

Uso *off-label* de medicamentos en la población pediátrica: aplicación del modelo de regresión logística binaria

Off-label use of drugs in the pediatric population: application of the binary logistic regression model

Pilar Hernández Svendblad

Lic. Biología, Universidad de Salamanca, España.

Máster en Fitoterapia, Instituto Micromat, IL3, Universidad de Barcelona, España.

Máster en Dietética y Nutrición, Universidad Camilo José Cela, España.

Investigadora Asociada del Instituto de Ciencia, Tecnología e Innovación, ICTI-UFG, El Salvador.

lic.pilarhd@gmail.com

Fecha de recepción: 1 de mayo de 2019

Fecha aprobación: 12 de junio de 2019

DOI: 10.5377/ryr.v49i49.8062



RESUMEN

En el universo de los medicamentos existe el concepto de uso *off-label*, o uso de medicamentos fuera de ficha técnica/etiqueta. Esto es el uso de medicamentos bajo condiciones no autorizadas por la agencia reguladora de medicamentos para su comercialización, lo cual se debe a que estas aplicaciones no han sido sometidas a ensayos clínicos de seguridad y eficacia. Por cuestiones éticas, entre las poblaciones que no son sometidas a ensayos clínicos está la pediátrica, por tanto, de las más vulnerables al prescribir medicamentos. Con la aplicación del modelo de regresión logística binaria se pretende identificar aquellas variables, que de manera significativa abonan la probabilidad de prescribir de manera *off-label* los medicamentos en esta población. Para llevar a cabo este estudio se pasó una encuesta a médicos que atienden a niños: pediatras, médicos de familia y médicos generales. Como hipótesis se planteó que en su mayoría el peso de la probabilidad de hacer un uso *off-label* de medicamentos se debe al desconocimiento de la ficha técnica del medicamento, sin embargo, gracias a la aplicación de la regresión logística binaria se ha dilucidado cuáles son las principales variables predictoras de la prescripción *off-label*.

Palabras clave: regresión logística binaria, modelo logit, *off-label* de medicamentos; medicamentos; pediatría; El Salvador.

ABSTRACT

In the universe of drugs there is the concept of off-label use, or use of drugs outside of the Summary of Product Characteristics (SmPC)/label. This is the use of drugs under conditions not authorized by the regulatory agency of drugs for commercialization, which is, because these applications have not been subjected to clinical trials of safety and efficacy. For ethical reasons, among the populations that do not undergo clinical trials, is the paediatric population, therefore, among the most vulnerable when prescribing drugs. With the application of the binary logistic regression model, we intend to identify those variables that significantly increase the probability of prescribing drugs off-label in this population. To carry out this study, a survey was passed out to doctors who attend children: paediatricians, family doctors and general practitioners. As hypothesis, it was stated that most of the weight of the probability of making an off-label use of drugs is due to the lack of knowledge of the drug's Summary of Product Characteristics (SmPC); however, thanks to the application of the binary logistic regression, it has been revealed which are the main predictor variables of the off-label prescription. Key words: binary logistic regression, logit model, Off-label use of drugs, Off-label use, Off-label drug prescription, Off-label drug prescription in the paediatric population.

Keywords: *binary logistic regression; logit model; off-label prescription; medicine; pediatric; El Salvador.*

Introducción

Las agencias reguladoras de medicamentos tienen la atribución de otorgar el registro sanitario o permiso de comercialización a los medicamentos que se muestren positivos ante los tres pilares fundamentales que garantizan su uso: calidad, seguridad y eficacia.¹⁹

La ficha técnica es el documento oficial autorizado que recoge el resumen de las características del medicamento. En ella se incluyen las características de farmacocinética, farmacodinamia, indicación terapéutica, dosis, frecuencia de administración, vía de administración, efectos adversos, contraindicaciones, interacciones, entre otros, la cual es sometida a evaluación ante la autoridad reguladora. La información de la ficha técnica proviene de los datos generados por el titular del medicamento a través de sus ensayos clínicos de seguridad y eficacia, por lo que el medicamento será autorizado bajo las condiciones en las que se ha demostrado seguridad y para la indicación que se ha mostrado ser eficaz. La información que se coloca en el etiquetado del producto y prospecto se toma a partir de estas condiciones de uso.⁷

Por cuestiones éticas, las poblaciones a las que generalmente no se someten a prueba los medicamentos son: población pediátrica, embarazadas y ancianos. Por tanto, la práctica de la prescripción *off-label*, o uso del medicamento en condiciones distintas a las de la ficha técnica, en la mayoría de casos, no es más que el fruto de la necesidad de contar con alguna oportunidad terapéutica para aquellos menos favorecidos desde el punto de vista clínico, en este caso, la población pediátrica.

Esta práctica no es incorrecta, muchas veces es incluso necesaria, sin embargo, debido a que estas indicaciones no han sido sometidas a estudios de eficacia y seguridad, no están autorizadas para su uso y muchas veces estos usos generan reacciones adversas al medicamento no previstas.

El médico, en el momento de enfrentarse a una situación clínica para la que es necesario un medicamento, cuyo uso no está autorizado en niños por la agencia reguladora debe recurrir a estudios independientes, opinión de expertos, entre otros, en caso que conozca la indicación autorizada. O, por el contrario, solo administrar lo aprendido del día a día en el hospital, sin

conocimiento de la indicación autorizada. Los usos *off-label* más frecuentes son: indicación fuera de etiqueta, modificación de la dosis y frecuencia, vía de administración diferente a la autorizada y administración a niños a edades no aptas para el medicamento. El problema de la prescripción a niños es que no son adultos en miniatura, no hay formulaciones adecuadas, existen diferencias farmacocinéticas, diferencias en farmacodinamia, enfermedades diferentes, respuestas diferentes y eventos adversos diferentes.¹⁷

Por otro lado, la administración *off-label* de medicamentos ha dado buen resultado ya que la cantidad de medicamentos diseñados para niños es muy poca, por lo que se ha tenido que recurrir muchas veces a esta práctica, sobre todo en los primeros años de vida. Gracias a esta práctica se ha generado suficiente información de algunos medicamentos para alimentar el perfil riesgo/beneficio que es el criterio que el médico deberá tomar a la hora de prescribir un medicamento bajo condiciones no autorizadas. Quedando pendiente que el titular del producto decida actualizar las condiciones de uso.¹³

En este estudio se estimará el alcance del uso *off-label* de medicamentos en la población pediátrica en nuestra muestra de médicos pediatras, médicos de familia y médicos generales. Así como, determinar las principales causas prevenibles de su práctica, ya sea por desconocimiento o por necesidad. Se llevará a cabo a través de la aplicación del modelo de regresión logística binaria, cuya característica principal es la de determinar las variables explicativas o independientes de nuestra variable dependiente, que en este caso es la práctica del uso *off-label* de medicamentos.

Adicionalmente, se determinará el peso de cada variable explicativa de acuerdo su influencia sobre la variable dependiente.

Regresión logística binaria

La técnica de la regresión logística se origina en los años 60, gracias a Cornfield, Gordon y Smith (1961), y a Walter y Duncan (1967) en su forma actualizada. Esta técnica se impulsó en la década de los 80 al contar con recursos informáticos.²⁰ La regresión logística binaria busca explicar la pertenencia a un grupo de la variable dependiente cualitativa dicotómica, en relación con sus variables independientes, que pueden ser cualitativas-dummies o cuantitativas. La diferencia con la regresión lineal es que la variable dependiente en este caso es cualitativa y no cuantitativa. Al escoger esta técnica de relación entre la variable dependiente con sus covariables se pretende establecer un modelo predictivo ya que las variables independientes son explicativas y por tanto aportan a la probabilidad de que se dé el suceso^{20, 29}.

