

 SIM Hospital de niños	Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad	 Página 1 de 9
	SERVICIO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Informe de actualización	N° de Informe: 00330032021 Junio 2021

INFORME SOBRE MEDICAMENTOS OFF-LABEL EN PEDIATRÍA

El uso de medicamentos bajo condiciones “*off-label*”(OL) puede definirse según los criterios publicados por Turner et al (1) que son los que utilizan la mayoría de los autores: “*aquellas prescripciones realizadas en distintas dosis, rango de edad, vía de administración o indicaciones reflejadas en la documentación oficial de autorización del fármaco*”; y define otra condición a considerar que es “*unlicensed*”(UL): “*cuando los agentes terapéuticos aún no están autorizados, están contraindicados específicamente en niños, se modifican los preparados y en aquellos que no se constate información sobre uso pediátrico*”.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT, es el organismo que registra, controla y fiscaliza los medicamentos autorizados a comercializarse en el territorio nacional. Esta administración se puede expedir sobre la aprobación del uso del medicamento para las indicaciones médicas solicitadas por un titular de producto farmacéutico. Como consecuencia de ello, la ANMAT no puede autorizar el uso de un medicamento para una indicación que no figure en el prospecto. Esto no significa que la indicación de un medicamento para otras indicaciones clínicas esté prohibida por ANMAT, sino que esas otras indicaciones denominadas OL, no fueron evaluadas (2).

Las prescripciones de medicamentos OL son responsabilidad exclusiva del médico que busca brindar una respuesta al paciente para el que no existen alternativas de tratamiento o son de difícil acceso, si existieran (2).

El porcentaje de fármacos que no tienen indicación pediátrica específica es amplio, entre 50 y 90% (3).

En una revisión publicada en 2018, más del 80% de los niños utilizaban fármacos OL y más del 70% medicamentos UL (4).

El principal riesgo en relación al uso de medicamentos OL en pacientes pediátricos incluye la presencia de efectos adversos (pudiendo llegar a duplicarse) y la posibilidad de efectividad insuficiente, aunque no hay estudios definitivos que lo confirmen (5).

El uso de esos medicamentos, así como la incidencia y severidad de eventos adversos, es mayor en niños más pequeños, neonatos y pacientes críticos (6).

El estudio de Padilla Ygredda et al. analizó 819 prescripciones realizadas sobre 112 pacientes en Unidades de Terapia Intensiva de Argentina, Chile y Perú en un día determinado (7).

Casi 6 de cada 10 prescripciones fueron definidas como OL, por al menos uno de los criterios (según el *Pediatric Micromedex Drug Index*), y 95,5 % de los pacientes, de edad media de 2,4 años, recibió al menos un medicamento en esa condición, proporción muy similar a la reportada en otros estudios (8).

Los medicamentos indicados OL en orden de frecuencia en pediatría, según el estudio de Padilla Ygredda et al. son (7):

- | | |
|--------------------|---------------|
| 1. ESPIRONOLACTONA | 5. SALBUTAMOL |
| 2. OMEPRAZOL | 6. MORFINA |
| 3. LORAZEPAM | 7. RANITIDINA |
| 4. DIPIRONA | |

 SIM Hospital de niños	Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad	 Página 2 de 9
	SERVICIO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Informe de actualización	N° de Informe: 00330032021 Junio 2021

ESPIRONOLACTONA

El medicamento más usado en condiciones OL, es espironolactona (representó el 9,4% de las prescripciones) (7). En el año 2006, en EE.UU., la espironolactona fue incluida en un listado de la FDA (*Food and Drug Administration*) y de los NIH (*National Institute of Health*), entre los medicamentos que requerían estudios pediátricos (9).

Descripción

La espironolactona es un diurético antagonista de la aldosterona por mecanismo competitivo de unión a los receptores del intercambio sodio/potasio dependientes de la aldosterona del tubo contorneado distal. Actúa como ahorrador de potasio provocando aumento en la excreción de sodio y agua. También posee efecto antiandrogénico, probablemente por antagonismo periférico de los andrógenos.

