

---

## Comentario. El papel de las agencias reguladoras en la evaluación de la seguridad de los medicamentos: a propósito de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

(Comment. The role of regulatory agencies in the evaluation of drug safety: speaking about of selective serotonin receptore inhibitors.)

Francisco J. de Abajo<sup>a</sup> / Dolores Montero<sup>a</sup> / Gonzalo Calvo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid. España. <sup>b</sup>Miembro del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos. Londres. Reino Unido.

La evaluación de problemas de seguridad de medicamentos y el procedimiento de toma de decisiones es una actividad compleja no sólo por la naturaleza de los datos que normalmente se manejan, sino también porque está sujeta a una serie de normativas y procedimientos legales que, en el caso de España, tiene 2 dimensiones: la nacional y la europea. Por otra parte, la farmacovigilancia está experimentando evoluciones muy notables en todos los aspectos en los últimos años, pero tal vez destaque por encima de todas ellas la creciente demanda de información por parte de la sociedad respecto a los riesgos de los medicamentos<sup>1</sup>, de lo cual sí podemos congratularnos, porque es a través de la información que será posible la corresponsabilidad en el uso de los medicamentos, entre todos: agencias, compañías farmacéuticas, profesionales y usuarios. Tal vez no hay modo más efectivo de prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos.

En el artículo de Salvador Peiró et al<sup>2</sup>, se señalan, a nuestro juicio, 5 problemas fundamentales: a) los antidepresivos del tipo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no están indicados en el tratamiento de la depresión de adolescentes y niños debido a que ninguno, con la posible excepción de la fluoxetina, ha demostrado eficacia en esa enfermedad, pero los médicos los prescriben para esta indicación; b) los ISRS en esta población pueden incrementar el riesgo de ideación y comportamiento suicida; c) las compañías farmacéuticas no publicaron los resultados de algunos ensayos clínicos patrocinados por ellas que demostraban ambos efectos desfavorables (falta de eficacia e incremento de riesgo suicida); d) las agencias reguladoras de medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en particular, reaccionaron «tarde» informando a los profesionales sanitarios y a los pacientes, confiando en exceso en la «formalidad burocrática» que constituye la ficha técnica del medicamento, y e) se destaca que hay «demasiado ruido» en torno a los ISRS. Si éste es un buen resumen del artículo, podríamos decir que estamos básicamente de acuerdo, incluido el punto referido a la las agen-

cias reguladoras de medicamentos (en el sentido positivo de que siempre se puede informar más y mejor). Sin embargo, los autores cometen una serie de imprecisiones, probablemente no intencionadas, que nos gustaría poder aclarar o matizar, teniendo en cuenta que el estilo más periodístico que científico escogido no es ciertamente el más apropiado para explicaciones que pueden resultar tediosas, pero que resultan necesarias para entender algunas actuaciones, que luego se podrán compartir o no.

Efectivamente, los antidepresivos del tipo de los ISRS no han demostrado eficacia en los ensayos clínicos comparados con placebo y pueden incrementar el riesgo de intención suicida en la depresión de niños y adolescentes<sup>3</sup>. Pero esta conclusión no es sólo válida para este tipo de antidepresivos. En realidad, ninguno de los antidepresivos disponibles, incluidos los tricíclicos<sup>4</sup>, ha demostrado eficacia (con la posible excepción señalada de la fluoxetina<sup>5</sup>) y, en cambio, es conocido que todos los antidepresivos pueden incrementar el riesgo de suicidio en las primeras fases de tratamiento de una depresión<sup>6</sup>. A pesar de ello, los médicos, muy probablemente especialistas en psiquiatría infantil, los utilizan. Si lo es de un modo generalizado y, por tanto, preocupante, como parecen concluir los autores a partir de las recetas pediátricas, es algo que está por demostrar. Los datos de prescripciones pediátricas de ISRS que los autores manejan sobrestiman con seguridad el uso de estos fármacos en la depresión de niños y adolescentes, debido a que no tienen en cuenta otros usos (algunos de ellos autorizados, como el trastorno obsesivo-compulsivo para la sertralina y fluvoxamina), cuya importancia en la realidad clínica no puede despreciarse. La verdad es que no sabemos cuantos niños y adolescentes con depresión están en tratamiento farmacológico con ISRS o con otros antidepresivos en España, pero puede que no sea tan importante como los autores dejan entender, y puede que los antidepresivos no sean en muchos casos la primera elección realizada por el psiquiatra infantil para su tratamiento<sup>7</sup>.