Modelo de regresión logística binaria

El modelo resulta de una función logística cuya gráfica es una curva sigmoidea *Gráfico 1*. Las relaciones entre las variables se expresan como una función exponencial y los parámetros de la ecuación se interpretan de forma multiplicativa. A través de la transformación logarítmica la relación de dependencia se puede interpretar en términos lineales, como suma de efectos²⁰. La regresión logística binaria toma las dos caras de la moneda, cara y cruz, que son excluyentes y exhaustivos: que sea cara $y=1$ o que sea cruz $y=0$,

Por tanto,

$$p(y=1)=p$$

mientras que

$$p(y=0)=1-p$$

Estas características buscan cuantificar el peso de la relación de cada covariable con la variable dependiente y en función de ello, poder clasificar a los individuos en la categoría de la variable dependiente en relación a la influencia de las variables independientes²⁰.

El modelo de regresión logística es un modelo no lineal que utiliza el método de máxima verosimilitud, un procedimiento iterativo que en fases sucesivas ajusta el modelo.

La formulación matemática de la curva logística en el caso de la regresión logística binaria simple es:

$$p(y = 1) = \frac{e^{a+bx}}{1+e^{a+bx}}$$

o

$$p(y = 1) = \frac{1}{1+e^{-(a+bx)}}$$

Es decir, la probabilidad de que la variable dependiente y tome valor de 1 (presencia de la característica estudiada), en función de la variable independiente x .

Con el conjunto de datos obtenidos de las encuestas, se busca determinar un modelo que permita predecir la probabilidad de la variable dependiente y .²⁰

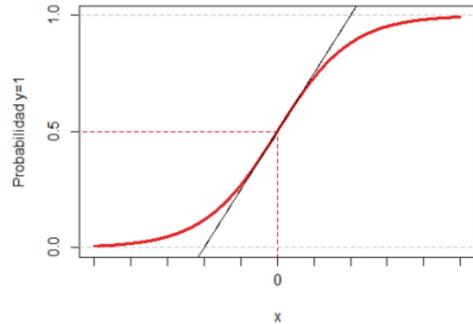


Gráfico 1. Curva sigmoideal de la función logística.²⁰

El hecho que los valores de la función

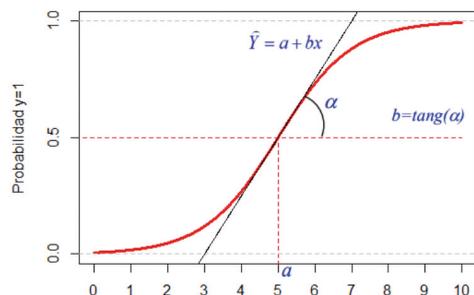
$$y = f(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$$

sean entre 0 y 1, es decir cuando tiende $-\infty$ su valor es 0, y cuando tiende a $+\infty$ su valor es 1, permite interpretar el resultado como una probabilidad para predecir un comportamiento.²⁰

El modelo de regresión logística binaria simple expresa la ecuación logística como:

$$p(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(a+bx)}} = p$$

$$p(y = 0) = 1 - \frac{1}{1 + e^{-(a+bx)}} = 1 - p$$



Gráfica 2. Representación gráfica de la expresión logística.²⁰

En la gráfica 2 se muestra la curva sigmoïdal en la que el coeficiente a representa la posición de la curva sobre el eje horizontal, y sitúa la curva más hacia la derecha o hacia la izquierda. El coeficiente b representa la pendiente de la curva en su punto de inflexión. En función de su valor más alto o más bajo tendremos una curva más o menos inclinada. Cuanto más elevado el valor absoluto de b mejor variable predictora es, por tanto, el objetivo es encontrar la variable con mejor coeficiente asociado.²⁰

El coeficiente de la regresión logística no es la medida de cuanto variará y ante una variación de x , sino el cambio producido por una variación de x en el *logaritmo neperiano (log) del cociente de probabilidades de los dos sucesos*, la denominada transformación logit.²⁰

$$\frac{p(y = 1)}{p(y = 0)} = \frac{\frac{1}{1 + e^{-(a+bx)}}}{1 - \frac{1}{1 + e^{-(a+bx)}}} = \frac{p}{1 - p}$$

Y se simplifica así:

$$\frac{p(y = 1)}{p(y = 0)} = \frac{p}{1 - p} = e^{a+bx}$$

Después de aplicar la transformación logit queda de la siguiente manera:

$$\log \left[\frac{p}{1 - p} \right] = a + bx$$

En otras palabras, se interpreta el coeficiente b como el cambio que se produce en la transformación logit, en el logaritmo de la razón de un suceso, por cada cambio que se produce en la variable independiente.²⁰

Materiales y método

Materiales:

- Programa SPSS versión 15.1
- Microsoft Word 2016
- Encuesta de referencia²⁸

Ver encuesta de referencia y encuesta realizada en la página 45.

Google forms

Método

Estudio transversal, descriptivo, mediante encuesta en físico y *online*.

Primero se diseñó una encuesta dirigida a médicos que atendieran a niños (pediatras, médicos de familia y médicos generales, incluyendo residentes), tanto en el área pública como privada, ya fuera en hospitales, unidades de salud o clínicas privadas, esta constaba de 3 preguntas y un cuadro a llenar.

Se consideró solicitar consentimiento informado a los médicos para pasar las encuestas, pero debido a que la información necesitada no estaba vinculada a ningún paciente ni información clínica, así como, no se consideró mencionar nombres de hospitales, médicos y pacientes, se descartó.²⁶

Debido al tiempo que se tomaban los médicos en realizar la encuesta, y para evitar que se llenaran a la ligera, se decidió modificarla para obtener respuestas específicas y que no tomara más de dos minutos. Siendo en su mayoría respuesta de opción múltiple. Esta encuesta se puso a

<p>Encuesta de Referencia. Cuestionario de la Encuesta OL-PED</p> <p>Sexo: Hombre/Mujer</p> <p>Edad: ≤ 29 años /30-39/ 40-49/ 50-59/ 60-69/ ≥ 70 años</p> <p>Año de licenciatura en Medicina: (Texto libre)</p> <p>Año de obtención del título de especialista en Pediatría (Texto libre)</p> <p>Ámbito donde desarrolla actualmente su actividad profesional: Atención primaria/Atención especializada</p> <p>Comunidad autónoma donde desarrolla actualmente su actividad profesional (desplegable)</p> <p>Señale su área de capacitación específica (desplegable)</p> <p>Indique la respuesta que según usted define mejor un medicamento OL:</p> <p>Fármaco utilizado como uso compasivo / Fármaco utilizado en condiciones distintas de las incluidas en ficha técnica / Fármaco sin ficha técnica disponible / Fármaco cuya patente ha caducado / Desconozco la existencia y/o el significado de los fármacos OL.</p> <p>¿Qué porcentaje de sus prescripciones cree usted que son en condiciones OL?</p> <p>Ninguna/Alguna/Muchas/Todas/No lo sé</p> <p>Cuando prescribe un fármaco OL ¿deja registrado en la historia clínica que los padres han sido informados?</p> <p>Desconozco cuando prescribo un fármaco OL/Nunca prescribo fármacos OL/Prescribo fármacos OL, informo de ello a los padres, pero no lo anoto en la historia clínica/Prescribo fármacos OL, informo a los padres y lo anoto en la historia clínica/Otro (texto libre)</p> <p>Si el menor sufriera un daño inesperado por la toma de un fármaco OL ¿Qué elementos cree que respaldarían su actuación desde el punto de vista de la responsabilidad médica?</p> <p>Haber obtenido, en todo caso, el consentimiento escrito de los padres/Haber informado verbalmente a los padres, dejar constancia en la historia clínica y contar con protocolos o guías de práctica clínica que avalen la actuación/Contar con protocolos o guías clínicas que avalen la actuación, sin que sea necesario, al existir evidencia científica, hacer constar que se ha informado a los padres/Ninguno de ellos/ No lo sé</p> <p>¿Qué fuentes de información utiliza para obtener información en relación a los medicamentos? (Nunca/A veces/Siempre)</p> <p>Información de la industria farmacéutica/Protocolos o guías clínicas/Ficha técnica del medicamento/Vademécum o guías de medicamentos/Revistas científicas/Otros médicos/Reuniones patrocinadas/Congresos médicos.</p> <p>Para su práctica clínica habitual ¿Considera importante un buen conocimiento sobre los fármacos OL? (Puntúe de 1 a 5, siendo 1 nada importante y 5 importancia máxima)</p> <p>OL: <i>Off-label</i></p>
--

