



REVISIÓN

Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica

A. García-Sabina^{a,*}, R. Rabuñal Rey^b y R. Martínez-Pacheco^c

^a Servicio de Farmacia, Hospital Lucus Augusti, Lugo, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Lucus Augusti, Lugo, España

^c Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, La Coruña, España

Recibido el 23 de marzo de 2010; aceptado el 23 de junio de 2010

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Off-label;
Uso compasivo;
RD 1015/2009;
Ficha técnica;
Indicaciones no aprobadas;
Fuera de ficha técnica (FFT);
Medicamentos en situaciones especiales

KEYWORDS

Off-label;
Compassionate use;
RD 1015/2009

Resumen El uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas en sus fichas técnicas (indicaciones *off-label*) es común en la práctica clínica hospitalaria y su aplicación debería ir unida al seguimiento de un protocolo terapéutico asistencial y al cumplimiento de un procedimiento que garantice la información y el consentimiento informado del paciente.

La revisión bibliográfica sobre manejo de 310 enfermedades puso de manifiesto que en 69 de ellas (22,3%) está descrito el uso de medicamentos en indicaciones *off-label* con un mínimo exigible de aval científico.

Disponer de esta lista de enfermedades en cuyo manejo se usan medicamentos *off-label* puede resultar de utilidad a la Comisión de Farmacia y Terapéutica al ofrecerle una referencia de aquellas enfermedades en las que sería prioritario monitorizar la existencia de protocolos terapéuticos asistenciales.

Una lista de las mencionadas características también es útil al farmacéutico de hospital en su función de validar prescripciones médicas, pues le ofrece una referencia para evaluar prescripciones que a primera vista pueden ser cuestionables.

Finalmente, tal lista es muy útil si se pretende añadir a la guía farmacoterapéutica del hospital un índice de búsqueda de medicamentos usados por enfermedades, que complemente los índices habituales de principios activos y especialidades.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Review of use of drugs for conditions not included in product characteristics

Abstract Off-label use of medication is common in hospital clinical practice and should be applied together with follow-up of a healthcare treatment protocol and in compliance with a procedure which ensures that the patient is informed and that he or she provides informed consent.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonio.garcia.sabina@sergas.es (A. García-Sabina).

Summary of product characteristics;
Unapproved indications;
Off-label;
Drugs used in special situations

A review of the literature on controlling 310 disorders showed that off-label use was indicated for 69 of them (22.3%) with the minimum required scientific evidence.

It would be useful for the Pharmacy and Therapeutics Committee to have a list of the disorders that can be controlled using off-label drugs, providing a reference to those disorders which must follow a healthcare treatment protocol.

A list of the mentioned characteristics is also useful for the hospital pharmacist for validating prescriptions, as it would provide a reference for assessing prescriptions which at first sight could seem questionable.

Finally, this list would be very useful if a search index of all the drugs by disorder were to be included in the Pharmacotherapeutic Guide. It would complement the usual indices which include active ingredients and specialities.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El Real Decreto 1015/2009¹ que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, contempla las 3 siguientes:

- *Uso compasivo de medicamentos en investigación*: utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que presentan una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos.
- *Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas*: utilización de un medicamento en condiciones distintas a las señaladas en su ficha técnica autorizada (lo que se conoce en la literatura científica anglosajona como *off-label*).
- *Acceso a medicamentos no autorizados en España*: utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados en España, cuando no se ajusten a la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación, descrita previamente.

Respecto al acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las indicadas en la ficha técnica, el artículo 13.1 del citado Real Decreto indica que:

La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar el uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

Por tanto, queda establecido que el uso de un medicamento en condiciones diferentes a las contempladas en su ficha técnica forma parte de la práctica clínica. También puede entenderse que las alternativas y el orden en las alternativas las establece el protocolo asistencial, por lo que el médico estaría obligado a respetar un protocolo o unas restricciones para la prescripción de este tipo de medicamentos. Igualmente, es imprescindible un estricto cumplimiento de la Ley de autonomía del paciente en lo referido a información y consentimiento²⁻⁴.

Un aspecto que se debe considerar es que las indicaciones aprobadas en la ficha técnica de la European Medicines Agency (EMA) o de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) no coinciden necesariamente con las aprobadas en la ficha técnica de otras agencias sanitarias como la Food and Drug Administration (FDA).

El uso *off-label* de un medicamento puede variar desde una primera opción hasta la última línea de tratamiento. Se deben definir las condiciones para el uso de un medicamento, pues si éste constituye una alternativa terapéutica más eficaz y/o segura que otras, puede ser de elección en el tratamiento de esa enfermedad, independientemente de que su uso esté o no recogido en su ficha técnica.

No se dispone de amplia información acerca del uso de medicamentos *off-label*. Algunos estudios señalan que pueden ser frecuentes en algunos fármacos. En EE.UU. se ha calculado el uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas por la FDA en un 21% de las prescripciones, si bien este porcentaje puede ser más elevado en fármacos como gabapentina (83%), amitriptilina (81%), dexametasona oral (79%), mononitrato de isosorbida (75%), rituximab (75%), risperidona (66%) o digoxina (66%). Tampoco se aplica la misma exigencia de aval en la literatura científica al uso *off-label* de los distintos medicamentos, así que mientras que el uso *off-label* de mononitrato de isosorbida o de digoxina está suficientemente acreditado, no puede afirmarse lo mismo de la gabapentina, la risperidona o la amitriptilina^{5,6}.

Por otra parte, el uso de fármacos *off-label* puede hacer entrar en conflicto las diferentes expectativas de distintos colectivos: gestores de la sanidad, médicos, industria farmacéutica y pacientes. Así, los gestores de la sanidad pueden cuestionar la necesidad de pagar fármacos no aprobados para tratar una enfermedad, los médicos desean la

Tabla 1 Fármacos utilizados en Dermatología en indicaciones no incluidas en su ficha técnica

