

Encarnación Mollejo Aparicio

PSICOFÁRMACOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: REVISIÓN Y SITUACIÓN ACTUAL

PSYCHOTROPICS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS:
REVISION AND STATE OF THE ART

■ RESUMEN

En 2004 la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) recomendaba no utilizar ISRS en niños y adolescentes deprimidos por falta de eficacia, y por aumentar el riesgo de conductas suicidas. Además nos recordaba que ninguno de los ISRS tienen la indicación aprobada para la depresión en este grupo de población.

He revisado que otros psicofármacos empleados habitualmente en niños y adolescentes no tienen una indicación autorizada en su ficha técnica y me pregunto cuál sería la vía legal que se debe utilizar cuando consideramos que un fármaco es necesario y no está autorizado.

Palabras clave: psicofármacos, niños y adolescentes, uso compasivo

■ ABSTRACT

In 2004 the Spanish Drug Agency (AEMPS) suggested not using ISRS in depressed children and adolescents due to its lack of efficacy, and to an increase in the risk of suicidal behaviour. Moreover it reminded us that none of the ISRS has been approved indication for depression in this population group.

I have reviewed articles where other psychotropics habitually used in children and adolescents do not have authorized approval on their technical registration form, and what should be the legal way to use when we consider that a drug is necessary and it is not authorized.

Key words: psychotropics, children and adolescents, compassionate use.

■ INTRODUCCIÓN

A partir de las notas informativas enviadas en 2004 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a los Centros de Salud Mental, y las noticias aparecidas en la prensa respecto al tratamiento con antidepresivos ISRS en niños y adolescentes, y la alarma social creada, he intentado revisar cual es la situación actual del tratamiento con psicofármacos en niños y adolescentes, y cuáles de ellos tienen una indicación aprobada para este grupo de edad.

En el Reino Unido, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), después de revisar 13 ensayos clínicos con fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, venlafaxina y mirtazapina, concluyó que no existía evidencia de eficacia de los antidepresivos evaluados comparados con placebo, (excepto fluoxetina) en menores de 18 años con depresión mayor. Constataban un aumento de pensamientos e ideas suicidas en los tratados con estos antidepresivos respecto al placebo (1).

En 2004 la Food and Drug Administration (FDA) alertaba sobre la prescripción de antidepresivos ISRS en niños y adolescentes (2).

El 29 de junio de 2004, la AEMPS emitía una nota informativa relativa al uso de ISRS en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes (3). En ella se recordaba que ninguno de los ISRS tiene la indicación autorizada en España para el tratamiento de la depresión en este grupo de población, y por tanto no recomendaban su uso.

Ante el conocimiento de casos de ideación suicida en niños y adolescentes con depresión, tratados con paroxetina, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos, ha revisado la eficacia y seguridad de la paroxetina para este grupo de población (4). Concluye que la relación beneficio-riesgo de paroxetina era desfavorable para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, ya que los datos de los ensayos clínicos no demuestran eficacia, y sugieren un aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida.

En un metaanálisis publicado en la revista *The Lancet* (5), en el que se analizan los datos procedentes de 11 ensayos clínicos (5 publicados y 6 no publicados) que evaluaron la eficacia de los ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina) y venlafaxina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, indican que citalopran, paroxetina y sertralina no presentan una eficacia diferente al placebo y pueden aumentar el riesgo de ideación o comportamiento suicida. Fluoxetina sí ha demostrado una eficacia ligeramente superior al placebo, sin que se encontraran diferencias en el riesgo de ideación o comportamiento suicida, pero se precisa de más información para establecer una conclusión definitiva acerca de su relación riesgo-beneficio.

El 17 de diciembre de 2004 la AEMPS (6) emitió otra nota informativa sobre las conclusiones de la última revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), res-

pecto al uso de antidepresivos ISRS y otros antidepresivos afines en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Corroboran la información difundida por la AEMPS el 6 de junio e insisten en los siguientes aspectos:

Los ISRS no están autorizados para el tratamiento de la depresión o de los trastornos de angustia en niños y adolescentes, y no deben ser utilizados en este grupo de edad por su riesgo de comportamiento suicida. Esta recomendación se hace extensiva a venlafaxina y mirtazapina.