Encuesta realizada

<p>ENCUESTA A MÉDICOS QUE PRESCRIBAN MEDICAMENTOS A PACIENTES PEDIÁTRICOS. Esta encuesta es anónima y de carácter voluntaria. En ningún momento serán mencionados nombres de médicos, pacientes u hospitales. Los datos recogidos a través de este instrumento serán utilizados para alimentar un modelo matemático el cual busca estimar la probabilidad de la administración <i>off-label</i> (relacionado a la prescripción y su ficha técnica) de medicamentos a pacientes pediátricos.</p>
<p>1. Año de Doctorado en Medicina. (Texto libre)</p>
<p>2. Año de obtención de título de especialista en Pediatría (Si su especialidad es distinta a Pediatría responder 0) (Texto libre)</p>
<p>3. Cuáles de las siguientes utiliza usted como información para prescribir (puede elegir más de una opción): Prospecto del medicamento/Vademécum internacional/Guía de prescripción terapéutica/Ficha técnica de medicamentos/Catálogo Especialidades farmacéuticas/Guías clínicas y protocolos/Congresos Médicos/Revistas Científicas/Otro.</p>

4.Cuál es la frase que mejor describe a la ficha técnica de un medicamento: Documento oficial aprobado por una agencia reguladora en el que se recogen características de un medicamento y las condiciones autorizadas de uso/Documento estandarizado mediante el cual un fármaco es proporcionado por el personal de salud idóneo al paciente, por diferentes vías de administración, según indicación médica escrita, debidamente informado y registrado/Conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes.
5. Escriba un sitio donde usted consulte la ficha técnica del medicamento (Texto libre).
6. ¿Qué numeral del “Resumen de las Características del Medicamento” considera que proporciona información más completa sobre posología y forma de administración del medicamento? 6.4/4.1/3.2/4.2/Estoy en absoluto desconocimiento del documento mencionado
7. Cuál es la frase que mejor describe un uso <i>off-label</i> de medicamentos: Medicamento utilizado como uso compasivo (medicamentos en fase de investigación)/ Medicamento utilizado en condiciones distintas a las incluidas en ficha técnica/ Medicamento sin ficha técnica disponible/Medicamento cuya patente ha caducado/No sé cuál es el significado del <i>off-label</i> .
8. Cuándo prescribe un medicamento <i>off-label</i> ¿deja registrado en la historia médica que los padres han sido informados? Desconozco cuando prescribo un medicamento <i>off-label</i> /Nunca prescribo medicamentos <i>off-label</i> /Prescribo <i>off-label</i> , informo a los padres, pero no anoto en la historia clínica/Prescribo medicamento <i>off-label</i> , informo a los padres y anoto en la historia clínica.
9. ¿Por qué considera usted que los padres no son informados sobre la administración <i>off-label</i> del medicamento? Se opondrán al medicamento/La adherencia al medicamento no tendrá éxito/Es una pérdida de tiempo/En caso de evento adverso puede haber implicaciones legales.
10. Si el paciente sufriera un evento adverso por la toma de un medicamento <i>off-label</i> ¿qué elementos cree que respaldarían su actuación desde el punto de vista de responsabilidad médica? Haber obtenido el consentimiento de los padres/Haber informado verbalmente a los padres, dejar constancia en la historia clínica y contar con protocolos o guías de práctica clínica que avalen la actuación/Contar con protocolo o guías clínicas que avalen la actuación, sin que sea necesario, al existir evidencia científica, hacer constar que se ha informado a los padres/Ninguno de ellos/No lo sé.
11. Para qué condición administra usted Beclometasona a menores de 12 años: Asma Bronquial/Rinitis alérgica/Ambas/ Ninguna de las anteriores.
12. Cuál es la edad mínima para administrar paracetamol 1g: 10 años/13 años/15 años/16 años.
13. Declare una alternativa terapéutica al salbutamol inhalado en un paciente de 2 años para broncoespasmo asociado a obstrucción reversible de las vías respiratorias: (Texto libre).

disposición en la plataforma de Google forms, la cual fue enviada a través de asociaciones de médicos, por correo electrónico, a sus miembros. Por otro lado, se abordaron a médicos en sus puestos de trabajo para realizarlas de manera tradicional, en la encuesta iba declarado el motivo de la misma y para qué serían utilizados los datos.

Con respaldo del teorema del límite central, el cual establece que cuando las muestras son suficientemente grandes, arriba de 50, la distribución de las medias sigue aproximadamente una distribución normal. El teorema se aplica

independientemente de la forma de distribución de la población.⁶ Además, al desconocer la proporción de médicos que atienden niños que practican el uso *off-label* de medicamentos frente al que no, y al ser una población infinita se calculó de la siguiente manera:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

n = número de casos

Z_{α}^2 = nivel de confianza 95% = (1.96)²

p = Variabilidad positiva = 0.5

q = Variabilidad negativa = 0.5

d^2 = máximo error aceptable 10% = 0.01

Resultando $n = 96.04 + 10\%$ de control de calidad = 107

Se suele recomendar como mínimo un tamaño muestral diez veces mayor que el número de variables, incluyendo a la dependiente, que hay en el modelo, siendo k el número de variables²⁹:

$$n \geq 10(k+1)$$

En el modelo incluimos 5 variables, incluyendo a la variable dependiente, siendo recomendable nuestra muestra de al menos 60 casos.

embargo, 4 de estos casos generan datos perdidos para nuestro modelo, por lo que se tomaron en cuenta 116.

El presente estudio se ha realizado para comprobar que la aplicación *off-label* de medicamentos es debido, en su mayoría, al desconocimiento de la ficha técnica; sin embargo, también se considera otros factores como: años de experiencia ejerciendo la medicina, disponibilidad de la ficha técnica, indicación del paciente, dosis de administración, alternativa terapéutica, edad del paciente, si la especialidad

Tabla n.° 1

Significado de variables utilizadas. OL: *Off-label*

Tabla de variables		
Nombre de variable	Etiqueta de variable	Significado
<i>OLmenores12</i>	Se prescribe OL en menores	Se prescribe OL en menores de 12 años.
<i>ExperienciaGeneral</i>	Años desde doctorado	Años desde que obtuvo su título de doctor en medicina.
<i>Xsobredosis</i>	OL en menores sobredosis	Se prescribe OL en menores debido a una dosis mayor a la autorizada.
<i>XIndicacion</i>	OL en menores indicación	Se prescribe OL en menores debido a que la indicación no está autorizada para el medicamento.
<i>Xedad</i>	OL en menores edad	Se prescribe OL en menores debido a que la edad del paciente es menor a la autorizada.
<i>NoFTPP</i>	No utiliza ficha técnica pp	La Ficha Técnica no se utiliza como información para prescribir.
<i>DesconocimientoOL</i>	No sabe que es OL	Desconoce el concepto de OL.
<i>NosabequehaceOL</i>	Desconoce si prescribe OL	Desconoce si prescribe medicamentos de manera OL.
<i>Pediatra</i>	Especialidad en pediatría	Médico es pediatra.
<i>NoAR</i>	No consulta AR	No consulta la ficha técnica en una Agencia Reguladora.
<i>DesconocimientoFT</i>	No sabe que es la FT	Desconoce el concepto de la ficha técnica.
<i>RespaldoOL</i>	Cree que existe respaldo a OL	El médico considera que tiene respaldo suficiente para prescribir un medicamento en condiciones OL
<i>Sinalternativa</i>	No hay alternativa por su edad	Debido a la edad del paciente no hay medicamentos autorizados para administrarle.

