

F. Dualde Beltrán 

Psiquiatra. Psicoterapeuta parental, Profesor Asociado de la Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Médica. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, España. Correo electrónico: fernando.dualde@uv.es

Las indicaciones conforme a ficha técnica de los psicofármacos prescritos en psiquiatría del niño y del adolescente. Revisión, actualización, uso “fuera de ficha” y consideraciones legales

On-label Indications of Psychotropic Drugs Prescribed in Child and Adolescent psychiatry. Review, Update, Off-label Use, and Legal Considerations

RESUMEN

La prescripción de medicamentos autorizados para su utilización en condiciones distintas a las autorizadas, coloquialmente conocida como prescripción “fuera de ficha técnica” es una práctica habitual en psiquiatría del niño y del adolescente. Dicha práctica tiene consecuencias clínicas y legales tanto para el paciente como para el prescriptor, por lo que es importante tener una información actualizada de las indicaciones aprobadas como del estatus jurídico derivado de esta modalidad de prescripción. Este artículo lleva a cabo una revisión exhaustiva y actualizada de las indicaciones específicas para niños y adolescentes de 112 psicofármacos empleados en psiquiatría, de acuerdo con la información que contienen las 177 fichas técnicas correspondientes de los medicamentos aprobados para su comercialización en España. La prescripción de psicofármacos con indicación fuera de ficha en menores de 18 años es la norma más que la excepción y, requeriría de forma sistemática la obtención del consentimiento informado, según la normativa actual.

Palabras clave: psicofármacos, niño, adolescente, ficha técnica, prescripción fuera de ficha.

ABSTRACT

Prescription of medicines for use under conditions other than authorized, colloquially known as “off-label” prescription, is a common practice in child and adolescent psychiatry. This practice has clinical and legal consequences for both the patient and the prescriber, so it is important to have up-to-date information on the approved indications and the legal status derived from this type of prescription. This article carries out a comprehensive and up-to-date review of the specific indications for children and adolescents of 112 drugs used in psychiatry, according to the information contained in the 177 corresponding “summary of product information” approved for marketing in Spain. Off-label prescription Central Nervous System drugs in children under 18 years of age is the rule rather than the exception and therefore systematically would require obtaining informed consent, according to the current normative.

Keywords: psychiatric drugs, child, adolescent, summary of product characteristics, off-label prescription.

1 INTRODUCCIÓN

6

La prescripción de medicamentos autorizados para su utilización en condiciones distintas a las autorizadas, coloquialmente conocida como prescripción “fuera de ficha técnica” es una práctica habitual en psiquiatría del niño y del adolescente (1,2) que suscita periódicamente preocupación en medios profesionales y da lugar a diversos posicionamientos que recomiendan mejoras que regularicen la situación (3,4). En el caso que nos ocupa, esta situación parece guardar bastante relación tanto con la edad como con la patología de la población atendida, pues la prescripción fuera de ficha constituye una práctica muy habitual a nivel hospitalario, con los inevitables conflictos entre el facultativo prescriptor y el servicio de farmacia hospitalaria, y en determinadas especialidades médicas como pediatría, oncología, psiquiatría –superando el 90% de las prescripciones de antipsicóticos en población pediátrica en nuestro medio–, ginecología y cuidados paliativos (1,5,6).

El cambio más significativo en España en los últimos 15 años respecto a la situación previa descrita por Mollejo (7) acerca de la prescripción de psicofármacos en niños y adolescentes fuera de ficha técnica fue la publicación del Real Decreto 1015/2009, que reguló la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales e introdujo la importante diferenciación entre el uso compasivo y la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilizan en condiciones distintas a las autorizadas (8).

Baste recordar ahora que dicho RD 1015/2009 establece, en su artículo 13, apartado 1 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 [...]. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento”. Habitualmente, tales “condiciones diferentes” suelen

deberse a indicación, rango de edad, dosis o vía de administración distintas a las recogidas en ficha técnica (6), de las cuales las dos primeras –indicación y rango de edad– son las que habitualmente tienen lugar en la prescripción fuera de ficha de fármacos en psiquiatría del niño y del adolescente.

Además, el artículo 14 del RD 1015/2009 establece las obligaciones de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) en cuanto a la elaboración y revisión de las recomendaciones de uso recogidas en la ficha técnica, y la creación de un sistema de intercambio de información con las autoridades competentes de las comunidades autónomas. Recordemos que la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios (9) sanciona la validez legal de la ficha técnica y de la información contenida en ella, y comporta consecuencias legales tanto para el laboratorio que comercializa el fármaco como para el prescriptor, hasta el punto de que el uso de un medicamento en indicaciones diferentes de las autorizadas podría tener consecuencias penales, quedando el médico en una situación de especial indefensión puesto que el laboratorio farmacéutico sólo se haría responsable cuando el medicamento se hubiera prescrito en las indicaciones señaladas en su ficha técnica (10). La ficha técnica constituye, por tanto, un documento oficial y podría ser utilizado en los tribunales como referencia para juzgar la conducta profesional de un médico (11). Remitimos a Blanco Reina para una revisión de la importante flexibilización que dicho RD 1015/2009 introdujo en el proceso de prescripción farmacológica, así como del papel de las fichas técnicas de los medicamentos y de las implicaciones clínicas y legales del uso “fuera de ficha” (5).

Este artículo lleva a cabo una revisión exhaustiva y actualizada de las indicaciones específicas para niños y adolescentes de 112 psicofármacos empleados en psiquiatría, de acuerdo con la información que contienen las 177 fichas técnicas correspondientes de los medicamentos aprobados para su comercialización en España, disponibles a través de la consulta de la página web del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) (12).

2 MATERIAL Y MÉTODO

Para obtener la relación de sustancias con acción psicótropa con autorización vigente en España se ha recurrido a los *Listados de principios activos por grupos del “Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system” (ATC o Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica y Química) e incorporación del pictograma de la conducción* (13), en concreto al “Listado del Grupo N. Sistema Nervioso” (14) (tabla 1). El motivo de la elección de ese *Listado...* se debe a que contiene la relación actualizada de productos con acción psicótropa más reciente que ofrece la AEMPS. Se trata de un documento elaborado por un grupo de trabajo que se constituyó en 2008 con la finalidad de llevar a cabo una revisión detallada de los principios activos pertenecientes a todos los grupos terapéuticos existentes –más de 13.000 medicamentos autorizados– para valorar sus efectos en la conducción de vehículos y maquinaria pesada (15).

La alternativa a la elección de este *Listado...* era la elaboración de una relación de fármacos a partir de la búsqueda específica de cada código ATC empleando el “buscador para profesionales sanitarios” disponible en la página web de CIMA (16). Esta estrategia hubiera representado un trabajo más laborioso para llegar a un resultado similar. Por un lado, aunque el “buscador...” dispone de un árbol desplegable, no permite ver el conjunto completo de los diferentes subgrupos con los medicamentos que los integran, mientras que los listados que ofrece la

AEMPS en otros lugares de su página web no están jerarquizados por grupos ATC. Por otro lado, dicha estrategia llevaría asociada la labor de descarte de los fármacos retirados de la comercialización a lo largo del tiempo, mientras que el *Listado...* ya está depurado, salvo algunas exclusiones e inclusiones en el mismo que se señalan en el apartado de resultados.