En los casos excepcionales en los que debido a una necesidad clínica se llegue a establecer este tipo de tratamiento en un niño o adolescente, deberá de realizarse un seguimiento estrecho ante la posible aparición de comportamiento suicida, autolesión u hostilidad, especialmente durante el comienzo del tratamiento.

El médico debe informar al paciente o sus familiares, que no debe interrumpirse el tratamiento sin su asesoramiento, debido al riesgo de aparición de síntomas de retirada si la suspensión es brusca.

Respecto a la eficacia, fluoxetina es el único principio activo que hasta la fecha ha demostrado una eficacia moderada en dos ensayos clínicos comparativos frente al placebo. No obstante todavía no tiene aprobada la indicación (6). Se están evaluando todos los datos disponibles de fluoxetina acerca de su relación riesgo-beneficio y su posible indicación en este grupo de población.

La última nota informativa de la AEMPS, el 26 de abril de 2005 sobre la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), acerca del balance beneficio-riesgo del uso de ISRS y otros antidepresivos, en niños y adolescentes, corrobora la información difundida en las notas anteriores de junio y diciembre de 2004.

De los antidepresivos revisados citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, mianserina, mirtazapina, reboxetina y venlafaxina; sólo la fluoxetina ha demostrado una eficacia antidepresiva moderada en ensayos clínicos controlados, pero sigue sin tener autorizada dicha indicación terapéutica (7).

Para emplear medicamentos en indicaciones no autorizadas el procedimiento legal previsto es el uso compasivo (7).

La AEMPS va a actualizar las fichas técnicas de los ISRS, incluyendo información sobre el riesgo de ideación o comportamiento suicida en niños y adolescentes, haciendo énfasis en que no recomienda el uso de ISRS en el tratamiento de la depresión en este grupo de población.

La Asociación Española de Psiquiatría Infanto-Juvenil (AEPIJ), en octubre de 2004 emitía un comunicado oficial sobre el tratamiento con antidepresivos de los niños y adolescentes que sufren depresión, indicando que el concepto de «suicidalidad» o «conductas suicidas» no está bien definido y suele interpretarse de modo distinto en investigaciones distintas, no existen diferencias estadísticamente significativas respecto a las conductas suicidas en los menores depresivos tratados con ISRS o

placebo, y ninguno de los niños tratados con antidepresivos falleció por suicidio durante el tratamiento. Además realiza unas reflexiones sobre la eficacia de los ISRS, y unas recomendaciones entre las que señala que el beneficio del tratamiento con antidepresivos, en niños y adolescentes, es superior al riesgo de no aplicarlo (8).

■ PSICOFÁRMACOS AUTORIZADOS EN MENORES DE 18 AÑOS.

Para saber si un medicamento que se desea prescribir está aprobado para una indicación determinada o grupo de edad, se debe consultar la ficha técnica del producto, la cual se puede conseguir a través del laboratorio fabricante, que está obligado por ley a facilitarla, o en internet en la página web de la AEMPS (9).

La ficha técnica es el documento oficial del medicamento destinado para el médico, (el prospecto lo es para el paciente), en ambos casos su texto es sometido previamente a aprobación por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), y de acuerdo con la Ley del Medicamento artículo 19, contiene el resumen de las características del producto, sobre todo lo que se refiere a indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y precauciones. Este documento puede tener valor de referencia ante los tribunales de justicia (10).

La mayoría de los nuevos psicofármacos no tienen una indicación autorizada en menores de 18 años, por falta de ensayos clínicos que demuestren su eficacia, pues la ley del medicamento de 1990 en el artículo 13, establece que la eficacia de los medicamentos para cada una de sus indicaciones deberá establecerse de un modo adecuado, mediante la realización previa de ensayos clínicos controlados por personas suficientemente calificadas.