Las encuestas se realizaron entre marzo y abril de 2019 y se obtuvo exactamente 120 casos. Sin

del médico es Pediatría, desconocimiento del concepto *off-label*, la no utilización de la ficha

técnica para prescribir, que se desconozca si prescribe de manera *off-label* y si considera que existe respaldo de su responsabilidad médica al prescribir de forma *off-label* (Tabla n.º 1)^(1-5,7-18,21-23,25,27,30-32,34).

Aplicación

Se procesó la información recolectada de las encuestas, se efectuó la codificación de las variables y se vació la información directamente en el programa SPSS versión 15.1 Como medida escalar dejamos los años de experiencia ejerciendo la medicina, y el resto de las respuestas fueron codificadas como variables dummies. Asignándoles el valor de 1 si se da el suceso, y el valor de 0 si no se da. De la misma manera, nuestra variable dependiente *Se prescribe off-label en menores* (menores de 12 años) tiene un valor de 0 cuando el caso no muestra una prescripción *off-label* (con base en indicación, sobredosis o edad), y toma el valor de 1 cuando se identifica una prescripción *off-label*. En cuanto a las variables independientes, se definieron las siguientes: *OL en menores por sobredosis*, *OL en menores por edad*, *OL en menores por indicación*, *No utiliza la ficha técnica pp*, *No sabe qué es OL*, *Desconoce si prescribe OL*, *Especialidad en Pediatría*, *No consulta AR*, *No sabe qué es la FT*, *Cree que existe respaldo a OL*, *No hay alternativa por su edad* y *No prescribe con FTAR*; sin embargo, no todas fueron utilizadas, ya que algunas de ellas daban respuestas redundantes y se mostraba multicolinealidad (Tabla n.º 2).

Mediante una matriz de correlación entre las variables, vemos el grado de asociación de la variable dependiente contra las variables independientes, y se mostró un nivel de asociación

significativa con las siguientes variables: *Años de doctorado*, *OL en menores por sobredosis*, *Desconoce si prescribe OL*, *OL en menores por edad* y *OL en menores por indicación*. Luego se analizó la relación de las variables independientes entre sí, ya que, si existe colinealidad o multicolinealidad el modelo no puede ser resuelto, por lo que es importante limpiar nuestra matriz valorando el grado de asociación entre ellas para que no nos afecte el resultado^{3,20}.

Con nuestras variables escogidas nos vamos a la pantalla de variables > Analizar > Regresión > Logística binaria. En la ventana que aparece se ingresa la variable dependiente *Se prescribe OL en menores*, y en la sección de covariables ingresamos las siguientes: *Años de doctorado*, *OL en menores por sobredosis*, *Desconoce si prescribe OL* y *Pediatría*. Este última se agregó ya que se quería comprobar si había alguna influencia entre si el médico era pediatra (50.8 % de los encuestados) o no (48.3 % de los encuestados). Se decidió omitir las variables *OL por edad* y *OL por indicación* debido a que estas dos variables estaban muy relacionadas entre sí y con otras, por lo que para evitar efectos de colinealidad se tomó esta decisión.

En la sección GUARDAR de nuestra pantalla se selecciona grupo de pertenencia y probabilidades, en OPCIONES se selecciona: *Gráficos de clasificación*, *Bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow*, *Listado de residuos*, *Correlaciones de estimaciones*, *Historial de iteraciones*, *IC para EXP(B) al 95 %*, *valores atípicos arriba de 2 de desviación típica*, *punto de corte para la clasificación en 0.5* e *iteraciones máximas de 50*, se selecciona como método INTRODUCIR, el cual introduce todas las variables en un solo paso, finalmente le damos a aceptar.

Tabla n.º 2

Resultados de bondad de ajuste realizando la regresión logística de las variables NosabequehaceOL, ExperienciaGeneral, DesconocimientoFT, Pediastra y NosabequehaceOL y DesconocimientoFT con la variable dependiente Se prescribe OL en menores

Resultados de otros modelos de regresión logística utilizando una o dos variables							
Variable	Sig. Chi cuadrado	-2 log de la verosimilitud final	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke	Sig. De Wald	Porcentaje de clasificación de los que no Prescriben OL	Exp(B)
NosabequehaceOL	.000	111.009 (-2log inicial 162.196)	.354	.472	.000	0% Corte .500	11.400
ExperienciaGeneral	.000	132.867 (-2log inicial 160.810)	.214	.285	.000	0% Corte .500	1.075
DesconocimientoFT	.000	128.680 (-2log inicial 162.196)	.249	.332	.000	0% Corte .500	5.778
NosabequehaceOL y DesconocimientoFT	.000	105.857 (-2log inicial 162.196)	.382	.510	.029 .000	0% Corte .500	2.421 7.290
Pediastra	.000	120.860 (-2log inicial 160.810)	.291	.388	.000	0% Corte .500	7.571

Nota: Se manifiesta que a pesar que la prueba de R cuadrado de Nagelkerke es superior en estos modelos, es decir, el porcentaje de explicación es mejor, algunos autores recomiendan que para un mejor ajuste es necesario incluir al menos una variable escalar, así como, que el porcentaje de clasificación de los que, en este caso, no prescribe OL sea como mínimo del 15% y el porcentaje global sea al menos del 75%. En todos estos casos, en el punto de corte de clasificación .500, se clasificaba el 0% correctamente, de los que no prescriben OL, y el porcentaje global en todos fue del 84.6%. Al comparar estos resultados con nuestro modelo final, vemos que la bondad de ajuste del modelo sufre cambios drásticos, esto se debe a colinealidad, confusión o interacción de variables.

Tabla n.º 3*Contraste de Chi cuadrado*

Prueba ómnibus sobre los coeficientes del modelo			
PASO 1	Chi cuadrado	gl	Sig.
Paso	26.231	4	.000
Bloque	26.231	4	.000
Modelo	26.231	4	.000

Tabla n.º 4*Pruebas de bondad de Ajuste*

Resumen del modelo				
Paso	-2log	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke	Hosmer y Lemeshow Sig.
1	73.895a	0.202	0.350	0.482

Tabla n.º 5*Clasificación de casos. Punto de corte .500*

Tabla de clasificación					
Observado			Pronosticado		
			Se prescribe <i>off-label</i>		Porcentaje correcto
		No	Si		
	Se prescribe <i>off-label</i>	no	4	14	22.2
		si	3	95	96.9
Porcentaje global					85.3

Tabla n.º 6*Resultados de la significancia del estadístico de Wald con 1 grado de libertad*

Variables en la ecuación	
<i>Pediatra</i>	.032
<i>NosabequehaceOL</i>	.010
<i>ExperienciaGeneral</i>	.014
<i>Xsobredosis</i>	1.000
<i>Constante</i>	0.51

Resultados

En el visor de resultados podemos valorar, en primer lugar, los indicadores de bondad de ajuste: Prueba omnibus sobre los coeficientes del modelo que se distribuye con un Xi –cuadrado con 4 grados de libertad (*Tabla 3*), tiene una significancia de ($p=0.000$), el resumen del modelo tiene un valor de 73.995 de $-2\log$ de la verosimilitud ($-2\log$ inicial es de 100.126), 0.202 de R cuadrado de Cox y Snell, y R cuadrado de Nagelkerke de 0.350. Además, la prueba de Hosmer y Lemeshow, que se distribuye con

un Xi-cuadrado con 7 grados de libertad tiene un valor de ($p = 0.482$) (*Tabla 4*). La tabla de clasificación tiene un porcentaje global del 85.3 %; es decir que el 85.3 % de los casos pueden ser clasificados correctamente (*Tabla 5*).