Enfermedad	Fármaco	Observaciones
Alopecia areata	Clobetasol propionato tópico 0,05%	Se ha descrito su uso en oclusión mediante aplicación diaria durante 6 días a la semana durante 6 meses; y también se ha descrito el uso de la espuma. Se debe usar con precaución por el riesgo de efectos adversos ¹⁵
Hirsutismo	Espironolactona Finasterida	Espironolactona: es un inhibidor competitivo de la aldosterona al unirse a los receptores de ésta, y también posee un efecto antiandrogénico, probablemente por un antagonismo periférico de los andrógenos. Aunque no existen suficientes evidencias que demuestren que es efectivo para disminuir la severidad del hirsutismo, hay guías que recomiendan su uso a dosis entre 25-100 mg dos veces al día Finasterida: tiene aprobadas otras indicaciones relacionadas con el hiperandrogenismo cutáneo, como la alopecia androgénica ^{16,17}
Liquen plano	Acitretina oral Ciclosporina Tacrolimus	Usados en casos resistentes a corticoides Con el uso de tacrolimus se está estudiando un posible incremento del riesgo de carcinogénesis ^{18,19}
Lupus eritematoso discoide (LED)	Metotrexato Acitretina oral Talidomida	Usados como agentes de segunda o tercera línea de tratamiento ²⁰
Pénfigo vulgar/dermatosis ampollosa	Micofenolato mofetilo Inmunoglobulinas IV inespecíficas Rituximab	Micofenolato: en casos resistentes de pénfigo vulgar o en situaciones en las que no se puede usar ni azatioprina ni ciclofosfamida Inmunoglobulinas: en la enfermedad ampollosa con complicaciones con corticoides o no respuesta a inmunosupresores se usan 0,4 g/kg/día durante 5 días repitiendo este ciclo cada 21 días, para después ir distanciando los ciclos si no hay lesiones Rituximab: se usa en casos resistentes a otras terapias. Se usan 375 mg/m ² un día a la semana durante 4 semanas. Hay autores que recomiendan una dosis de inmunoglobulina de 0,4 g/kg el día antes (como profilaxis de infección); y en caso de recaída se señala dosis única de rituximab según la evolución ²¹
Prurito asociado a reacciones alérgicas cutáneas	Doxepina	En pacientes que no responden a los antihistamínicos convencionales. Una de las diferentes pautas menciona dosis de 10 mg tres veces al día ²²
Psoriasis	Micofenolato mofetilo	Se ha descrito que disminuye el área y la severidad de la psoriasis ²³
Urticaria crónica	Doxepina	Se usan dosis bajas (entre 10-30 mg/día) ^{24,25}

libertad en la prescripción, la industria farmacéutica busca una ampliación del mercado con nuevos medicamentos y con nuevos usos de los ya comercializados y, finalmente, los pacientes desean medicamentos seguros, eficaces y accesibles⁷.

A la hora de evaluar la inclusión de un fármaco *off-label* en los protocolos terapéuticos asistenciales, es necesario tomar en consideración algunos aspectos importantes^{8,9}:

- Si se trata de un fármaco nuevo, la evidencia científica que avale su uso *off-label* puede no estar basada en estudios de calidad y, además, es posible que únicamente se disponga de información limitada acerca de la seguridad de este fármaco.
- Si se trata de un fármaco ya comercializado desde hace tiempo, su uso *off-label* puede plantear situaciones muy diferentes, que abarcan desde casos en los

Tabla 2 Fármacos utilizados en Aparato Digestivo en indicaciones no incluidas en su ficha técnica

Enfermedad	Fármaco	Observaciones
Cirrosis biliar primaria	Colchicina Budesonida oral	Colchicina se indica en pacientes con respuesta incompleta a ácido ursodesoxicólico Budesonida: se ha descrito su uso en asociación al ácido ursodesoxicólico ²⁶
Colitis ulcerosa	Adalimumab	En pacientes intolerantes o sin respuesta a infliximab ²⁷
Encefalopatía hepática	Metronidazol oral	Como coadyuvante en el tratamiento ²⁸
Enfermedad de Crohn	Mercaptopurina	Véase Markowitz et al ²⁹
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Sucralfato	Véase Tytgat et al ³⁰
Enfermedad veno-oclusiva hepática	Defibrótida	Medicamento no comercializado en España ^{31,32}
Fibrosis quística	Azitromicina Ácido ursodesoxicólico	Azitromicina: en el tratamiento a largo plazo de la patología respiratoria. Se indican pautas de 6 meses de tratamiento con 500 mg tres veces por semana o 1.200 mg una vez a la semana Ácido ursodesoxicólico: puede retrasar la evolución hacia cirrosis ^{33,34}
Hemorragia digestiva alta (HDA)	Omeprazol Pantoprazol	Esomeprazol está indicado en prevención del resangrado tras una endoscopia terapéutica realizada en caso de hemorragia aguda por úlcera péptica Se ha señalado el uso del inhibidor de la bomba de protones (IBP) en una dosis inicial de 80 mg IV, seguido de una perfusión IV durante 72 h a 8 mg/h, seguido del IBP por vía oral durante 8 semanas ^{35,36}
Hepatitis autoinmune	Ciclosporina Tacrolimus Micofenolato mofetilo Budesonida oral	Ciclosporina, tacrolimus: en casos resistentes tras el tratamiento con azatioprina + corticoides Micofenolato mofetilo: en pacientes intolerantes al tratamiento con azatioprina + corticoides Budesonida: en casos leves de la enfermedad o si la terapia de mantenimiento con azatioprina es insuficiente ^{37,38}
Peritonitis bacteriana espontánea Seudoobstrucción intestinal crónica	Albúmina Eritromicina IV Neostigmina Octreótida	Asociada a cefotaxima ³⁹ El uso de eritromicina IV en la seudoobstrucción intestinal se basa en que es un agonista de la motilina y un procinético gástrico. Se usa a dosis de 1 mg/kg cada 8 h ⁴⁰⁻⁴²
Síndrome del intestino irritable	Antidepresivos tricíclicos	Algunos estudios avalan el uso de antidepresivos tricíclicos a dosis inferiores a las usadas en el tratamiento de la depresión para mejorar la hipersensibilidad visceral (dolor a molar abdominal en umbrales inferiores que la de los sujetos sanos) que presentan los pacientes con síndrome del intestino irritable. Otros estudios muestran resultados inconsistentes ⁴³

que, por el reducido precio del fármaco, los costes clínicos para obtener una nueva indicación no se compensen con los beneficios de una hipotética autorización de la misma, hasta aquellos de una «presunta falta de interés» para obtener autorización de una nueva indicación, como sucede con el uso de bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad¹⁰⁻¹².

- El uso *off-label* de fármacos con reacciones adversas graves y conocidas requiere una especial atención en todos los aspectos relativos a la seguridad del paciente.
- El uso *off-label* de medicamentos de alto coste requiere que se exijan unas expectativas razonables en cuanto a la obtención de resultados clínicos.

- En todo caso, el uso *off-label* de medicamentos exige disponer de una mínima evidencia científica que avale su uso.

