

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 2, n.º 4 • julio - septiembre 2004



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Antidepressivos ISRS en niños y riesgo de ideación suicida
- Qué se debe notificar

Antidepressivos ISRS en niños y riesgo de ideación suicida ■

La introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) a finales de los años ochenta modificó sustancialmente el patrón de uso de los antidepressivos.¹ Poco tiempo después de su comercialización surgieron dudas sobre la posibilidad de inducción de ideación y conducta suicida en adultos,² y también por el riesgo de síndrome de abstinencia después de su retirada.³ En un número anterior del boletín se trató sobre el riesgo de hiponatremia asociado al uso de estos fármacos.⁴ En el último año, diversas agencias reguladoras han alertado sobre un aumento del riesgo de ideación y conducta suicida en niños tratados con algunos ISRS o con venlafaxina, y ha motivado la toma de algunas medidas.⁵ En junio pasado, el Comité de Seguridad de Medicamentos (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) evaluó su relación beneficio/riesgo en estos pacientes.

■ Uso de ISRS en niños con depresión

Diversos estudios publicados sugieren que entre un 2 y un 6% de niños y adolescentes tienen depresión y se ha estimado que el suicidio podría constituir la tercera causa de muerte en jóvenes de 10 a 19 años.⁶ Desgraciadamente, sin embargo, los datos sobre la eficacia de los antidepressivos, tanto de los tricíclicos como de los ISRS

en niños y adolescentes son escasos.^{6,7} Aunque en España los ISRS y la venlafaxina no tienen aprobada la indicación de tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, según los datos proporcionados por el *Servei Català de la Salut*, en Cataluña durante el año 2003 se dispensaron ISRS a más de 7.000 pacientes menores de 18 años. En otros países los datos de consumo también muestran una situación similar; durante el año 2002, en el Reino Unido se calcula que entre 7.000 y 8.000 pacientes en edad pediátrica recibieron paroxetina y en Italia un 0,28% de los menores de 18 años fueron tratados con antidepressivos.⁸

■ Medidas reguladoras en varios países

En junio de 2003, la Agencia británica del Medicamento (MHRA) decidió contraindicar la paroxetina en menores de 18 años con depresión, después de que una revisión por parte del CSM británico de los ensayos clínicos publicados y no publicados con paroxetina en niños y adolescentes mostrara, no sólo una falta de eficacia en el tratamiento de la depresión, sino también un aumento del riesgo de ideación y conductas suicidas, y de intentos de autólisis. En septiembre también se decidió contraindicar el uso de venlafaxina en pediatría. En diciembre de 2003, tras revisar la relación beneficio/riesgo de todos los ISRS para el tratamiento de la depresión en menores de 18 años, el CSM consideró que ésta era desfavorable y se contraindicó su uso para todos, excepto para la fluoxetina. Faltan datos sobre la fluvoxamina y el escitalopram. La mirtazapina se ha mostrado ineficaz y causa efectos adversos frecuentes como aumento de peso, somnolencia y urticaria.⁹

En la Unión Europea, el CPMP recomienda a todos los países miembros de incluir una advertencia que ponga de manifiesto que la paroxetina no se debería utilizar en niños y adolescentes, de advertir a los prescriptores sobre la necesidad de seguir con cuidado a los pacientes con riesgo elevado de comportamiento suicida, y de advertir a prescriptores y a pacientes sobre la posibilidad de síntomas de abstinencia después de interrumpir el tratamiento.¹⁰

En los Estados Unidos, en marzo de 2004 la FDA norteamericana recomendó una vigilancia cuidadosa de los pacientes, sobre todo los niños, tratados con algunos antidepresivos (a veces fuera de las indicaciones autorizadas), como bupropión, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina y venlafaxina. La FDA recomendó tener cuidado en caso de aparición de algunos efectos adversos de estos antidepresivos, potencialmente sugestivos de actos suicidas, como ansiedad, agitación, crisis de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, impulsividad o acatisia.¹¹ La FDA ha anunciado que se incluirá una advertencia en todos estos fármacos sobre el riesgo de suicidio en niños y adolescentes.¹²