En cuanto a los principios activos seleccionados, el objetivo de esta revisión son la mayoría de los fármacos incluidos en el “grupo N. Sistema nervioso”, de la clasificación ATC, así como dos fármacos del “grupo C. Sistema cardiovascular”. En concreto, se ha excluido los subgrupos “N01. Anestésicos” y “N02. Analgésicos” porque no contienen fármacos empleados habitualmente en psiquiatría infantil. Por el contrario, se ha revisado exhaustivamente los restantes de subgrupos. Como es bien sabido, el subgrupo “N03. Antiepilépticos” lo integran fármacos empleados en psiquiatría para la prevención de recaídas y recurrencias del trastorno bipolar y de la depresión monopolar recurrente, para el tratamiento de episodios maníacos, como potenciadores del tratamiento antidepresivo, en el tratamiento de la ansiedad generalizada, para el control de los impulsos en los trastornos de conducta y del comportamiento, y como sedantes. Del subgrupo “N04. Antiparkinsonianos”, sólo se ha vaciado uno de los dos subgrupos, el “N04A. Agentes anticolinérgicos”, excluyendo el “N04B. Agentes dopaminérgicos”. En cuanto al subgrupo “N07.

7

Tabla 1. Relación de subgrupos farmacológicos del grupo N. Sistema Nervioso del Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) y estado de la revisión con fecha de actualización para su inclusión en los *Listados de principios activos por grupos ATC e incorporación del pictograma de la conducción*.

Código ATC* del Subgrupo Farmacológico	Descripción del Subgrupo Farmacológico	Estado de revisión	Fecha de actualización
Subgrupo N01	Anestésicos	Completada	21/02/2020
Subgrupo N02	Analgésicos	Completada	02/06/2010
Subgrupo N03	Antiepilépticos	Completada	13/06/2011
Subgrupo N04	Antiparkinsonianos	Completada	03/05/2011
Subgrupo N05	Psicolépticos	Completada	01/02/2016
Subgrupo N06	Psicoanalépticos	Completada	05/03/2015
Subgrupo N07	Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso	Completada	12/03/2014

* ATC: Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica y Química. Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso”, sólo se ha vaciado uno de los tres subgrupos, en concreto el “N07B. Fármacos usados en desórdenes adictivos”, mientras que se ha excluido el “N07A. Parasimpaticomiméticos” y el “N07C. Preparados contra el vértigo y N07X”. En cuanto a fármacos fuera del grupo N se ha incluido clonidina y guanfacina, ambas pertenecientes al subgrupo “C02A. Agentes antiadrenérgicos de acción central”, dentro del grupo “C02. Antihipertensivos”.

La búsqueda de los fármacos se realizó mediante el buscador básico disponible en la página web de CIMA (12), que ha resultado tan eficaz para los objetivos de este trabajo como el motor de búsqueda más avanzado que también ofrece la AEMPS, específicamente dirigido a profesionales sanitarios (16). La recogida de información se llevó a cabo entre el 18 y el 30/05/2020, ambos inclusive.

La decisión de consultar la ficha técnica de los fármacos ha parecido oportuna por diversos motivos. En primer lugar, “La ficha técnica o resumen de las características del producto [es el] documento autorizado por la Agencia [Española de Medicamentos y Productos Sanitarios], donde se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y recoge la información científica esencial para los profesionales sanitarios”, tal y como establece el RD 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (17). Es decir, se trata de una información estandarizada que deben cumplir todos los fármacos de uso humano para obtener su aprobación para la comercialización en nuestro país, lo que la hace especialmente apta para su uso a los efectos de esta revisión.

Dicho RD 1345/2007 establece, además, el orden en el que se tienen que recoger los datos. De todos ellos, se ha vaciado sistemáticamente los correspondientes a los apartados 2. composición cualitativa y cuantitativa; 3. forma farmacéutica; 4. datos clínicos, en concreto las secciones 4.1. indicaciones terapéuticas, 4.2. posología y forma de administración, 4.3. contraindicaciones y 4.4. advertencias y precauciones especiales de empleo;

9. fecha de la primera autorización/renovación de la autorización; y 10. fecha de la revisión del texto. Del apartado 5. propiedades farmacológicas sólo se ha recogido el código ATC, pues la información relativa a los resultados de ensayos clínicos se halla reflejada, habitualmente, en alguno de los apartados de la sección 4.

Dadas las características del procedimiento de autorización de medicamentos en nuestro medio, establecidas en el capítulo II de la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios (9), se ha optado por consultar únicamente la ficha técnica del llamado “medicamento de referencia”, es decir, el fármaco que obtiene la primera autorización, puesto que conlleva la obligación de presentar los estudios pertinentes, cuestión de la que están exentos los fármacos genéricos, y tiene la posibilidad de obtener nuevas indicaciones, asumiendo que la información más actualizada corresponde, precisamente, a dicha ficha técnica. En caso de duda entre dos o más marcas del fármaco pertenecientes a un mismo laboratorio, se ha optado por escoger aquella ficha técnica con la fecha de aprobación más antigua. El criterio de recurrir al medicamento de referencia, además, homogeneiza la muestra seleccionada en el caso de aquellos fármacos cuya comercialización no ha superado los 10 años desde la obtención de la autorización y que, por tanto, no disponen de genéricos equivalentes. Prácticamente la mitad de las fichas técnicas de los medicamentos incluidos en el *Listado...* –casi $\frac{2}{3}$ si se incluyen aquellas que remiten para su consulta a la Agencia Europea del Medicamento, porque son los fármacos de aprobación más reciente– han sido revisadas para su renovación ante la AEMPS desde mayo de 2018 hasta la actualidad (mayo de 2020), por lo que se trata de la información disponible más actualizada (tabla 2).

3 RESULTADOS

Se han revisado 177 fichas técnicas, que se corresponden con un total de 112 principios activos (tabla 2). Esta disparidad entre número fichas técnicas revisadas y el de principios activos se debe

a que, si bien en gran parte de los casos una misma ficha incluye diferentes formas farmacéuticas –en especial en los principios activos más recientes, donde la ficha técnica es más exhaustiva e incluye también el prospecto y las instrucciones de etiquetado–, en otros casos las formas farmacéuticas diferentes –comprimidos, comprimidos de liberación modificada, de liberación prolongada, solución oral, solución para inyección, polvos para inhalación, etc. – poseen fichas técnicas distintas. En algunos casos, los menos, hay una ficha técnica para cada posología de una misma forma farmacéutica. En aquellos casos en los que una ficha técnica incluye diferentes formas farmacéuticas, se ha empleado y contabilizado una única referencia, en lugar de todas ellas, puesto que el texto es exactamente el mismo.

La exposición de los resultados se hará siguiendo el orden de los grupos que establece la clasificación ATC. Cada uno de ellos se iniciará con la relación por orden alfabético de principios activos, indicando las incorporaciones y exclusiones que se han producido con posterioridad a la fecha de finalización de la revisión señalada por el grupo de trabajo encargado de elaborar el *Listado...* Después se recogerán las indicaciones y las contraindicaciones de acuerdo con el siguiente esquema:

1. Principios activos con indicación explícita en población pediátrica (0 – 18 años).

2. Principios activos con indicación genérica en psiquiatría que incluyen instrucciones de dosificación en población pediátrica (con el anterior apartado, reunidos en tablas).
3. Principios activos sin indicación en psiquiatría del niño y del adolescente pero que cuentan con pautas de dosificación en dicha población para otras indicaciones
4. Principios activos cuyo empleo no se recomienda en población pediátrica
5. Principios activos con contraindicaciones explícitas en niños y adolescentes (al final del texto se incluye una tabla resumen de todos ellos).