Métodos

Con objeto de obtener una relación de fármacos con usos *off-label*, se revisaron ediciones recientes de 2 manuales en lengua castellana, de uso *Cliniguía*¹³ y *Normas de actuación en Urgencias*¹⁴, de atención primaria como especializada, y que contienen información básica sobre el manejo de las diferentes enfermedades del adulto. Asimismo, se llevó a cabo una

Tabla 3 Fármacos utilizados en Endocrinología/Metabolismo/Nefrología en indicaciones no incluidas en su ficha técnica

Enfermedad	Fármaco	Observaciones
Bulimia nerviosa	Naltrexona	Su uso se basa en la implicación del sistema de opiáceos endógenos en la adicción del impulso a comer, lo que provocaría bulimia ⁴⁴
Glomerulonefritis primaria	Micofenolato de mofetilo	Solo o asociado a corticoides ⁴⁵
Hiperpotasemia	Insulina regular Salbutamol parenteral	Salbutamol: el estímulo betaadrenérgico de salbutamol favorece la entrada de potasio al interior de la célula. En hiperpotasemia se señalan dosis de 0,5 mg disueltos en 100 ml de glucosilado al 5% a perfundir en 20 min IV Insulina regular: administrada con glucosa estimula la captación de potasio en las células musculares, hepáticas y adiposas con un inicio de acción a los 30 min y una duración de 2 h. En hiperpotasemia se han descrito pautas de 0,5-1 g/kg de glucosa + 0,1-0,2 UI/kg de insulina (debiéndose vigilar la glucemia). Por ejemplo, se usan pautas de 10 UI de insulina en bolo IV seguido de 50 ml de glucosa al 50%; o perfusiones de 12 UI de insulina en 500 ml de glucosilado al 5% perfundidas en 30 min ⁴⁶
Hiponatremia hipervolémica y euvolémica en insuficiencia cardiaca o cirrosis	Tolvaptán	Indicación aprobada por la FDA ⁴⁷
Peritonitis esclerosante y encapsulante	Tamoxifeno	Usualmente 20 mg/día, pero hay descritas dosis entre 10 mg/día y 20 mg dos veces al día ^{48,49}
Pubertad precoz	Buserelina Nafarelina	Buserelina y nafarelina tienen aprobada esta indicación por la FDA Otros agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas como leuprorelina y triptorelina tienen aprobada esta indicación en España ^{50,51}
Síndrome de caquexia/anorexia	Talidomida	En el síndrome de caquexia/anorexia asociada a neoplasia avanzada se ha señalado el uso de talidomida a dosis entre 100-200 mg/día durante periodos de unas 2 semanas ⁵²
Síndrome de Cushing	Ketoconazol Mitotano Etomidato	El uso de ketoconazol se basa en que es un inhibidor de la síntesis de colesterol, esteroides sexuales y cortisol por su actividad a nivel de las enzimas 11 β -hidroxilasa y C17-20-liasa. Ketoconazol en el Cushing se usa en dosis diarias desde 400 a 1.200 mg, divididas en varias tomas Mitotano reduce la producción de cortisol por el bloqueo de la vía del colesterol y de la 11 β -hidroxilasa Etomidato puede tener un lugar en la terapia de pacientes gravemente enfermos con producción de ACTH ectópica incapaces de recibir un tratamiento oral en los que se precisa una rápida corrección de la hipercortisolemia. Se ha descrito su uso en perfusión IV de 2,5 mg/h ^{53,54}

búsqueda en Medline acerca del tratamiento de distintas enfermedades, seleccionándose, en primer lugar, los datos recogidos en las guías clínicas o en revisiones sistemáticas publicadas recientemente y, en su defecto, aquellas referencias ampliamente mencionadas en la bibliografía.

Se registraron aquellos fármacos cuyo uso se recomienda, en las citadas fuentes, para el tratamiento de determinadas enfermedades y no está incluido, de forma expresa, en las fichas técnicas de la EMEA o de la AEMPS.

Para la inclusión de un fármaco en esta relación se evaluaron las evidencias disponibles acerca del uso *off-label*, de acuerdo con los siguientes criterios:

- No se incluyeron aquellos fármacos para los que el texto consultado menciona que cuenta con una eficacia dudosa en el trastorno objeto de atención.
- No se incluyeron aquellos fármacos en los que la fuente consultada indica la existencia de escasa o deficiente literatura científica avalando su uso en la enfermedad objeto de atención.

Tabla 4 Fármacos utilizados en Obstetricia y Ginecología en indicaciones no incluidas en su ficha técnica

Enfermedad	Fármaco	Observaciones
Amenaza de parto prematuro	Nifedipina Indometacina	Indometacina se usa en pacientes con refractariedad al tratamiento β -mimético, cuya ecografía actualizada haya demostrado un volumen normal de líquido amniótico y en amenorreas menores a las 32 semanas. Se deberá realizar ecocardiograma fetal. En este tratamiento se deben considerar las complicaciones neonatales como la alteración transitoria de la función renal, y el cierre prematuro del conducto arterioso ⁵⁵⁻⁵⁷
Embarazo ectópico	Metotrexato IM	Se usa una inyección IM de 50-75 mg/m ² ⁵⁸
Enfermedad del ovario poliquístico	Metformina	Metformina mejora la sensibilidad muscular a la insulina. Metformina puede disminuir los niveles de andrógenos circulantes y mejorar la ovulación y la ciclicidad menstrual ⁵⁹
Leiomioma uterino	Raloxifeno	Existen variadas pautas descritas en la literatura científica, entre otras se ha descrito el uso durante los 3 meses precedentes a la cirugía en mujeres premenopáusicas de dosis de 60 mg/día (incluso hay quien menciona el uso de dosis altas de 180 mg/día) ^{60,61}
Síndrome premenstrual/síndrome disfórico premenstrual	Calcio Citalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina Goserelina Leuprorelina Espironolactona Alprazolam Bupiriona	Para los síntomas físicos y emocionales: calcio, goserelina, leuprorelina, espironolactona Para los síntomas emocionales: citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, alprazolam, bupiriona ⁶²

- Se incluyeron aquellos fármacos para los que hay recomendación de uso en todas o en la mayoría de las fuentes consultadas.
- No se consideraron indicaciones *off-label* aquellas enfermedades en las que una especialidad farmacéutica no recoge la respectiva indicación, pero existe otra especialidad (comercializada en España o no) con el mismo principio activo para la que la EMEA tiene aprobada la indicación (por ejemplo, la especialidad Hydrea® no tiene aprobada la indicación para el tratamiento de la anemia drepanocítica, pero esta indicación está aprobada por la EMEA para otra especialidad que contiene hidroxurea como Siklos®).
- No se consideraron usos *off-label* aquellos casos en los que el fármaco se usa en las condiciones de administración y dosis descritas en la ficha técnica para unas indicaciones que tiene aprobadas y que son un síntoma o una subpatología de la patología primaria (por ejemplo, el uso del propranolol en la porfiria para el control de las crisis de taquicardia e hipertensión, o fármacos como clozapina o quetiapina en la corea de Huntington, para el tratamiento de la psicosis asociada).
- Se consideraron usos *off-label* cuando, en el tratamiento de estas subpatologías, el fármaco se administra a unas dosis o bajo una forma de administración diferentes a las recomendadas en la ficha técnica (por ejemplo, omeprazol a dosis elevadas en perfusión intravenosa continua en la hemorragia digestiva alta).
- Se consideró uso *off label* cuando el fármaco está aprobado, para esa indicación, por la FDA, pero no por la EMEA ni la AEMPS.
- Para los fármacos no comercializados en España, sólo se contemplaron como posibles usos *off label* en aquellas enfermedades no autorizadas en la ficha técnica de su país de origen.