ISRS y sesgo de publicación

Diversas publicaciones se han hecho eco de que en conjunto las publicaciones de estos ensayos tienden a exagerar los beneficios y a minimizar los efectos adversos.¹³ Por otro lado, se ha publicado un metanálisis de los ensayos clínicos publicados y no publicados sobre la eficacia de los ISRS en el tratamiento de la depresión en niños.⁶ Los datos publicados sugieren que algunos ISRS muestran una relación beneficio/riesgo favorable. No obstante, la adición de los datos no publicados indica que paroxetina, sertralina, citalopram y venlafaxina no se han mostrado eficaces y se asocian a un aumento del riesgo de ideación suicida; el único ISRS que ha mostrado cierta eficacia en esta indicación es la fluoxetina. Los autores concluyen que la falta de publicación de los ensayos clínicos puede dar lugar a recomendaciones de tratamiento erróneas. Este estudio pone de relieve las consecuencias nefastas para la salud pública de no publicar estudios negativos¹⁴ y resalta la necesidad de que, independientemente de las conclusiones del estudio, los resultados se publiquen con la máxima celeridad.¹⁵ En este sentido, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, que transpone la Directiva 2001/20/CE europea, obliga al promotor a publicar en revistas científicas los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados, con mención al Comité Ético de Investigación Clínica que aprobó el estudio.

Recomendaciones en España

En junio pasado el CSM reevaluó los datos sobre la eficacia y la seguridad de los ISRS y venlafaxina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, y concluyó que los datos disponibles no avalan el uso de estos medicamentos en esta indicación. En una nota informativa la AEMPS ha anunciado que procederá a actualizar las fichas técnicas de los ISRS, incluirá información so-

bre el riesgo de ideación o comportamiento suicida en niños y adolescentes, haciendo énfasis en que no se recomienda el uso de ISRS en el tratamiento de la depresión en este grupo de población.¹⁶

Conclusión

Los ensayos clínicos en niños con depresión sugieren que los ISRS se asocian a un incremento del riesgo de ideación y conducta suicida, y la mayoría de ellos tienen una eficacia escasa o nula. Por otro lado, es preciso señalar que ninguno de los ISRS tiene la indicación aprobada en este grupo de población.

Finalmente, se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

- 1 Alonso MP, De Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madurga M. Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 161-6.
- 2 Beasley CM, Dornseif BE, Bosomworth JC, Saylor ME, Rampey AH, Heiligenstein JH, et al. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991; 303: 685-92.
- 3 Anónimo. Síndrome de abstinencia de nuevos antidepresivos. *Butll Groc* 1998; 11: 5-6.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg112.98e.pdf>
- 4 Anónimo. Hiponatremia por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2004; 2: 1-3.
- 5 Anónimo. (In)seguridad de los nuevos antidepresivos en niños. *Butll Groc* 2003; 16: 13-4.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg164.03e.pdf>
- 6 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363: 1341-5.
- 7 Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 8 Anónimo. UK/Ireland contraindicate Seroxat in children. *Scrip* 2003; 2858: 3.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=66190>
- 9 Committee on Safety of Medicines. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) - overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder (MDD) in children and adolescents: summary of clinical trials. 8 d'abril de 2004.
<http://www.mhra.gov.uk>

- 10 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products. Questions and answers on paroxetine. EMEA/CPMP/1696/04/Final
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/169604.pdf>
- 11 FDA issues. Public Health Advisory on cautions for use of antidepressants in adults and children.
www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01283.html
- 12 FDA statement. FDA statement on recommendations of the Psychopharmacologic Drugs and Pediatric Advisory Committees.
<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01116.html>
- 13 Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004; 328: 879-83.
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/328/7444/879>
- 14 Anónimo. El sesgo de publicación. *Butll Groc* 2003; 16: 10.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg163.03e.pdf>
- 15 Anónimo. ¿Medicina basada en pruebas? Los antidepressivos ISRS en niños. *Butll Groc* 2004; 17: 6.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg172.04e.pdf>
- 16 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. Nota informativa. Ref: 2004/06. 29 de junio de 2004.
http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_serotonina.html