Vemos que solo hay una variable que no es significativa *X*Sobredosis, mientras que la constante está en el límite (*Tabla 6*), por lo que se decide eliminar del modelo la variable *X*Sobredosis y volver a ajustarlo. Se obtienen los siguientes resultados (*Tablas 7-10*):

Tabla n.º 7

Contraste de Chi cuadrado

Prueba ómnibus sobre los coeficientes del modelo			
PASO 1	Chi cuadrado	gl	Sig.
Paso	16.760	3	.001
Bloque	16.760	3	.001
Modelo	16.760	3	.001

Tabla n.º 8

Pruebas de bondad de Ajuste

Resumen del modelo				
Paso	$-2\log$ de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke	Hosmer y Lemeshow Sig.
1	83.366	0.135	0.233	0.232

Tabla n.º 10

Resultados de la significancia del estadístico de Wald con 1 grado de libertad

	Variables en la ecuación			I.C. 95% para Exp (B)	
	Coeficiente B	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
<i>Pediatra</i>	1.644	.013	5.177	1.409	19.022

	Variables en la ecuación			I.C. 95% para Exp (B)	
	Coefficiente B	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
<i>NosabequehaceOL</i>	1.719	.006	5.580	1.621	19.205
<i>ExperienciaGeneral</i>	-.085	.006	0.919	.865	.976
<i>Constante</i>	1.417	.007	4.124		

Con base a estos resultados podemos decir que las variables que afectan a la probabilidad de encontrar un médico de nuestra muestra que prescriba de manera *off-label* a un menor de 12 años son: *ExperienciaGeneral*, *NosabequehaceOL* y *Pediatra*, es decir, el que desconozca si la prescripción de medicamentos es *off-label* y que tenga especialidad

en pediatría, y de acuerdo a la experiencia general, entre más años de experiencia se tiende a reducir la prescripción *off-label*.

Realizamos el análisis por tablas de contingencia con nuestras variables categóricas (Tablas 11 y 12).

Tabla n.º 11

Tabla de contingencia Se prescribe off-label vs. Desconoce si prescribe off-label.

			Desconoce si prescribe OL		Total
			no desconoce	desconoce	
Se prescribe off label	no	Recuento % dentro de Desconoce si prescribe OL	13 23.6%	5 8.1%	18 15.4%
	si	Recuento % dentro de Desconoce si prescribe OL	42 76.4%	57 91.9%	99 84.6%
Total		Recuento % dentro de Desconoce si prescribe OL	55 100.0%	62 100.0%	117 100.0%

Tabla n.° 12

Tabla de contingencia Se prescribe off-label vs. Médico pediatra

		Médico pediatra		Total	
		.00	1.00		
Se prescribe off label	no	Recuento % dentro de Médico Pediatria	11 19.6%	7 11.7%	18 15.5%
	si	Recuento % dentro de Médico Pediatria	45 80.4%	53 88.3%	98 84.5%
Total		Recuento % dentro de Médico Pediatria	56 100.0%	60 100.0%	116 100.0%

La probabilidad de prescribir de manera off-label cuando sabe que prescribe off-label es de 76.4%. La razón de este suceso (de prescribir OL frente a no hacerlo) es: 3.237; mientras que la probabilidad que se prescriba off-label cuando se desconoce que se prescribe off-label es de 91.9%, la razón de este suceso (de prescribir OL frente a no hacerlo) es de 11.346.

Por tanto, la probabilidad de prescribir de manera OL pasa de 76.4% al ser consiente que se prescribe OL a 91.9% cuando se desconoce que lo hace. El odds ratio manifiesta que, la razón de prescribir OL respecto a no prescribir OL se ve aumentada 5.580 veces, cuando se pasa de conocer que se prescribe OL ($x=0$) a desconocer que se prescribe OL ($x=1$).

Analizamos la segunda variable Pediatria ($x=1$) cuando se es pediatra y ($x=0$) cuando no es pediatra.

La probabilidad de prescribir off-label cuando no se es pediatra ($x=0$) es del 80.4%, la razón de

este suceso (de prescribir OL a no hacerlo) es de 4.10, mientras que la probabilidad de prescribir off-label cuando se es pediatra ($x=1$) es del 88.3%, la razón de este suceso (de prescribir OL a no hacerlo) es de 7.547.

Por tanto, la probabilidad de prescribir off-label siendo un médico no pediatra ($x=0$) pasa de 80.4% a 88.3% cuando se es pediatra ($x=1$). El odds ratio manifiesta que la razón de prescribir OL a no hacerlo cuando pasa de ser médico no pediatra a ser pediatra se ve aumentada en 5.177 veces.

Por tanto, el modelo es:

$$p(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 - \beta_3 x_3)}}$$

$$x = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 - \beta_3 x_3$$

$$x = 1.417 + 1.644(p) + 1.719(n) - 0.085(eg)$$

p =pediatra

n =NosabequehaceOL

eg =Experiencia General

Las variables pediatra y *NosabequehaceOL* toman valores (0,1) mientras que la variable Experiencia General toma valores según el número de años que lleva ejerciendo medicina.

Obtenemos los intervalos de confianza al 95% de los coeficientes mediante la siguiente fórmula:

$$B_i \in [(B_i \pm Z_{\alpha/2})EBB_i]$$

$$B_1 = 1.644; EBB_1 = 0.664$$

$$B_2 = 1.719; EBB_2 = 0.631$$

$$B_3 = -0.085; EBB_3 = 0.031$$

$$N = 116$$

t_{∞} de 0.025 es 1.96.

$$B_1 \in [(1.644 \pm 1.96) 0.664] \in [-0.2098; 2.3930]$$

$$B_2 \in [(1.719 \pm 1.96) 0.631] \in [-0.1521; 2.3214]$$

$$B_3 \in [(-0.085 \pm 1.96) 0.031] \in [-0.0634; 0.0581]$$

Debido a que una de las limitaciones de este modelo es la multicolinealidad, es decir, que las variables independientes estén relacionadas linealmente entre sí, el número de variables para el modelo se redujo a tres. Sin embargo, para probar nuestra hipótesis de que gran parte de la prescripción *off-label* se debe al desconocimiento de la ficha técnica, se ahondó en la variable *NosabequehaceOL*.

En primer lugar, se analizó la matriz de correlaciones, donde se identificaron las covariables que tenían relación lineal significativa ($p < 0.05$) con *NosabequehaceOL*.

Las covariables resultantes fueron (Tabla 13):

Tabla n.º 13

Variables correlacionadas con la variable *Se prescribe off-label*

Variable	Correlación	Sig.
NoFTTP	0.182	0.048
DesconocimientoOL	0.347	0.000
OLedad	0.229	0.013
OLIndicación	0.303	0.001
RespaldoOL	-0.373	0.000
Pediatra	-0.188	0.042

La variable *DesconocimientoFT* (no sabe qué es la ficha técnica) no se tomó en cuenta debido a que está significativamente relacionada con la variable *DesconocimientoOL* 0.252 ($p=0.005$) y podía influir en nuestra regresión sobre la variable *NosabequehaceOL*. Además, en el análisis de los datos, se verificó que parte de la muestra seleccionó correctamente la respuesta de ficha técnica, sin embargo, cuando se les preguntó dónde la consultaban, no lo hacían en una Agencia Reguladora. Otros, manifestaron que prescribían con la ficha técnica, sin embargo, la respuesta de la definición de ficha técnica no era la correcta.

La variable *DesconocimientoFT* (no sabe qué es la ficha técnica) no se tomó en cuenta debido a que está significativamente relacionada con la variable *DesconocimientoOL* 0.252 ($p=0.005$) y podía influir en nuestra regresión sobre la variable *NosabequehaceOL*. Además, en el análisis de los datos, se verificó que parte de la muestra seleccionó correctamente la respuesta de ficha técnica, sin embargo, cuando se les preguntó dónde la consultaban, no lo hacían en una

Agencia Reguladora. Otros, manifestaron que prescribían con la ficha técnica, sin embargo, la respuesta de la definición de ficha técnica no era la correcta.