En junio de 2003, la Agencia de Medicamentos del Reino Unido (MHRA) hizo una nota pública en la que advertía a los profesionales sanitarios que la paroxetina había sido contraindicada en el Reino Unido para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Esta decisión seguía las recomendaciones de un grupo de expertos constituido en abril de dicho año como consecuencia de la presión social y mediática mencionada por los autores<sup>2</sup>. Otras 3 agencias europeas (la italiana, la francesa y la irlandesa) emitieron también notas sobre la paroxetina para señalar que la indicación no estaba autorizada y que la ficha técnica desaconsejaba su uso. La AEMPS, como la gran mayoría de agencias europeas, no hizo pública en este momento ninguna nota. Se creyó que era más prudente esperar a que finalizara el arbitraje que la propia MHRA solicitó inmediatamente a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con la intención de que se evaluara el problema y se adoptara, en su caso, la misma decisión en toda la Unión Europea (UE). El arbitraje es una herramienta que tiene por objeto conseguir que la toma de decisiones sobre medicamentos sea homogénea en todos los países de la UE.

Para ello hace de «árbitro» el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA. Este comité, constituido por expertos de todos los países de la UE, evalúa los datos y emite un dictamen científico. Sobre la base de este dictamen, la Comisión Europea establece las medidas administrativas necesarias a través de una decisión que es vinculante para todos los Estados miembros. De este modo, el CHMP evaluó la información disponible sobre paroxetina y el riesgo de suicidio en niños y adolescentes, asesorándose por un grupo de expertos europeos en psiquiatría y paidopsiquiatría y emitió su dictamen en abril de 2004, que hizo público a través de la página web de la EMEA. En dicho dictamen se desaconsejaba el uso de paroxetina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, aunque, a diferencia de la MHRA, no contraindicaba su uso. Eso significaba que la MHRA debía rectificar y transformar la contraindicación formal en una advertencia. La decisión de la Comisión Europea se ha retrasado más de lo previsto debido a que la agencia británica solicitó una revisión de la opinión científica ante la aparición de varios estudios epidemiológicos. Tras esta revisión, el CHMP se reafirmó en su dictamen (en diciembre de 2004).

Una vez emitido el dictamen europeo sobre paroxetina en abril de 2004, la AEMPS consideró que, en aras a proporcionar una información útil al profesional sanitario, era necesario evaluar los datos disponibles de los medicamentos que podrían ser una alternativa terapéutica para paroxetina, es decir, el resto de ISRS (entonces, el uso de venlafaxina, estaba ya formalmente contraindicado en esta población). Siguiendo los procedimientos establecidos en el Real Decreto 711/2002 de 19 de julio, sobre farmacovigilancia, la AEMPS encargó un informe de evaluación a un experto independiente para su presentación y discusión en la siguiente reunión ordinaria del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMUH; órgano asesor en materia de farmacovigilancia de la AEMPS, constituido en su mayoría por expertos ajenos a la propia agencia). La relación beneficio-riesgo de los ISRS en niños y adolescentes se discutió en la reunión plenaria realizada en junio de 2004. A la reunión se invitó a la Sociedad Española de Psiquiatría, que envió a un experto en psiquiatría infantil. Este comité tuvo en cuenta, entre otros, los resultados del metaanálisis publicado en abril de 2004 en *The Lancet* sobre la eficacia y seguridad de los ISRS<sup>3</sup> (por cierto, Peiró et al<sup>2</sup> lo mencionan como el metaanálisis de la MHRA, pero los investigadores no pertenecen a dicha agencia, aunque utilizan datos hechos públicos por ella). También se analizaron los datos de consumo de estos medicamentos disponibles en la población pediátrica. Las conclusiones del CSMUH se publicaron en la nota emitida por la AEMPS en junio de 2004. Hasta ese momento ninguna otra agencia europea, con excepción de la británica y la irlandesa (v. más adelante), había emitido alguna nota sobre el resto de los ISRS.

Cuando se había iniciado el arbitraje, la MHRA continuó revisando el balance beneficio-riesgo del resto de ISRS y otros antidepresivos en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, y en diciembre de 2003 resolvió hacer extensiva la contraindicación a citalopram, escitalopram, sertrali-

na y venlafaxina. Ninguno de los demás países de la UE se pronunció o tomó medidas al respecto en ese momento, excepto Irlanda, que recordó a través de una nota informativa que estos medicamentos no estaban autorizados para esa indicación terapéutica.

