766	1
Zolpidem	11	0,0005282	0
Total	20826	1,00	385

3.5 Selección de la muestra

Teniendo en cuenta el número de pacientes elegidos por principio activo, se realizó una selección al azar de los individuos a través de una tabla de números aleatorios mediante el programa Microsoft Office Excel 2007.

En los casos en que la información contenida en la historia clínica se consideró insuficiente, se realizó un remplazo del paciente seleccionado siguiendo el orden determinado a través de la tabla de números aleatorios. Este remplazo se realizó cuantas veces fue necesario; es decir, hasta obtener la información suficiente para el presente estudio.

3.6 Periodo de estudio

El reporte de pacientes pertenecientes a una EPS de Bogotá a quienes Audifarma S.A les dispensó por lo menos uno de los psicofármacos establecidos para el estudio, se generó entre los meses de *enero a junio de 2010*.

La revisión de las historias clínicas se realizó durante este mismo periodo de tiempo, con la finalidad de conocer la prescripción médica que conllevó a la dispensación realizada por Audifarma S.A.

3.7 Lista de variables

Tabla N°3-3: Descripción de las variables establecidas para el estudio.

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DESCRIPCIÓN
Edad	Cualitativa Ordinal	Infante Adolescente Adulto Adulto mayor	Edad del paciente categorizada de acuerdo al desarrollo fisiológico del individuo.
Genero	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino	Sexo reportado en la historia clínica del paciente.
Diagnósticos	Cualitativa Nominal		Patologías diagnosticadas.
Prescripción del psicofármaco (s)	Cualitativa Nominal		Nombre del medicamento de acuerdo a la denominación común internacional (DCI).
Indicación para la cual se prescribió el psicofármaco (s)	Cualitativa Nominal		Patología para la cual se prescribió el psicofármaco, de acuerdo a la clasificación CIE10.
Vía de administración	Cualitativa Nominal	Oral Cutánea Otica Oftalmológica Intravenosa Intramuscular Subcutánea	Vía de administración prescrita para el psicofármaco.
Posología	Cualitativa Nominal	Dosis inferior a lo reportado Dosis superior a lo reportado Dosis acorde con	Dosis.

		la literatura	
Forma farmacéutica	Cualitativa Nominal	Tableta Cápsula Jarabe Solución Suspensión	Forma farmacéutica.
Médico prescriptor	Cualitativa Nominal	General Especialista	Especialidad médica
Concordancia con indicaciones INVIMA	Cualitativa Nominal	Uso aprobado <i>Off label</i> No reporta No evaluable	Relación entre la indicación de uso del psicofármaco y la indicación aprobada por el INVIMA.
Concordancia con indicaciones FDA	Cualitativa Nominal	Uso aprobado <i>Off label</i> No reporta No evaluable	Relación entre la indicación de uso del psicofármaco y la indicación aprobada por la FDA
Concordancia con indicaciones EMA	Cualitativa Nominal	Uso aprobado <i>Off label</i> No reporta No evaluable	Relación entre la indicación de uso del psicofármaco y la indicación aprobada por la EMA.

3.8 Aspectos estadísticos

Se evaluó la concordancia entre lo prescrito y lo aprobado por las agencias reguladoras INVIMA y FDA para cada uno de los siguientes aspectos:

- Indicación para la cual se prescribió el psicofármaco.
- Vía de administración del psicofármaco.
- Contraindicaciones de uso del psicofármaco.

Los resultados obtenidos se analizaron mediante la opción tabla dinámica de Microsoft Office Excel 2007, y se clasificaron tal como se describe a continuación:

- **Off label:** Uso de medicamentos fuera de las condiciones aprobadas por la agencia reguladora (Indicación o patología, vía de administración, dosis, contraindicaciones)
- **Uso aprobado:** Uso para las condiciones aprobadas por la agencia reguladora.
- **No reporta:** No se especificaba en la historia clínica la condición de uso del psicofármaco pese a reportar su prescripción.
- **No evaluable:** En los casos en que no se encontró la prescripción o información que soportara el uso del psicofármaco, no se considero viable la evaluación de si se trataba de una condición aprobada o no por la agencia reguladora. Esta opción solo fue aplicable en los medicamentos de inclusión obligatoria ya que no se podían realizar reemplazos.

Este análisis se realizó tanto para el total de los psicofármacos, es decir para los datos globales, como para los resultados de cada uno de los psicofármacos incluidos en el estudio. Adicionalmente, se estableció la frecuencia de prescripción por medicina general y otras especialidades medicas y su relación con el uso *off label* de psicofármacos.

En cuanto a la evaluación de la dosis prescrita, se empleó igualmente Microsoft Office Excel 2007; sin embargo, en este caso se realizó la comparación de los resultados con la base de datos Micromedex® y se clasificó como *dosis inferior a lo reportado, dosis superior a lo reportado y dosis acorde con la literatura*.

El intervalo de confianza de las proporciones obtenidas, se calculó a través de una matriz diseñada en Microsoft Office Excel 2007.

3.9 Búsqueda bibliográfica de soportes para las indicaciones *off label*

Con la finalidad de conocer si existía soporte en la literatura científica de las diferentes indicaciones *off label* establecidas en el estudio, se realizó una búsqueda bibliográfica por medicamento teniendo en cuenta las patologías no aprobadas con mayor porcentaje de prescripción, tal como se describe en la siguiente tabla:

Tabla N°3-4: Descripción de la búsqueda bibliográfica realizada por psicofármaco.

Medicamento	Base de datos	Palabras de búsqueda
Ácido Valproico	Cochrane Library	Valproic acid and schizophrenia
Alprazolam	Cochrane Library	Alprazolam in depressive episode Alprazolam in insomnia
Amitriptilina	Cochrane Library Medline Science direct TripDataBase	Amitriptylin and headache Amitriptyline in insomnia
Carbamazepina	Cochrane Library Google académico	Carbamazepine in diabetes Carbamazepine and diabetic neuropathy Carbamazepine and sleep and disorder
Carbonato de litio	Cochrane Library	Lithium and schizoaffective disorder
Fluoxetina	Cochrane Library Science direct Medline	Fluoxetine and anxiety Fluoxetine and anxiety and treatment Fluoxetine and migraine Fluoxetine and headache
Haloperidol	Medline	Haloperidol and Alzheimer's disease
Risperidona	Pubmed Medline	Risperidone and Rett síndrome
Trazodona	Pubmed Medline	Trazodone and insomnia Trazodone and headache

3.10 Control de sesgos

Dado que es un estudio de corte transversal con recolección retrospectiva de la información a través de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se consideran como sesgos latentes:

- Sesgo de información:
 - Causa: Baja calidad de los datos consignados en la historia clínica.
 - Control: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes en su totalidad durante el periodo de estudio, con la finalidad no sólo de tener en cuenta el diagnóstico del paciente y la formulación del psicofármaco, sino también signos, síntomas y antecedentes de relevancia referidos en la consulta, así como cualquier otro tipo de información de interés.

- Sesgo del observador:
 - Causa: Único observador.
 - Control: No se realizaron inferencias o interpretaciones de las historias clínicas, es decir que se empleo la información tal cual como se encontraba documentada o citada en dicho documento.

3.11 Aspectos éticos

El estudio realizado corresponde a un estudio observacional, el cual no pretende evaluar prácticas individuales o institucionales, por lo cual de acuerdo con la Resolución N° 008430 del 4 de Octubre de 1993 Artículo 11, se considera como una investigación sin riesgo; es decir, “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta” [25].

El Parágrafo Primero del Artículo 16 de esta misma resolución, plantea que en el caso de investigaciones con riesgo mínimo en “el Comité de Ética en Investigación de la institución investigadora, con razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse por escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador de la obtención del mismo” [26].

Por otra parte, es importante mencionar que la revisión de historias clínicas se realizó únicamente por el personal involucrado en la presente investigación. Asimismo, la información obtenida se mantuvo de manera confidencial, y en ningún caso será posible identificar un paciente a partir de los datos del estudio.

4. Resultados.

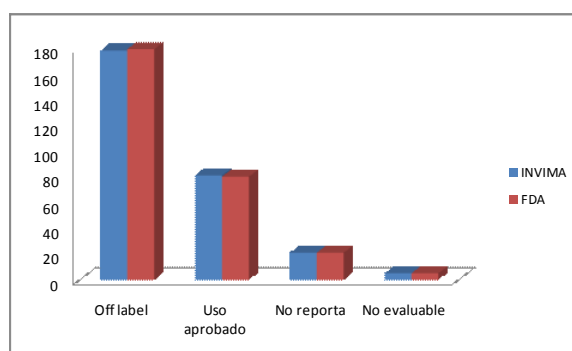
4.1 Resultados generales

a. Características demográficas

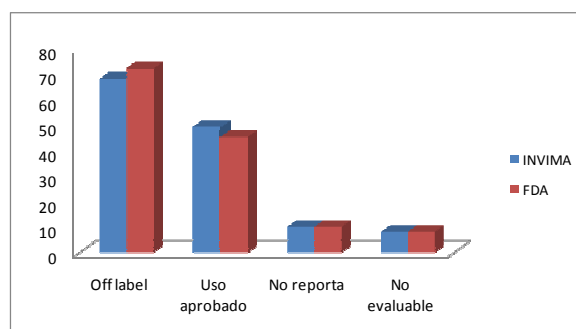
Se recopiló información de 420 historias clínicas; se encontró que el 67,9% (IC95%: 67,2 – 68,5%) de los pacientes incluidos en el presente estudio correspondió al género femenino.

Al evaluar el uso *off label* de psicofármacos según las indicaciones aprobadas en relación al género del paciente, se encontraron resultados similares para el caso de las agencias reguladoras INVIMA y FDA. Alrededor del 62% de las mujeres recibió un medicamento para una indicación no aprobada y el 52% de los hombres estuvo en estas mismas condiciones.

Gráfica N°4-1: Resultados obtenidos para el género femenino en relación con la patología para la cual se prescribió el psicofármaco.



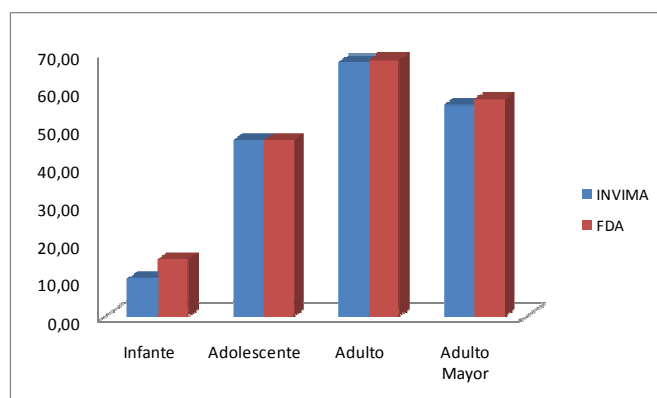
Gráfica N°4-2: Resultados obtenidos para el género masculino en relación con la patología para la cual se prescribió el psicofármaco



Por otra parte, con los resultados obtenidos se estableció la proporción de uso *off label* por grupos etarios (Gráfica N°4-3), se consideró como punto de corte de la niñez, 14 años, debido a

los cambios hormonales que se presentan en ese periodo de la vida, y como punto de corte de la adultez, 46 años, dados los cambios experimentados por la mujer en la culminación de la edad fértil.

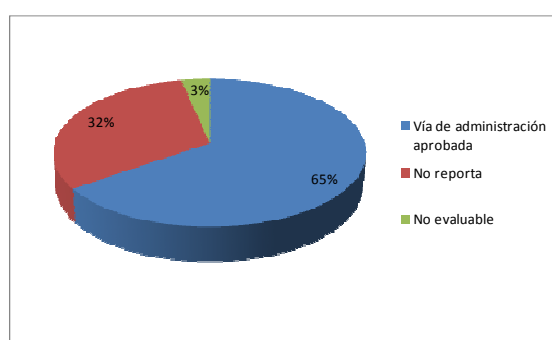
Gráfica N°4-3: Porcentaje de uso *off label* de acuerdo con el grupo etario.



b. Vía de administración

No fue posible evidenciar el uso de medicamentos por una vía de administración diferente a la recomendada por la agencia sanitaria. El 31,4% (IC95%: 30,8 – 32,0%) de las prescripciones no reportaron la vía por la cual debía administrarse el psicofármaco, lo cual se considera un riesgo para el paciente al momento de su administración.

Gráfica N°4-4: Resultados generales de acuerdo con la vía de administración de psicofármacos.



c. Indicaciones

De acuerdo con los criterios de aprobación del INVIMA, el 58,6% (246) de las prescripciones evaluadas se realizó fuera de las indicaciones establecidas, la principal indicación no aprobada fue Cefalea debida a tensión (14,6%), seguida de Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño (12,2%).

Resultados similares se observaron para la agencia reguladora FDA, ya que el 59,8% de las prescripciones realizadas se consideró *off label*, y las indicaciones mayoritarias fueron iguales que para la agencia Colombiana.

Tabla N°4-1: Resultados generales de acuerdo con las agencias reguladoras INVIMA y FDA.

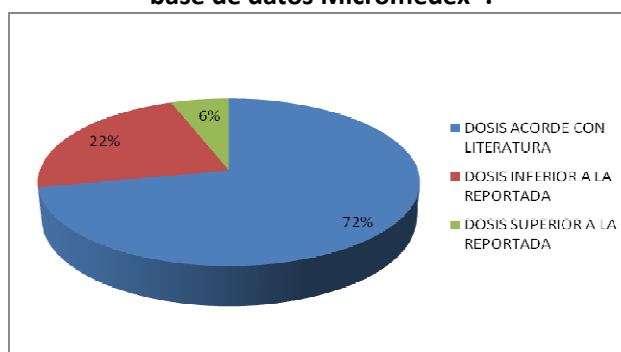
Clasificación	FDA		INVIMA		Observación
	Cantidad	Frecuencia (IC95%)	Cantidad	Frecuencia (IC95%)	
Uso aprobado	125	29,8 (29,2 - 30,4)	129	30,7 (30,1 - 31,3)	
No reporta	31	7,4 (7,0 - 7,8)	31	7,4 (7,0 - 7,8)	
No se conoce	13	3,1 (2,9 - 3,3)	13	3,1 (2,9 - 3,3)	
<i>Off Label</i>	251	59,8 (59,1 - 60,5)	247	58,8 (58,1 - 59,5)	1 según marca
Total	420		420		

d. Dosis.