La siguiente información la he obtenido al revisar la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que se citan, con el fin de saber qué indicaciones están autorizadas en niños y adolescentes.

1. Antidepresivos

- A) Los siguientes tricíclicos están autorizados en el tratamiento de la depresión de niños y adolescentes: imipramina (no especifica a partir de qué edad se debe utilizar), amitriptilina en > 12 años, clomipramina en > de 10 años con depresión (9).

En una revisión reciente de la evidencia científica disponible, los antidepresivos tricíclicos no han demostrado una eficacia mayor que placebo en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes (11, 12, 13).

Está autorizado e indicado el empleo de tricíclicos: imipramina, clomipramina y amitriptilina en > de 5 años para el tratamiento de la enuresis (9).

- B) Ninguno de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS tienen una indicación autorizada en España para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, según consta en su ficha técnica (9).

La AEMPS recomendaba en caso de utilizarlos por considerarlos clínicamente necesarios, realizar un control estrecho sobre todo al inicio del tratamiento por la posible aparición de conductas suicidas, y socilitar el uso compasivo (6, 7).

En 3 revisiones sistemáticas que evaluaron el uso de ISRS y nuevos antidepresivos en niños y adolescentes con depresión mayor, no demostraron eficacia frente al placebo, salvo la fluoxetina (5, 14, 15).

De los ISRS, solo la fluoxetina tiene aprobada la indicación en EE.UU. para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, debido a la existencia de ensayos clínicos que demuestran su eficacia respecto al placebo (16, 17, 18, 19).

Los únicos ISRS con indicación aprobada para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo en niños de 6 a 17 años son la sertralina (9, 20) y la fluvoxamina a partir de los 8 años (9).

- C) Otros antidepresivos como venlafaxina, mirtazapina, reboxetina, moclobemida, mianserina, nefazodona, trazodona, tranilcipromina, viloxacina, tampoco están indicados ni autorizados en la depresión de niños y adolescentes (9). Maprotilina está indicada en el tratamiento de la depresión y distimia en niños y adolescentes, aunque recomiendan realizar un especial control clínico durante el tratamiento (9).

2. Neurolépticos

Haloperidol está indicado incluso en niños menores de 5 años con esquizofrenia, psicosis, delirio, manía, agitación psicomotora, tics y S. de Gilles de la Tourette. (9).

Pimozida está indicada en niños > de 3 años con trastornos de ansiedad (9).

Clorpromazina está indicada en niños mayores de 1 año con psicosis, manía y crisis de agitación. (9).

Periciazina está indicada en niños mayores de 1 año, con trastornos del carácter y del comportamiento (9).

Trifluoperacina está indicada en niños mayores de 6 años con esquizofrenia, psicosis, delirio, manía y ansiedad (9).

Tioridazina tiene anulada la autorización para su comercialización desde el 30 de junio de 2005 (21).

Los neurolépticos atípicos: zipraxidona, olanzapina, quetiapina, clozapina, zuclopentixol, no están autorizados en niños ni adolescentes (9). Acaba de aprobarse la indicación de risperidona para el tratamiento de los problemas de comportamiento asociados al autismo (agresividad, hiperactividad y comportamiento estereotipado), en niños mayores de 5 años.

3. Psicoestimulantes

El clorhidrato de metilfenidato y el metilfenidato hidrocloreto están indicados a partir de los 6 años en el tratamiento del trastorno de hiperactividad y déficit de atención TDAH (9).

4. Benzodiazepinas

A) No se recomienda el empleo de las siguientes BZD en menores de 18 años: ketazolam, halazepam, alprazolam, clonazepam (9).

B) Sí está autorizado el empleo de estas BZD:

Clorazepato dipotásico en niños mayores de 30 meses para las siguientes indicaciones: trastornos de ansiedad, fobias, alteraciones del sueño (insomnio, terrores nocturnos), alteraciones del carácter (irritabilidad, agresividad, etc.), anorexia, tartamudez, tics, enuresis y encopresis (9).