Usos off-label en población pediátrica (10)

- Hipertensión arterial esencial
- Insuficiencia cardíaca crónica clases III y IV de la NYHA (*New York Heart Association*)
- Hiperaldosteronismo primario, diagnóstico en el tratamiento prequirúrgico y tratamiento a largo plazo cuando no está indicada cirugía.
- Hiperaldosteronismo secundario, en particular edemas de origen cardíaco, hepático y secundario a síndrome nefrótico (indicación pediátrica más frecuente).
- Displasia broncopulmonar

OMEPRAZOL

El omeprazol es el segundo fármaco más utilizado OL. Entre 1999 y 2004, su prescripción en neonatos y niños creció 7,5 veces (11). La FDA solo lo autoriza en mayores de 1 año para el tratamiento del reflujo gastroesofágico y la esofagitis erosiva. No se ha establecido su eficacia y seguridad fuera de estos trastornos.

Descripción

El omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones. Forma parte de un grupo de compuestos que inhiben la enzima adenosina trifosfatasa H⁺/K⁺ (bomba de protones), que es la vía final común de la producción de ácido clorhídrico por parte de las células parietales gástricas, los cuales son los inhibidores más potentes de la secreción ácida.

Usos off-label en población pediátrica (10)

Por vía oral:

- Tratamiento de mantenimiento de la esofagitis erosiva grave, sobre todo en pacientes de riesgo. Las patologías que predisponen a una enfermedad por reflujo gastroesofágico grave incluyen: enfermedad neurológica, obesidad, fístula traqueoesofágica o atresia de esófago intervenida, fibrosis quística, hernia de hiato, acalasia intervenida, trasplante pulmonar e historia familiar de enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett o adenocarcinoma esofágico.

 SIM Hospital de niños	Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad	 Página 3 de 9
	SERVICIO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Informe de actualización	N° de Informe: 00330032021 Junio 2021

- Tratamiento de las úlceras gástricas.
- Tratamiento de los síndromes de hipersecreción ácida.
- Profilaxis de úlceras de estrés en niños críticamente enfermos.

Por vía intravenosa: su uso en niños no está autorizado

LORAZEPAM

El lorazepam está ubicado en el tercer lugar de la lista, con 8,1 % de las prescripciones.

Es común su utilización en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos para el tratamiento del estatus epiléptico. Pero, aunque la FDA no aprueba esa indicación en pediatría y por lo tanto lo considera OL por edad, existe evidencia bibliográfica que respalda esta conducta terapéutica (12).

La *American Epilepsy Society* propone su administración intravenosa como primera línea de tratamiento frente a crisis convulsivas de más de 5 minutos (Nivel A de evidencia) (13).

Descripción

El lorazepam es una benzodiazepina de acción corta con propiedades ansiolíticas, sedantes e hipnóticas. No posee acción atáxica o relajante muscular a las dosis terapéuticas prescritas. Parece que el mecanismo de acción de las benzodiazepinas consiste en el aumento o facilitación de la acción del ácido gamma-aminobutírico (GABA), que es el principal neurotransmisor cerebral que interviene en la inhibición pre- y postsináptica en todo el sistema nervioso central (SNC), incluyendo el sistema límbico y el reticular.

Usos off-label en población pediátrica (10)

1. Náuseas y vómitos inducidos por quimioterápicos
2. Agitación
3. Coadyuvante en el manejo de la disnea
4. Coadyuvante en irritabilidad neurológica
5. Sedación
6. Estatus epiléptico

Sus usos aprobados son: ansiedad (alivio a corto plazo de los síntomas de ansiedad o ansiedad asociada con síntomas depresivos) y los trastornos del sueño.

De acuerdo con la ficha técnica* no se dispone de datos en niños (menores de 6 años) y, por tanto, no se recomienda la prescripción de lorazepam en niños pequeños. Las evidencias de uso en niños (para las indicaciones OL) son escasas. No obstante, existen algunos datos procedentes de estudios con un número limitado de pacientes, con recomendaciones de dosis en niños pequeños, incluidos neonatos.