El 58,3% (IC95%: 57,6 – 59,0%) de las prescripciones evaluadas estaba relacionado con usos *off label*, para los cuales no se reportaba la dosis requerida en la base de datos de Micromedex®. Asimismo, en 51 de las 420 prescripciones (12,1% (IC95%:11,7 – 12,6%)) no se evaluó si eran acordes o no con lo reportado en la base de datos antes mencionada, dado que en la historia clínica no se reportó la dosis o la indicación para la cual se prescribió el psicofármaco.

Por lo anterior, de las 420 prescripciones incluidas en el estudio solo se compararon 124 (29,52%) con la información descrita en la base de datos de Micromedex®. Los resultados de esta comparación se observan en detalle en la gráfica N°4-5.

Gráfica N°4-5: Resultados de la evaluación realizada a las dosis prescritas de acuerdo con la base de datos Micromedex®.



e. Médico prescriptor

Se identificó que 285 prescripciones (67,86%) de las 420 incluidas en el estudio fueron realizadas por medicina general con un porcentaje de prescripción *off label* (Según indicación/patología) del

61,05% para el INVIMA y del 62,11% para la FDA. No obstante, es importante resaltar que para el caso de la agencia Colombiana, una de las prescripciones fue categorizada dentro de este grupo debido a la marca comercial que fue dispensada al paciente.

Para la agencia reguladora INVIMA, el 100% de las prescripciones realizadas por las especialidades Medicina Interna con Médico General, Fisioterapia en Cuidado Crítico y Urología correspondió a uso *off label* (según indicación/patología) de psicofármacos; sin embargo, el número de formulaciones efectuadas fue inferior al de medicina general. (Ver tabla N°4-2). Este mismo comportamiento se observó para el caso de la FDA, excepto para Fisioterapia en Cuidado Crítico.

Tabla N°4-2: Resultados de prescripciones por especialidad médica – INVIMA.

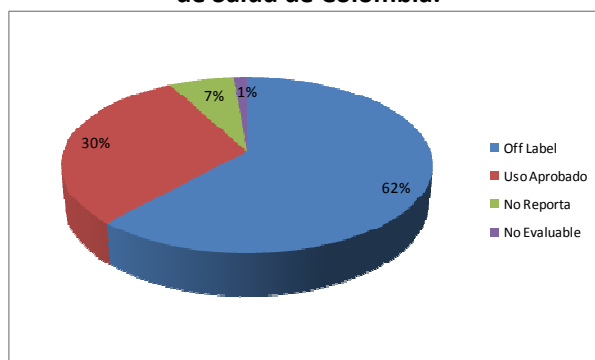
Especialidad médico	Uso aprobado	No reporta	No evaluable	Off label	Total Prescripciones
Medicina General	82	18	11	174	285
Medicina Familiar	8	5		27	40
Medicina de Urgencias y Domiciliaria	7	1		22	30
Neurología	9			6	15
Psiquiatría	11			1	12
Control Fomento y Prevención	2	2		2	6
Medicina interna		1		5	6
Ortopedia	1			4	5
Cirugía general	4				4
Endocrinología	1	2			3
Enfermera			2	1	3
Pediatría	3				3
Urología				2	2
Cirujano		1			1
Fisiatría	1				1
Fisioterapia en Cuidado Crítico				1	1
Ginecología	1				1
Medicina Interna con Médico General				1	1
Promoción y Prevención		1			1
Total general	129	31	13	246	420

Las especialidades médicas como Medicina Familiar y Medicina de Urgencias y Domiciliaria, presentaron un número importante de formulaciones, con un porcentaje de prescripción *Off label*, 67,5% y 73,33% para el INVIMA y 67,5% y 76,67% para la FDA, respectivamente.

4.2 Resultados POS – No POS

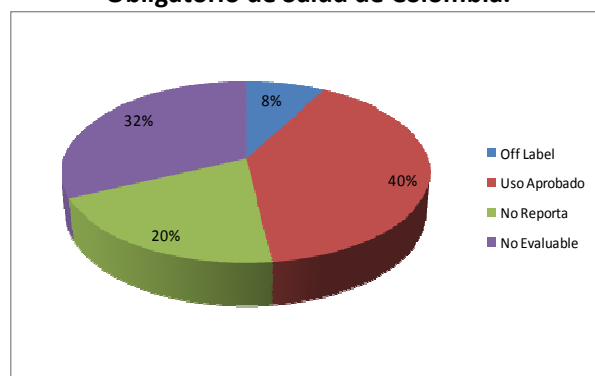
El 61,77% de las prescripciones de medicamentos pertenecientes al POS Colombiano se consideró *off label* y el 30,38% correspondió a una indicación aprobada por la agencia reguladora INVIMA.

Grafica N°4-6: Resultados generales para los psicofármacos pertenecientes al Plan Obligatorio de Salud de Colombia.



Para el caso de los psicofármacos que no hacen parte del listado POS, se observó que el 8% se prescribió para patologías no aprobadas por el INVIMA y el 52% no fue contrastado con los registros de esta agencia reguladora, bien sea porque no se reporta la formulación del medicamento en la historia clínica del paciente o porque no se especifica la patología para la cual se formulaba el medicamento.

Grafica N°4-7: Resultados generales para los psicofármacos que no hacen parte del Plan Obligatorio de Salud de Colombia.



Los casos identificados como *off label* en medicamentos No POS corresponden a:
 Síndrome de Rett – Risperidona.
 Episodio Depresivo – Zolpidem.

Los medicamentos se clasificaron como POS o No POS de acuerdo al acuerdo 008 de 2009, ya que era el vigente para el periodo de estudio.

4.3 Resultados por psicofármaco

De acuerdo a los resultados obtenidos, se observó que para la agencia reguladora FDA el 100% de las formulaciones de Haloperidol, Risperidona y Gabapentina se prescribieron para patologías no aprobadas (Ver Tabla N° 4-3). Sin embargo, se debe mencionar que para el caso de la Risperidona y la Gabapentina solo se incluyó un paciente en el presente estudio.

Tabla N° 4-3: Uso *off label* de psicofármacos según la patología para la cual se prescribió.

Medicamento	% <i>Off label</i> INVIMA (IC95%)	% <i>Off label</i> FDA (IC95%)
Amitriptilina	86,7 (85,9 - 87,5)	87,5 (86,7 - 88,3)
Trazodona	88,2 (87,3 - 89,1)	88,2 (87,3 - 89,1)
Haloperidol	83,3 (79,2 - 87,4)	100,0 (NS)
Alprazolam	57,1 (52,1 - 62,1)	57,1 (52,1 - 62,1)
Carbonato de litio	50,0 (39,4 - 60,6)	50,0 (39,4 - 60,6)
Diazepam	43,5 (NA)	39,1 (NA)
Fluoxetina	36,4 (34,8 - 38,0)	36,4 (34,8 - 38,0)
Carbamazepina	16,7 (14,9 - 18,5)	16,7 (14,9 - 18,5)
Clozapina	16,7 (12,7 - 20,7)	66,7 (61,7 - 71,7)
Zolpidem	9,1 (NA)	9,1 (NA)
Ácido Valproico	3,6 (2,7 - 4,5)	3,6 (2,70 - 4,50)
Risperidona	100,0 (NS)	100,0 (NS)
Gabapentina	-	100,0 (NS)

IC: Intervalo de confianza, NS: No significativo, NA: No aplica.

Pese a que se consideraron de inclusión obligatoria, se desconoce la indicación para la cual se prescribió el 60,9% de las formulaciones de Diazepam y el 90,9% de las formulaciones de Zolpidem, debido a las limitantes propias del estudio (Subregistro de historia clínica y revisión exclusiva de las historias clínicas de la red interna de la EPS).

Por otra parte, se observó un mayor número de pacientes que presentaban por lo menos una contraindicación o precaución de uso de psicofármacos para la agencia reguladora INVIMA que para la agencia FDA. Los resultados obtenidos se describen en la tabla N° 4-4.

Tabla N° 4-4: Psicofármacos contraindicados o de uso con precaución.

Medicamento	% Contraindicación INVIMA (IC95%)	% Contraindicación FDA (IC95%)
Carbonato de litio	50,0 (39,4 - 60,6)	-
Haloperidol	33,3 (28,1 - 38,5)	33,3 (28,1 - 38,5)
Amitriptilina	30,8 (29,7 - 31,9)	-
Trazodona	25,8 (24,6 - 27,0)	25,8 (24,6 - 27,0)
Carbamazepina	16,7 (14,9 - 18,5)	-
Clozapina	16,7 (12,7 - 20,7)	-
Fluoxetina	9,1 (8,2 - 10,0)	-
Ácido Valproico	3,6 (2,7 - 4,5)	3,6 (2,7 - 4,5)

IC: Intervalo de confianza, NS: No significativo, NA: No aplica.

Durante la evaluación de la dosis prescrita solo fue posible valorar poco más de la cuarta parte de las formulaciones, debido a las indicaciones *off label* y a la carencia de datos en la historia clínica; no obstante, a partir de la información obtenida se encontró como dato de relevancia que el 28,23% de las dosis evaluadas, estaban fuera de los rangos reportados en la base de datos de Micromedex®. Los resultados por psicofármaco se encuentran descritos en la tabla N°4-5.

Tabla N° 4-5: Psicofármacos prescritos fuera del rango terapéutico reportado en la base de datos de Micromedex®.

Medicamento	% Dosis inferior a la reportada (IC95%)	% Dosis superior a la reportada (IC95%)
Amitriptilina	5,5 (5,0 - 6,0)	-
Trazodona	7,5 (6,8 - 8,2)	-
Fluoxetina	-	1,5 (1,1 - 1,9)
Carbamazepina	-	6,7 (5,5 - 7,9)
Ácido Valproico	17,9 (16,0 - 19,8)	3,6 (2,7 - 4,5)
Diazepam	8,7 (NA)	13,0 (NA)
Alprazolam	28,6 (24,0 - 33,2)	-
Haloperidol	16,7 (12,6 - 20,8)	-
Pregabalina	33,3 (26,4 - 40,2)	-
Carbonato de litio	50,0 (39,4 - 60,6)	-
Metilfenidato	50,0 (39,6 - 60,4)	-
Divalproato	100,0 (NS)	-

IC: Intervalo de confianza, NS: No significativo, NA: No aplica.

5. Discusión de resultados

5.1 Resultados generales

Dentro de la metodología propuesta para el estudio, se consideró la comparación de los resultados obtenidos con tres agencias reguladoras INVIMA, FDA y EMA; sin embargo, al revisar la página de internet de la agencia europea para extraer la información requerida de los diferentes psicofármacos que hicieron parte del estudio, solo se encontraron las fichas de Pregabalina y Olanzapina, razón por la cual, se escribió un correo electrónico a la EMA (EMAInfo@ema.europa.eu) en solicitud de apoyo para la consecución de las fichas de los medicamentos restantes; se obtuvo la siguiente respuesta:

“Los medicamentos pueden ser autorizados en varios países europeos al mismo tiempo mediante el uso de uno de los tres procedimientos siguientes: el "procedimiento centralizado", el "procedimiento de reconocimiento mutuo" o el "procedimiento descentralizado". Los medicamentos también pueden ser autorizados en un Estado Miembro de la Unión Europea mediante el procedimiento de autorización nacional de ese país. La Agencia Europea de Medicamentos es responsable por el procedimiento centralizado también conocido como procedimiento de autorización comunitaria”.

Por lo tanto, el análisis planteado en el presente documento corresponde a los hallazgos obtenidos de la comparación con las agencias reguladoras INVIMA y FDA.

a. Características demográficas

Dentro de los argumentos que defienden el uso *off label* de medicamentos, la literatura plantea que este puede ser pertinente y/o justificado en casos donde se requiera una alternativa terapéutica, como en grupos poblacionales donde la investigación es baja (Ejm: niños y mujeres en embarazo). No obstante, de acuerdo con los resultados obtenidos el grupo etario con mayor porcentaje de prescripción *off label* de psicofármacos fue el grupo de adultos (19 a 45 años), seguido de los adultos mayores (> 46 años). Por tanto, en el contexto de esta investigación se desconoce la justificación del uso *off label*, dado que los ensayos clínicos se desarrollan en su mayoría en individuos adultos.

Sin embargo, como limitante del estudio, se debe mencionar que en este solo se contó con 20 pacientes en el grupo de Infantes.

Por otra parte, teniendo en cuenta que en poco más de la mitad de los adultos mayores se utilizó el psicofármaco para una patología no indicada, se considera relevante la evaluación de los ajustes (Ejm: Dosis) y/o precauciones que se están tomando en esta población teniendo en cuenta las comorbilidades existentes (Sobre todo en mayores de 60 años). No obstante, esta evaluación esta fuera de los alcances de este estudio.

No se encontraron hallazgos de interés en relación con el género.

b. Indicación

Como un primer acercamiento de la estimación del uso *off label* en Colombia, se encontró que más de la mitad de las prescripciones de psicofármacos (58,8%) se realizaron para una patología no aprobada por la agencia reguladora INVIMA. Asimismo, se observó que algunas de las indicaciones *off label* se presentaron en un porcentaje importante (Ejemplo: Cefalea debida a tensión 14,6%, Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño 12,2%), lo cual puede estar relacionado con el desconocimiento del personal asistencial de las indicaciones autorizadas.