Qué se debe notificar ■

El objetivo principal del Programa de Tarjeta Amarilla es la identificación de reacciones adversas previamente desconocidas. No obstante, la notificación espontánea también es útil para caracterizar mejor problemas de seguridad de los medicamentos, aunque sean reacciones ya descritas. Por eso es conveniente notificar cualquier efecto indeseado, pero es esencial que se notifiquen los siguientes:

- Todas las sospechas de reacciones desconocidas o inesperadas.
- Todas las sospechas de reacciones graves o mortales, las que requieran ingreso hospitalario o alarguen la estancia hospitalaria, las que tengan efectos irreversibles, y las que sean malformaciones congénitas.
- Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con fármacos de reciente introducción en terapéutica, como los incluidos en el cuadro adjunto.

Fármacos comercializados en España en los últimos dos años

adefovir (Hepsera[®]) – antirretroviral
 alemtuzumab (Mabcampath[®]) – inmunosupresor
 anakinra (Kineret[®]) – antirreumático antagonista de la interleucina 1
 becaplermina (Regranex[®]) – factor de crecimiento plaquetario recombinante; cicatrizante
 bimatoprost (Lumigan[®]) – antiglaucoma
 bosentan (Tracleer[®]) – antagonista de la endotelina para la hipertensión pulmonar primaria
 brivudina (Nervinex[®], Nervol[®], Zostydol[®]) – antivírico (herpes zoster)
 caspofungina (Cancidas[®]) – antifúngico
 diacereína (Artrizan[®], Galaxdar[®], Glizolan[®]) – antirreumático antagonista de la interleucina 1
 dienogest+estradiol (Climodien[®], Mevaren[®]) – contraceptivo oral
 drotrecogina alfa (Xigris[®]) – proteína C activada recombinante para la sepsis
 eprosartán (Futuran[®]) – antihipertensivo antagonista de la angiotensina
 ertapenem (Invanz[®]) – antibiótico carbapenem
 fondaparinux (Arixtra[®]) – anticoagulante
 frovatriptán (Perlic[®]) – antimigrañoso
 ganirelix (Orgalutran[®]) – antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas
 glatirámico (Copaxone[®]) – inmunomodulador para la esclerosis múltiple
 levocetiricina (Muntel[®], Xazal[®]) – antihistamínico H1

manidipina (Artedil®) – antihipertensivo bloqueador de los canales de calcio
memantina (Axura®, Ebixa®) – antidepresión
norelgestromina+etinilestradiol (Evra®) – contraceptivo transdérmico
olopatadina (Opatanol®) – antihistamínico H1
parecoxib (Dynastat®) – AINE inhibidor de la COX-2
paricalcitol (Zemplar®) – análogo de la vitamina D
pegfilgrastim (Neulasta®) – factor estimulante de las colonias de granulocitos
peginterferón alfa 2a (Pegasys®) – inmunomodulador para la hepatitis C crónica
pimecrolimus (Elidel®) – inmunosupresor tópico
tadalafil (Cialis®) – inhibidor de la fosfodiesterasa 5 para la disfunción eréctil
tenofovir (Viread®) – antiretroviral
tiotropio, bromuro (Spiriva®) – anticolinérgico para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
valganciclovir (Valcyte®) – antivírico (citomegalovirus)
vardenafilo (Levitra®) – inhibidor de la fosfodiesterasa 5 para la disfunción eréctil
voriconazol (Vfend®) – antifúngico
zaleplona (Sonata®) – hipnótico
ziprasidona (Zeldox®) – antipsicótico

¿Les resulta de interés el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya?

Encontrarán una **encuesta** sobre el Butlletí en la dirección
<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/diro7/doc5239.html>
Sus respuestas nos ayudarán a adecuar mejor el contenido a sus
necesidades o intereses.

**También pueden enviar sus comentarios, preguntas o sugerencias sobre temas relacionados
con la farmacovigilancia a la dirección de correo electrónico
farmacovigilancia@gencat.net**

Una selección de los comentarios recibidos se publicará periódicamente en una sección del Butlletí
abierta a los lectores.

Director Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M^a José Gaspar, Lluïsa Ibàñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripciones: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.net

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003