Resultados

Se revisaron manuales o protocolos publicados sobre el manejo de 310 enfermedades/entidades terapéuticas correspondientes a las siguientes especialidades médicas: Neurología/Psiquiatría, 52 (16,8%); Endocrinología/Metabolismo/Nefrología, 47 (15,2%); Digestivo, 33 (10,6%); Reumatología/Traumatología, 30 (9,7%); Cardiovascular, 26 (8,4%); Dermatología, 23 (7,4%); Hematología, 23 (7,4%); Ginecología, 20 (6,4%); Urgencias/UCI, 18 (5,8%); Otras (Cirugía, Oftalmología, ORL, Neumología, Urología), 38 (12,3%).

En 69 de estas enfermedades (22,3%) está descrito el uso de los fármacos *off-label*.

Los resultados detallados de la revisión se muestran en las tablas 1 a 9. En la columna «Observaciones» de las relevantes en cuanto al uso *off-label* de cada fármaco; así, además de las referencias bibliográficas, se hace mención a los aspectos específicos más relevantes en cada caso como el mecanismo de acción del fármaco en la

Tabla 5 Fármacos utilizados en Neurología en indicaciones no incluidas en su ficha técnica

Enfermedad	Fármaco	Observaciones
Dolor neuropático	Carbamazepina Oxcarbazepina Venlafaxina Baclofeno	Carbamazepina, oxcarbazepina, venlafaxina: en neuropatía diabética dolorosa Nortriptilina: en neuropatía diabética dolorosa y neuralgia postherpética Baclofeno: en neuralgia del trigémino
Fatiga asociada a esclerosis múltiple	Ketamina oral Modafinilo Amantadita	Ketamina oral: en dolor neuropático intratable ⁶³⁻⁶⁵ Modafinilo: 100 a 200 mg al día en una toma (dosis máxima 400 mg al día) Amantadina: usualmente 100 mg dos veces al día (dosis máxima 600 mg al día) ^{66,67}
Hipo intratable Síndrome de Lambert-Eaton	Clorpromazina Inmunoglobulinas inespecíficas IV	Indicación aprobada por la FDA ⁶⁸ La primera línea de tratamiento es 3-4 diaminopiridina ^{69,70}
Miastenia gravis	Ciclosporina Inmunoglobulinas inespecíficas IV	Como segunda línea de tratamiento. Si el paciente no responde a corticoides ^{71,72}
Profilaxis de convulsiones en hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma	Valproato sódico	Véase Suarez et al ⁷³
Profilaxis de migraña	Amitriptilina Valproato sódico Nifedipino Verapamilo	Se usan cuando otras opciones como β -bloqueantes no han sido efectivas ⁷⁴
Síndrome de Gilles de la Tourette	Pimozida Clonidina oral	Pimozida: se han propuesto dosis en un rango entre 0,5-18 mg/día Clonidina: se han propuesto dosis entre 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ^{75,76} . En casos resistentes ⁷⁷
Síndrome de Lennox-Gastaut	Inmunoglobulinas inespecíficas IV	
Tembler esencial	Primidona Gabapentina Topiramato Alprazolam	Primidona: por sus potenciales efectos adversos se considera un antitremórico de segunda línea Gabapentina: su principal problema es su bajo índice de respuesta (mejora aproximadamente un tercio de los pacientes). Se considera un antitremórico de segunda línea si los betabloqueantes no se toleran o están contraindicados Topiramato: presenta una titulación de dosis larga y antitremórico y una tolerancia mala, por lo que se considera un antitremórico de tercera línea Alprazolam: se usa como coadyuvante y asociado a otros antitremóricos ⁷⁸

indicación *off-label*, la línea de tratamiento que constituye el fármaco en el esquema terapéutico, la aprobación del uso del fármaco para esa patología por la FDA (si no es una indicación aprobada ni por la EMEA ni por la AEMPS), la dosis (si la usada en la indicación *off-label* es distinta a las usadas en sus indicaciones aprobadas), o cualquier otro aspecto que se considere peculiar en el uso *off-label* de ese fármaco.

Discusión

El uso de un fármaco *off-label* puede estar fundamentado en alguna de las siguientes circunstancias:

- Presunción, para un fármaco, de una determinada actividad que se sabe que presentan otros fármacos de

su clase (por ejemplo, las fichas técnicas de busirelina y de nafarelina no mencionan la indicación de su uso en pubertad precoz, que es una indicación aprobada para leuprorelina y triptorelina; el metronidazol oral como coadyuvante en el tratamiento de la encefalopatía hepática, que es una indicación aprobada de otros antibióticos orales que actúan en el sistema intestinal, como paromomicina, neomicina o rifaximina).

- Extensión de las indicaciones de un fármaco a otras «relacionadas» con las aprobadas en su ficha técnica (por ejemplo, metotrexato se usa *off-label* en diferentes enfermedades de origen autoinmune, el uso de captoprilo o de nifedipino en urgencias hipertensivas, o el adalimumab, aprobado en la enfermedad de Crohn y que se usa *off-label* en la colitis ulcerosa).

Tabla 6 Fármacos utilizados en Oftalmología y ORL en indicaciones no incluidas en su ficha técnica