En un estudio en el cual se evaluó la prescripción para indicaciones no aprobadas en atención primaria, se encontró una “prevalencia de uso *off label* del 11,0%, de las cuales el 79,0% carecía de evidencia científica sólida. El uso *off label* fue mayor en medicamentos para el sistema nervioso central (26,3%), incluyendo anticonvulsivantes (66,6%), antipsicóticos (43,8%) y antidepresivos (33,4%)”. [27]

Este panorama permite realizar la reflexión si al momento de realizar una prescripción *off label*, el médico tratante realiza un adecuado análisis del balance riesgo – beneficio y una evaluación apropiada de la evidencia clínica y científica disponible, sobre todo teniendo en cuenta que el INVIMA en el acta 38 de 2006 establece que un uso no autorizado solo es aceptable, si está sustentado con estudios clínicos adecuadamente realizados.

No obstante, debido a la carencia de una regulación clara frente a este tema y a que la decisión de cual terapia es la apropiada y/o pertinente para el paciente, es exclusiva del médico tratante; se considera que no es fácil evaluar la pertinencia o el uso racional de los medicamentos. Pese a esto, mediante este documento se pretende desarrollar un análisis inicial, con el fin de realizar un acercamiento del tema en la actualidad Colombiana.

c. Vía de administración

Alrededor de la tercera parte de las formulaciones de psicofármacos evaluadas no especificaban la vía de administración del medicamento, lo cual se considera un *error de prescripción*, debido a que el Decreto 2200 de 2005 por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones (Capítulo IV, Artículo 17) establece que la vía de administración del medicamento hace parte del contenido de la prescripción.

Adicionalmente, la carencia de esta información en la fórmula médica se convierte en un *riesgo potencial de errores de administración* por parte del paciente, familiar, personal de enfermería, o cualquier otra persona a cargo de suministrar el medicamento al paciente, principalmente teniendo en cuenta que gran parte de los psicofármacos incluidos en el estudio se emplean de manera ambulatoria.

d. Dosis

De acuerdo a las prescripciones evaluadas en relación a la dosis, poco más de la cuarta parte se encontraban fuera de los rangos descritos en la base de datos de Micromedex®, lo que se traduce en un riesgo potencial para los pacientes en términos de efectividad y seguridad, ya que puede desencadenar la manifestación de reacciones adversas y/o el no alcance del objetivo terapéutico. Sin embargo, dado los objetivos y alcances del estudio no fue posible evaluar el impacto de este hallazgo en el paciente.

e. Médico prescriptor

Alrededor de las tres cuartas partes de las prescripciones *off label* fueron realizadas por médicos generales, pero no en todos los casos se consideró apropiada esta práctica, ya que el Acuerdo 008 de 2009 establece en su listado de medicamentos POS que la Fluoxetina y la Clozapina son psicofármacos de uso exclusivo por especialista, lo cual también se evidenció en los registros sanitarios de algunas marcas comerciales del antidepresivo. Por lo anterior, se considera importante el establecimiento de lineamientos claros en relación con la prescripción de medicamentos, teniendo en cuenta que dependiendo del perfil de efectividad y seguridad de ciertos fármacos, el médico prescriptor puede requerir de un nivel de entrenamiento y experiencia mayor para realizar una adecuada formulación; lo cual va muy de la mano a lo establecido en el Decreto 2200 de 2005, donde se describe que “una prescripción solo podrá hacerse por personal de salud debidamente autorizado de *acuerdo con su competencia*” [28].

Adicionalmente, en el Comunicado de Prensa 006 de 2008 el INVIMA refiere que “las patologías que requieren tratamiento con antidepresivos deben ser tratadas fundamentalmente por parte de Especialistas en Psiquiatría, quienes con base en sus criterios clínicos, prescriben determinado medicamento y la dosificación indicada para cada caso y además resaltan que el uso de antidepresivos debe contar con un seguimiento post-tratamiento por parte de los Especialistas” [29]. No obstante, en contra parte de este pronunciamiento el gremio médico publicó que el INVIMA estaría reduciendo drásticamente la facultad de los médicos de prescribir estos medicamentos, y como limitantes relevantes señalaron que:

- “Aquellas regiones en las que no hay presencia de especialistas (pero sí de médicos generales), el acceso a estos fármacos será limitado para las personas afectadas que requieren seguir tratamientos con antidepresivos
- Las aseguradoras restringen en un intento por reducir costos, la remisión de pacientes a especialistas, entre ellos a psiquiatras”. [30]

Pese a esto, es importante reflexionar si la solución al problema antes descrito, está en autorizar a médicos generales la prescripción de ciertos medicamentos, o si la real solución está en garantizar el acceso a servicios de salud a la población en general.

En un trabajo publicado por el Observatorio Argentino de Drogas (SEDRONAR) se reporta que “entre los psiquiatras entrevistados hay consenso en que deberían ser estos especialistas los que

tuvieran a cargo la prescripción de medicamentos psicotrópicos. Sin embargo, ven que se ha generalizado la prescripción hacia otros médicos, especialmente clínicos y médicos dedicados a especialidades relacionadas con enfermedades asociadas a procesos de ansiedad o depresión como gastroenterólogos, endocrinólogos, cardiólogos y ginecólogos. En algunos casos se realiza una distinción entre tipos de psicotrópicos, pero esta distinción parece depender de opiniones personales acerca de cada tipo de medicamento ya que varía de un profesional a otro. Así, si en un caso un médico no psiquiatra afirma que prescribe “hasta benzodiazepinas” pero para antidepresivos busca la derivación al psiquiatra, en otro, un psiquiatra analiza como más problemática que la prescripción de antidepresivos, la de benzodiazepinas llevada a cabo por médicos no psiquiatras, por el acostumbamiento y peligro de adicción que provocan”. [31]

Por otra parte, de acuerdo con los registros de dispensaciones realizadas por Audifarma S.A, todos los casos en que se reportó como prescriptor Enfermería, correspondieron al uso de Diazepam (Medicamento de Control Especial) y se generaron en los servicios de Cirugía y Urgencias; lo cual llevaría a suponer que las entregas de este medicamento se realizaron posiblemente ante una urgencia vital o un requerimiento de emergencia. Sin embargo, se desconoce la veracidad de este supuesto, o si este registro está relacionado con un error en la base de datos.

Adicionalmente, dada las características del Diazepam, se debe mencionar que la Resolución 1478 de 2006 establece que: *“Los médicos, médicos veterinarios y médicos veterinarios zootecnistas graduados y en ejercicio legal de su profesión son los únicos profesionales que podrán prescribir Medicamentos de control especial, franja violeta, en la fórmula del Recetario Oficial”* [32].

5.2 POS – No POS

De acuerdo con los resultados obtenidos, se presentó un mayor porcentaje de prescripción *off label* entre los psicofármacos pertenecientes al listado de medicamentos POS, que en los psicofármacos NO POS. Por lo cual, se debe resaltar el papel del Comité Técnico Científico de una institución, como “encargado de atender las reclamaciones que presenten los afiliados y beneficiarios de las EPS en relación con la ocurrencia de hechos de naturaleza asistencial que presuntamente afecten al usuario respecto de la adecuada prestación de los servicios de salud” [33].

Hechos de naturaleza asistencial, entre los cuales la Resolución 5061 de 1997 contempla al “procedimiento para la prescripción de medicamentos esenciales con criterios de costo efectividad que no se encuentran en el listado de medicamento aprobados por el Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud” [34].

Por lo tanto, se considera que la evaluación realizada por el Comité Técnico Científico de una institución, es un filtro importante en la prescripción de medicamentos de uso *off label* y puede considerarse como una herramienta relevante de control.

5.3 Resultados particulares por psicofármaco

5.3.1 *Ácido Valproico:*

El paciente a quien se le prescribió de Ácido Valproico cápsula 250 mg para el manejo de la Esquizofrenia (indicación *off label*), se encontraba adicionalmente en tratamiento con Haloperidol 2 mg/mL/ 20 mL. Es decir, que el Ácido Valproico no se empleo como monoterapia para el manejo de esta patología y por lo que se debe mencionar que de acuerdo con la *Revisión Cochrane: Valproato para la Esquizofrenia* (Anexo C), no hay datos para apoyar o refutar el uso del valproato como único agente para la esquizofrenia.

Por otra parte, no fue posible determinar las consecuencias clínicas del uso de dosis inferiores (17,9%) o superiores a las reportadas (3,6%) para Ácido Valproico, dado los alcances del estudio. Sin embargo, es importante realizar un seguimiento particular de la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico establecido.

Como hallazgo relevante en relación con las contraindicaciones del Ácido Valproico, se encontró una paciente en estado de embarazo que recibía este medicamento, el cual de acuerdo con la clasificación de la FDA se considera como categoría D (“No hay evidencia positiva de riesgo fetal humano, pero los beneficios de su uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar del riesgo (por ejemplo, si el medicamento se necesita en una situación peligrosa para la vida o una enfermedad grave para la cual medicamentos más seguros no pueden ser utilizados o son ineficaces)” [35]). Por lo cual, es importante resaltar la relevancia de los programas de educación dirigidos a mujeres en edad fértil con diagnóstico de epilepsia y el seguimiento fetal y maternal, ya que no sólo existe un riesgo inherente para el feto y la paciente por la patología de base, sino también por el tratamiento farmacológico.

5.3.2 *Alprazolam:*

El subregistro de información consignada en la historia clínica se considera relevante, dado que en poco más de la cuarta parte de las prescripciones de Alprazolam no se especificaba la patología y la dosis para la cual se formulaba el medicamento.

En cuanto a la evidencia científica relacionada con las prescripciones *off label* de Alprazolam, se sugiere que el médico tratante evalúe el balance beneficio riesgo del tratamiento en Episodios depresivos y Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño, teniendo en cuenta la evidencia científica disponible (Ver Anexo C).

Asimismo, al momento de tomar la decisión de prescribir un medicamento para una indicación *off label*, se debe evaluar la literatura médica disponible en relación con la dosis, ya que los dos casos de uso de Alprazolam para Episodios Depresivos se consideraron fuera del rango reportado

en la base de datos de Micromedex®. Lo cual se considera un riesgo de ineffectividad que debe ser correlacionado con la clínica de los pacientes.

5.3.3 Amitriptilina:

La mayor parte de las prescripciones de Amitriptilina se consideraron *off label* según la patología para la cual se formularon (86,7%), siendo las principales indicaciones no aprobadas Cefalea debida a tensión (17,1%) y Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño (11,7%). Lo cual se considera un punto importante de discusión, ya que algunos estudios reportan la eficacia de la Amitriptilina para dichas patologías (Ver Anexo C), sin embargo, siguen siendo considerados usos no aprobados por las agencias reguladoras (INVIMA y FDA). La causa de esta situación puede estar basada en planteamientos antes mencionados como costos, desconocimiento, influencia publicitaria, entre otros aspectos.

Por otra parte, en los 7 pacientes en quienes se usó la Amitriptilina como antidepresivo se considero que estaban siendo “subdosificados”, ya que de acuerdo con los registros de la base de datos de Micromedex® la dosis de mantenimiento de Amitriptilina para el manejo de la depresión es de 50 a 100 mg antes de acostarse y las dosis prescritas oscilaban entre 12,5 mg y 25 mg/ día; sin embargo, este hallazgo debe ser corroborado con la clínica del paciente, lo cual se sale de los alcances del presente estudio.

5.3.4 Carbamazepina:

En la revisión realizada de los registros sanitarios aprobados por el INVIMA, se encontró que existen diferencias relevantes en relación con las indicaciones y contraindicaciones entre las diversas marcas disponibles de un medicamento en la misma forma farmacéutica y a la misma concentración. Por otra parte, el Decreto 2200 de 2005, establece que la prescripción de medicamentos en Colombia debe realizarse en Denominación común internacional, por lo cual al momento de realizar la formulación, el médico desconoce la marca comercial a dispensar y administrar.

Como resultado relevante en relación con este panorama, se encontró un caso en que se considero una indicación *off label* debido a la marca comercial dispensada. Es decir que, para una marca en particular de Carbamazepina se encontraba aprobada la indicación (patología) para la cual se prescribió; sin embargo la marca dispensaba no tenia aprobada dicha indicación.

De acuerdo con la agencia reguladora INVIMA, las contraindicaciones de este medicamento estaban dadas por una patología cardiovascular y por trastornos sanguíneos. Asimismo, la Carbamazepina se ha asociado con reacciones adversas a nivel cardiovascular y hematológico tales como: “falla cardiaca congestiva, vasculitis, arritmia cardiaca, agranulocitosis, anemia aplasica, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, agravamiento de la hipertensión, hipotensión, enfermedad arterial coronaria”, entre otras [36].

5.3.5 Carbonato de litio:

La indicación *off label* identificada para el Carbonato de Litio fue trastorno esquizoafectivo, sin embargo la evidencia clínica y científica no es concluyente en este aspecto (Ver Anexo C), lo que genera dudas en los motivos que llevaron a su prescripción y múltiples interrogantes desde el punto de vista ético.

Por otra parte, de acuerdo al INVIMA el uso de este medicamento debería realizarse con precaución en un paciente del estudio por tener diagnóstico de hipotiroidismo, esto debido a que el Litio se ha relacionado con “supresión de la función tiroidea (42%), hipotiroidismo subclínico (> 23%) e hipotiroidismo (8 – 19%)” [37].

5.3.6 Clozapina:

Se observó una gran diferencia en el porcentaje de indicaciones *off label* para la FDA (66,7%) y el INVIMA (16,7%), esto se debió a que la agencia reguladora Colombiana establece como indicación de la Clozapina, “neuroléptico con acción antipsicótica”; definición que se considera bastante amplia, y que puede abarcar un gran número de patologías. La FDA por su parte, cuenta con una definición de las indicaciones aprobadas mucho más precisa (Tratamiento de esquizofrenia resistente y reducción del riesgo de comportamiento suicida recurrente en trastornos esquizofrénicos y esquizoafectivos).