En diciembre de 2004, de forma casi simultánea a la confirmación del dictamen sobre paroxetina, la EMEA anunció que, a instancias de la Comisión Europea, la evaluación del CHMP se extendería a todos los ISRS y otros antidepresivos relacionados. En ese mes, la AEMPS volvió a emitir una nota recordando, básicamente, lo que ya se había anunciado en el mes de junio. En abril de 2005 finalizó la revisión europea sobre el uso de ISRS y otros antidepresivos en niños y adolescentes, con unas conclusiones muy similares a las alcanzadas por el CSMUH: se desaconsejaba el uso de estos medicamentos en niños y adolescentes por el riesgo aumentado de comportamiento suicida y falta de eficacia demostrada, pero no consideraba necesaria la contraindicación formal realizada por el Reino Unido. En ese mismo mes la AEMPS emitía la tercera y, hasta ahora, última nota informativa sobre esta cuestión.

En definitiva, es cierto que la AEMPS no informó sobre la paroxetina hasta un año después que lo hiciera la agencia británica, pero la razón es que se prefirió esperar a la conclusión del arbitraje y la evaluación del CSMUH, habida cuenta que la ficha técnica de paroxetina era muy clara al respecto desaconsejando su uso y la evaluación del resto de los ISRS no se había realizado. Por otra parte, como ya se ha dicho, el Reino Unido tendrá que rectificar la decisión inicialmente adoptada.

En el artículo de Peiró et al<sup>2</sup> se define la ficha técnica como una «formalidad burocrática». A lo peor puede que, en la práctica, tengan razón, pero nos vemos en la obligación de reivindicar el papel de la ficha técnica como documento científico y legal de referencia para el uso de un medicamento. En principio, ningún medicamento se puede utilizar en condiciones diferentes a las autorizadas y establecidas en la ficha técnica, salvo en circunstancias excepcionales recogidas en la legislación o en el contexto de un ensayo clínico. Desgraciadamente hay muchos médicos que ignoran el papel que cumple la ficha técnica del medicamento, pero para las agencias de regulación es el principal vehículo de información a los profesionales y en cuya revisión y discusión con las compañías farmacéuticas los expertos de dichas agencias invierten una buena parte de su tiempo. Puede parecer intrascendente la diferencia que existe entre «contraindicar» el uso de los ISRS en la depresión de los niños y adolescentes o simplemente «advertir» que no debe usarse, pero desde un punto de vista legal la contraindicación no permitiría el uso compasivo del medicamento y haría muy difícil, si no imposible, la investigación clínica en el área objeto de la contraindicación. En relación con todo esto, queremos también recordar que las fichas técnicas de muchos medicamentos se pueden consultar en la página web de la AEMPS ([www.agemed.es](http://www.agemed.es), «Sistemas de Información»).

De la publicación de los resultados de los ensayos clínicos por parte de las compañías farmacéuticas sólo cabe insistir en la idea de que nos parece una obligación ética elemental,

por cuanto la única justificación para poder realizar una investigación con seres humanos es la de alcanzar un conocimiento generalizable que pueda servir a los sujetos del estudio o a la sociedad en su conjunto, y esto no se logra si no se hacen públicos los resultados. Las posibles restricciones por razones de confidencialidad deberían tener una importancia muy secundaria. Por otra parte, de acuerdo con la legislación española sobre ensayos clínicos, los promotores tienen la obligación de publicar sus resultados. Nosotros abogamos por que las agencias de medicamentos garanticen de un modo u otro esta obligación ética y legal de los promotores, y, en caso de no cumplirse, a que las propias agencias hagan públicos los datos cuando haya problemas relevantes de salud pública.

Para acabar: hay «mucho ruido» en torno a los ISRS, estamos de acuerdo, pero tal vez se debería reflexionar sobre cuánto de ese ruido es infundado e innecesario. Todos tendríamos que contribuir a hacer un análisis riguroso de los datos y a dar una visión razonable y, sobre todo, prudente cuando hablamos de riesgos de los medicamentos. Generalizar diciendo que la cuestión de los ISRS «refleja importantes problemas en la seguridad de los medicamentos» es una afirmación gratuita y, cuanto menos, temeraria. Ciertamente, es más fácil ser pirómano que bombero.

## Bibliografía

1. Farmacovigilancia. Las agencias reguladoras y la industria informarán en Internet de los peligros de los medicamentos. *El Mundo, Salud*, 26 de febrero de 2005;S4-S5.
2. Peiró S, Cervera P, Bernal-Delgado E. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la depresión infantil: un «culebrón» que refleja importantes problemas de seguridad de los medicamentos. *Gac Sanit.* 2005;19:401-6.
3. 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.
4. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002317.
5. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. *JAMA.* 2004;292:807-20.
6. Jick H, Kaye JA, Jick S. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA.* 2004;292:338-43.
7. Brent DA. Antidepressants and pediatric depression: the risk of doing nothing. *N Engl J Med.* 2004;351:1598-601.