Enfermedad	Fármaco	Observaciones
Conjuntivitis (viral, bacteriana e irritativa)	Diclofenaco colirio	Véanse Arcos González y Castro Delgado ⁷⁹ y Galvez et al ⁸⁰
Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa)	Bevacizumab intravítreo	La experiencia acumulada y los resultados de múltiples publicaciones científicas señalan que bevacizumab puede aportar un beneficio próximo a los resultados obtenidos con ranibizumab (que está aprobado para uso intraocular con la indicación para DMAE). En esta indicación puede ser importante no obviar que el coste anual del tratamiento del bevacizumab es muy inferior al del ranibizumab. En DMAE se señala el uso de bevacizumab por vía intravítrea a una dosis de 1,25 mg cada 4 semanas ¹⁰⁻¹²
Uveítis	Metotrexato Infliximab	Metotrexato se usa como agente de segunda o tercera línea. El uso de infliximab está descrito para controlar la inflamación en pacientes pediátricos con uveítis crónica no infecciosa asociada a artritis idiopática juvenil resistente; y en la uveítis y uveorretinitis asociadas al síndrome de Behçet ⁸¹⁻⁸³
Estomatitis aftosa recurrente	Colchicina Dapsona Pentoxifilina Sucralfato Talidomida	Véanse Mimura et al ⁸⁴ , Altengurg et al ⁸⁵ , Pizarro et al ⁸⁶ , Rattan et al ⁸⁷ y Bonnetblanc et al ⁸⁸
Hipoacusia brusca	Piracetam Nimodipino Pentoxifilina Metilprednisolona IV	Un ejemplo de protocolo de tratamiento de hipoacusia brusca menciona el uso, durante 5 días de metilprednisolona IV entre 40-80 mg/día, complejo B1B6B12 1 ampolla IM, piracetam IV 3 g cada 8 h, y nimodipino en perfusión IV entre 15-30 µg/kg/h, pasando posteriormente a tratamiento oral con durante 15 días con metilprednisolona 40 mg/día (seguido de una pauta descendente progresiva), complejo B un comprimido, piracetam 800 mg cada 8 h y nimodipino 30 mg cada 8 h ^{89,90}
Vértigo	Haloperidol parenteral	Se ha señalado su uso en la fase aguda (hasta la desaparición de los síntomas), y su uso debe interrumpirse en cuanto finalice la crisis ⁹¹

- Utilización del mecanismo de acción conocido de un fármaco para obtener un efecto beneficioso en una indicación *off-label* (por ejemplo, el uso de insulina en la hiperpotasemia está basado en que estimula la captación de potasio en las células musculares, hepáticas y adiposas; el uso de ketoconazol en el síndrome de Cushing se fundamenta en que es un inhibidor de la síntesis de colesterol, esteroides sexuales y cortisol por su actividad sobre las enzimas 11β-hidroxilasa y C17-20-liasa; el uso de eritromicina intravenosa en la pseudoobstrucción intestinal se basa en que es un agonista de la motilina y un procinético gástrico; la actividad de metformina mejorando la captación de insulina a nivel periférico hace que se use *off-label* en el síndrome de ovario poliquístico).
- Utilización *off-label*, es el mecanismo desconocido (por ejemplo, penicilina G usada en la intoxicación por *Amanita phalloides*).

En el ámbito hospitalario es muy frecuente el uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas en la ficha técnica, y estas situaciones deberían estar recogidas

en unos protocolos terapéuticos asistenciales, que deberían ser de obligado cumplimiento por parte del médico y en cuya regulación la Comisión de Farmacia y Terapéutica debería desempeñar un importante papel.

Disponer de una lista de aquellas enfermedades o entidades terapéuticas en las que la literatura científica recomienda el uso *off-label* de fármacos puede servir de ayuda a la Comisión de Farmacia y Terapéutica en la medida que suministra una referencia sobre las enfermedades en las que más frecuentemente se prescriben fármacos fuera de las indicaciones aprobadas, y/o sobre las que debería llevarse a cabo una especial vigilancia exigiendo un protocolo terapéutico asistencial.

Por otra parte, el disponer de una referencia de los fármacos usados en indicaciones *off-label* puede ayudar al farmacéutico de hospital en su función de validar prescripciones médicas, pues le ayuda a entender y justificar algunas prescripciones que aparentemente pueden resultar poco razonables (por ejemplo, ketoconazol en dosis de hasta 1.200 mg diarios para tratar un síndrome de Cushing y no una infección fúngica; la insulina se puede usar en una hiperpotasemia aunque el paciente no sea diabético;

Tabla 7 Fármacos utilizados en Reumatología en indicaciones no incluidas en su ficha técnica

Enfermedad	Fármaco	Observaciones
Angioedema hereditario	Estanozolol	Por la FDA está indicado profilácticamente para disminuir la frecuencia y severidad de las crisis de angioedema ⁹²
Artritis idiopática juvenil	Leflunomida Sulfasalazina	Leflunomida se indica como alternativa al metotrexato Sulfasalazina está contraindicada en la forma sistémica, ya que los efectos secundarios son más frecuentes y graves que en otras categorías ⁹³
Dermatomiositis/polimiositis	Metotrexato Ciclosporina Inmunoglobulinas inespecíficas IV	En casos resistentes a las primeras líneas de tratamiento ⁹⁴
Enfermedad de Still del adulto	Metotrexato Anakinra Infliximab	Metotrexato se usa en casos resistentes a corticoides Anakinra se usa en casos resistentes a corticoides/metotrexato Infliximab se usa asociado a metotrexato y corticoides en casos resistentes a corticoides/metotrexato ⁹⁵⁻⁹⁷
Fibromialgia	Amitriptilina Duloxetina Fluoxetina Paroxetina Pregabalina	Véase Häuser et al ⁹⁸
Granulomatosis de Wegener	Metotrexato Cotrimoxazol Rituximab	Cotrimoxazol se usa para prevenir recaídas y actúa por un mecanismo desconocido, pero seguramente relacionado con una actividad antiinflamatoria o antioxidante, y no por su actividad antibiótica ⁹⁹ Rituximab presenta resultados prometedores en algunos estudios, pero se precisan más estudios para confirmar los resultados ¹⁰⁰
Lupus eritematoso sistémico (LES)	Rituximab Micofenolato mofetilo	Rituximab en casos graves y resistentes de LES y de nefritis lúpica ¹⁰¹ Micofenolato de mofetilo se usa en nefropatía lúpica ¹⁰²
Osificaciones heterotópicas	Celecoxib Indometacina	Celecoxib: en profilaxis de las osificaciones heterotópicas debidas a reemplazamiento quirúrgico de la cadera Indometacina: en profilaxis de las osificaciones heterotópicas debidas a lesión de médula espinal o reemplazamiento quirúrgico de la cadera ^{103,104}
Síndrome de Behçet	Colchicina Infliximab Interferón alfa-2b Sulfasalazina Talidomida	Colchicina: en las úlceras orales, manifestaciones cutáneas y manifestaciones articulares Infliximab: en la uveitis y uveoretinitis. Interferón alfa-2b: en manifestaciones articulares Sulfasalazina: en manifestaciones intestinales Talidomida: en úlceras orales y manifestaciones gastrointestinales ^{105,106}

Tabla 8 Fármacos utilizados en Urgencias en indicaciones no incluidas en su ficha técnica