Nota: la **ficha técnica o resumen de las características del producto es el documento autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, donde se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y recoge la información científica esencial para los profesionales sanitarios.*

 SIM Hospital de niños	Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad	 Página 4 de 9
	SERVICIO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Informe de actualización	N° de Informe: 00330032021 Junio 2021

DIPIRONA

El cuarto medicamento OL de la lista es dipirona (denominación común argentina) o metamizol (denominación común internacional), con 6,8% de las prescripciones.

Aunque está prohibida en algunos países como EE.UU., Gran Bretaña, Suecia e India, debido a que consideran que el riesgo de agranulocitosis excede los beneficios, en muchas partes del mundo incluyendo Latinoamérica y la mayoría de los miembros de la Unión Europea, es uno de los analgésicos no opiodes más utilizados (14).

Sin embargo, la evidencia que respalda el uso de analgésicos y antipiréticos en pediatría es limitada. Según la *Agencia Europea de Medicamentos*, EMA, la fiebre en niños solo se puede tratar con paracetamol o ibuprofeno (15).

Descripción

La dipirona es analgésico y antitérmico no narcótico derivado de la pirazolona. Como tal, inhibe la síntesis de las prostaglandinas. También es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), narcótico. Puede presentarse en forma de sal sódica o magnésica. Como analgésico es comparable al ácido acetilsalicílico (menos gastrolesivo) y superior al paracetamol en dolores agudos de tipo moderado o medio. Relaja ligeramente la musculatura lisa, por lo que resulta especialmente útil en dolores de tipo cólico. No sustituye a un opioide en aquellos dolores postoperatorios que así lo requieran. Se debe valorar la relación beneficio-riesgo.

Usos off-label en población pediátrica (10)

Niños de 3 a 11 meses

1. Uso vía oral de la formulación parenteral.
2. Vía intravenosa: tanto en administración intravenosa intermitente (bolo lento) como en perfusión continua.

Se encuentra autorizado para la vía oral y la vía intramuscular (dipirona sódica o magnésica).

Niños de 1-18 años.

1. Uso vía oral de la formulación parenteral.
2. Vía intravenosa: en perfusión continua.

Se encuentra autorizado para la vía oral, la vía intramuscular y la vía intravenosa en perfusión intermitente (bolo lento).

SALBUTAMOL

El salbutamol ocupa el quinto lugar en la lista (6,2% de las prescripciones).

En Italia está aprobado para mayores de 18 meses y en EE.UU. solo para mayores de 2 o 4 años según la vía de administración. En un hospital pediátrico de Canadá, el salbutamol resultó ser el sexto fármaco más prescrito en condiciones OL (16). En una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de Israel alcanzó el segundo lugar de la lista (17). En nuestro país se administra por vía inhalatoria (*puff* o nebulización)

 SIM Hospital de niños	Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad	 Página 5 de 9
	SERVICIO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Informe de actualización	N° de Informe: 00330032021 Junio 2021

Descripción

El salbutamol es un broncodilatador agonista β_2 adrenérgico selectivo de acción corta que actúa relajando la musculatura lisa bronquial, estimula el movimiento ciliar e inhibe la liberación de mediadores por los mastocitos. También causa una vasodilatación que provoca un efecto cronotrópico reflejo (10).