Al realizar el análisis de la regresión logística binaria sobre la variable dependiente NosabequehaceOL ($y=1$), contra sus covariables, se obtuvo el siguiente resultado (*Tablas 14-17*)

Tabla n.° 14

Contraste de Chi cuadrado

Prueba ómnibus sobre los coeficientes del modelo			
PASO 1	Chi cuadrado	gl	Sig.
Paso	55.179	6	.000
Bloque	55.179	6	.000

Tabla n.° 15

Pruebas de bondad de Ajuste

Resumen del modelo				
Paso	-2log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke	Hosmer y Lemeshow Sig.
1	105.320	0.379	0.505	0.723

Tabla n.° 16

Clasificación de casos. Punto de corte .500

Tabla de clasificación					
Observado			Pronosticado		
			Desconoce si prescribe OL		Porcentaje correcto
		No desconoce	Desconoce		
Paso 1	Desconoce si prescribe OL	No desconoce	44	11	80.0
		Desconoce	17	44	72.1
Porcentaje global					75.9

Tabla n.º 17*Resultados de la significancia del estadístico de Wald con 1 grado de libertad*

	Variables en la ecuación			I. C. 95% para Exp (B)	
	Coefficiente B	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
<i>Xedad</i>	2.608	.004	13.572	2.325	79.238
<i>DesconocimientoOL</i>	1.288	.013	3.624	1.313	10.002
<i>RespaldoOL</i>	-3.033	.001	.048	.008	.277
<i>Pediatra</i>	-1.205	.019	.300	.110	.818
<i>NoFTPP</i>	1.082	.068	2.952	.922	9.455
<i>XIndicación</i>	1.233	.051	3.430	.996	11.808
<i>Constante</i>	-.688	.504	.502		

Debido a que obtuvimos dos variables no significativas *NoFTPP* y la *constante*, las eliminamos del modelo y volvimos a ajustarlo (*Tabla 18-21*):

Tabla n.º 18*Contraste de Chi cuadrado*

Prueba ómnibus sobre los coeficientes del modelo			
PASO 1	Chi cuadrado	gl	Sig.
Paso	51.721	5	.000
Bloque	51.721	5	.000
Modelo	51.721	5	.000

Tabla n.º 19*Prueba de bondad de ajuste*

Resumen del modelo				
Paso	-2log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke	Hosmer y Lemeshow Sig.
1	109.089	0.360	0.480	0.836

Tabla n.° 20

Clasificación de casos. Punto de corte .600

	Variables en la ecuación			I.C. 95% para Exp (B)	
	Coefficiente B	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
<i>Xedad</i>	2.532	.002	12.581	2.553	62.006
<i>DesconocimientoOL</i>	1.123	.010	3.073	1.306	7.233
<i>RespaldoOL</i>	-2.814	.000	.060	.013	.271
<i>Pediatra</i>	-1.255	.009	.285	.111	.734
<i>XIndicación</i>	1.448	.018	4.256	1.284	14.106

Tabla n.° 21

Resultados de la significancia del estadístico de Wald con 1 grado de libertad

	Variables en la ecuación			I.C. 95% para Exp (B)	
	Coefficiente B	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
<i>Xedad</i>	2.532	.002	12.581	2.553	62.006
<i>DesconocimientoOL</i>	1.123	.010	3.073	1.306	7.233
<i>RespaldoOL</i>	-2.814	.000	.060	.013	.271
<i>Pediatra</i>	-1.255	.009	.285	.111	.734
<i>XIndicación</i>	1.448	.018	4.256	1.284	14.106

Las covariables que influyen en el suceso de no saber que se prescribe *off-label* son: cuando el *off-label* es debido a la edad del paciente (*Xedad*), es decir, el medicamento está autorizado para utilizarlo a una edad mínima, sin embargo, se prescribe para una edad menor a la autorizada; cuando el *off-label* es debido a la Indicación (*XIndicación*), el medicamento no está autorizado para una indicación determinada pero sí se prescribe para ello; Cuando el médico desconoce el significado *off-label* (*DesconocimientoOL*), desconoce el concepto de prescribir un medicamento fuera de las condiciones autorizadas en la ficha técnica; Cuando el médico considera que tiene respaldo

de la prescripción OL (*RespaldoOL*), es decir, el médico considera que hay vías que respaldan su responsabilidad médica de la prescripción OL, por tanto, debe saber cuándo necesita el respaldo de su prescripción OL justificando su signo negativo; y la variable *Pediatra* también afecta de manera negativa el no saber que se prescribe de manera OL. Es decir, cuando ($x=1$), el médico es pediatra, disminuye la probabilidad de no saber que se está prescribiendo OL.

Por tanto, el modelo para la probabilidad de *NosabequehaceOL* es:

$$p(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 - \beta_4 x_4 - \beta_5 x_5)}}$$

$$x = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 - \beta_4 x_4 - \beta_5 x_5$$

$$x = 2.532(Xe) + 1.123(D) + 1.448(Xi) - 2.814(R) - 1.255(P)$$

$Xe = Xedad$

$D = DesconocimientoOL$

$Xi = Xindicación$

$R = RespaldoOL$

$P = Pediatra$

Discusión de resultados

La hipótesis planteada sobre la prescripción *off-label* era que se debía al desconocimiento de la ficha técnica del medicamento, esta idea se abonaba con el rechazo de algunos de los médicos a realizar la encuesta debido a que desconocían el término “ficha técnica” u “*off-label*”, al menos 33 médicos devolvieron la encuesta debido al desconocimiento de estos dos términos. Al analizar los datos, el 52.5 % de los encuestados no sabía el significado de la ficha técnica, el 76.7 % de los encuestados no utiliza la ficha técnica como información para prescribir, y el 85 % considera que la ficha técnica es un documento con información del medicamento oficial, sin embargo, la *consultan* en sitios no oficiales, por lo que cabe que aun contestando correctamente la pregunta sobre la definición de la ficha técnica, en realidad se desconoce, razón por la cual no podemos rechazar que el desconocimiento de la misma influya en la prescripción *off-label* en niños.

En el modelo resultante de las variables que influyen en la prescripción OL se ve que en gran

medida es el desconocimiento de si se prescribe OL, es decir, los mismos médicos no saben que lo hacen. Esta variable se recogió al preguntar si al prescribir un medicamento *off-label* esto era reflejado en la historia clínica. El 29.2% de la muestra contestó que no sabía si prescribía OL, mientras que el 30 % manifestaba que nunca prescriben OL. Estos datos se transformaron en la variable *NosabequehaceOL* en la cual se daba un valor ($x=1$) cuando los médicos contestaban que desconocían si prescribían OL y cuando manifestaban que nunca prescriben OL y se identificaba que lo hacían a través de las preguntas sobre uso OL por edad, sobredosis o indicación, siendo un 51.7 % de los encuestados los que no saben si prescriben OL.

Como se describió en la sección de metodología, al desglosar la variable *NosabequehaceOL*, se identificó que el odds ratio que más influye en no saber si se prescribe *off-label* es referente a la edad (*Xedad*). En ella, se preguntó para qué indicación se administra beclometasona en menores de 12 años, siendo que la beclometasona no está recomendada en menores de 12 años por el fabricante. Solo el 17.5% contestó que no utiliza este medicamento en menores de 12 años. Le sigue la prescripción OL por indicación: el 24.8 %, en el caso de beclometasona administra el medicamento para rinitis alérgica, indicación que no está autorizada para este medicamento. El *DesconocimientoOL* es otra variable que influye positivamente en el no saber que se prescribe OL, esto se identificó en que el 48.3% no sabe el significado de prescribir OL. Se pensó que el término en inglés podría haber influido en esta variable sin embargo la cifra es similar al desconocimiento de la ficha técnica. Si no se sabe que es la ficha técnica, prescribir fuera de ella va de la mano.