Enfermedad	Fármaco	Observaciones
Anafilaxia en pacientes tratados con beta-bloqueantes	Glucagón	Los efectos inotrópicos cardiacos de glucagón son el fundamento de su uso en el tratamiento de la anafilaxia en pacientes en tratamiento con β -bloqueantes, en los que la anafilaxia en adrenergica puede estar disminuida y se puede precisar una dosis a mayor de ésta. En estos pacientes está descrito el uso de glucagón 5-10 mg IV en bolo seguido de una perfusión a un ritmo inicial de 4 mg/h, que se va disminuyendo de forma progresiva ¹³
Intoxicación por <i>Amanita phalloides</i>	Penicilina G sódica	Bencilpenicilina ha sido efectiva cuando se ha administrado en perros entre 5-24 h después de la administración de <i>A. phalloides</i> . El mecanismo de acción de la penicilina en la intoxicación por <i>A. phalloides</i> es desconocido, y aunque se ha propuesto que la penicilina puede inhibir la captación de amatoxinas por el hepatocito, éste es un punto muy discutible. Se usan entre 300.000-1.000.000 UI/kg/día en el tratamiento de la toxicidad por <i>A. phalloides</i> . El tratamiento debe continuarse durante varios días, hasta la completa desaparición de los síntomas ¹⁰⁷
Intoxicación por organofosforados	Atropina	Indicación aprobada por la FDA. Para administrar junto a pralidoxima ^{108,109}
Urgencias hipertensivas	Captoprilo Nifedipino	Véase Moya Mir et al ¹⁴

una dosis de eritromicina intravenosa tan reducida como 1 mg/kg cada 8 h indicaría que el paciente está tratado por pseudoobstrucción intestinal; una pauta de 6 meses de azitromicina 500 mg tres veces por semana o de 1.200 mg una vez a la semana nos indicaría que el paciente presenta

una fibrosis quística; el uso de tamoxifeno en un paciente de sexo masculino puede señalarnos que el paciente presenta un cáncer de mama, sino una complicación de la diálisis peritoneal como la peritonitis esclerosante y encapsulante).

Tabla 9 Fármacos utilizados en Hematología y en otras enfermedades en indicaciones no incluidas en su ficha técnica

Enfermedades	Fármaco	Observaciones
Anemia aplásica	Ciclosporina	Se usa junto con inmunoglobulina antitimocítica (de conejo y equina) y corticoides ¹¹⁰
Anemia hemolítica autoinmune	Inmunoglobulinas inespecíficas IV Ciclofosfamida Ciclosporina Micofenolato mofetilo Rituximab	La anemia hemolítica autoinmune (AIHA) incluye 2 tipos: warm agglutin AIHA (WA-AIHA) que está mediada por auto-anticuerpos IgG y frecuentemente responde a corticoides e inmunosupresores, y cold agglutin AIHA (CA-AIHA) que está mediada por autoanticuerpos IgM y en la que no está clara la eficacia de los tratamientos Es frecuente que la asociación de Ig IV + corticoides sea la primera línea de tratamiento frente a WA-AIHA Rituximab es el único de los fármacos que puede tener actividad frente a CA-AIHA ¹¹¹
Fibrosis quística	Azitromicina	Véase tabla 2 ^{32,33}
Pericarditis aguda	Ác. Ursodesoxicólico Ácido acetilsalicílico AINE (ibuprofeno, indometacina) Colchicina Corticoides	Ácido acetilsalicílico se usa a dosis altas (500-1.000 mg cada 6 h), y cuando cedan el dolor y la fiebre se puede retirar de forma paulatina (por ejemplo, 500 mg cada 8 h una semana y luego 250 mg cada 8-12 horas 2 semanas) Si existe falta de respuesta o contraindicación a ácido acetilsalicílico se indican por ejemplo ibuprofeno (1.200-1.800 mg/día o indometacina (75-150 mg/día) A veces puede ser preciso recurrir a corticoides a dosis media-baja (por ejemplo, prednisona 0,2-0,5 mg/kg/día) Colchicina (0,5-1,2 mg/día) es útil para prevenir las recidivas ^{112,113}

Tabla 9 (Continuación)

Enfermedades	Fármaco	Observaciones
Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)	Inmunoglobulina anti-D Rituximab	Inmunoglobulina anti-D: para incrementar el recuento de plaquetas en pacientes adultos, Rh (D) positivo no esplenectomizados. Esta indicación está aprobada por otras agencias del medicamento no españolas para el mismo medicamento comercializado en España ¹¹⁴ Rituximab: habitualmente dosis de 375 mg/m ² administrada 1 día por semana durante 4 semanas ¹⁰⁰
Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)	Rituximab Vincristina Ciclosporina Defibrótida	Rituximab: habitualmente dosis de 375 mg/m ² administrada 1 día por semana durante 4 semanas Vincristina: en casos de PTT resistentes a otros tratamientos Ciclosporina: en prevenir recaídas de PTT en casos resistentes a otros tratamientos Defibrótida: medicamento no comercializado en España ^{115,116}
Desobstrucción de catéteres venosos	Urocinasa	Aplicar inyectando dentro del catéter ¹¹⁷
Enfermedad de Kawasaki	Ácido acetilsalicílico (AAS)	No figura la indicación en la ficha técnica de AAS, pero en la ficha técnica de inmunoglobulinas IV se menciona el uso concomitante de inmunoglobulina En la enfermedad de Kawasaki se indica AAS a una dosis inicial durante la fase aguda de 80-100 mg/kg/día (dividido en 4 dosis) durante 14 días o hasta 48-72 h después de que el paciente esté afebril, y seguidamente se pasa a 3-5 mg/kg/día durante 6-8 semanas más o hasta que la cifra de plaquetas se normalice ¹¹⁸⁻¹²⁰

Además, el disponer de una lista con indicaciones *off-label* de fármacos proporciona una ayuda que se pretende incorporar a la guía farmacoterapéutica del hospital o a cualquier otra base de datos, junto a los habituales de principios activos y especialidades, un índice de búsqueda por enfermedades que incluya una lista de los fármacos usados en ellas, que dispondría sólo de una información parcial si se recogiesen únicamente las indicaciones aprobadas en las fichas técnicas de los medicamentos¹²¹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Real Decreto Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE, n.º 174 de lunes 20 de julio de 2009.
- Delgado O, Puigventos F, Clopés A. Posicionamiento del fármaco de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp.* 2009;33:237-9.
- Avendaño Solá C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:425-6.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE, n.º 274 de 15 de noviembre de 2002.
- Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166:1021-6.
- Kocs D, Fendrick M. Effect of Off-label. Use of oncology drugs on pharmaceutical costs: the rituximab experience. *Am J Manag Care.* 2003;393-400.
- Stafford RS. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med.* 2008;358:1427-9.
- Largent EA, Miller FG, Pearson SD. Going off-label without venturing off-course. Evidence and ethical off-label prescribing. *Arch Intern Med.* 2009;169:1745-7.
- Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy.* 2008;28:1443-52.
- Flores-Moreno S, Bautista-Paloma J. Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad: una asignatura pendiente. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008;83:405-6.
- Ruiz-Moreno JM coordinador. Guías de práctica clínica de la SERV: Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMEA) exudativa. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84:333-44.
- Monzón Moreno A. Bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular neovascular asociada a la edad. *Farm Hosp.* 2006;30:385-90.
- Cliniguía. Actualización de diagnóstico y terapéutica 2009. 4.a ed. Madrid: Eviscience Publicaciones; 2009.
- Moya Mir M. Medicina de Urgencias. 3.a ed. Madrid: Medica Panamericana; 2004.
- Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:1243-7.
- Moggetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Perrone F, et al. Compharity of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:89-94.