Usos off-label en población pediátrica (10)

Los usos aprobados de salbutamol son:

- 1. Exacerbación asmática.** En forma de inhalación con pulverización está indicado en el tratamiento y prevención del ataque de asma leve y para el tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma moderada a grave. Debe ser utilizado para tratar los síntomas cuando estos aparecen y para prevenirlos en aquellas circunstancias en las cuales el paciente sabe que se desencadenará un ataque asmático (por ejemplo, antes del ejercicio o frente a una exposición alérgica inevitable) **en niños a partir de 4 años.**
- 2. Prevención del broncoespasmo** inducido por ejercicio físico o antes de exponerse a un estímulo alérgico conocido e inevitable. En forma de nebulización, está indicado en el tratamiento del broncoespasmo grave resistente al tratamiento habitual en el asma bronquial y en otros procesos asociados a obstrucción reversible de las vías respiratorias, **en niños a partir de 4 años.**

En ambos casos, **su uso en menores de 4 años es OL.**

Sin embargo, en las mismas fichas técnicas* se especifica que los estudios clínicos pediátricos realizados a las dosis recomendadas, en pacientes menores de 4 años con broncoespasmo asociado a obstrucción reversible de las vías respiratorias, demostraron que el salbutamol tiene un perfil de seguridad comparable al de los niños de 4 años o mayores, adolescentes y adultos. Por tanto, aunque no esté incluido en ficha técnica, existe suficiente evidencia científica sobre la seguridad del uso de salbutamol en menores de 4 años. De hecho, su uso es constante en pediatría.

*Ver nota en pág. 3 (lorazepam)

MORFINA

La morfina está en sexto lugar de los medicamentos OL, con 5,6 % de las prescripciones.

Aunque la eficacia y seguridad de la morfina por cualquier vía, no han sido establecidas en menores de 18 años, con frecuencia se utiliza como analgésico y sedante en niños de todas las edades.

La morfina está presente en numerosas guías profesionales internacionales que recomiendan esquemas de tratamiento del dolor en niños como por ejemplo la de la *Pain Assessment and Management Initiative*, (PAMI), de la Universidad de Florida, EE.UU. (18). En un análisis de más de 11.000 prescripciones en hospitales pediátricos suecos, la morfina se posicionó en cuarto lugar de los medicamentos OL más usados (19).

 SIM Hospital de niños	Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad	 Página 6 de 9
	SERVICIO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Informe de actualización	N° de Informe: 00330032021 Junio 2021

Descripción

La morfina es un analgésico narcótico agonista de los receptores opiáceos μ y en menor grado de los κ en el SNC.

Usos off-label en población pediátrica (20)

- Tratamiento prolongado del dolor crónico intenso o el dolor postoperatorio en niños menores de 1 año.

RANITIDINA

El séptimo fármaco en la lista de prescripciones OL es ranitidina.

Descripción

La ranitidina es un antagonista de los receptores H₂ de la histamina. Inhibe la secreción de ácido gástrico, tanto la estimulada como la basal, y reduce la producción de pepsina.

Usos off-label en población pediátrica (10)

- Uso de la vía oral para la profilaxis de la úlcera de estrés.
- Uso en neonatos, en menores de 3 años (vía oral), y menores de 6 meses (vía parenteral)

La ANMAT, por disposición 9209/2020, suspendió la comercialización en todo el territorio nacional de todas las especialidades medicinales que contengan ranitidina como ingrediente farmacéutico activo (IFA), como monodroga, o en asociación con otros IFA, en sus formas farmacéuticas orales, en todas sus concentraciones y presentaciones (21).

Informe realizado por la Bioq. y Farm. Esp. Alejandra de Guernica
Servicio de Información de Medicamentos
Área de Producción Científica HNST. Int 606.
email: infomedicamentoshnst@gmail.com

*Revisado por las Dras. Sonia Uema y Norma Sperandeo. CIME-FCQ-UNC.
Centro de Información de Medicamentos. Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba.*

 SIM Hospital de niños	Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad	 Página 7 de 9
	SERVICIO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Informe de actualización	N° de Informe: 00330032021 Junio 2021

ANEXO:

Otros principios activos de uso común en pediatría y en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad con algún uso off-label (20).