Del total de los encuestados el 84.6 %, con base a las preguntas realizadas, prescriben de manera *off-label*. Sin embargo, hay situaciones, en las que es absolutamente necesario recurrir a esta práctica. Se solicitó indicar ante la situación de broncoespasmo asociado a obstrucción reversible de las vías respiratorias en un menor de 2 años, una alternativa terapéutica al salbutamol inhalado (no autorizado para un niño de dos años), el 100% de los encuestados no proporcionó ninguna alternativa terapéutica no *off-label*, de acuerdo a la ficha técnica autorizada por una agencia reguladora de alta vigilancia con base a la información proporcionada por los ensayos clínicos realizados por el fabricante para esta situación. Esta falta de alternativas se da en su mayoría en los más pequeños, por lo que esto podría respaldar el por qué cuando nuestra variable *Pediatra* ($x=1$) la probabilidad de practicar *off-label* es mayor, y aun así afecta de manera negativa el desconocimiento de prescribir *off-label*. Al no tener alternativas terapéuticas los pediatras, especialistas en niños, recurren a más estudios, congresos, guías clínicas, protocolos, vademécum internacional, etc. Y no a la ficha técnica, ya que en ella solo encontrarán información orientativa.

Esta búsqueda de información respalda su acción frente a la prescripción *off-label*, es por ello que esta variable influye también de manera negativa al desconocimiento, y, sin embargo, el no desconocer si prescribe OL, no implica, en muchos casos que actuando sobre esta variable se pueda disminuir el uso *off-label*, pero sí la manera de abordarlo. Se preguntó a los encuestados cuál de las opciones creían que respaldaba su responsabilidad médica al prescribir un medicamento OL: el 19.2 % contestó que

únicamente contar con el consentimiento de los padres es suficiente, el 11.7 % manifestó que únicamente contando con evidencia científica sin ser necesario informar a los padres, el 45 % que se debía contar con el consentimiento de los padres, anotar en la historia clínica y tener suficiente evidencia científica, el 14.2 % no sabía y el 9.2 % manifestó que ninguna de las opciones respaldaba la responsabilidad médica. Se les preguntó también cual creían que era la causa por la que los padres no eran informados acerca de la prescripción OL a sus hijos: el 30.8 % contestó que los padres se opondrían al medicamento, el 12.5 % contestó que la adherencia terapéutica no tendría éxito, el 7.5 % manifestó que es una pérdida de tiempo, mientras que el 45 % considera que los padres no son informados debido a que en caso de un evento adverso puede haber implicaciones legales.

Regresión Logística Binaria como método de evaluación

La técnica de la regresión logística binaria es un método altamente extendido en la investigación en el área de salud, ya que, al intentar identificar cuáles son las variables explicativas que influyen sobre un suceso, y su *grado* de influencia, se traslada al tratar de identificar cuáles son las variables que influyen en el desarrollo de una enfermedad. En la columna de los odds ratio (Exp(b), cuando el símbolo es negativo se toman como factores de riesgo, mientras que si el símbolo es positivo se toma como factores de protección²⁰. De la misma manera en este estudio se ha intentado vislumbrar cuáles son las variables que promueven la prescripción *off-label* y su fuerza, por tanto, dándonos información sobre aquellas variables sobre las que se puede actuar.

Recomendaciones

Con base a los resultados obtenidos en este estudio, se considera importante realizar algunas recomendaciones que puedan ayudar a disminuir la prescripción *off-label* cuando no sea necesario, y a respaldar su uso en caso de no existir alternativas terapéuticas.

1. Educación: Se sugiere incluir en el plan de estudio de la carrera de medicina una materia en la que se explique qué es la prescripción *off-label*, cuáles son sus riesgos, cuáles han sido sus aportes, dar a conocer la ficha técnica. Ya que, los estudiantes que pasan al residentado son alumnos de los mismos médicos que aprendieron en su momento la prescripción OL sin saberlo, por lo que, para evitar entrar en ese círculo, se considera dar a conocer estos conceptos.
2. Congresos: Mediante eventos educativos se podrían ir actualizando los usos autorizados de los medicamentos, así como, el respaldo de los usos *off-label* con suficiente evidencia científica.
3. Salud: En la elaboración de guías clínicas y protocolos se sugiere agregar información sobre los usos autorizados de los medicamentos, al menos, indicando donde se puede consultar información oficial acerca de ellos.
4. Médicos: Se invita a tomar en cuenta la opinión e informes, así como, las fichas técnicas de agencias reguladoras de alta vigilancia.
5. Investigación: Se sugiere a las casas farmacéuticas aumentar los esfuerzos en el desarrollo de medicamentos para niños, y considerar aquellos estudios que se han llevado a cabo de manera independiente para reconsiderar las indicaciones terapéuticas y condiciones de uso de los medicamentos.
6. Agencias Reguladoras: Ante la falta de medicamentos con indicaciones autorizadas para niños, se sugiere solicitar a los fabricantes incluir en los Planes de Gestión de Riesgo, aquellas reacciones adversas o riesgos identificados vinculados al uso *off-label* en menores.
7. Asociaciones: Desarrollar una estrategia de comunicación entre médicos que atiendan a niños, donde se pueda intercambiar y compartir información acerca del uso *off-label* de medicamentos y su evidencia científica de las condiciones de uso. Países como España ya han desarrollado plataformas en línea donde el intercambio de información sobre prescripción *off-label* está disponible para los profesionales²⁷. De esta forma se evita que se prescriba de manera OL cuando no es necesario, y que cuando no quede otra alternativa, las decisiones estén bien fundamentadas.
8. Jurídico: Desarrollo de protocolos para el uso *off-label* bien definido, ya que muchos médicos se aprovechan de los vacíos de los protocolos actuales para hacer uso de los medicamentos en condiciones no autorizadas. Además, debe definirse un lineamiento el cual proteja al médico ante su prescripción OL frente a posibles problemas legales, ya que, de esta manera se reduce la desinformación a los padres sobre el tratamiento de sus hijos, así como, definir un lineamiento que proteja al

paciente del uso irracional de prescripciones *off-label*¹⁶.

9. Farmacovigilancia: Hacer un mayor esfuerzo para incentivar a los médicos y población que denuncien aquellos eventos adversos con sospecha de estar vinculados a medicamentos, sobre todo en aquellas poblaciones más vulnerables.
10. Agencias Reguladoras – Fabricantes: Es altamente recomendable actualizar las fichas técnicas de acuerdo a los datos disponibles. En estas actualizaciones se sugiere modificar el formato del punto 4.2 (sobre administración y dosificación) del resumen de las características del medicamento adecuándolo a las diferentes edades y talla de los niños. Ya que se encuentran casos como la amoxicilina y ampicilina en el que los rangos de dosificación son de 0 a 10 años, y luego dosis de adultos. Para el caso de la pregunta de prescripción *off-label* por sobredosis, la administración de paracetamol 1g es a partir de los 15 años^{1,2}. Muchas de las fichas técnicas declaran la dosificación con base a la edad del paciente, pero el cálculo de la dosis en niños generalmente se hace con base a su peso, sin embargo, también es importante el límite de la edad por lo que debe desarrollarse una fórmula adecuada para la administración de medicamentos que tome en cuenta ambos parámetros²¹.

Limitaciones

Se considera que existen algunas limitaciones en este estudio, por ejemplo, en el modelo mismo,

ya que, como se mencionó con anterioridad, la multicolinealidad es un factor que nos anula algunas de las variables que pueden influir en nuestro modelo, por lo que se ha visto necesario fragmentarlo. Podría haber un sesgo en el tipo de médico que contesta encuestas, por otro lado, al realizarse las encuestas de manera tradicional, en físico, siempre existe la duda si las respuestas corresponden con la realidad. Otro aspecto es que la información para contrastar las respuestas sobre el uso de medicamentos ha sido obtenida de Agencias Reguladoras de alta vigilancia: Food and Drugs Administration (EEUU), Health Canada, EMA (Agencia Europea de Medicamentos), AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (Reino Unido). Estas agencias reguladoras generalmente tienen información homologada en sus fichas técnicas, sin embargo, cuando los medicamentos son registrados en países cuya vigilancia sanitaria está en desarrollo, puede darse el caso que las condiciones de uso del medicamento autorizadas difieran entre países, y esta heterogeneidad de información influya en el desconocimiento de la prescripción *off-label*^{5,11,15}. Por ejemplo, la beclometasona en Italia está autorizada a partir de los dos años, sin embargo, en España está autorizado su uso en niños mayores a 12 años.