Los dos primeros grupos representan la prescripción conforme a ficha técnica mientras que los restantes implican prescripción “fuera de ficha”.

3.1 Grupo N03. Antiepilépticos

Se han revisado 27 fichas técnicas, correspondientes a 20 principios activos: carbamazepina, clonazepam, etosuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, primidona, rufinamida, tiagabina, topiramato, (ácido) valproico, valpromida, vigabatrina y zonisamida. En octubre de 2018 se revocó la autorización a retigabina.

Tabla 2. Relación de principios activos y fichas técnicas revisados distribuidos por subgrupos del Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC).

Subgrupos	N.º de fármacos	N.º de fichas técnicas consultadas	Revisión post 5/18	Revisión ant 5/18	No consta	EMA**
N03. Antiepilépticos (incluye litio)	20	27	15	6	1	5
N04. Antiparkinsonianos	3	4	2	2	0	0
N05A. Antipsicóticos (excluye litio)	24	42	22	10	0	10
N05B. Ansiolíticos	10	16	9	7	0	0
N05C. Sedantes e hipnóticos	14	19	5	12	0	2
N06A. Antidepresivos	23	33	20	10	0	3
N06B y C02A Tratamiento TDAH*	6	15	10	4	0	1
N06B. Nootrópicos y otros	4	6	2	4	0	0
N07B. Tratamiento adicciones	8	15	5	8	0	2
Total	112	177	90	63	1	23

*TDAH: Trastorno por déficit de atención con / sin hiperactividad

** Fichas técnicas de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

10

Se incluye también la información relativa al (carbonato de) litio en este apartado, aunque la ATC lo encuadra dentro del subgrupo “N05A. Antipsicóticos”, ya que se trata de un fármaco con un mecanismo de acción variado que tiene reconocida su utilización como estabilizador del humor y antimaniaco, motivos por los cuales los tratados de psicofarmacología suelen agruparlo con aquellos fármacos antiepilépticos que también se emplean para dicha indicación.

Ningún fármaco del grupo N03. Antiepilépticos, incluido el litio, cuenta con indicación explícita en psiquiatría en población infantil.

Cuentan con indicación genérica en psiquiatría y dosificación específica en niños y adolescentes: fenobarbital para el tratamiento del insomnio, sin indicar rango de edad (tabla 3).

Cuentan con indicación genérica en psiquiatría y dosificación en población pediátrica para otras indicaciones distintas a las psiquiátricas: carbamazepina para el tratamiento de manía y profilaxis de la enfermedad maniaco depresiva y para el tratamiento del síndrome de abstinencia al alcohol; fenobarbital para la sedación; lamotrigina para la prevención de episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar tipo I que presenten predominantemente episodios depresivos, pero no para el tratamiento agudo de episodios maníacos o depresivos, a partir de 18 años; y ácido valproico / valpromida, para el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando está contraindicado el litio o no se tolera y, en caso de respuesta, como tratamiento de continuación. No obstante, en el caso de ácido valproico / valpromida la ficha técnica resulta confusa, pues advierte explícitamente de los riesgos del empleo de dicho fármaco durante el embarazo en población adolescente para el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar, dando a entender que sí que cuenta con esa indicación al contemplar su empleo “a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados”.

No recomiendan su empleo para indicaciones psiquiátricas en menores de 18 años: lamotrigina; litio, indicado en la profilaxis y tratamiento de los trastornos bipolares y en la depresión mayor

recurrente, no se recomienda en niños sin indicar el rango de edad; y pregabalina para el trastorno de ansiedad generalizada.

De aquellos antiepilépticos habitualmente empleados en psiquiatría pero que no cuentan con tal indicación en ficha técnica, clonazepam puede emplearse en lactantes, aunque no especifica la edad; topiramato da instrucciones para su empleo a partir de 2 años; gabapentina y oxcarbazepina, no están recomendados en niños menores de 6 años; y lamotrigina no se recomienda en “niños menores de 18 años”.

Por último, primidona, fenitoína, etosuximida, rufinamida, tiagabina, vigabatrina, lacosamida, levitiracetam y zonisamida, que no cuentan con indicación en psiquiatría, tampoco suelen emplearse habitualmente en esta especialidad, aunque cuentan con indicación en epilepsia en niños pequeños y adolescentes.

3.2 Grupo N04. Antiparkinsonianos

Como hemos señalado anteriormente, interesa únicamente el subgrupo N04A. Agentes anticolinérgicos, empleados habitualmente para el control de la sintomatología extrapiramidal y el síndrome parkinsoniano provocado por la medicación antipsicótica. Se han revisado 4 fichas técnicas de los 3 fármacos del subgrupo: biperideno, prociclidina y trihexifenidilo. Como anomalía significativa, la página web de la AEMPS no dispone de la ficha técnica correspondiente a trihexifenidilo.

Las fichas técnicas recogen una indicación genérica en psiquiatría, y no recomiendan su empleo en menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia, sin aportar más información (tabla 3).

3.3 Grupo N05. Psicolépticos

Grupo dividido, a su vez, en tres grandes subgrupos: N05A. Antipsicóticos, N05B. Ansiolíticos, y N05C. Hipnóticos y sedantes, que incluye tanto los hipnóticos benzodiazepínicos como no benzodiazepínicos, además de cuatro compuestos de origen vegetal.

3.3.1 Subgrupo N05A. Antipsicóticos

Está integrado por los siguientes 24 principios activos recogidos en 42 fichas técnicas: amisulprida, aripiprazol, asenapina, cariprazina (aprobada en julio de 2017), clorpromazina, clotiapina, clozapina, flufenazina, haloperidol, levomepromazina, loxapina, lurasidona (que no aparece en el *Listado...* aunque recibió la primera autorización en marzo de 2014), olanzapina, paliperidona, perfenazina, periciazina, pimozida, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida, tiaprida, ziprasidona y zuclopentixol. De los compuestos incluidos originalmente en el *Listado...* carbonato de litio se ha descrito junto con los antiepilépticos por los motivos indicados anteriormente; se excluye levosulpirida al ser un fármaco indicado para el tratamiento de la dispepsia; el empleo de pipotiazina quedó revocado por la AEMPS en julio de 2015, a pesar de que la fecha de actualización del *Listado...* es de febrero de 2016; y el de trifluoperazina en enero de 2018. Por último, no se ha encontrado en CIMA información de brexpiprazol, cuya autorización desde julio de 2018 sí que se encuentra en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, del inglés European Medicines Agency); ni de pimavanserina, a cuyo titular se ha concedido un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados en uno o más grupos de la población pediátrica (18).

Como dato curioso, hay que señalar que el buscador no localiza la risperidona bucodispersable del laboratorio propietario de la marca, de modo que la obtención de su ficha técnica se ha hecho mediante un buscador genérico de internet. Dicha ficha técnica tiene como última fecha de revisión junio de 2018 e incluye comprimidos, comprimidos bucodispersables

y solución oral, mientras que la ficha técnica con fecha de revisión de junio de 2019 que facilita la AEMPS solo incluye las presentaciones de comprimidos normales y solución oral.