Teniendo en cuenta las precauciones reportadas por el INVIMA, se encontró un caso de precaución por insuficiencia cardíaca grave. Por lo cual, se realizó una revisión de las reacciones adversas cardiovasculares descritas para la Clozapina encontrando: “complicaciones cardíacas, arritmia cardíaca, cardiomiopatía, edema, hipertensión, hipotensión, miocarditis, flebitis, hipotensión ortostática”, entre otras [38].

Por lo tanto, se sugiere que pacientes con diagnósticos y/o antecedentes patológicos cardiovasculares de relevancia, sean sometidos a un estricto control mientras se encuentren en tratamiento con Clozapina.

5.3.7 Diazepam:

Tanto en la evaluación realizada frente a la agencia reguladora INVIMA, como frente a la FDA, no se encontró un patrón de comportamiento en relación a las indicaciones no aprobadas, ya que todos los casos clasificados como *off label* correspondían a patologías diferentes.

Cerca de la cuarta parte de las prescripciones de Diazepam en las que fue viable la evaluación de la dosis se encontraron fuera del rango terapéutico, lo cual se considera como un riesgo latente para el paciente en términos de efectividad y seguridad; sin embargo, se desconoce el impacto real de este hallazgo en los pacientes del estudio.

5.3.8 Divalproato:

La patología (Trastorno afectivo bipolar) para la cual se prescribió el Divalproato está aprobada por las agencias reguladoras INVIMA y FDA. Sin embargo, de acuerdo con la base de datos de Micromedex® la dosis empleada era inferior a la descrita; no obstante el impacto clínico (efectividad) de este hallazgo no es posible evaluarlo en el presente estudio, y debe ser analizado en relación a la respuesta terapéutica obtenida.

5.3.9 Fluoxetina:

En relación al uso de Fluoxetina se encontró que poco más de la tercera parte de las prescripciones correspondían a indicaciones *off label*, siendo las principales patologías no aprobadas Trastornos de ansiedad (29,2%) y Migraña sin aura (16,7%). No obstante, se encontraron indicaciones relacionadas tales como Cefalea debida a tensión (8,3%), Cefalea (8,3%), Migraña con aura (4,2%), Migraña complicada (4,2%) y Migraña no especificada (4,2%).

Por lo tanto, se realizó una revisión de bibliográfica de Fluoxetina en el manejo de cefalea y/o migraña, donde se encontró cierta evidencia que avala su uso, principalmente cuando la sintomatología está asociada a alteraciones del estado de ánimo (Ver Anexo C).

Por otra parte, tal como se menciona en el análisis de la Carbamazepina, se observó que existen diferencias importantes entre los diversos registros sanitarios aprobados por el INVIMA para un mismo principio activo a la misma concentración. No obstante, al momento de prescribir, de acuerdo al Decreto 2200 de 2005, se debe enunciar el medicamento en denominación común internacional. Por lo tanto, es importante mencionar que el más de la mitad de las prescripciones cuya indicación se considero *off label* fueron realizadas por medicina general y poco menos de la decima parte de las formulaciones de Fluoxetina se realizaron por el médico general, cuando la agencia reguladora describe para las marcas comerciales dispensadas “uso por especialista”. Asimismo, en el Acuerdo 008 de 2009 se reporta que el uso de este medicamento es exclusivo del especialista.

5.3.10 Gabapentina:

Las indicaciones aprobadas de Gabapentina para la FDA son Neuralgia postherpética y epilepsia, mientras para el INVIMA está indicada como coadyuvante en el tratamiento de epilepsias refractarias en aquellos casos en los que el paciente no ha respondido a la terapia convencional, combinado con la terapia antiepiléptica tradicional es efectivo para el control de crisis parciales tanto simples como complejas, para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas secundarias y como coadyuvante en el tratamiento de los distintos tipos de dolores neuropáticos.

La patología para la cual se prescribió este medicamento fue Traumatismo de la medula espinal, por lo tanto se considero como uso *off label* para la FDA. Sin embargo, para el análisis frente a la agencia reguladora INVIMA se requirió una revisión adicional de la historia clínica, encontrando que el paciente ha requerido diversos tratamientos para el manejo del dolor entre ellos Gabapentina y Baclofeno, por lo que se podría considerar como una indicación aprobada (coadyuvante en el tratamiento del dolor neuropático).

5.3.11 Haloperidol:

La diferencia entre los porcentajes reportados de indicaciones *off label* entre la FDA (100%) y el INVIMA (83,3%), está relacionada con el hecho que la agencia Norteamericana define claramente las indicaciones aprobadas (Tratamiento de esquizofrenia. Control de tics y expresiones vocales del trastorno de Tourette), mientras que la agencia Colombiana tiene una definición muy amplia (Neuroléptico), que permite la inclusión de diversas patologías.

La principal indicación *off label* del Haloperidol fue la Enfermedad de Alzheimer, para la cual no se encontró una evidencia clínica y científica contundente. Pese a esto, se debe resaltar que el Alzheimer es una patología de difícil manejo, cuyo tratamiento está enfocado a disminuir la progresión de la enfermedad, manejar los problemas de comportamiento, confusión, trastornos del sueño, entre otros. Lo cual, podría conducir al planteamiento, que el médico tratante sustenta el uso de este medicamento en el manejo de ciertos síntomas de la Enfermedad de Alzheimer.

Por otra parte, teniendo en cuenta que tanto para la FDA como para el INVIMA la tercera parte de los pacientes presentaban una contraindicación o precaución a nivel cardiovascular, se realizó una búsqueda de las principales reacciones adversas a este nivel, entre las que se encuentran: “Paro cardiaco, bloqueo cardiaco, hipertensión, hipotensión, intervalo QT prolongado, taquicardia, torsión de puntas”, entre otras [39].

5.3.12 Lamotrigina:

No se encontraron hallazgos relevantes en relación al uso de Lamotrigina, ya que se empleo acorde con lo reportado por las agencias reguladoras (FDA e INVIMA) y la literatura científica (Micromedex®).

5.3.13 Metilfenidato:

En relación con las indicaciones y las contraindicaciones de uso del Metilfenidato no se encontraron hallazgos relevantes, sin embargo en una de las dos prescripciones evaluadas se empleo una dosis inferior a la reportada, ya que se formuló 10 mg/día y la literatura recomienda en el manejo de la Hiperactividad una “dosis inicial de 20 mg/día con un ajuste gradual al alza sobre la base de la eficacia y la tolerabilidad de incrementos de 10 mg semanales hasta un máximo de 60 mg al día” [40].

5.3.14 Midazolam:

No se encontraron hallazgos relevantes en relación con las indicaciones (patologías) y contraindicaciones de uso del Midazolam. Sin embargo, es importante resaltar la carencia de información para el análisis de la dosis, ya que en el 80% de los casos la posología indicada fue Anestesia sin especificar la concentración y frecuencia de administración, y en el porcentaje restante no se reportó ninguna dosis.

Por lo tanto, se considera importante que las entidades promotoras de salud encaminen parte de sus esfuerzos a la educación continuada del personal asistencial, reforzando los puntos de una adecuada prescripción, teniendo en cuenta lo establecido en el Decreto 2200 de 2005.

5.3.15 Modafinil:

Dado que no se cuenta con la información de la prescripción de Modafinil, no fue posible evaluar el impacto del uso *off label* para este psicofármaco.

5.3.16 Olanzapina:

Para el caso de la Olanzapina se evidenció nuevamente la problemática de una mala calidad de la información consignada en la historia clínica, ya que pese a reportar su formulación no se especificaba la patología para la cual se prescribió. Por lo cual, no fue posible evaluar si correspondía o no a una indicación *off label*, y ante el desconocimiento de este aspecto no era viable evaluar la pertinencia de la dosis.

Por otra parte, no se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones en el uso de Olanzapina.

5.3.17 Oxcarbazepina:

No se encontraron hallazgos relevantes en relación con el uso de Oxcarbazepina, ya que se empleó acorde con lo reportado por las agencias reguladoras (FDA e INVIMA) y la literatura científica (Micromedex®).

5.3.18 Pregabalina:

En relación con la patología para la cual se prescribió la Pregabalina, no se encontraron indicaciones *off label*. Sin embargo, se evidenciaron nuevamente problemas en la calidad de la información contenida en la historia clínica, ya que en la tercera parte de las formulaciones no se reportaba la patología para la cual se prescribió la Pregabalina y por tanto no fue posible evaluar la pertinencia de la dosis empleada.

Por otra parte, se presentó un caso de dosis inferior a la reportada debido a que se formuló Pregabalina 75 mg/día, pero la literatura médica describe que en pacientes con neuropatía diabética periférica la “dosis inicial es de 50 mg tres veces al día (150 mg/día) y puede incrementarse a 100 mg vía oral tres veces al día (300 mg/día) dependiendo de la eficacia y tolerabilidad del paciente” [41].

5.3.19 Risperidona:

La prescripción de Risperidona evaluada correspondió una indicación *off label*, el Síndrome de Rett. “Este síndrome es un trastorno del sistema nervioso que lleva a una regresión en el desarrollo, especialmente en las áreas del lenguaje expresivo y el uso de las manos” [42], el cual se puede diagnosticar erróneamente como autismo o parálisis cerebral.

El tratamiento de esta patología es principalmente sintomático y se centra en la optimización de las capacidades de la persona, utilizando un enfoque multidisciplinario dinámico, con el aporte de nutricionistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, del lenguaje y de música. Dentro de los aspectos que componen dicho tratamiento la “Risperidona (dosis baja) o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han sido relativamente exitosos en el tratamiento de la agitación” [43].

5.3.20 Sertralina:

No se encontraron hallazgos relevantes en relación con el uso de Sertralina, ya que se empleó acorde con lo reportado por las agencias reguladoras (FDA e INVIMA) y la literatura científica (Micromedex®).

5.3.21 Trazodona:

La mayor parte de las prescripciones de Trazodona se consideró *off label* según la patología para la cual se formularon (88,2%), por lo cual se realizó una búsqueda bibliográfica que soportara su uso en las principales indicaciones no aprobadas. Sin embargo, para el caso de Cefalea debida a tensión, no se encontró evidencia clínica y científica que avalara su uso, lo cual genera dudas frente a los motivos de prescripción y si se ha realizado una adecuada evaluación del balance beneficio riesgo del tratamiento.

En contra parte, la indicación Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño cuenta con un nivel de evidencia mayor, ya que su eficacia parcial es contemplada en estudios referidos en Off-Label Ltd (*Insomnia in somatoform pain disorder: sleep laboratory studies on differences to controls and acute effects of trazodone, evaluated by the Somnolyzer 24 x 7 and the Siesta databas*) y otras publicaciones (Ver Anexo C).

Por otra parte, es importante mencionar que la totalidad de las dosis evaluadas se encontraban por debajo del rango reportado ya que las dosis prescritas oscilaban entre 50 mg/día - 100

mg/día, pero la dosis reportada en la literatura para el manejo de la Depresión es de “150 mg/día hasta un máximo de 400 mg/día en pacientes ambulatorios y 600 mg/día en pacientes hospitalizados” [44].

Dentro de las reacciones adversas cardiovasculares y renales descritas para la Trazodona se encuentran: “Bradiarritmia, falla cardíaca congestiva, edema, bloqueo cardíaco, hipotensión, prolongación del intervalo QT, taquiarritmia, retención urinaria”, entre otras [45]. Siendo estas reacciones factores a considerar, porque de acuerdo con las agencias reguladoras INVIMA y FDA la cuarta parte de pacientes a quienes se les prescribió Trazodona tenían como precaución una patología cardiovascular, y la quinta parte de estos tenían adicionalmente una enfermedad a nivel renal.

5.3.22 Venlafaxina:

No se encontraron hallazgos relevantes en relación con el uso de Venlafaxina, ya que se empleó acorde con lo reportado por las agencias reguladoras (FDA e INVIMA) y la literatura científica (Micromedex®).

5.3.23 Zolpidem:

La ejecución de un adecuado análisis de los resultados relacionados con el Zolpidem se considera inviable, dado que en el 90,91% de las prescripciones no se contaba con información suficiente de la historia clínica.

5.4 Evidencia del uso *off label*

Pese a las múltiples causas que pueden conllevar a la prescripción *off label*, en la búsqueda de un uso racional de los medicamentos, siempre se debe evaluar la evidencia científica que soporte o avale esta prescripción. Por tanto, se realizó una revisión bibliográfica de las principales indicaciones *off label* de los psicofármacos incluidos en el presente estudio; se encontró que en diversos casos si bien existen investigaciones que evalúan dichas indicaciones, no siempre se cuenta con un adecuado respaldo científico, lo que lleva a pensar que las pruebas actuales son limitadas y por lo tanto se necesitan informes de ensayos clínicos adicionales, amplios, simples y bien diseñados que permitan establecer el perfil de efectividad y seguridad del psicofármaco en las nuevas condiciones de uso; “sobre todo teniendo en cuenta que el daño potencial del uso *off label* es mayor cuando carece de una base probatoria” [46].

Por lo anterior, se plantea el interrogante de si existe una señal o un indicio de una posible indicación para un medicamento *¿por qué no evaluar adecuadamente la posible alternativa de tratamiento?*, sin embargo su respuesta es un poco compleja dado que la evaluación de nuevas condiciones de uso no sólo está ligada a los requerimientos sociales y clínicos de investigación, sino también a los costos que representan evaluar una posible indicación y el posterior cambio de

registro ante las agencias reguladoras, cuando las ganancias pueden no ser significativas para la industria.

Es por esto, que la prescripción de medicamentos con un deficiente respaldo científico que soporte las condiciones de uso, es considerada una desventaja importante de esta práctica y puede estar impulsada por diferentes criterios tales como publicidad de indicaciones no aprobadas, desconocimiento de las indicaciones autorizadas, inexistencia de las presentaciones adecuadas para la población (ejemplo: pediatría y geriatría), carencia de alternativas terapéuticas para el paciente en particular, entre otros. Sin embargo, es importante diferenciar el uso *off label* del *uso compasivo de medicamentos en investigación*, ya que este último se define como el “acceso a medicamentos en investigación para pacientes fuera de un ensayo clínico y sin alternativas terapéuticas autorizadas” [47].