Principio Activo	Uso <i>off-label</i> (por edad, dosis, vía o uso fuera de indicación aprobada)
Ácido acetilsalicílico	Enfermedad de Kawasaki, menores de 16 años.
Ácido valproico	Tratamiento preventivo de migraña, menores de 16 años
Budesonide inhalado	Displasia broncopulmonar en lactantes y prematuros, menores de 6 meses.
Ceftriaxona	Quimioprofilaxis de contactos de pacientes con enfermedad meningocócica invasiva, recién nacidos y niños menores de 12 años
Desmopresina	Diabetes insípida central, en menores de 12 años, enuresis nocturna primaria en niños menores de 5 años.
Dexametasona	Patología infecciosa de la vía aérea que cursa con dificultad respiratoria alta, tratamiento coadyuvante en meningitis bacteriana, menores de 16 años.
Diclofenac	Uso por vía intramuscular en niños, en menores de 14 años.
Digoxina	Taquicardia supraventricular fetal, menores de 16 años.
Enalapril	Insuficiencia cardíaca, proteinuria, síndrome nefrótico, menores de 6 años o con un peso corporal menor de 20 kg,
Fentanilo	Analgesia/Sedación/Anestesia. Todas sus indicaciones en menores de 2 años
Ibuprofeno	Tratamiento de la artritis idiopática juvenil en menores de 6 meses, menores de 3 meses
Levetiracetam	Uso en monoterapia en menores de 16 años, terapia concomitante en menores de 1 mes
Levofloxacin	Menores de 18 años, tratamiento en segunda línea en tuberculosis multirresistente
Metifenidato	Menores de 6 años, tratamiento sintomático de hipersomnia y/o narcolepsia
Midazolam	Uso intravenoso en menores de 6 meses
Ondansetrón	Menores de 2 años, síndrome de vómitos cíclicos, vómitos a repetición asociado a gastroenteritis aguda
Paracetamol	Cierre del conducto arterioso persistente. En prematuros.
Penicilina G	Enfermedad de Lyme, menores de 16 años
Propofol	Inducción y mantenimiento de la anestesia general en menores de 1 mes, sedación en unidades de cuidados intensivos en menores de 16 años, sedación superficial para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas en cualquier edad pediátrica.

 SIM Hospital de niños	Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad	 Página 8 de 9
	SERVICIO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Informe de actualización	N° de Informe: 00330032021 Junio 2021

Principio Activo	Uso <i>off-label</i> (por edad, dosis, vía o uso fuera de indicación aprobada)
Risperidiona	Tratamiento de los trastornos de conducta en niños menores de 5 años con alteración del espectro autista.
Rocuronio	Uso como relajante muscular para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida y como coadyuvante en la Unidad de Cuidados Intesivos para facilitar la intubación y la ventilación mecánica. Recién nacidos a 18 años.
Tobramicina	Uso inhalado para el tratamiento de la infección pulmonar crónica por Pseudomona aeruginosa en niños menores de 6 años con fibrosis quística.
Valganciclovir	Todas las indicaciones. Menores de 18 años
Vancomicina	Meningitis. Uso por vía intratecal o intraventricular, menores de 16 años
Voriconazol	Todas sus indicaciones. Menores de 2 años.

Bibliografía

- Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: Prospective study. *BMJ*.1998 enero 31;316 (7128): 343-5. doi:11.1136/bmj.316.7128.343.
- ANMAT, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Indicaciones médicas fuera de prospecto. Comunicado 30 de marzo de 2016. Disponible on line: www.anmat.gov.ar Acceso: 03/04/2021.
- García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátrico. *An Pediatr (Barc)*.2017;86(1):28-36. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.01.0267>.
- Moulis F, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M. Off-label and unlicensed drug use in children population. *Therapie*. 2018 Apr;73(2):135-49. Doi:10.106/j.therap.2018.002
- Schaiquevich P. Investigación en farmacocinética poblacional en pediatría. Memorias de Investigación Pediátrica 2017. Libro de resúmenes de la LV Reunión Anual de la SLAIP, Buenos Aires, 5 a 8 de noviembre de 2017. Pág. 12.
- Allegaert K, van den Anker JN. Adverse drug reactions in neonates and infants: a population-tailored approach is needed. *Br J Clin Pharmacol*. Oct 2015 Oct;80(4):788-95. doi: 10.1111/bcp.12430. PMID: 24862557.
- Padilla Ygredda J, Espíritu Salazar N, Rizo Patrón E, Medina Pflücker MC, y cols. Prescripción de medicamentos "off-label" en Unidades de Cuidados Intensivos pediátricos: estudio multicéntrico en Perú, Argentina y Chile (abstract). Memorias de Investigación Pediátrica 2017. Libro de resúmenes de la LV Reunión Anual de la SLAIP. Buenos Aires, Argentina. 5 a 8 de noviembre de 2017. p 140
- American Academy of Pediatrics. Off-Label Medications Prescribed to Nearly All Pediatric Intensive Care Patients. Última actualización: 21 de octubre de 2012. Consultado en versión electrónica. Disponible en: <https://www.aap.org/en-us/about-the-aap/aap-press-room/pages/Off-Label-Medications-Prescribed-to-Nearly-All-Pediatric-Intensive-Care-Patients.aspx>