Se considera como limitante el número de encuestas completadas, ya que se esperaba más colaboración por parte del gremio. Sin embargo, el número de casos y los resultados de este estudio son respaldados por diversas publicaciones que se han realizado en otros países, siendo la prescripción *off-label* un aspecto global a considerar^(1-5,7-18,21-23,25,27,30-32,34).

Conclusiones

El modelo de regresión logística binaria ha permitido dar un soporte estadístico a las conclusiones que ya muchos autores habían publicado sobre diferentes investigaciones *in situ* sobre el uso *off-label* de medicamentos en la población pediátrica.

Con la ayuda de esta técnica se le da un peso a cada variable que influye en nuestra prescripción *off-label*, además, como se ha realizado en este estudio, también se ha podido desglosar las variables que en un primer paso no destacaron en nuestro modelo, pero que resultaron describiendo una cadena de desconocimiento en la prescripción, procedimiento y respaldo del uso *off-label* de medicamentos en niños.

Se puede concluir que hay dos vías principales que alimentan la prescripción OL. En primer lugar, la falta de alternativa terapéutica, es decir, la insuficiente cantidad de medicamentos autorizados para niños, y, en segundo lugar, el desconocimiento de hacer uso *off-label* en la prescripción. Es factible abordar ambos caudales para reducir esta probabilidad, ya que, es una responsabilidad compartida el que muchos niños sean sometidos a tratamientos médicos sin que se les garantice la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s. f.). Ficha técnica paracetamol sandoz 1 g comprimidos efg. Recuperado 22 de abril de 2019, de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70311/FT_70311.html.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s. f.). Ficha técnica paracetamol abamed 1g comprimidos efg. Recuperado 22 de abril de 2019, de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77758/FT_77758.html
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s. f.). Ficha técnica atrovent 20 microgramos solución para inhalación en envase a presión. Recuperado 22 de abril de 2019, de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54674/FT_54674.html.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s. f.). Ficha técnica becloforte 250 microgramos/inhalación solución para inhalación en envase a presión. Recuperado 22 de abril de 2019, de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59377/FT_59377.html
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s. f.). Ficha técnica beclasma 50 microgramos/pulsación solución para inhalación en envase a presión. Recuperado 22 de abril de 2019, de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81667/FT_81667.html
6. Álvarez Cáceres, R. (2018). *Estadística aplicada a las ciencias de la salud*. Ediciones Díaz de Santos
7. Boletín Farmacoterapéutica de Castilla La Mancha. (s. f.). Recuperado 23 de marzo de 2019, de https://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/viii_05_utilidadfichatecnica.pdf.

8. Center for Drug Evaluation and Research FDA. (2019, mayo 17). Drug Approvals and Databases. Recuperado de FDA website: <http://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>
9. Clavenna, A., Sequi, M., Bortolotti, A., Merlino, L., Fortino, I., & Bonati, M. (2009). Determinants of the drug utilization profile in the paediatric population in Italy's Lombardy Region. *British journal of clinical pharmacology*, 67(5), 565-571
10. Comité de Medicamentos Pediátricos de la AEP (CMED-AEP). (s. f.). Situación de uso de fármacos en niños: definiciones introducción. Recuperado 21 de enero de 2019, de <https://docplayer.es/13018812-Situacion-de-uso-de-farmacos-en-ninos-definiciones-introduccion.html>
11. Conroy, S., Choonara, I., Impicciatore, P., Mohn, A., Arnell, H., Rane, A., ... & Rocchi, F. (2000). Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *Bmj*, 320(7227), 79-82.
12. Cruz Martos, E. (s. f.). Uso de medicamentos fuera de indicación autorizada. Recuperado enero de 2019, de https://www.sefh.es/55congresoInfo/documentos/7_21_9_cruz.pdf
13. Czaja, A. S., Reiter, P. D., Schultz, M. L., & Valuck, R. J. (2015). Patterns of off-label prescribing in the pediatric intensive care unit and prioritizing future research. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 20(3), 186-196.
14. Dailymed - label archives. (s. f.). Recuperado 22 de abril de 2019, de <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/index.cfm?query=BEROTEC&date=>
15. de Sá Borges, A. P., de Almeida Campos, M. S., & Pereira, L. R. L. (2013). Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA. *International journal of clinical pharmacy*, 35(3), 425-431.
16. Dra. Dolores Montero. (s. f.). *Acceso a medicamentos en circunstancias especiales. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios*. Recuperado de <https://www.sefh.es/53congreso/documentos/ponencias/ponencia727.pdf>
17. García Bournissen, F. (s. f.). Principios de farmacología pediátrica. Recuperado de abril de de 2019, de <http://www.colfarsfe.org.ar/newsfiles/noviembre2013/Principios-farmacologia-pediatrica.pdf>
18. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. (s.f.). Errores de medicación. Recuperado 22 enero de 2019, de <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/07/images/parte04.pdf>
19. Ley de Medicamentos. (s. f.). Recuperado de abril de 2019, de <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/normativa-m/leyesdnm-m/ley>
20. López-Roldán, P., & Fachelli, S. (2015). Metodología de la investigación social cuantitativa. *Recuperado de http://ddd.uab.*

- cat/record/129382*. O López-Roldán, P., & Fachelli, S. (2015, febrero). Metodología de la investigación social cuantitativa. Universidad Autónoma de Barcelona
21. McIntyre, J., Conroy, S., Avery, A., Corns, H., & Choonara, I. (2000). Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Archives of disease in childhood*, 83(6), 498-501.
22. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. (s. f.). Medicines Information: SPC & PILs. Recuperado 22 de abril de 2019, de <http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/index.htm?secLevelIndexChar=Fe%20-%20Fh#retainDisplay>
23. Medina, A., Cabrera, L., Bravo, J., Cuadrado, I., Saavedra, J., & Mellado, M. (s. f.). *SITUACIÓN DE USO DE FÁRMACOS EN NIÑOS*.
24. Minitab. 18, <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/404.html>. Accedido abril de 2019
25. Neville Kathleen et al. (2014). Off-Label Use of Drugs in Children. *Pediatrics. American Academy of Pediatrics*, 133(133).
26. Organización Mundial de la Salud (OMS). (s. f.). Comité de Evaluación Ética de la Investigación CEI. Recuperado de http://www.uchile.cl/documentos/formulario-de-consentimiento-informado-pdf_75657_0_5937.pdf.
27. Pediamecum. (s. f.). Recuperado 22 de abril de 2019, de Pediamécum website: <http://pediamecum.es/>
28. Pérez, R. P., Antorán, M. R., Solá, C. A., Riechmann, E. R., García, L. C., Ortega, M. C., & Peña, M. M. (2014, July). Conocimiento sobre el uso de fármacos *off-label* en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). In *Anales de Pediatría* (Vol. 81, No. 1, pp. 16-21). Elsevier Doyma
29. Sánchez-Cantalejo Ramírez, E. (2000). Regresión logística en salud pública. Escuela Andaluza de Salud Pública, España.
30. Tefera, Y. G., Gebresillassie, B. M., Mekuria, A. B., Abebe, T. B., Erku, D. A., Seid, N., & Beshir, H. B. (2017). Off-label drug use in hospitalized children: a prospective observational study at Gondar University Referral Hospital, Northwestern Ethiopia. *Pharmacology research & perspectives*, 5(2).
31. The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (Reino Unido). (s. f.). *Package leaflet: Information for the user Qvar®100 micrograms Aerosol*. Recuperado de <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1512106456594.pdf>
32. Thobeli, K. (2015). A literature review on pharmacovigilance systems in off-label use of medicines.
33. Universitario Ramón y Cajal. (s. f.). El problema de la colinealidad. Recuperado 21 de abril de 2019, de http://www.hrc.es/bioest/Reglin_15.html.

34. World Health Organization. (2011). WHO model list of essential medicines for children: 3rd list, March 2011.