Diazepam en niños mayores de 6 meses con ansiedad y alteraciones del sueño (terror nocturno, sonambulismo) (9).

Clobazam en niños a partir de los 3 años con trastornos de ansiedad (9).

Bromazepam en el prospecto y ficha técnica dice: no está indicado en niños, pero si el médico lo considera esencial, deberá ajustar la dosis al bajo peso corporal de estos pacientes. Estudios en 200 niños y adolescentes de 4 a 21 años con ansiedad han dado buenos resultados (9).

Lorazepam sólo se debe utilizar si se considera estrictamente necesario, y siempre a partir de los 6 años (9).

5. Antiepilépticos

Los nuevos antiepilépticos gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, se han empezado a utilizar en Psiquiatría para el tratamiento del trastorno bipolar, prevención de episodios depresivos y en pacientes con descontrol de impulsos, sin embargo según consta en su ficha técnica (9), ninguno de estos fármacos tiene una indicación autorizada en menores de 18 años para estos trastornos. Solamente está autorizada lamotrigina en adultos para el trastorno bipolar y prevención de episodios depresivos (22)

■ LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN INDICACIONES NO AUTORIZADAS.

Se puede definir como la prescripción de un medicamento para una enfermedad, síntoma y/o subgrupo de edad que no figura expresamente incluido en la ficha técnica del producto, en el apartado de indicaciones.

La utilización de un medicamento en condiciones diferentes a las especificadas en su ficha técnica, constituye una actuación irregular (23). En los casos en que el médico considere adecuado utilizar un medicamento para indicaciones no autorizadas debería solicitar el uso compasivo.

El uso compasivo se regula en España actualmente a través del RD 223/2004, definiéndose en el artículo 28 como «la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad, considere indispensable su utilización» (24). Es decir, todo uso de un medicamento fuera de las indicaciones aprobadas en su ficha técnica en un paciente individual constituye un uso compasivo.

La autorización para solicitar el uso compasivo de un medicamento, se realiza a través de los servicios de farmacia de los hospitales, que disponen de los formularios para rellenar, a los que debe añadirse el consentimiento informado del paciente o de su representante legal (los padres en los menores de edad), un informe clínico justificando la elección del tratamiento (acompañando referencia bibliográfica del mismo), y la autorización y firma del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento. Todo esto se envía desde el servicio de farmacia a la AEMPS, que será quien autorice su uso.

El médico responsable debe comunicar a la AEMPS los resultados del tratamiento, así como las sospechas de reacciones adversas que puedan ser debidas al fármaco al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (25).

La autorización de la dirección médica supone que el centro se hace cargo del tratamiento y será el responsable de financiarlo, con la excepción de que el laboratorio fabricante lo aporte de manera gratuita (26).

El consentimiento informado se regula en el RD 223/2004 artículo 7, según el cual el sujeto deberá otorgar su consentimiento para el empleo de medicamentos de uso compasivo, después de haber entendido en la entrevista previa con el médico, los posibles beneficios, riesgos e inconvenientes del uso de la medicación, así como las alternativas existentes y después de haber sido informado de su derecho a renunciar al tratamiento en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno.

El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto que contendrá únicamente aquellos datos relevantes, expresados en términos claros y comprensibles, y redactada en la lengua propia del sujeto, y el documento de consentimiento (24).

Se otorgará el consentimiento por representación, cuando el paciente menor de edad no sea capaz intelectual ni emocionalmente de comprender el alcance del tratamiento. Si el paciente tiene 12 años cumplidos, se escuchará su opinión. Cuando se trata de menores no incapaces, ni incapacitados pero emancipados o con 16 años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación (24).