Otro punto de vista en este contexto, está relacionado con aquellos casos en donde la evidencia científica es suficiente para respaldar una indicación *off label*, pero esta no hace parte de las condiciones de uso aprobadas por la agencia reguladora. Este fenómeno puede estar respaldado y/o fundamentado en agresivas estrategias de publicidad, así como en el vacío regulatorio, ya que si no se cuenta con una legislación clara que controle y exija a la industria la inclusión de las nuevas indicaciones, en términos de costos de investigación y cambio del registro, es más viable para la industria que esta siga siendo un uso *off label*.

Por otra parte, un punto álgido de discusión frente a la prescripción *off label*, es el aspecto ético de la formulación de medicamentos con una escasa o nula evidencia científica que respalde su condición de uso y los motivos reales que influyen dicha prescripción, sobre todo si este análisis es visto como que con cada formulación *off label* se está ejecutando un “pequeño ensayo clínico”, para el cual en muchas ocasiones no se cuenta con la opinión y/o aprobación del paciente o su cuidador.

5.5 Propuesta: Estrategias de regulación del uso *off label*

Ante el panorama antes descrito, se puede plantear el supuesto que el uso *off label* de medicamentos es una práctica que durante mucho tiempo se ha visto ampliamente influenciada por la falta de conocimiento, las carencias en la legislación, la publicidad, las estrategias comunicativas y el poder político e industrial. Es por esto, que garantizando un mayor control de estos aspectos, se puede optimizar o racionalizar el uso de los medicamentos.

Este control debe ser ético, eficiente y prudente financieramente, para lo cual se plantean las siguientes estrategias de regulación:

Las agencias reguladoras deben contar con una **legislación clara y precisa**, que garantice el uso racional y el control del marketing de medicamentos. Esta legislación debe estar enfocada tanto en aspectos éticos como legales, especificando claramente los procesos avalados y no avalados

por la agencia reguladora, así como las sanciones que se podrían generar ante el incumplimiento de la reglamentación establecida.

Asimismo, como estrategia de autocontrol y acompañamiento del control por parte de los entes reguladores, **la industria farmacéutica debe garantizar la investigación de indicaciones *off label***, así como **la solicitud de inclusión de dichas indicaciones al listado de condiciones de uso aprobadas** por la agencia reguladora ante evidencia positiva, es decir ante evidencia que soporte la efectividad y seguridad del nuevo uso.

El planteamiento de lineamientos claros que contemple las características del paciente y el nivel de evidencia clínica y científica, es un apoyo fundamental para el personal asistencial al momento de tomar la decisión de prescribir o no un uso *off label*. Por lo cual, se considera que el desarrollo de un **instructivo de prescripción de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas** es una herramienta fundamental en la búsqueda del uso racional de medicamentos. Este instructivo debe contemplar los aspectos que debe evaluar el médico tratante al momento de prescribir un medicamento para una indicación *off label*.

Garantizar un **sistema sólido y eficiente de vigilancia de medicamentos durante la post comercialización** tiene como finalidad garantizar una adecuada monitorización del paciente durante la utilización de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas, de forma tal que se detecten oportunamente efectos adversos y el no alcance del objetivo terapéutico. De esta manera, ante un resultado negativo del tratamiento se podrá intervenir de manera oportuna al paciente sin exponerlo a riesgos adicionales y se recopilará información relevante que permita una mayor documentación del nuevo uso y la construcción de base de datos.

La formación de **grupos asesores** con amplio conocimiento en este tema, permite apoyar la toma de decisiones relacionadas con el inicio, vigilancia, y suspensión del medicamento empleado fuera de las indicaciones aprobadas. Esta estrategia plantea, que estos grupos no solamente hagan parte de las agencias reguladoras, sino también que desempeñen un papel importante en las entidades prestadoras de salud.

Al momento de realizar la prescripción de un medicamento en condiciones *off label*, se debe remitir a programas de vigilancia y educación, con la finalidad de reforzar la información dirigida al paciente y detectar de manera oportuna cualquier problema relacionado con los medicamentos, especialmente aquellos formulados para indicaciones no aprobadas. Como herramienta para el alcance de este objetivo se resalta el **programa de seguimiento farmacoterapéutico institucional**, ya que no solo aporta en los puntos antes mencionados, sino que permite tener una visión diferente a la del médico tratante.

Como estrategia final, se considera que el paciente debe ser un protagonista activo en la toma de decisiones relacionadas con esta práctica clínica, es por esto que debe ser un **paciente**

informado, que conozca las ventajas y desventajas del inicio del tratamiento, así como la información científica disponible, siendo el **consentimiento informado** una herramienta para el alcance de este objetivo. Adicionalmente, se plantea que esta estrategia, debe ir acompañada del apoyo y/o aprobación del **comité de ética institucional**, ya que desde el punto de vista epidemiológico, el uso *off label* de medicamentos puede verse como un ensayo clínico con un tamaño de muestra igual a uno, el paciente.

5.6 ¿Es el uso *off label* una práctica clínica adecuada?

Ante las contraposiciones presentadas en este documento es factible que se genere la inquietud *¿es el uso off label una práctica clínica adecuada?*, sin embargo, ante el panorama del uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas es difícil dar una respuesta concluyente y unánime, y posiblemente la mejor respuesta para esta pregunta sea *depende*; depende del contexto clínico del paciente, los recursos disponibles en términos de medicamentos y/o tratamientos, la solidez y disponibilidad de la evidencia científica y la experticia del clínico y los entes de vigilancia.

Por tanto, los esfuerzos de todos los profesionales del área de la salud, las agencias reguladoras y la industria farmacéutica deben estar enfocados en un trabajo conjunto que permita garantizar la seguridad del paciente, la recopilación de evidencia científica y una prescripción informada, lo que se traduce en un uso más racional de los medicamentos.

5.7 Recomendaciones adicionales.

Adicional a las estrategias de regulación *off label*, en la búsqueda de un uso racional de los psicofármacos en las entidades promotoras de salud, se plantean las siguientes recomendaciones basadas en los resultados obtenidos:

- Reforzar en el personal asistencial la importancia de una adecuada prescripción, a través de programas de retroalimentación y/o educación continuada, con la finalidad de minimizar los riesgos relacionados con información incompleta o inadecuada de los medicamentos formulados.
- Documentar adecuadamente en la historia clínica de los pacientes, la información relacionada con el uso de medicamentos.
- Evaluar las ventajas y desventajas de la prescripción de psicofármacos por parte de medicina general y contemplar la factibilidad de que su formulación sea exclusiva del médico especialista. En esta evaluación se debe considerar las características y/o perfiles de efectividad y seguridad de algunos de estos medicamentos.
- Evaluar la pertinencia de realizar modificaciones a los registros sanitarios de algunos psicofármacos, debido a que la agencia reguladora INVIMA no establece de forma clara y precisa las indicaciones (patologías) aprobadas, lo que se convierte en un riesgo potencial de uso *off label* de medicamentos.
- Plantear y desarrollar trabajos de investigación relacionados con el uso *off label* de medicamentos con la finalidad de:

- Recopilar información y evidencia científica de esta práctica clínica en nuestro país.
- Evaluar el impacto de la promoción y publicidad de condiciones de uso no aprobadas por las agencias reguladoras.

6. Conclusiones.

- 6.1** No fue viable la evaluación del uso *off label* de medicamentos frente a la agencia reguladora EMA, ya que en Europa los medicamentos pueden ser autorizados por diversos países al mismo tiempo a través de tres procedimientos diferentes, siendo esta agencia reguladora responsable por el procedimiento centralizado, para el cual no se han establecido las condiciones de uso aprobadas para el grupo de psicofármacos establecidos en el presente estudio.
- 6.2** Los antidepresivos son considerados un grupo de medicamentos blanco de uso *off label*, principalmente en patologías como Cefalea y Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño.
- 6.3** Pese al supuesto que pediatría es una población blanco de prescripción para indicaciones no aprobadas, los resultados obtenidos evidenciaron que los grupos etarios con mayor porcentaje de prescripción *off label* de psicofármacos son adultos. No obstante, el tamaño poblacional del grupo Infante fue inferior al tamaño poblacional de pacientes en edad adulta.
- 6.4** El papel que desempeña el Comité Técnico Científico en las instituciones prestadoras de salud, permite optimizar la búsqueda de un uso más racional de los medicamentos, al considerarse como una herramienta de control de uso *off label* de psicofármacos.
- 6.5** La carencia de información en la prescripción médica, se convierte en un riesgo potencial de errores de medicación, que pueden afectar de manera negativa el estado de salud y la calidad de vida del paciente.
- 6.6** Se requiere el planteamiento y desarrollo de estrategias de vigilancia y control del uso *off label* de psicofármacos, basadas en una legislación clara y precisa establecida por las agencias reguladoras de medicamentos.
- 6.7** En nuestro medio un porcentaje importante de prescripciones *off label* de psicofármacos son realizadas por medicina general, pese a que las recomendaciones para algunos de estos medicamentos refieren que su formulación debe realizarse por medicina especializada.

A.Anexo: Descripción de resultados por psicofármaco

Tabla N°A-1: Descripción de los resultados obtenidos por psicofármaco, en cuanto a indicación, dosis y contraindicaciones/precauciones.

Medicamento	Indicación	Dosis	Contraindicación/Precaución
Ácido Valproico	De los 28 pacientes en tratamiento con Ácido Valproico se presentó un caso (correspondiente al 4%) de uso <i>off label</i> de acuerdo con la evaluación realizada tanto para el INVIMA como para la FDA, este correspondió a una prescripción de medicina familiar para el manejo de la Esquizofrenia.	El 75% de las dosis prescritas de Ácido Valproico se consideró acorde con la patología de base y los reportes de la literatura (Micromedex®). En 5 pacientes (17,86%) se considero que la dosis prescrita era inferior a la reportada y en 1 paciente (3,57%) superior. Un caso no fue evaluado, dado que se trata de un uso <i>off label</i> (Esquizofrenia) cuya dosis no se encuentra descrita en Micromedex®.	Tanto el INVIMA como la FDA contraindican el uso de Ácido Valproico en mujeres en embarazo; sin embargo, se encontró una paciente en tratamiento con este medicamento pese a encontrarse en embarazo. Este medicamento esta categorizado como D, de acuerdo con la clasificación de riesgo en el embarazo para la FDA; es decir, que existe evidencia positiva de riesgo fetal humano, pero los beneficios de uso en una mujer en embarazo pueden ser aceptables a pesar del riesgo.
Alprazolam	En 2 de los 7 pacientes (28,57%) en tratamiento con Alprazolam se desconoce la indicación para la cual se prescribió este medicamento, dado que no estaba documentado en la Historia Clínica. Se presentaron 4 casos de uso <i>off label</i> tanto para la FDA, como para el INVIMA, relacionados con prescripción en Episodios depresivos (50%) y Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño (50%). Estas prescripciones se realizaron en su mayoría por medicina general (75%).	Dos casos no fueron evaluados, dado que se trataban de un uso <i>off label</i> (Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño) cuya dosis no se encuentra descrita en Micromedex®. Para la indicación <i>off label</i> Episodios Depresivos, si se encuentra descrita la dosis recomendada en la base de datos Micromedex®, sin embargo, para los dos pacientes a quienes se les prescribió con este objetivo el Alprazolam la dosis era inferior a lo reportado.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Alprazolam, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.

		En 2 de los 7 pacientes (28,57%) en tratamiento con Alprazolam se desconoce la indicación para la cual se prescribió este medicamento, por lo cual no se evaluó la pertinencia de la dosis prescrita.	
Amitriptilina	<p>El 7,8% de los casos en los que se uso la Amitriptilina no era clara la indicación para la cual se prescribió.</p> <p>Los resultados obtenidos tanto para la FDA como el INVIMA fueron similares (Anexo B) siendo la principal indicación de uso <i>off label</i> Cefalea debida a tensión (17%) seguida de Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño (12%).</p> <p>Las prescripciones relacionadas con este uso se realizaron en su mayoría por medicina general (77%).</p>	<p>En 111 de los 128 casos (86,72%) en los que se uso Amitriptilina, no fue posible evaluar la pertinencia de la dosis conforme a la base de datos de Micromedex®, dato que se trataban de usos <i>off label</i> para los cuales no se encuentra reportada su dosis.</p> <p>En el 100% de los pacientes (7 pacientes) en quienes se uso la Amitriptilina para una indicación aprobada según la agencia reguladora INVIMA, la dosis prescrita era inferior a lo descrito en la base de datos Micromedex®.</p>	<p>No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Amitriptilina, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.</p>
Carbamazepina	<p>De los 30 casos incluidos por Carbamazepina, 3 no documentaron la indicación para la cual se prescribió.</p> <p>De acuerdo con los resultados obtenidos a partir de la agencia reguladora INVIMA, el 13,3% de los casos en los que se uso la Carbamazepina correspondió a una indicación no aprobada, y el 3,3% (1 caso) correspondió a un uso <i>off label</i> dado la marca comercial dispensada.</p> <p>El 16,7% de las prescripciones correspondió a usos <i>off label</i> de acuerdo con la agencia reguladora FDA.</p> <p>El 80% de las prescripciones <i>off label</i> fueron realizadas por medicina general.</p>	<p>En el 10% de los casos no se evaluó la pertinencia de la dosis prescrita dado que en la historia clínica no se reportaba la indicación de la Carbamazepina.</p> <p>En 5 de los 30 casos (16,67%) no se evaluó la dosis prescrita, dado que correspondían a uso <i>off label</i> con dosis no reportada en Micromedex®.</p> <p>El 66,67% de las prescripciones reportó una dosis acorde con la patología, de acuerdo con la base de datos de Micromedex®.</p> <p>Se considero uso de dosis superiores a las reportadas en 2 pacientes (6,67%) a quienes se les prescribió Carbamazepina para el manejo de Epilepsia.</p>	<p>Para el caso del INVIMA, el 13,33% de las prescripciones estaban contraindicadas debido a una patología cardiovascular y el 3,33% por trastornos sanguíneos.</p> <p>De acuerdo con la revisión por la agencia reguladora FDA, no se encontraron casos en los que estuviese contraindicada la Carbamazepina.</p>