17. Enzo Devoto C, Aravena L. Actualización de la terapia del hirsutismo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2006;71:425–31.
18. Katta R. Lichen planus. *AFP.* 2000;61:3319.
19. Crispian Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: lichen planus. *Br J Oral Maxillofacial Surg.* 2008;46:15–21.
20. Panjwani S. Early diagnosis and treatment of discoid lupus erythematosus. *JABFM.* 2009;22:206–13.
21. Suarez-Fernandez R, Espana-Alonso A, Herrero-Gonzalez JE, Mascaro-Galy JM. Manejo practico de las enfermedades ampollas autoinmunes mas frecuentes. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:441–55.
22. Smith PF, Corelli RL. Doxepin in the management of pruritus associated with allergic cutaneous reactions. *Ann Pharmacother.* 1997;31:633–5.
23. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:451–85.
24. Greene SL, Reed CE, Schroeter AL. Double blind crossover study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:669–75.
25. Harto A, Sendagorta E, Ledo A. Doxepin in the treatment of chronic urticaria. *Dermatologica.* 1985;170:90–3.
26. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353:1261–73.
27. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, Loftus EV Jr, Faubion WA, Pardi DS, et al. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1302–7.
28. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut.* 1982;23:1–7.
29. Markowitz J, Rosa J, Grancher K, Aiges H, Daum F. Long-term 6-markopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99:1347–51.
30. Tytgat GNJ, Koelz HR, Voesmaer GDC, The sucralfate investigational working team. Sucralfate maintenance therapy in reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1233–7.
31. Richardson PG, et al. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood.* 1998;92:737–44.
32. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:589–98.
33. McCormack J, Bell S, Senini S, Walmsley K, Patel K, Wainwright C, et al. Daily versus weekly azithromycin in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2007;30:487–95.
34. Pérez-Aguilar F, Ferrer-Calvete J, Nicolás D, Berenguer J, Ponce J. Digestive alterations in cystic fibrosis. Retrospective study of a series of 46 adult patients. *Gastroenterol Hepatol.* 1999;22:72–8.
35. Laboratorios AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Ficha técnica de Nexium® iny (esomeprazol) [actualizado 9/2009]. Disponible en: <http://www.aemps.es/>.
36. Higgins RM, Scates AC, Latour JK. Intravenous proton-pump inhibitors versus H2-antagonists for treatment of GI bleeding. *Ann Pharmacother.* 2003;37:433–7.
37. Czaja AJ. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2010;16:934–47.
38. Morillas RM, Bargallo A. Hepatitis autoinmune. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008;9:166–73.
39. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2009;49:2087–107.
40. Muñoz MT, Solís-Herruzo JA. Pseudo-obstrucción intestinal crónica. *Revista Española de Enfermedades digestivas.* 2007;99:100–11.
41. Ponc R, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med.* 1999;341:137–41.
42. De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, Tonini M, Vasina V, Cola B, et al. Review article: the pharmacological treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1717–27.
43. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable. Manejo del paciente con síndrome del intestino irritable. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2005.
44. Borrego Hernando O. Tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia y bulimia. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2000;24:44–50.
45. Koukoulaki M, Goumenos DS. The accumulated experience with the use of mycophenolate mofetil in primary glomerulonephritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19:673–87.
46. Iglesias Lepine ML, Gutiérrez Cebollada J, López Casanovas MJ, Pedro-Botet Montoya J. Eficacia del salbutamol en el tratamiento de la hiperpotasemia aguda grave. *Emergencias.* 1999;11:54–7.
47. Lab Lab Otsuka America Pharmaceutical Inc (USA). Información técnica FDA para Samsca® (tolváltán) [actualizado Junio 2009]. Disponible en: <http://www.otsuka-us.com/>.
48. Kawaguchi Y, Saito A, Kawanishi H, Nakayama M, Miyazaki M, Nakamoto H, et al. Recommendations on the management of encapulating peritoneal sclerososis in Japan, 2005: diagnosis, predictive markers, treatment, and preventive measures. *Perit Dial Int.* 2005 Suppl 4:S83–95.
49. Del Peso G, Bajo MA, Gil F, Aguilera A, Ros S, Costero O, et al. Clinical experience with tamoxifen in peritoneal fibrosing syndromes. *Adv Perit Dial.* 2003;19:32–5.
50. Droup SL, Odink RJ, Rouwé C, Otten BJ, Van Maarschalkerweerd MW, Gons M, et al. The effect of treatment with an LH-RH agonist (Buserelin) on gonadal activity growth and bone maturation in children with central precocious puberty. *Eur J Pediatr.* 1987;146:272–8.
51. Lab Pfizer, Inc. New York (NY -USA). Información técnica de Synarel® (nafarelina) [actualizado Julio 2005]. Disponible en: <https://www.pfizermedicalinformation.com/>.
52. Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, et al. Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: preliminary report. *Ann Oncol.* 1999;10:837–59.
53. Dang CN, Trainer P. Pharmacological management of Cushing's Syndrome: an update. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;(51/8):1339–48.
54. Albiger NME, Scaroni CM, Mantero F. Cyclic Cushing's Syndrome: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;(51/8):1253–60.
55. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Adèr HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol.* 1997;90:230–4.
56. Thorp JM, Berkman ND. The Cochrane Library. Management of preterm labor V2: 2000:1–54.
57. Huggins RM, Saade GR. New developments in the management of preterm labor. *Semin Perinatol.* 2001;25:272–94.
58. Verma U, Goharkhay N. Conservative management of cervical ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility.* 2009;91:671–4.
59. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358:47–54.
60. Baytur YB, Ozbilgin K, Cilaker S, Lacin S, Kurtul O, Oruc S, et al. A comparative study of the effect of raloxifene and gosereline on uterine leiomyoma volume changes and