La situación actual es que los trámites administrativos establecidos para la utilización de medicamentos en indicaciones no autorizadas, son omitidos en múltiples ocasiones, sobre todo en el caso de los medicamentos que ya están comercializados con otra indicación o grupo de edad diferente al que se va a emplear. Sin embargo

conviene recordar que la utilización de fármacos no indicados, está definida como uno de los tipos de errores de prescripción según la Taxonomía de los Errores de Medicación realizada por el grupo Ruiz-Jarabo a partir de la adaptación de la taxonomía del National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) (27)

■ BIBLIOGRAFÍA

1. MHRA. Report of the CSM Expert Working Group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants. 6 december 2004. Disponible en URL: <http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/SSRIfinal.pdf>
2. FDA Public Health Advisory. Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications. October 15, 2004. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm>.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. Ref: 2004/06. 29 junio de 2004.
4. <http://www.emea.eu.int/htms/human/referral/list.htm>.
5. Whittington C.J., et al. «Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data». *Lancet*. 2004, 363, pp.1341-1345.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación serotonina (ISRS) en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. Ref: 2004/14. 17 de diciembre de 2004.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación serotonina (ISRS) en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. Ref: 2005/09. 26 de abril de 2005.
8. Asociación Española de Psiquiatría Infanto-Juvenil. «Comunicado oficial sobre el tratamiento con antidepressivos de los niños y adolescentes que sufren depresión». *Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil*. 2004; 21 (3), pp. 147-148.
9. Ficha técnica accesible en http://sinaem.agemed.es:83/presentación_principal.asp
10. Anónimo. «Ficha técnica: ¿Qué es y qué implicaciones tiene?». *Infac*, 2002, 10, pp. 19-21.
11. Hazell P., et al. «Fármacos tricíclicos para la depresión en niños y adolescentes» (revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005, Número 1. Oxford: Update SoftwareLtd. Disponible en: www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).

12. Updated information and advice about the use of antidepressant medicines. *Prescriber Update* 2004, 25, 2, p. 25.
13. Recomendaciones farmacoterapéuticas en Salud Mental. Recomendaciones para el manejo de los trastornos depresivos y de ansiedad en atención primaria. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid. nº 2 noviembre 2004, p. 11.
14. Jueidini J.N., et al., «Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents». *BMJ*. 2004, 328, pp. 879-883.
15. Courtney D.B., «Selective serotonin reuptake inhibitor and venlafaxine use in children and adolescents with major depressive disorder: asystematic review of published randomized controlled trials». *Can J Psychiatry*, 2004, 49, 8, pp: 557-563.
16. March J., et al., «Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With depression Study (TADS) randomized controlled trial». *JAMA*, 2004, 292, 7, pp: 807-820.
17. Emslie G.J., et al. «A double-blind randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression». *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54, 11, pp: 1031-1037.
18. Emslie G.J., et al. «Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002, 41, pp:1205-1215.
19. Emslie G.J., et al. «Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2004, 43, 11, pp:1397-1405.
20. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Vol. 10, nº 3, diciembre 2003, p.1
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Meleril (Tioridazina). Ref: 2005/01. 18 de enero de 2005.
22. Boletín informativo del centro de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Vol. 11, nº 2, de septiembre de 2004. p.2.
23. «Utilització de medicaments en indicacions no autoritzades». *Butlletí d'informació terapèutica* 2004, 16, pp:15-18. Accesible en www.gencat.net/sanitat (Salut - Farmacia-Medicaments).
24. BOE nº 33 de 7 febrero de 2004. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
25. http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir_sevf_100204.pdf.
26. Sotoca J.M., y otros, «Uso compasivo en la atención primaria». *Aten Primaria*, 2004, 34, 2, pp: 65-67.
27. Otero M.J., y otros, «Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación». *Farmacia Hospitalaria*, 2003, 27, pp:137-149.



Encarnación Mollejo Aparicio
Psiquiatra
Jefe del Distrito de Salud Mental de Arganda del Rey. (Madrid)

Correspondencia:
Centro de Salud Mental de Arganda del Rey
C/ Juan de la Cierva nº 20
28500 Arganda del Rey . Madrid
encarnamollejo@wanadoo.es