Carbonato de litio	De las 2 prescripciones de Carbonato de Litio incluidas en el estudio, una de ellas (50%) correspondió a uso <i>off label</i> tanto para el INVIMA como para la FDA. Esta indicación hacía referencia a trastorno esquizoafectivo, no especificado y fue realizada por medicina general.	Para el uso considerado <i>off label</i> , no se evaluó la pertinencia de dosis dado que no se encontraron registros de esta en la base de datos Micromedex®. En el paciente a quien se le prescribió Carbonato de litio para un uso aprobado (Trastorno afectivo bipolar) se empleó una dosis inferior a la reportada en la literatura.	Para el INVIMA se encontró un caso de precaución por Hipotiroidismo, mientras que para la FDA no se encontraron casos de contraindicaciones y/o precauciones.
Clozapina	Para la agencia reguladora INVIMA se reporto una prescripción <i>off label</i> (16,7%) por Trastorno mixto de ansiedad y depresión realizada por Psiquiatría. Para la FDA el 66,7% de las prescripciones se consideraron <i>off label</i> , siendo realizadas en su mayoría (75%) por Psiquiatría. Las indicaciones <i>off label</i> encontradas fueron: <ul style="list-style-type: none"> • Otros trastornos mentales especificados. • Trastornos esquizoafectivos. • Trastornos mixtos de ansiedad y depresión. • Enfermedad de Alzheimer. 	Dado que no se encontraron registros en Micromedex® de las 4 indicaciones (66,67%) consideradas <i>off label</i> según la agencia reguladora FDA, no fue posible evaluar la pertinencia de la dosis empleada. A los dos pacientes a quienes se les formuló Clozapina para el manejo de la Esquizofrenia, se les prescribió dosis dentro de los rangos establecidos en Micromedex®.	Para el INVIMA se encontró un caso de precaución por insuficiencia cardiaca grave, mientras que para la FDA no se encontraron casos de contraindicaciones y/o precauciones.
Diazepam	El 21,7% de las prescripciones incluidas no fue evaluado debido a que no se encontró su formulación en la historia clínica. El 39,1% y el 43,5% de las prescripciones correspondió a una indicación <i>off label</i> , para las agencias reguladoras FDA e INVIMA respectivamente. Siendo en ambos casos mayoritaria la prescripción <i>off label</i> por Medicina General. El detalle de los usos <i>off label</i> se encuentra descrito en el Anexo B.	En el 60,87% de las prescripciones no fue posible evaluar la pertinencia de la dosis, bien sea porque correspondían a un uso <i>off label</i> para el cual no se reporta la dosis en Micromedex® (30,43%) o porque en la historia clínica no se reportaba la indicación o la dosis prescrita. El 17,39% de las prescripciones reportó una dosis acorde con lo descrito en la base de datos de Micromedex®, sin embargo el 13,04% y el 8,70% se asociaron a una dosis	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Diazepam, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.

		superior e inferior a lo reportado respectivamente.	
Divalproato	La prescripción de Divalproato incluida en el estudio no se considero <i>off label</i> para ninguna de las agencias reguladoras.	De acuerdo a la base de datos de Micromedex®, el paciente con trastorno afectivo bipolar que se encontraba en tratamiento con Divalproato recibió una dosis inferior a la reportada en la literatura.	La prescripción de Divalproato incluida en el estudio no estuvo relacionada con contraindicaciones y/o precauciones, de acuerdo a las agencias reguladoras INVIMA y FDA.
Fluoxetina	El 36,4% de las prescripciones de Fluoxetina correspondieron a indicaciones <i>off label</i> tanto para la FDA como para el INVIMA. La principal indicación <i>off label</i> fue Otros trastornos de ansiedad (29,17%), seguido de Migraña sin aura (16,67%). El 58,33% de estas prescripciones fueron realizadas por medicina general. El 10,6% de las prescripciones de Fluoxetina no estaba relacionado con una indicación posterior a la revisión de la historia clínica.	En el 36,36% de las prescripciones de Fluoxetina, no se evaluó la dosis dado que correspondían a usos <i>off label</i> para los cuales en la base de Micromedex® no se reportan dosis de referencia. De las 66 prescripciones incluidas en el estudio, 34 (51,52%) se encontraban dentro de los rangos de dosis reportados en Micromedex® y una de ellas (1,52%) indicaba una dosis superior.	Para algunas marcas particulares, el INVIMA reporta uso exclusivo del especialista. Por lo tanto, se realizó una revisión con base en la marca comercial dispensada encontrando que 6 de 66 prescripciones (9,09%) fueron dadas por medicina general, cuando la agencia reguladora señala su uso por especialista. Para la FDA no se encontraron casos de contraindicaciones y/o precauciones.
Gabapentina	La prescripción de Gabapentina incluida en el estudio se considero <i>off label</i> para la FDA y uso aprobado para el INVIMA. Esta indicación correspondió a secuelas de traumatismo de la medula espinal y fue realizada por medicina general.	No se evaluó la dosis prescrita de Gabapentina, dado que las indicaciones reportadas en la base de datos de Micromedex®, son las aprobadas por la FDA.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Gabapentina, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.
Haloperidol	Para la FDA el 100% de las prescripciones se consideraron <i>off label</i> . El 50% de estas fue realizado por medicina general. Para el INVIMA el 83,3% de las prescripciones se consideró <i>off label</i> . El 60% de estas fueron realizadas por medicina general.	De las 6 prescripciones de Haloperidol, 5 (83,33%) no fueron evaluadas dado que correspondían a usos <i>off label</i> para los cuales no se reportan dosis de referencia en Micromedex®. Sin embargo, pese a que se trataba de un uso <i>off label</i> , la dosis evaluada	Tanto para la FDA como para el INVIMA el 33,33% de las prescripciones se asociaron a una precaución o contraindicación. Para la FDA el uso de Haloperidol se encuentra contraindicado en pacientes con Hipertensión, mientras

		correspondió a uso de Haloperidol en el manejo de Hiperactividad, la cual se considero inferior a lo reportado en la literatura.	que el INVIMA reporta precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular.
Lamotrigina	No se observaron casos de indicaciones <i>off label</i> para la Lamotrigina, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.	Las dos dosis de Lamotrigina evaluados se consideraron acordes con lo reportado en la base de datos de Micromedex®.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Lamotrigina, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.
Metilfenidato	No se observaron casos de indicaciones <i>off label</i> para el Metilfenidato, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.	Para una de las dos prescripciones (50%) de Metilfenidato se considero que la dosis prescrita era inferior a lo reportado en la literatura, mientras que la otra estuvo acorde con las dosis referidas por Micromedex®.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Metilfenidato, de acuerdo a la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.
Midazolam	No se observaron casos de indicaciones <i>off label</i> para el Midazolam, de acuerdo a la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.	Las 5 dosis de Midazolam no fueron evaluadas debido a que en la historia clínica 4 reportan (80%) como posología Anestesia y 1 de ellas no describe ninguna dosis.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Midazolam, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.
Modafinil	No fue posible evaluar la prescripción de Modafinil, ya que en la historia clínica no se encuentra reportada su formulación.	Dado a que se desconoce la indicación para la cual se prescribió el Modafinil, no es posible evaluar la pertinencia de la dosis.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Modafinil, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.
Olanzapina	La prescripción de Olanzapina incluida en el estudio no estaba relacionada con ninguna indicación de acuerdo con la revisión de la historia clínica. Por lo cual, no se evaluó su concordancia con las diferentes agencias reguladoras (INVIMA, FDA y EMA). Esta prescripción fue realizada por Medicina general.	Debido a que en la historia clínica no se especifica la indicación para la cual se prescribió la Olanzapina, no es posible evaluar la pertinencia de la dosis.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Olanzapina, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.

Oxcarbazepina	La prescripción de Oxcarbazepina incluida en el estudio no se considero <i>off label</i> para ninguna de las agencias reguladoras.	La dosis prescrita de Oxcarbazepina para el manejo Epilepsia, se considero acorde con lo reportado en la base de datos de Micromedex®.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Oxcarbazepina, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.
Pregabalina	De las tres prescripciones de Pregabalina incluidas en el estudio, en una de ellas (33,3%) no se especificó la indicación para la cual se formuló. Las otras dos prescripciones se consideraron acordes con lo reportado por las agencias reguladoras INVIMA, FDA y EMA. Esta prescripción se realizó por Medicina General.	Se presentó un caso (33,33%) en el cual no se evaluó la pertinencia de la dosis por desconocimiento de la indicación, un caso (33,33%) cuya dosis estuvo acorde con lo reportado en Micromedex® y un caso (33,33%) en el cual la dosis se considero inferior a lo reportado en la literatura.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Pregabalina, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA, FDA y EMA.
Risperidona	La prescripción de Risperidona incluida en el estudio se considero <i>off label</i> tanto para la agencia reguladora INVIMA, como para la FDA. Su indicación correspondió a Síndrome de Rett y fue realizada por Medicina General.	No se evaluó la dosis prescrita de Risperidona, dado que corresponde a un uso <i>off label</i> para el cual no se reporta dosis de referencia en la base de datos de Micromedex®.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Risperidona, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.
Sertralina	La prescripción de Sertralina incluida en el estudio no se considero <i>off label</i> para ninguna de las agencias reguladoras.	La dosis prescrita de Sertralina estuvo acorde con la dosis de referencia de Micromedex®.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Sertralina, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.
Trazodona	El 88,2% de las prescripciones de Trazodona se consideró <i>off label</i> tanto para la FDA como para el INVIMA. Los principales usos fueron Cefalea debida a tensión (18,29%) y Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño (18,29%). El 69,51% de estas prescripciones fue realizado por Medicina General.	No se evaluó la dosis del 92,47% de las prescripciones, dado que el 88,17% de estas hacían referencia a usos <i>off label</i> para los cuales no se reportan dosis de referencia en Micromedex® y el 4,30% tenía información insuficiente en la historia clínica. En 7 de las 93 prescripciones (7,53%) de	Tanto para el INVIMA como para la FDA el 24 de 93 pacientes (25,8%) tenían como precaución una patología de origen cardiovascular. Sin embargo, 5 de los 24 casos (20,83%) tenían como precaución adicional enfermedad renal para la agencia reguladora INVIMA.

		Trazodona se consideró que la dosis era inferior a lo reportado en la base de datos de Micromedex®.	
Venlafaxina	La prescripción de Venlafaxina incluida en el estudio no se consideró <i>off label</i> para ninguna de las agencias reguladoras.	La dosis prescrita de Venlafaxina estuvo acorde con la dosis de referencia de Micromedex®.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Venlafaxina, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.
Zolpidem	El 63,6% de las prescripciones incluidas no fueron evaluadas debido a que no se encontró su formulación en la historia clínica. Para las agencias reguladoras INVIMA y FDA, el 9,1% de las prescripciones correspondió a una indicación <i>off label</i> (Episodio depresivo), cuya formulación fue realizada por Medicina General. Por otra parte, 3 de los 11 casos (27,3%) no reportaban en la historia clínica la indicación para la cual se prescribió el Zolpidem.	No se evaluó la dosis de Zolpidem en la totalidad de las prescripciones, debido a que en el 90,91% de ellas no se contaba con información suficiente de la historia clínica y el 9,09% correspondían a un uso <i>off label</i> para el cual no se reportan dosis de referencia en Micromedex®.	No se observaron casos de contraindicaciones y/o precauciones de uso de Zolpidem, de acuerdo con la información de las agencias reguladoras INVIMA y FDA.