- estrogen receptor, progesterone receptor, bcl-2 and p53 expression immunohistochemically in premenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;135:94–103.
61. Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, Affinito P, Zullo F, Nappi C. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2001;76:38–43.
 62. Jarvis CI, Lynch AM, Morin AK. Premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. *Ann Pharmacother.* 2008;42:967–78.
 63. Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, García-Ramos G. Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático. *Rev Invest Clin.* 2006;58:126–38.
 64. Pérez Molina I, Ayuga Loro F. Dolor neuropático. Toledo: SES-CAM. Área de Farmacia; 2000.
 65. Carrazana E, Mikoshiva I. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25:531.
 66. García Merino JA, Blasco Quílez MR. Tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2007;31:111–7.
 67. Lapiere Y, Hum S. Treating fatigue. *The International MS Journal.* 2007;14:64–71.
 68. Lab Smithkline Beecham Pharmaceuticals (Philadelphia, PA-USA). Información técnica de Thorazine® (clorpromazina); texto actualizado. 2002.
 69. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2010;17:893–902.
 70. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel LM, Lee ML et al. Effects of calcium-intravenous antibody on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 1996;47:678–83.
 71. Suárez GA. Miastenia gravis: diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol.* 1999;29:162–5.
 72. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Inmunoglobulina intravenosa para la miastenia gravis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008. n.º 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.updatesoftware.com>.
 73. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. 2006:354–96.
 74. Echarrí E, Bernardo M, Pol E. Neurología y Psiquiatría. En: Curso de Formación Continuada de la SEFH. Módulo III. Madrid: Arán Ediciones; 2007.
 75. Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain.* 2000;123:425–62.
 76. Stern JS, Burza S, Robertson MM. Gilles de la Tourette's syndrome and its impact in the UK. *Postgrad Med J.* 2005;81:12–9.
 77. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4.
 78. Gironell A. Estrategias terapéuticas en el temblor esencial. *Med Clin (Barc).* 2007;129:632–7.
 79. Arcos González P, Castro Delgado R, directores. Manual de procedimientos de evaluación y respuesta sanitaria a emergencias y desastres. Fundación para la Cooperación y Salud Internacional Carlos III. Madrid: Litografía Arte; 2008. p. 123.
 80. Galvez Tello JF, Chacón de Antonio J, García Muñoz C. Protocolo diagnóstico y tratamiento empírico de las conjuntivitis. *Medicine.* 2006;9:3502–5.
 81. Bom S, Zamiri P, Lightman S. Use of methotrexate in the management of sight-threatening uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001;9:35–40.
 82. Kasapoglu E, Inanc M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2478–84.
 83. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:548–50.
 84. Rheim MA, Hirota SK, Sevaya NN, Sanches Jr JA, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinics.* 2009;64:193–8.
 85. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1019–26.
 86. Pizarro A, Herranz P, Navarro A, Casado M. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with pentoxifylline. *Acta Derm Venereol.* 1996;76:79–80.
 87. Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M, Dayan D. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med.* 1994;236:341–3.
 88. Bonnetblanc JM, Royer C, Bedane C. Thalidomide and recurrent aphthous stomatitis: a follow up study. *Dermatology.* 1996;193:321–3.
 89. Salas M, Ventura Díaz J. Hipoacusia brusca: aproximación diagnóstica y terapéutica. *SEMERGEN.* 2000;26:395–8.
 90. Pino Rivero V. Comparación de dos protocolos diferentes en el tratamiento de la hipoacusia brusca. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005;55:63–7.
 91. Ramirez Camacho R. Tratamiento de los trastornos del equilibrio. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2002;26:44–7.
 92. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanazolol. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80:855–60.
 93. Pérez Gómez A, Sánchez Atrio AI, Albarrán Hernández F, Cuende Quintana E. Artritis idiopática juvenil. *Medicine.* 2009;10:1933–41.
 94. Koler RA, Montemarano A. Dermatomyositis. *Am Fam Physician.* 2001;64:1565–72.
 95. Kontzias A, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs.* 2008;68:319–37.
 96. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loët X, Masson C, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1999;26:373–8.
 97. Vasques Godinho FM, Parreira Santos MJ, Canas da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:647–8.
 98. Häuser W, Eich W, Herrmann M, Nitzinger DO, Schiltenswolf M, Hennesen P. Fibromyalgia, syndrome: classification, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:383–91.
 99. Stegeman CA, Tervaert JW, De Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335:16–20.
 100. Sailler L. Rituximab off label use for difficult-to-treat autoimmune diseases: reappraisal of benefits and risks. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2008;34:103–10.
 101. Ringer-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009;18:767–76.
 102. Dooley MA, Ginzler EM. Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus: immunosuppressive agents. *Rheum Dis Clin N Am.* 2006;32:91–102.
 103. Vanden Bossche L, Vanderstraeten G. Heterotopic ossification: a review. *J Rehabil Med.* 2005;37:129–36.

104. Romanò CL, Duci D, Romanò D, Mazza M, Meani E. Celecoxib versus indomethacin in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2004;19:14–8.
105. Seyahi E, Fresko I, Melikoglu M, Yazici H. The management of Behçet's syndrome. *Acta Reumatol Port*. 2006;31:125–31.
106. Villader Palacin A, Robert Olalla J, Sanuy Jiménez B, Rufi Rigau G, Folch Civit J, Chalte González A. Tratamiento de la enfermedad de Behçet. *An Med Interna (Madrid)*. 2002;19:594–8.
107. Berger KJ, Guss DA. Micotoxins revisited: part I. *J Emergency Med*. 2005;28:53–62.
108. Lab Hospira Inc (Lake Forest, IL, USA). Información de Atropine-Sulfate® for injection [texto actualizado 2004]. Disponible en: .
109. Kavalci C, Durukan P, Ozer M, Cevik Y, Kavalci G. Organophosphate poisoning due to a wheat bagel. *Intern Med*. 2009;48:85–8.
110. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2009;23:159–70.
111. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(5–6):136–51.
112. Imazio M, Brucato A, Trincherò R, Spodick D, Adler Y. Individualized therapy for pericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7:965–75.
113. Sagristà Sauleda J, Permanyer Miralda G, Soler Soler J. Orientación diagnóstica y manejo de los síndromes pericárdicos agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:830–41.
114. Lab CSL Behring AG (Berna -Suiza-). Ficha técnica de Rhophylac® [acceso Marzo 2011]. Disponible en: <http://www.rhophylac.com/>.
115. De la Rubia J, Conreres E, Del Río-Garma J. Púrpura trombótica trombocitopénica. *Med Clin (Barca)*. 2010. En prensa.
116. Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, Della Volpe A, Annaloro C, Tagliaferri E, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:6 542–3.
117. Trissel LA. *Handbook on injectable drugs*. 10th ed Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1998.
118. Kim DS. Kawasaki Disease. *Yonsei Med J*. 2006;47:759–72.
119. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki Disease: a statement from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114:1708–33.
120. Lab Baxter, S.L. Ficha técnica de Gammagard S/D® [actualizado mayo 2009]. Disponible en: <http://www.aemps.es/>.
121. García-Sabina A. Emecum. Ayuda en la toma de decisiones farmacoterapéuticas. AWWE. 2009. Disponible en: www.emecum.com.