La *tabla 4* recoge los antipsicóticos que cuentan con indicación explícita para niños y adolescentes recogida en ficha técnica, y aquellos que cuentan con indicación genérica pero que incluye dosificación en población pediátrica.

No se recomienda el empleo en menores de 18 años para las indicaciones reconocidas en población adulta de: amisulprida (esquizofrenia); formas orales de aripiprazol (irritabilidad asociada con el trastorno autista, tics asociados con el trastorno de Tourette); asenapina (episodios maníacos de moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar I); caripracina (esquizofrenia); clotiapina (tratamiento agudo o crónico de la esquizofrenia y de otros trastornos psicóticos); loxapina (control rápido de la agitación de leve a moderada en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar); lurasidona (esquizofrenia); olanzapina (esquizofrenia, episodio maníaco de moderado a grave, prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con dicho fármaco durante el episodio maníaco); formas orales de paliperidona oral (trastorno esquizoafectivo); quetiapina (esquizofrenia, trastorno bipolar); formas orales de risperidona (esquizofrenia, episodios maníacos moderados a graves asociados a los trastornos bipolares); sertindol (esquizofrenia); formas orales de ziprasidona (esquizofrenia). Sulpirida no se recomiendan en niños, pero no da indicación del rango de edad.

Tabla 3. Fármacos de los grupos N03 Antiepilépticos y N04 Antiparkinsonianos que cuentan con indicación en niños y adolescentes (menores de 18 años) según consta en la ficha técnica aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (se indica con * cuando la indicación es genérica, pero cuenta con especificaciones para su empleo en población menor de 18 años en el apartado de posología)

Grupo farmacológico clasificación ATC*	Fármaco	Edad	Indicaciones
N03. Antiepilépticos	Fenobarbital*	No indica	Tratamiento del insomnio
N04. Antiparkinsonianos	Ninguno		

* ATC: Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica y Química. Fuente: AEMPS y elaboración propia (mayo 2020).

Tabla 4. Fármacos del grupo N05A Antipsicóticos que cuentan con indicación en niños y adolescentes (menores de 18 años) según consta en la ficha técnica aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (se indica con * cuando la indicación es genérica, pero cuenta con especificaciones para su empleo en población menor de 18 años en el apartado de posología).

N05A. Psicolépticos: Antipsicóticos	Aripiprazol oral	≥13 años	Episodio maniaco moderado o severo en el Trastorno Bipolar I, hasta 12 semanas
		≥15 años	Esquizofrenia
	Clorpromazina* en las distintas formas farmacéuticas	≥1 año (excepto comprimidos ≥6 años)	Estados de agitación psicomotriz (psicosis agudas, crisis maníacas, accesos delirantes, síndromes confusionales, procesos psicogerítricos, etc.) Procesos psicóticos (esquizofrenia, síndromes delirantes crónicos) Curas de sueño
	Clozapina*	≥16 años	Esquizofrenia resistente Pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratable con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico
	Flufenazina*	≥12 años	Esquizofrenia Psicosis paranoide
	Haloperidol oral	13 – 17 años	Esquizofrenia
		6 – 17 años	Agresividad intensa y persistente en autismo o en trastornos generalizados del desarrollo
		10 – 17 años	Trastornos de tics, incluido el síndrome de Gilles de la Tourette, gravemente afectados.
	Levomepromazina*	≥ 3 años	Esquizofrenia, psicosis agudas transitorias y estados paranoides incluyendo psicosis maníacas Psicosis orgánicas Tratamiento a corto plazo de los síntomas prominentes de psicosis como parte de un trastorno de la personalidad
	Paliperidona oral	≥15 años	Esquizofrenia
	Perfenazina*	niños “en casos excepcionales” (sin especificar edad)	Síndromes psicóticos agudos, síndromes catatónicos, delirio y otros síndromes psicóticos exógenos Agitación psicomotriz
	Periciazina*	≥3 años	Trastornos del carácter y del comportamiento
	Pimozida*	≥3 años	Psicosis agudas y crónicas Trastornos de ansiedad
	Risperidona oral	≥5 años	Tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de conducta con un funcionamiento intelectual debajo de la media o retraso mental
	Tiaprida oral	Niños (sin especificar edad)	Trastornos graves del comportamiento en estados de agitación y agresividad que no respondan al tratamiento de primera línea
Ziprasidona oral	10 – 17 años	Tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar	

Fuente: AEMPS y elaboración propia (mayo 2020).

Las formas farmacéuticas inyectables que no se recomiendan en menores de 18 años para ninguna indicación son: aripiprazol, haloperidol, olanzapina, paliperidona, risperidona, tiaprida y ziprasidona. Zuclopentixol no se indica en niños, pero no ofrece información del rango de edad.

No se recomienda el empleo en diferentes edades de: clozapina hasta los 16 años; las formas orales de paliperidona en menores de 15 años; aripiprazol en menores de 15 años para esquizofrenia y en menores de 13 años para trastorno bipolar; flufenazina en menores de 12 años; las formas farmacéuticas orales de haloperidol en menores de 13 años para la

esquizofrenia, en menores de 10 años para el trastorno por tics, en menores de 6 años para la agresividad intensa y persistente en el autismo o los trastornos generalizados del desarrollo, y en menores de 3 años de forma general; risperidona en menores de 5 años para los trastornos de conducta en retraso mental; levomepromazina en menores de 3 años, aunque hasta los 6 años solo se recomienda su uso en ambiente especializado; pimozida en menores de 3 años; ziprasidona en niños y adolescentes, sin especificar la edad, para la esquizofrenia; y perfenazina, sulpirida y las formas en comprimidos e inyectable de tiaprida en niños, sin especificar la edad.

Por último, tienen contraindicación explícita: amisulprida, hasta la pubertad, sin especificar la edad; clorpromazina en cualquiera de sus presentaciones en niños menores de 1 año, y los comprimidos en menores de 6 años; y periciazina en menores de 3 años (tabla 9).

3.3.2 Subgrupo N05B. Ansiolíticos

Grupo compuesto por 10 fármacos tras la revisión de 16 fichas técnicas: alprazolam, bromazepam, clobazam, clorazepato dipotásico, clordiazepóxido, diazepam, hidroxizina, ketazolam, lorazepam, y pinazepam. En marzo de 2019 se suspendió la

autorización de bentazepam; en diciembre de 2018 se revocó la autorización de clotiazepam, en abril de 2013 la de halazepam, y en julio de 2018 de oxazepam, que en España no se comercializaba como monofármaco sino en asociación con dimeticona y metoclopramida. No se ha encontrado información en CIMA respecto a la autorización de buspirona.

La tabla 5 recoge los fármacos del grupo que cuentan con indicación expresa en psiquiatría del niño y del adolescente, así como aquellos otros con indicación genérica en psiquiatría e instrucciones posológicas para dichas edades.

Tienen indicación no psiquiátrica en población pediátrica clobazam en mayores de 6 años e hidroxizina a partir de 12 meses.

No se recomienda el empleo en población pediátrica “a no ser que sea estrictamente necesario” de alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, ketazolam y pinazepam, aunque no especifica la edad.