B. Anexo: Usos *off label* por psicofármaco.

Tabla B-1: Usos *off label* de Amitriptilina

CIE 10	Indicación psicofármaco	FDA (%)	INVIMA (%)
G44.2	Cefalea debida a tensión	19 (17,0)	19 (17,1)
G47.0	Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño (insomnio)	13 (11,6)	13 (11,7)
F41	Otros trastornos de ansiedad	6 (5,4)	6 (5,4)
M54.5	Lumbago no especificado	6 (5,4)	6 (5,4)
R51	Cefalea	6 (5,4)	6 (5,4)
G43.0	Migraña sin aura (migraña común)	4 (3,6)	4 (3,6)
M79.1	Mialgia	4 (3,6)	4 (3,6)
F51.0	Insomnio no orgánico	3 (2,7)	3 (2,7)
G43.9	Migraña no especificada	3 (2,7)	3 (2,7)
G44	Otros síndromes de cefalea	3 (2,7)	3 (2,7)
M54.4	Lumbago con ciática	3 (2,7)	3 (2,7)
G43.1	Migraña con aura (migraña clásica)	3 (2,7)	3 (2,7)
B02	Herpes zoster	2 (1,8)	2 (1,8)
M43.6	Tortícolis	2 (1,8)	2 (1,8)
M54.9	Dorsalgia no especificada	2 (1,8)	2 (1,8)
M62.4	Contractura muscular	2 (1,8)	2 (1,8)
M79.6	Dolor en miembro	2 (1,8)	1 (0,9)
D11.0	Tumor benigno de la glándula parótida	1 (0,9)	1 (0,9)
F32.0	Episodio depresivo leve	1 (0,9)	-
G43.3	Migraña complicada	1 (0,9)	1 (0,9)
G44.1	Cefalea vascular, NCOP	1 (0,9)	1 (0,9)
G47.8	Otros trastornos del sueño	1 (0,9)	1 (0,9)
G50.1	Dolor facial atípico	1 (0,9)	1 (0,9)
H81.1	Vértigo paroxístico benigno	1 (0,9)	1 (0,9)
H81.3	Otros vértigos periféricos	1 (0,9)	1 (0,9)
I83.9	Venas varicosas de los miembros inferiores sin ulcera ni inflamación	1 (0,9)	1 (0,9)
M06.9	Artritis reumatoide, no especificada	1 (0,9)	1 (0,9)
M15.4	(Osteo) Artrosis erosiva	1 (0,9)	1 (0,9)
M25.5	Dolor en articulación	1 (0,9)	1 (0,9)
M51.1	Trastorno de disco lumbar y otros, con radiculopatía	1 (0,9)	1 (0,9)
M54	Dorsalgia	1 (0,9)	1 (0,9)
M54.2	Cervicalgia	1 (0,9)	1 (0,9)
M54.8	Otras dorsalgias	1 (0,9)	1 (0,9)
M75.1	Síndrome del manguito rotatorio	1 (0,9)	1 (0,9)

M94.0	Síndrome de la articulación condrocostal	1 (0,9)	1 (0,9)
N39.0	Infección de vías urinarias, sitio no especificado	1 (0,9)	1 (0,9)
N39.4	Otras incontinencias urinarias especificadas	1 (0,9)	1 (0,9)
N51.2	Balanitis en enfermedades clasificadas en otra parte	1 (0,9)	1 (0,9)
N77.1	Vaginitis, vulvitis y vulvovaginitis	1 (0,9)	1 (0,9)
N95	Otros trastornos menopáusicos y perimenopáusicos	1 (0,9)	1 (0,9)
NA	Estrés y preocupación	1 (0,9)	1 (0,9)
R07.2	Dolor precordial	1 (0,9)	1 (0,9)
R52.2	Calambres y espasmos	1 (0,9)	1 (0,9)
R52.9	Dolor no especificado	1 (0,9)	1 (0,9)
R55X	Sincope y colapso	1 (0,9)	1 (0,9)
S71	Herida de la cadera y el muslo	1 (0,9)	1 (0,9)
M79.2	Neuralgia y neuritis, no especificadas	-	1 (0,9)
Total		112	111

Tabla B-2: Usos *off label* de Carbamazepina

CIE 10	Indicación psicofármaco	FDA (%)	INVIMA (%)
E11.4	Diabetes mellitus no insulino dependiente, con complicaciones neurológicas	1 (20,0)	1 (20,0)
G47.8	Otros trastornos del sueño	1 (20,0)	1 (20,0)
M51.1	Trastornos de disco lumbar y otros, con radiculopatía	1 (20,0)	1 (20,0)
M79.1	Mialgia	1 (20,0)	1 (20,0)
F71.9	Retraso mental moderado	1 (20,0)	1 (20,0)
Total		5	5

Tabla B-3: Usos *off label* de Clozapina

CIE 10	Indicación psicofármaco	FDA (%)	INVIMA (%)
F06.8	Otros trastornos mentales especificados	1 (25,0)	-
F25	Trastornos esquizoafectivos	1 (25,0)	-
F41.2	Trastorno mixto de ansiedad y depresión	1 (25,0)	1 (100,0)
G30	Enfermedad de Alzheimer	1 (25,0)	-
Total		4	1

Tabla B-4: Usos *off label* de Diazepam

CIE 10	Indicación psicofármaco	FDA (%)	INVIMA (%)
G25.0	Temblor esencial	1 (11,1)	1 (10,0)
H81.1	Vértigo paroxístico benigno	1 (11,1)	1 (10,0)
I21	Infarto agudo de miocardio	1 (11,1)	1 (10,0)
I21.9	Infarto agudo del miocardio, sin otra especificación	1 (11,1)	1 (10,0)
I64X	Accidente vascular encefálico agudo, no especificado como hemorrágico o isquémico	1 (11,1)	1 (10,0)

K80	Colelitiasis	1 (11,1)	1 (10,0)
M51.1	Trastorno de disco lumbar y otros, con radiculopatía	1 (11,1)	1 (10,0)
R56.0	Convulsiones febriles	1 (11,1)	-
T91.3	Secuelas de traumatismo de la medula espinal	1 (11,1)	1 (10,0)
M43.6	Tortícolis	-	1 (10,0)
G25.3	Mioclonia	-	1 (10,0)
Total		9	10

Tabla B-5: Usos *off label* de Fluoxetina

CIE 10	Indicación psicofármaco	FDA (%)	INVIMA (%)
F41	Otros trastornos de ansiedad	7 (29,2)	7 (29,2)
G43.0	Migraña sin aura (migraña común)	4 (16,7)	4 (16,7)
F41.9	Trastorno de ansiedad, no especificado	2 (8,3)	2 (8,3)
G44.2	Cefalea debida a tensión	2 (8,3)	2 (8,3)
R51	Cefalea	2 (8,3)	2 (8,3)
G43.1	Migraña con aura (migraña clásica)	1 (4,2)	1 (4,2)
G43.3	Migraña complicada	1 (4,2)	1 (4,2)
G43.9	Migraña no especificada	1 (4,2)	1 (4,2)
H81.1	Vértigo paroxístico benigno	1 (4,2)	1 (4,2)
M54.2	Cervicalgia	1 (4,2)	1 (4,2)
M62.4	Contractura muscular	1 (4,2)	1 (4,2)
N95.1	Estados menopáusicos y climatéricos femeninos	1 (4,2)	1 (4,2)
Total		24	24

Tabla B-6: Usos *off label* de Haloperidol

CIE 10	Indicación psicofármaco	FDA (%)	INVIMA (%)
G30	Enfermedad de Alzheimer	2 (33,3)	2 (40,0)
F41.2	Trastorno mixto de ansiedad y depresión	1 (16,7)	-
F84.1	Autismo atípico	1 (16,7)	1 (20,0)
G40	Epilepsia	1 (16,7)	1 (20,0)
R46.3	Hiperactividad	1 (16,7)	1 (20,0)
Total		6	5

Tabla B-7: Usos *off label* de Trazodona

CIE 10	Indicación psicofármaco	FDA (%)	INVIMA (%)
G44.2	Cefalea debida a tensión	15 (18,3)	15 (18,3)
G47.0	Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño (insomnio)	15 (18,3)	15 (18,3)
R51	Cefalea	8 (9,8)	8 (9,8)
F51.0	Insomnio no orgánico	7 (8,5)	7 (8,5)
G43.0	Migraña sin aura (migraña común)	6 (7,3)	6 (7,3)
M79.1	Mialgia	4 (4,9)	4 (4,9)

F41	Otros trastornos de ansiedad	2 (2,4)	2 (2,4)
G47.8	Otros trastornos del sueño	2 (2,4)	2 (2,4)
G56.0	Síndrome del túnel carpiano	2 (2,4)	2 (2,4)
M54.5	Lumbago no especificado	2 (2,4)	2 (2,4)
R07.4	Dolor en el pecho, no especificado	2 (2,4)	2 (2,4)
R25.2	Calambres y espasmos	2 (2,4)	2 (2,4)
F41.3	Otros trastornos de ansiedad mixtos	1 (1,2)	1 (1,2)
F41.9	Trastorno de ansiedad, no especificado	1 (1,2)	1 (1,2)
F95	Trastornos por tics	1 (1,2)	1 (1,2)
G24.2	Distonia idiopática no familiar	1 (1,2)	1 (1,2)
G30	Enfermedad de Alzheimer	1 (1,2)	1 (1,2)
G43.3	Migraña complicada	1 (1,2)	1 (1,2)
G44.8	Otros síndromes de cefalea especificados	1 (1,2)	1 (1,2)
G55.1	Compresiones de las raíces y de los plexos nervios	1 (1,2)	1 (1,2)
G96.9	Trastorno del sistema nervioso central no especificado	1 (1,2)	1 (1,2)
H81.3	Otros vértigos periféricos	1 (1,2)	1 (1,2)
M54	Dorsalgia	1 (1,2)	1 (1,2)
M54.2	Cervicalgia	1 (1,2)	1 (1,2)
M62.4	Contractura muscular	1 (1,2)	1 (1,2)
N81.1	Cistocele	1 (1,2)	1 (1,2)
R07.3	Otros dolores en el pecho	1 (1,2)	1 (1,2)
Total		82	82

C. Anexo: Soporte bibliográfico de los usos diversos *off label* identificados.

Tabla N°C-1: Referencias bibliográficas que soportan o refutan los usos *off label* identificados.

Medicamento	Indicación <i>off label</i>	Soportes bibliográficos.
Ácido Valproico	Esquizofrenia	<p>Revisión Cochrane: Valproato para la Esquizofrenia “Si se tienen como base las pruebas derivadas de los ensayos aleatorios que están actualmente disponibles, no hay datos para apoyar o refutar el uso del valproato como único agente para la esquizofrenia. Hay algunas pruebas que muestran una mejoría más rápida con la estimulación del valproato, pero este efecto desapareció con el transcurso del tiempo. Dadas estas pruebas limitadas, se necesitan informes de ensayos adicionales amplios, simples y bien diseñados. Los mismos quizá se centren en personas con esquizofrenia y episodios violentos, en aquellas con formas resistentes al tratamiento del trastorno y en aquellas con trastornos esquizoafectivos” [48].</p>
Alprazolam	Episodios depresivos	<p>Treatment of mild to moderate depressive syndrome. A placebo- controlled double-blind trial on therapy with benzodiazepines or antidepressants. “Aunque las benzodiazepinas mostraron una aparición más temprana de la eficacia en comparación con el placebo, debido al riesgo de dependencia no se recomienda como tratamiento habitual de los síndromes depresivos” [49].</p>
	Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño	<p>Benzodiazepinas y fármacos relacionados para el insomnio en cuidados paliativos. “A pesar de una búsqueda exhaustiva, no se encontraron pruebas relacionadas con la eficacia y la seguridad del uso de las benzodiazepinas para el tratamiento del insomnio en cuidados paliativos. Esto debe interpretarse como "ninguna prueba del efecto" y no como "pruebas de ningún efecto". Esta revisión, por consiguiente, no puede ofrecer guías para la práctica que se basen en pruebas” [50].</p>
Amitriptilina	Cefalea	<p>Therapy of primary headaches: the role of antidepressants. “A pesar que diversos antidepresivos han sido estudiados por su potencial efecto en la prevención de la migraña, sólo la Amitriptilina cuenta con una solida y coherente evidencia que respalde su eficacia. Asimismo, la Amitriptilina posee una buena eficacia en la prevención de la cefalea crónica de tipo tensional, y la Mirtazapina tiene un perfil prometedor para el tratamiento de la misma patología.</p>

		<p>Los efectos secundarios y las comorbilidades deben ser cuidadosamente evaluados antes de iniciar un tratamiento profiláctico con antidepresivos tricíclicos o ISRS” [51].</p> <p>Treatment of chronic tension type headache with Mirtazapine and Amitriptyline.</p> <p>“En primer lugar, existe una coexistencia clara de depresión y cefalea tipo tensión crónica (CTTC) y que se asocia a cierto componente disfórico en el padecimiento de la cefalea crónica. En segundo lugar, la Mirtazapina ha demostrado ser un tratamiento tan eficaz para la CTTC como la Amitriptilina, pero con significativamente menos efectos secundarios, probablemente por su acción más selectiva sobre los receptores cerebrales; por ello, podría utilizarse como un fármaco a tener en cuenta en la profilaxis de la cefalea tipo tensión de tipo crónico” [52].</p>
	Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño	<p>Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults.</p> <p>“Para pacientes con insomnio (psicofisiológico, subtipos ICSD-2 idiopático o paradójico) cuando el tratamiento farmacológico se usa solo o combinación, la recomendación general es (Consenso):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Agonistas de benzodiazepinas de corta-intermedia acción (BZD o nuevas BzRAs) o Ramelteon: Zolpidem. ○ Alternar BzRAs de corta e intermedia acción o Ramelteon si el agente inicial ha fracasado. ○ Antidepresivos sedantes, especialmente cuando son usados en conjunto para el tratamiento de comorbilidad depresión/ansiedad: Trazodona, Amitriptilina, Doxepina, y Mirtazapina. ○ Combinar BzRA o Ramelteon y antidepresivos sedantes. ○ Otros agentes sedantes: Antiepilépticos (Gabapentina, Tiagabina) y antipsicóticos atípicos (Quetiapina y Olanzapina)” [53].
Carbonato de litio	Trastorno esquizoafectivo	<p>Lithium vs. Carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomized study.</p> <p>“En un estudio aleatorizado, multicéntrico, la eficacia profiláctica del litio y la Carbamazepina, se comparó en el trastorno esquizoafectivo. Un total de 90 pacientes esquizoafectivos (CIE-9) fueron incluidos en la fase de mantenimiento (2,5 años). En este estudio se concluyó que el Litio y la Carbamazepina parecen ser alternativas equipotentes en el tratamiento de mantenimiento de la definición amplia de trastornos esquizoafectivos. Sin embargo, en los subgrupos con características depresivas o similares a la esquizofrenia y en cuanto a su tolerabilidad a largo plazo, la Carbamazepina parece ser superior” [54].</p> <p>Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms (Structured</p>