 <p>SIM Hospital de niños</p>	<p>Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad</p> <hr/> <p>SERVICIO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Informe de actualización</p>	 <p>Página 9 de 9</p> <p>N° de Informe: 00330032021 Junio 2021</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

9. Federal Register. List of Drugs for Which Pediatric Studies Are Needed. Última actualización: 25 de abril de 2006. Consultado en versión electrónica. Disponible en: <https://www.federalregister.gov/documents/2006/04/25/E6-6122/list-of-drugs-for-which-pediatric-studies-are-needed>
10. Pediamecum (Edición 2015/ISSN 2531-2464). Base de datos medicamentos pediátricos on line. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum Acceso: 4 de mayo de 2021.
11. Barron JJ, Tan H, Spalding J, Bakst AW, Singer J. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Oct 2007;45(4):421-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31812e0149. PMID: 18030207.
12. Prasad K, Krishnan PR, Al-Roomi K, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Br J Clin Pharmacol.* Jun 2007;63(6):640-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02931.x. PMID: 17439538.
13. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, y cols. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* Ene-Feb 2016;16(1):48-61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48. PMID: 26900382.
14. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, y cols. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 13 Abr 2015;10(4):e0122918. doi:10.1371/journal.pone.0122918. PMID: 25875821.
15. Ferreira TR, Lopes LC. [Analysis of analgesic, antipyretic, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in pediatric prescriptions.](#) *J Pediatr (Rio J).* 2016 Ene-Feb;92(1):81-7. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.04.007. PMID: 26453512.
16. Corny J, Bailey B, Lebel D, Bussières J-F. Unlicensed and off-label drug use in paediatrics in a mother-child tertiary care hospital. *Paediatr Child Health.* Mar 2016;21(2):83-87. PMID: 27095883.
17. Gavrilov V, Berkovitch M, Ling G, Brenner-Zadda G, y cols. Unapproved prescriptions in two pediatric intensive care units in Israel. *Curr Ther Res Clin Exp.* Nov 2003;64(9):734-742. doi:10.1016/j.curtheres.2003.09.016. PMID: 24944421.
18. Pain Assessment and Management Initiative. Pain Management and Dosing Guide. Nov 2016.
19. Kimland E, Nydert P, Odland V, Böttiger Y, y cols. Paediatric drug use with focus on *off-label* prescriptions at Swedish hospitals, a nationwide study. *An Paediatr.* 2012 Jul;101(7):772-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02656.x. PMID: 22404126.
20. Piñeiro Pérez R, Núñez Cuadros E, Rodríguez Marrodán B, Escrig Fernández R, Gil Lemus M, Manzano Blanco S, Calvo C. Medicamentos fuera de ficha técnica en Pediatría. *An Pediatr* 2021; 94:188.e1-188.e9. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.12.008>.
21. Disposición 9209/2020 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT. Disponible en : www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/239187/20201224. Fecha de publicación en Boletín Oficial: 24/12/2020. Acceso on line: 10 de mayo 2021