En cuanto a las contraindicaciones expresas, clorazepato dipotásico la señala para la forma farmacéutica de cápsulas duras de 5 mg, en menores de 30 meses; y para el resto de las presentaciones orales de 10, 15 y 50 mg y las formas inyectables, en niños, en general, sin especificar la edad (tabla 9).

Tabla 5. Fármacos del grupo N05B. Ansiolíticos que cuentan con indicación en niños y adolescentes (menores de 18 años) según consta en la ficha técnica aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (se indica con * cuando la indicación es genérica, pero cuenta con especificaciones para su empleo en población menor de 18 años en el apartado de posología).

	Clorazepato dipotásico (polvos para solución oral).	Sin límite de edad	Perturbaciones psicoevolutivas de la infancia: manifestaciones psíquicas y somáticas de la ansiedad diurna, alteraciones del carácter, alteraciones del sueño, alteraciones psicósomáticas y asma bronquial infantil”
N05B. Psicolépticos. Ansiolíticos	Diazepam*	≥6 meses	Ansiedad Deprivación alcohólica Dolor músculo – esquelético Terapia anticonvulsiva
	Lorazepam*	≥ 6 años	Tratamiento a corto plazo de todos los estados de ansiedad y tensión, asociados o no a trastornos funcionales u orgánicos, incluyendo la ansiedad asociada a depresión y la ligada a los procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos, y en preanestesia. Trastornos del sueño

3.3.3 Subgrupo N05.C Hipnóticos y sedantes

Se ha revisado 19 fichas técnicas que representan 14 fármacos diferentes, bien de compuestos naturales como lúpulo, melisa, pasiflora y valeriana, bien de productos sintetizados químicamente, como brotizolam, flurazepam, loprazolam, lormetazepam, melatonina (que no está incluida en el *Listado...* pese a que una de las fechas de autorización es de junio de 2007), midazolam, quazepam, triazolam, zolpidem y zopiclona. No se incluye en la revisión a clometiazol, porque CIMA no dispone de la ficha técnica del mismo, ni a flunitrazepam, cuya comercialización fue suspendida en enero de 2013.

La [tabla 6](#) recoge los fármacos que cuentan con indicación específica en población pediátrica o bien con indicación general en psiquiatría e instrucciones de dosificación en población pediátrica.

No se recomienda el empleo de flurazepam, loprazolam, lormetazepam y quazepam en población pediátrica, sin que especifique la edad, “a no ser que sea estrictamente necesario”, excepción que no incluyen triazolam, zolpidem ni zopiclona.

Están contraindicados expresamente en población pediátrica: botrizolam, sin especificar la edad; y midazolam, en niños de 12 años o menores, “porque la dosis de los comprimidos no permite una dosificación apropiada para esta población de pacientes” ([tabla 9](#)).

3.4 Grupo N06. Psicoanalépticos

3.4.1 Subgrupo N06A. Antidepresivos

Las 33 fichas técnicas revisadas corresponden a los siguientes 23 fármacos: agomelatina, amitriptilina, bupropion, citalopram, clomipramina, desvenlafaxina (aprobado en marzo de 2012, a pesar de lo cual no está incluido en el *Listado...*), duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, hipérico (antidepresivo según la clasificación ATC aunque el *Listado...* lo haya incluido en el subgrupo de psicoestimulantes), imipramina, mianserina, mirtazapina, moclobemida, nortriptilina, paroxetina, reboxetina, sertralina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, vortioxetina. Se excluyen dosulepina / dotiepinina porque ya no está comercializada en España; doxepina y maprotilina, que no disponen de ficha técnica

en CIMA; y tranilcipromina y oxitriptán, cuyas autorizaciones se revocaron en enero de 2018 y mayo de 2020, respectivamente.

Los fármacos del grupo que tienen indicación específica en menores de 18 años e indicación genérica en psiquiatría con especificaciones posológicas para edad pediátrica están recogidos en la [tabla 7](#).

No se recomienda en menores de 18 años: agomelatina, amitriptilina para todas las indicaciones distintas a enuresis, bupropion, citalopram, las formas orales de clomipramina para todas las indicaciones distintas al trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y la enuresis, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluvoxamina para indicaciones diferentes al TOC, hipérico, imipramina para indicaciones diferentes a enuresis, mianserina, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina para indicaciones diferentes al TOC, trazodona, trimipramina, venlafaxina y vortioxetina.

No se recomienda en empleo en diferentes edades pediátricas de: amitriptilina y sertralina en menores de 6 años, y clomipramina e imipramina en menores de 5 años. No se recomienda el empleo en niños, sin indicar rango de edad, de la forma inyectable de clomipramina. No queda claro si fluoxetina se desaconseja o no en población pediátrica para aquellas otras indicaciones aprobadas en adultos.

Está contraindicado explícitamente el uso en población infantil de: moclobemida en niños, si especificar el rango de edad; y nortriptilina en menores de 6 años ([tabla 9](#)).

Es significativo cómo la mayoría de los fármacos incluyen el argumento del incremento de la ideación suicida en niños deprimidos relacionada con el empleo de antidepresivos como motivo para no recomendar su empleo en población menor de 18 años. La ficha técnica de clomipramina incluye advertencias matizadas sin el cariz alarmista de esas fichas técnicas y hace referencia a la ideación suicida como síntoma que forma parte del cuadro depresivo y que tiene la posibilidad de empeorar independientemente del tratamiento, incluyendo estudios en población menor de 25 años. No incluyen referencia a la ideación suicida las fichas técnicas de amitriptilina, moclobemida (que lo contraindica en niños sin especificar rango de edad) y nortriptilina.

Tabla 6. Fármacos del grupo N05C Hipnóticos y sedantes que cuentan con indicación en niños y adolescentes (menores de 18 años) según consta en la ficha técnica aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (se indica con * cuando la indicación es genérica, pero cuenta con especificaciones para su empleo en población menor de 18 años en el apartado de posología).

N05C. Hipnóticos y sedantes	Melatonina	2 – 18 años	Insomnio en pacientes con trastorno del espectro autista y/o síndrome de Smith-Magenis
	Midazolam	>12 años	Tratamiento a corto plazo del insomnio
	Lúpulo*	>12 años	Tratamiento sintomático de los estados temporales y leves de nerviosismo Tratamiento de la dificultad ocasional para conciliar el sueño.
	Melisa*	>12 años	Alivio de los síntomas leves de estrés mental, así como para facilitar el sueño. Tratamiento sintomático de las molestias gastrointestinales leves incluyendo flatulencia e hinchazón.
	Pasiflora*	>12 años	Alivio de los síntomas moderados de estrés mental Para ayudar a dormir.
	Valeriana*	>12 años	Alivio de la tensión nerviosa leve Alivio de los trastornos del sueño

Fuente: AEMPS y elaboración propia (mayo 2020).

Tabla 7. Fármacos Antidepresivos que cuentan con indicación en niños y adolescentes (menores de 18 años) según consta en la ficha técnica aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (se indica con * cuando la indicación es genérica, pero cuenta con especificaciones para su empleo en población menor de 18 años en el apartado de posología).