		<p>abstract)</p> <p>Litio para el trastorno esquizoafectivo de tipo maníaco:</p> <p>“Tres estudios doble ciego, estudios de grupos paralelos de la manía esquizoafectiva fueron incluidos. Uno halló que la Clorpromazina más placebo fue tan efectiva como la Clorpromazina mas Litio. Otro encontró que Haloperidol mas Litio fue superior a Haloperidol mas placebo en el subtipo trastorno esquizofrénico, sin embargo, el Litio no beneficia a los pacientes con desorden esquizoafectivo según los criterios APA DSM-III-R o DSM-IV. El estudio final encontró que la Flufenazina fue estadísticamente superior al Litio. Otro estudio controlado crossover fue identificado, pero fue difícil de interpretar. El Litio mostró una mejoría sobre el placebo en sólo dos de un gran número de escalas de calificación. No hubo estudios controlados (o grandes estudios no controlados) de Litio con criterios modernos para definir el trastorno esquizoafectivo, tipo depresivo” [55].</p>
Fluoxetina	Cefalea	<p>The Prophylactic Treatment of Chronic Daily Headache</p> <p>“Los autores consideraron que probablemente el efecto de la Fluoxetina en el manejo de la cefalea, estaba relacionado con su eficacia en el tratamiento de los síntomas asociados al estado de ánimo. La Tizanidina, la Fluoxetina y la Amitriptilina demostraron su eficacia en el manejo de la cefalea” [56].</p> <p>Therapy of primary headaches: the role of antidepressants</p> <p>“Los antidepresivos son incluidos en las directrices para el tratamiento profiláctico de la migraña. Sin embargo, pueden causar varios efectos adversos dependiendo de la actividad neuroquímica, y se deben utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada, algunos de ellos tienen una eficacia bien documentada. En este contexto, existe un soporte razonable de la efectividad de los inhibidores de la recaptación de serotonina (Fluoxetina) en la prevención de la migraña. La Amitriptilina posee una buena eficacia en la prevención de la cefalea crónica de tipo tensional, y la Mirtazapina tiene un perfil prometedor para el tratamiento de la misma patología” [57].</p>
Haloperidol	Enfermedad de Alzheimer	<p>Does Behavioral Improvement with Haloperidol or Trazodone Treatment Depend on Psychosis or Mood Symptoms in Patients with Dementia?</p> <p>“Los síntomas leves de depresión en pacientes con demencia y comportamiento agitado, mejoraron en los pacientes tratados con Trazodona. Sin embargo, la presencia de delirios en trastornos del comportamiento, no predice necesariamente una mejoría importante en el comportamiento de sujetos tratados con Haloperidol sin signos de psicosis” [58].</p> <p>Treatment of Alzheimer's disease.</p>

		<p>“El Haloperidol disminuyo la puntuación de agresión en la escala de valoración de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, un análisis post hoc reveló una mejoría significativa en los síntomas agresivos con Risperidona que con Haloperidol” [59].</p>
Trazodona	Trastornos del inicio y mantenimiento del sueño	<p>Current Patterns and Future Directions in the Treatment of Insomnia</p> <p>“En un estudio de insomnio primario (doble ciego, controlado con placebo), la Trazodona 50 mg fue efectiva en la mejoramiento del sueño latente y medidas de mantenimiento del sueño, aunque el Zolpidem fue más efectivo que la Trazodona en el primer caso, pero no en la última medida. Asimismo, no se identificaron ensayos de Trazodona que superaran las 6 semanas de tratamiento activo y mucho de los estudios de duración de 2 a 4 semanas han demostrado evidencia de tolerancia en algunas medidas” [60].</p>

Bibliografía.

1. WALTON SM, SCHUMOCK GT, LEE KV, ALEXANDER GC, MELTZER D, STAFFORD RS. Prioritizing future research on *off-label* prescribing: results of a quantitative evaluation. En: *Pharmacotherapy*. Vol. 28 (12) (2008); p. 1443-1452.
2. ROJAS M. Informe de pasantía grupo de buenas prácticas clínicas BPC INVIMA. Bogotá, 2010. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia. p 32.
3. WALTON SM, SCHUMOCK GT, LEE KV, ALEXANDER GC, MELTZER D, STAFFORD RS. "Op cit".
4. RADLEYS D., FINKELSTEIN S., STAFFORD R. *Off label* Prescribing Among Office-Based Physicians. En: *Arch Intern Med*. Vol. 166 (2006); p. 1021-1026
5. Farmacéutica pagará \$800 millones por comercialización ilegal de medicamento. En: *La Tribuna Hispana USA*. [En línea]. (ene. 2009). [Consultado abr. 2011]. Disponible en: <http://tribunahispanausa.com/portal/?p=6039#respond>.
6. Novartis paga 425 millones por promoción *off label*. En: *PMFARMA Portal Iberoamericano de Marketing Farmacéutico*. [En línea]. [Consultado abr. 2011]. Disponible en: <http://argentina.pmfarma.com/noticias>.
7. C. HAW & J. STUBBS. A survey of *off-label* prescribing for inpatients with mild intellectual disability and mental illness. En: *Journal of Intellectual Disability Research*. Vol. 49, Part. 11. (Nov 2005); p. 858– 864.
8. FOOD DRUGS ADMINISTRATION (FDA). [En línea]. [Consultado feb. 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/present/diamontreal/regappr/sld009.htm>.
9. NEUBERT A, WONG I, BONIFAZI A, CATAPANO M, FELISI M, BAIARDI P. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. En: *Pharmacological Research*. Vol. 58 (2008); p. 316-22.

10. COLOMBIA. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA. Acta 38. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. 2006.
11. ROJAS M. "Op cit".
12. WALTON SM, SCHUMOCK GT, LEE KV, ALEXANDER GC, MELTZER D, STAFFORD RS. "Op cit".
13. Ibid.
14. RADLEYS D., FINKELSTEIN S., STAFFORD R. "Op cit".
15. OLSSON J, KIMLAND E., PETTERSSON S., ODLIND V. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in swedish Outpatient care – a nationwide study. En: Acta Pædiatrica ISSN 0803–5253 (mar, 2011); p. 1272–1275.
16. FÁRMACOS. Boletín electrónico latinoamericano para fomentar el uso adecuado de medicamentos. Vol. 9, No 5 (nov. 2006); p. 66.
17. Ibid.
18. ALEXANDER C., GALLAGHER S., MASCOLA A., MOLONEY R., STAFFORD R. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the united states, 1995-2008. En: Pharmacoepidemiol Drug Saf. Vol. 20(2) (feb, 2011); p. 177–184.
19. ARNAU J.M, VALLANO A. Medicamentos y salud. Estudios de Utilización de Medicamentos. Universidad Autónoma. Barcelona. p. 78 – 79.
20. Ibid.
21. ALTIMIRAS J., BAUTISTA J., PUIGVENTÓS J. Farmacia Hospitalaria. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. p. 561

22. COLOMBIA. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. Normas Farmacológicas. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. INVIMA Bogotá D.C. 2006.
23. WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. ATC/DDD Index. [En línea] [Consultado ene. 2012] Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
24. COLOMBIA. Acuerdo 008. Por el cual se aclaran y actualizan integralmente los Planes Obligatorios de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado. Anexo 1. Listado de Medicamentos POS. 2009.
25. COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD. Resolución N° 008430. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 1993.
26. Ibid.
27. EGUALE T., BUCKERIDGE D., WINSLADE N., BENEDETTI A., HANLEY J., TAMBLYN R. Abstract: Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With *Off-label* Prescribing in Primary Care. En: Arch Intern Med (2012).
28. COLOMBIA. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. Decreto 2200. Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones. Capítulo IV De la prescripción de medicamentos. Artículo 16. 2005.
29. INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS – INVIMA. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. INVIMA se pronuncia sobre Antidepresivos. En: Comunicado de Prensa 006. Bogotá D.C. [En línea]. (feb. 2008). [Consultado dic. 2011]. Disponible en:
http://www.invima.gov.co/Invima/general/docs_popup/comunicado006febrero27-antidepresivos.pdf
30. PERILLA S., FERNÁNDEZ C. Protestas del Gremio Médico en Colombia por comunicado de INVIMA sobre Antidepresivos. En: El TIEMPO.COM. [En línea]. (mar. 2008). [Consultado dic. 2011]. Disponible en: <http://www.eltiempo.com/archivo/documento/CMS-3992549>.
31. ALVAREZ D., ARIZAGA M., QUIÑA G. El consumo indebido de medicamentos psicotrópicos en la vida cotidiana. Un estudio exploratorio sobre representaciones sociales y patrones de uso. Informe final. En: Observatorio Argentino de Drogas. SEDRONAR. (feb. 2007). p. 52.

32. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1478. Por la cual se expiden normas para el control, seguimiento y vigilancia de la importación, exportación, procesamiento, síntesis, fabricación, distribución, dispensación, compra, venta, destrucción y uso de sustancias sometidas a fiscalización, medicamentos o cualquier otro producto que las contengan y sobre aquellas que son monopolio del estado. Capítulo XVII. Prescripción de medicamentos de control especial. Artículo 81. 2006.

33. MINISTERIO DE SALUD. Resolución 5061. Por la cual se reglamentan los Comités Técnico Científicos dentro de la Entidades Promotoras de Salud, Administradoras del Régimen Subsidiado e Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, y se dictan otras disposiciones. Artículo 2. Funciones. 1997.

34. MINISTERIO DE SALUD. Resolución 5061. Por la cual se reglamentan los Comités Técnico Científicos dentro de la Entidades Promotoras de Salud, Administradoras del Régimen Subsidiado e Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, y se dictan otras disposiciones. Artículo 2. Párrafo. 1997.

35. VALPROIC ACID. In: Drug Points System [Internet database]. Greenwood Village, Col: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. [Consultado oct. 2011]

36. CARBAMAZEPIN. In: Drug Points System [Internet database]. Greenwood Village, Col: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. [Consultado oct. 2011]

37. LITHIUM. In: Drug Points System [Internet database]. Greenwood Village, Col: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. [Consultado oct. 2011]

38. CLOZAPINE. In: Drug Points System [Internet database]. Greenwood Village, Col: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. [Consultado oct. 2011]

39. HALOPERIDOL. In: Drug Points System [Internet database]. Greenwood Village, Col: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. [Consultado oct. 2011]

40. METHYLPHENIDATE. In: Drug Points System [Internet database]. Greenwood Village, Col: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. [Consultado oct. 2011]

41. PREGABALIN. In: Drug Points System [Internet database]. Greenwood Village, Col: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. [Consultado oct. 2011]

42. MEDLINEPLUS: ENCICLOPEDIA MÉDICA. Información de Salud para Usted. Síndrome de Rett. [En línea]. [Consultado oct. 2011]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001536.htm>.
43. CHRISTODOULOU J. MECP2-Related Disorders. Includes: Classic Rett Syndrome, MECP2-Related Severe Neonatal Encephalopathy, PPM-X Syndrome. Treatment of Manifestations. En: GeneReviews. (abr. 2009).
44. TRAZODONE. In: Drug Points System [Internet database]. Greenwood Village, Col: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. [Consultado oct. 2011]
45. Ibid.
46. DRESSER R., FRADER J. *Off label* prescribing: A call for heightened professional and government oversight. En: Journal of law, medicine & ethics. Vol. 37(3) (2009); p. 476–396.
47. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS, MADRID, ESPAÑA. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. Medicina Clínica (Barc) Vol. 133(11) (2009); p. 425–426.
48. BASAN A, LEUCHT S. Valproato para la esquizofrenia. En: The Cochrane Collaboration. La Biblioteca Cochrane Plus. No 2 (2008); p. 2.
49. LAAKMANN G, FALTERMAIER TM, BOSSERT ZS, BAGHAI T, LORKOWSKI G. Abstract: Treatment of mild to moderate depressive syndrome. A placebo- controlled double-blind trial on therapy with benzodiazepines or antidepressants. En: Cochrane Library. Vol. 138 (1996).
50. HIRST A, SLOAN R. Benzodiazepinas y fármacos relacionados para el insomnio en cuidados paliativos. En: The Cochrane Collaboration. La Biblioteca Cochrane Plus. No 2 (2008). p. 13.
51. B. COLOMBO, P.O.L. ANNOVAZZI, G. COMI. Therapy of primary headaches: the role of antidepressants. En: Neurology Science Vol. 25:S171–S175 DOI 10.1007/s10072-004-0280-x (2004); p. S174.

52. MARTÍN-ARAGUZ A, BUSTAMANTE-MARTÍNEZ C, DE PEDRO-PIJOÁN JM. Abstract: Treatment of chronic tension type headache with Mirtazapine and Amitriptyline. En: Rev Neurol. Vol. 37 (2) (jul. 2003): p. 101-5.
53. SCHUTTE-RODIN S, BROCH L, BUYSSE D, DORSEY C, SATEIA M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. En: J Clin Sleep Med. Vol. 4(5): (oct. 2008) p. 487-504.
54. GREIL W, LUDWIG-MAYERHOFER W, ERAZO N, ENGEL RR, CZERNIK A, GIEDKE H, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B, OSTERHEIDER M, RUDOLF GA, SAUER H, TEGELER J, WETTERLING T. Abstract: Lithium vs Carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomized study. En: PUBMED. Vol. 247 (1997).
55. LEVINSOND F, UMAPATHYC, MUSTHAQM. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. En: American Journal of Psychiatry. Vol. 156 (8) (1999); p. 1138-1148.
56. NINAN T. MATHEW, MD. The Prophylactic Treatment of Chronic Daily Headache. En: Headache. Vol. 46 (2006); p. 1552-1564.
57. B. COLOMBO, P.O.L. ANNOVAZZI, G. COMI. Therapy of primary headaches: the role of antidepressants. En: Neurol Sci. Vol. 25:S171–S175 DOI 10.1007/s10072-004-0280-x (2004); p. S174.
58. DAVID L. SULTZER, KEVIN F. GRAY, IBRAHIM GUNAY, MURIEL V. WHEATLEY, MA, MICHAEL E. MAHLER, MD. Does Behavioral Improvement with Haloperidol or Trazodone Treatment Depend on Psychosis or Mood Symptoms in Patients with Dementia?. En: American Geriatrics Society. Vol. 49 (2001); p. 1294–1300.
59. DE DEYN PP. Abstract: Treatment of Alzheimer's disease. En: The New England Journal of Medicine. Vol. 342, No 11 (mar. 2000).
60. WINKELMAN J., PIES R. Current Patterns and Future Directions in the Treatment of Insomnia. En: Annals of Clinical Psychiatry. Vol. 17[1] (2005); p. 31–40.