N06A. Antidepresivos	Amitriptilina	≥6 años	Enuresis
	Clomipramina oral (10 y 25 mg)	≥5 años	TOC** Enuresis
	Fluoxetina	≥8 años	Episodio depresivo de moderado a severo, si no hay respuesta a la terapia psicológica después de 4 a 6 sesiones
	Fluvoxamina*	>8 años	TOC
	Imipramina	≥5 años	Enuresis
	Nortriptilina*	≥ 6 años	Síntomas de estados depresivos mayores Enfermedad bipolar de tipo depresivo Distimia Depresiones atípicas
	Sertralina	6 – 17 años	TOC

**TOC: Trastorno obsesivo-compulsivo. Fuente: AEMPS y elaboración propia (mayo 2020).

3.4.2 Subgrupo N06B. Psicoestimulantes, agentes utilizados para la ADHD y nootrópicos

Este grupo contiene una agrupación heterogénea de fármacos. Con el fin de unificar la descripción de aquellos compuestos con indicación específica para el tratamiento del trastorno por hiperactividad con / sin déficit de atención (TDAH), se dedicará un apartado específico a estos compuestos, a los que se añadirá los dos fármacos del grupo C02. Antihipertensivos. Se describirán los restantes fármacos del subgrupo en otro apartado.

3.4.2.1 Fármacos con indicación para el TDAH

Bajo esta indicación se reúne un total de 6 fármacos y se ha revisado 15 fichas técnicas. Los principios activos considerados son atomoxetina, lisdexanfetamina, metilfenidato, modafinilo, clonidina y guanfacina, los dos últimos clasificados como antihipertensivos. Puesto que la indicación específica es para una entidad que debuta en la infancia (tabla 8), solo se referirán las exclusiones de su empleo.

16 Así, existe recomendación de no utilizar atomoxetina, metilfenidato, lisdexanfetamina y guanfacina antes de la edad de 6 años.

Hay contraindicación formal y explícita del empleo de clonidina en el tratamiento para el TDAH en menores de 18 años. Y no existe indicación para esta entidad en el caso de modafinilo, cuyo empleo en menores de 18 años se desaconseja explícitamente (tabla 9).

3.4.2.2 Nootrópicos y otros

Este apartado ha requerido la revisión de 6 fichas técnicas y reúne 4 compuestos: cafeína, citicolina, piracetam y vinpocetina. El hipérico, que el *Listado...* incluye en este apartado, ha sido descrito junto con los antidepresivos.

Excepto la cafeína, indicada para el alivio sintomático y ocasional de los estados pasajeros de astenia, a partir de los 12 años, el resto de los compuestos no contempla su empleo en población pediátrica pues están indicados para los estados de deterioro mental debido a una patología cerebral degenerativa (piracetam) o vascular (citicolina, vinpocetina) relacionada con la edad. En el caso de citicolina, indicada para el tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a traumatismos craneales, la experiencia en niños es limitada, aconsejando su empleo en función de la relación beneficio / riesgo, sin aportar mayor precisión al respecto.

3.5 Grupo N07. Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso

3.5.1 Subgrupo N07B. Fármacos usados en desórdenes adictivos

Se describen 8 fármacos del único subgrupo que se ha vaciado tras revisar 15 fichas técnicas que corresponden a los principios activos acamprosato, buprenorfina, disulfiram, levometadona (autorizada en octubre de 2015), metadona, naltrexona, nicotina y varenciclina. Bupropion ya se describió en la sección de antidepresivos. En julio de 2019 se revocó la autorización de cianamida cálcica.

Con excepción de las ambigüedades en la ficha técnica de la nicotina, no se recomienda el uso en niños y adolescentes menores de 18 años del resto de los compuestos del grupo, o bien se contraindica formalmente, como es el caso de buprenorfina en menores de 14 años, y de la solución oral de metadona y levometadona, sin indicar el rango de edad.

4 DISCUSIÓN

A pesar de que la Ley 29/2006, en su artículo 15, apartado 2, indica que la AEMPS “pondrá la ficha técnica a disposición de los servicios de salud de las Comunidades Autónomas, de los colegios u organizaciones profesionales, de los médicos, odontólogos y farmacéuticos en ejercicio”, se han observado deficiencias detectadas en la base de datos CIMA, así como en el *Listado...* Por ser bases datos y documentos oficiales, parece importante señalar dichos errores, que deberían subsanarse, debido a las implicaciones legales que conllevan aparejadas. De igual modo, la búsqueda de fármacos cuya autorización ha sido revocada o suspendida hace necesario el empleo de un buscador genérico de internet, pues el motor de búsqueda de CIMA no devuelve ningún resultado, mientras que el empleo específico de la modalidad “Cambios en la situación de registro” obliga a hacer una búsqueda por mes y año, con opción a buscar por laboratorio, pero no por código ATC, molécula ni nombre comercial del producto.

En relación con lo anterior, y en el caso de fármacos de aprobación más reciente (lacosamida, levetiracetam, pregabalina, rufinamida, zonisamida; aripiprazol, asenapina, caripracina, loxapina, lurasidona, olanzapina, paliperidona, brexpiprazol; melatonina; agomelatina, duloxetina, vortioxetina; guanfacina; varenciclina) no consta la fecha de la última revisión del texto en el apartado correspondiente de la ficha técnica. En su lugar, aparece el siguiente texto estándar: “La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>”. Sin embargo, el proceso de comprobación no se ve facilitado en la medida en que dirige al portal general de la Agencia en lugar de la página de descarga de la documentación específica del fármaco.

Un aspecto formal que también tiene relevancia es la ausencia de una definición precisa de los rangos de edad de los términos “población pediátrica”, “lactante”, “niño” y “adolescente” tal y como se emplean en las fichas técnicas, de forma que pueda clarificarse la ambigüedad a que da lugar, en especial la diferenciación entre los dos últimos. En unos casos, “niños” parece hacer referencia a los menores de 18 años, mientras que en otros parece abarcar a los menores que se encuentran en edad por debajo de la franja de 12 – 15 años. De forma similar, la ausencia del rango de edad en algunas indicaciones y recomendaciones supone una indefinición susceptible de interpretación que podría generar cierta indefensión tanto para el paciente como para el

prescriptor. En cuanto a la perspectiva de género, su empleo únicamente se verifica a la hora de describir las diferentes características de los fármacos en relación con la gestación y la lactancia.

Por lo que respecta al establecimiento de las indicaciones específicas en población pediátrica –niños y adolescentes–, por emplear la terminología de las fichas técnicas, señalar que no se señala de forma sistemática en el apartado “indicaciones terapéuticas”, obligando en tales casos a hacer una extrapolación a partir de las instrucciones recogidas en el apartado de “posología y forma de administración”. Del mismo modo, el apartado de “advertencias y precauciones especiales de empleo” puede resultar en ocasiones ambiguo a la hora de decidir o no el empleo de un fármaco.

Tabla 8. Fármacos de los grupos N06B Psicoestimulantes y nootrópicos y C02A Agentes antiadrenérgicos de acción central que cuentan con indicación en niños y adolescentes (menores de 18 años) según consta en la ficha técnica aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (se indica con * cuando la indicación es genérica, pero cuenta con especificaciones para su empleo en población menor de 18 años en el apartado de posología).

Grupo farmacológico	Fármaco	Edad	Indicación
N06B. Psicoestimulantes y nootrópicos	Metilfenidato	≥6 años	TDAH**
	Atomoxetina	≥6 años	TDAH
	Lisdexanfetamina	≥6 años	TDAH cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada
	Cafeína*	≥12 años	Alivio sintomático y ocasional de los estados pasajeros de astenia
C02A. Agentes antiadrenérgicos de acción central	Guanfacina	6 – 17 años	TDAH cuando los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han mostrado ser ineficaces

**TDAH: Trastorno por déficit de atención con/ sin hiperactividad. Fuente: AEMPS y elaboración propia (mayo 2020).

Tabla 9. Fármacos que cuentan con contraindicación explícita en niños y adolescentes (menores de 18 años) según consta en la ficha técnica aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Grupo farmacológico clasificación ATC*	Fármaco	Edad
N05A. Psicofármacos: Antipsicóticos	Amisulprida	Hasta la pubertad, sin especificar edad
	Clorpromazina	< 1 año
	Periciazina	< 6 años los comprimidos < 3 años
N05B. Psicofármacos. Ansiolíticos	Clorazepato dipotásico	< 30 meses, cápsulas duras de 5 mg niños, en general, sin especificar la edad, resto presentaciones orales de 10, 15 y 50 mg y formas inyectables
N05C. Hipnóticos y sedantes	Botrizolam	Sin especificar la edad
	Midazolam	≤12 años
N06A. Antidepresivos	Moclobemida	Sin especificar la edad
	Nortriptilina	<6 años
C02A. Agentes antiadrenérgicos de acción central	Clonidina	<18 años para el tratamiento del TDH/A
	Buprenorfina	<14 años
N07B. Fármacos usados en desórdenes adictivos	Levometadona solución oral	Sin especificar edad
	Metadona solución oral	Sin especificar edad

* ATC: Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica y Química. Fuente: AEMPS y elaboración propia (mayo 2020).

En el caso concreto de los estabilizadores del humor, ninguno de ellos cuenta con indicación específica en psiquiatría del niño y del adolescente, y solo uno de ellos con indicación genérica para el tratamiento del insomnio. Por tanto, la prescripción de los eutimizantes en población menor de 18 años se hace siempre “fuera de ficha técnica”.

Los antiparkinsonianos tampoco tienen indicaciones específicas en psiquiatría del niño y del adolescente y, por tanto, también se prescriben fuera de ficha técnica pues no se recomiendan en menores de 18 años.

Los tres únicos antipsicóticos atípicos que cuentan con indicación para el tratamiento de la esqui-zofrenia en población pediátrica son aripiprazol y paliperidona, ambos a partir de los 15 años, y clozapina para las formas resistentes, a partir de los 16. Olanzapina, risperidona, y quetiapina, así como el resto de antipsicóticos atípicos, y todas las formas inyectables de los antipsicóticos incisivos, sean o no atípicos, no están recomendados en niños menores de 18 años con esquizofrenia debido a la ausencia de datos de eficacia y seguridad, según recogen las fichas técnicas. Aripiprazol a partir de los 13 años y ziprasidona a partir de los 10 son los dos únicos antipsicóticos atípicos que cuentan con indicación para el tratamiento de los episodios maníacos. Haloperidol es el único fármaco que cuenta con indicación aprobada para el tratamiento de los tics. Los fármacos que cuentan con indicación para el tratamiento de las psicosis en niños son los típicos, cuyo perfil de efectos adversos hace que la relación beneficio / riesgo determine la decisión de emplear antipsicóticos atípicos y determinando, por tanto, la indicación mayoritaria de este grupo de fármacos “fuera de ficha”. Se entiende de este modo las elevadas cifras de prescripción fuera de ficha (superiores al 90%) obtenidas por Baeza et al (1), en un estudio que carece de réplica en nuestro medio en el caso de los restantes grupos farmacológicos.

En cuanto a los ansiolíticos, el polvo en sobre para suspensión oral de clorazepato dipotásico de forma explícita, y diazepam y lorazepam, de forma genérica con posología en niños, son las únicas benzodiazepinas con indicación en población menor de 18 años. Por lo que respecta al tratamiento del

insomnio, melatonina cuenta con indicaciones muy concretas y específicas (insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años con trastorno del espectro autista y/o síndrome de Smith-Magenis), mientras que midazolam, por el potencial adictivo, no suele emplearse para la indicación que tiene reconocida. A partir de 12 años puede emplearse los compuestos de origen natural. El resto de los compuestos no se recomienda en niños y adolescentes.

Los únicos antidepresivos que cuentan con indicación para la depresión en menores de 18 años son fluoxetina y nortriptilina. Clomipramina, fluvoxamina y sertralina están indicados para el TOC, y amitriptilina, clomipramina e imipramina para la enuresis. El resto de fármacos no se recomienda, apelando al riesgo de suicidabilidad que en su día se incluyó en las fichas técnicas tras la alarma generada (19). Este grupo de fármacos, a diferencia de los restantes, genera indicaciones fuera de ficha, además, por los rangos de dosis especificados.

Los fármacos indicados para el tratamiento del TDAH tienen el límite para su empleo en menores de 6 años, edad que guarda relación con los criterios que se precisan para el diagnóstico de dicha entidad. Se considera importante destacar la contraindicación formal y explícita que consta en la ficha técnica de clonidina para su empleo en el tratamiento del TDAH en menores de 18 años, por lo que su empleo para tal fin va más allá de una mera indicación “fuera de ficha”.

Por último, la indicación de fármacos nootrópicos y la de los empleados para el tratamiento de las adicciones en población menor de 18 años será siempre fuera de ficha.

Todos estos datos cobran especial significación si tenemos en cuenta que el aumento de la prescripción de medicación psicotrópica en población infantil se ha producido en las dos últimas décadas (20–22). Algo que confirman las series de la Encuesta Nacional de Salud en España (ENSE) (23) cuando preguntan de forma genérica por el consumo en las 2 últimas semanas de fármacos de los subgrupos N05 (“tranquilizantes, relajantes o pastillas para dormir”) y N06 (“antidepresivos o estimulantes”) Y ello a pesar de la incomprensible laguna de no recoger los datos referidos a los psicoestimulantes en menores de

14 años (24), y de la paradoja, de indicar una mejora en la salud mental de la población infantil incluida la variable hiperactividad (23), como ya se señala en otro lugar (25).

Estas consideraciones dirigen a la otra cuestión planteada en la introducción: hasta qué punto somos conscientes de que la prescripción “fuera de ficha” en psiquiatría del niño y del adolescente es la norma y carece del “carácter excepcional” que contempla el RD 1015/2009. En la medida en que dicha legislación flexibiliza el empleo de medicación fuera de ficha, y la aproxima más a la legislación estadounidense que a la de la Unión Europea, ubica esta modalidad dentro de la práctica clínica, y por lo tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, sin que se requiera una autorización caso por caso de la AEMPS (26). La decisión de aquel debe basarse en evidencia médica contrastada –y no solo la experiencia o la intuición personales–, anticipando, por tanto, la actualización de las indicaciones contenidas en la ficha técnica (27).

Y es que el RD 1015/2009 establece las obligaciones de la AEMPS en cuanto a la elaboración y revisión de recomendaciones de uso, impidiendo que el propietario de la licencia pueda promocionar el uso de la medicación para indicaciones diferentes a las contenidas en ficha técnica. Lo que resulta llamativa es, precisamente, la ausencia por parte de la Agencia de dicha labor de actualización e incorporación de los conocimientos contenidos en las guías de práctica clínica, extraída de la experiencia clínica de los profesionales sanitarios y vehiculada tanto a través de las comisiones de farmacia de las áreas de salud, como en el contexto institucional de las asociaciones de profesionales, uno más de los motivos que justifican la necesidad de la creación de la especialidad de psiquiatría del niño y del adolescente en España.

Esta lentitud por parte de la AEMPS a la hora de incorporar y difundir nuevas indicaciones podría dar lugar, como algunos han señalado (28), a una doble indefensión: del paciente y del médico prescriptor. En el caso del paciente, podría verse perjudicado en la medida en que no se actualizan las condiciones de seguridad en la prescripción de los fármacos, con un posible riesgo para su salud;

pero también con una merma en su beneficio, puesto que tampoco se actualizan los datos relativos a la eficacia clínica, con la incorporación de las indicaciones válidas contrastadas, limitando así el acceso del paciente a una determinada medicación –como en ocasiones sucede, por ejemplo, con la sustitución de tratamientos ambulatorios cuando el paciente requiere un ingreso hospitalario–. Además, como algunos han indicado (29), existe un notable desfase entre las entidades contempladas en las fichas técnicas y la nosología psiquiátrica actual, con las incongruencias que en ocasiones aparecen, en especial en el caso de los medicamentos más antiguos.

En el caso del médico, la indefensión en términos jurídicos se produciría ante una eventual denuncia, aunque el análisis de la jurisprudencia española establece que la responsabilidad médica en el caso de prescripción fuera de ficha es la misma que la prescripción conforme a ficha técnica, es decir, en casos de mala praxis. De hecho, la norma general en la Unión Europea es permitir el uso fuera de ficha si es conforme a la *lex artis*, de modo que la situación de indefensión podría producirse a consecuencia de la autolimitación del arsenal terapéutico, existiendo en Alemania casos de sentencias condenatorias en las que se determina la responsabilidad del médico por no prescribir fuera de ficha, como recoge Peire (27), si bien la ausencia de referencias bibliográficas en el texto consultado no permite profundizar en esta afirmación.

Como recoge esta misma autora, las principales causas de sentencias desfavorables fueron: falta de consentimiento informado, falta de control de la medicación y falta de un correcto seguimiento de la enfermedad (sin incluir el fármaco, la dosis, la duración o, incluso, la edad del paciente). Por ello es importante recordar que el RD 1015/2009 legisla la obligatoriedad de recabar el consentimiento informado, tras una justificación escrita del uso y una información verbal al paciente, cuando se emplea un fármaco para una indicación fuera de ficha (28).

5 CONCLUSIONES

La prescripción de fármacos para una indicación “fuera de ficha” en psiquiatría del niño y del

adolescente es claramente la norma, más que la excepción, si atendemos a la información contenida en ficha técnica.

Por dicho motivo, y de acuerdo con el RD 1015/2009, debería recabarse de forma sistemática el consentimiento informado cada vez que se prescribiera un psicofármaco en población menor de 18 años en aquellos casos en que la indicación no estuviera recogida de forma explícita en la ficha técnica. Así, el consentimiento informado formaría parte de una praxis correcta.

Hacen falta estudios específicos que reúnan la evidencia científica existente que justifica la indicación y el uso “fuera de ficha” de psicofármacos en población menor de 18 años, conciliando así con los requisitos que dan cobertura legal a su empleo.

CONFLICTO DE INTERESES

Este trabajo no ha recibido ninguna financiación ni ha sido presentado de forma preliminar en ningún foro profesional ni publicación.

REFERENCIAS

1. Baeza I, De La Serna E, Calvo-Escalona R, Morer A, Merchán-Naranjo J, Tapia C, et al. Antipsychotic use in children and adolescents: A 1-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(5):613-9.
<https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000190>
2. Braüner JV, Johansen LM, Roesbjerg T, Pagsberg AK. Off-label prescription of psychopharmacological drugs in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(5):500-7.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000559>
3. Sharma AN, Arango C, Coghill D, Gringras P, Nutt DJ, Pratt P, et al. BAP Position Statement: Off-label prescribing of psychotropic medication to children and adolescents. *J Psychopharmacol*. 2016;30(5):416-21.
<https://doi.org/10.1177/0269881116636107>
4. Off-Label Prescribing [Internet]. [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.aacap.org/AACAP/Policy_Statements/2018/Off_Label_Prescribing.aspx
5. Blanco Reina E. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo y usos off-label. *Actual en Farmacol y Ter*. 2012;10(1):43-9.
6. Blanco Reina E, Vega Jiménez MA, Ocaña Riola R, Márquez Romero EI, Bellido Estévez I. Estudio de las prescripciones farmacológicas en niños a nivel de atención primaria: evaluación de los usos off-label o fuera de ficha técnica. *Aten Primaria*. 2015;47(6):344-50.
<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.07.010>
7. Mollejo Aparicio E. Psicofármacos en niños y adolescentes: Revisión y situación actual. *Rev la Asoc Española Neuropsiquiatría*. 2005;XXV(141):141-50.
<https://doi.org/10.4321/S0211-5735200500030008>
8. España. Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*. 2009:60904-13.
9. España. Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios. Art. 84.1. *Boletín Oficial del Estado*. 2006:1-99.
10. Galeote M, Cervera P. Indicaciones: las autorizadas, por favor. *Not Farmacoter Boletín Inf sobre Medicam*. 2006;(39).
11. Anónimo. Ficha técnica: contenido e importancia en la prescripción. *Inf Ter del Sist Nac Salud*. 2006;30(4):114-6.
12. CIMA: Centro de información de medicamentos [Internet]. 1999 [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html#quees>
13. La incorporación del pictograma de conducción en los envases de medicamentos - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cuidadania/medicamentos-y-conduccion/industria_etiquetado_conduccion_listadosprincipios/
14. Grupo N de la clasificación ATC - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en:

- https://www.aemps.gob.es/cuidadania/medicamentos-y-conduccion/industria_etiquetado_conduccion_listadosprincipios/grupo-n/
15. La incorporación del pictograma de conducción en los envases de medicamentos. Grupo de trabajo, metodología y criterio de evaluación - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/cuidadania/medicamentos-y-conduccion/grupotrabajo/>
 16. AEMPS. CIMA: Buscador avanzado de medicamentos [Internet]. 2019. [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/publico/buscador_avanzado.html
 17. España. Real Decreto-ley 1345/2007 de 11 de octubre de 2007, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Bol Of del Estado. 2007;(267):45652-98.
 18. European Medicines Agency E. European Medicines Agency decision P/0351/2016. 2016.
 19. AEMP (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. 2004.
 20. Wong ICK, Murray ML, Camilleri-Novak D, Stephens P. Increased prescribing trends of paediatric psychotropic medications. Arch Dis Child. 2004;89(12):1131-2.
<https://doi.org/10.1136/adc.2004.050468>
 21. Criado Álvarez JJ, Romo Barrientos C. Variabilidad y tendencias en el consumo de metilfenidato en España. Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Rev Neurol. 2003;37(9):806-10.
<https://doi.org/10.33588/rn.3709.2003366>
 22. Criado Álvarez JJ, González González J, Romo Barrientos C, Mohedano Moriano A, Montero Rubio JC, Pérez Veiga JP. Variabilidad y tendencias en el consumo de fármacos para los trastornos por déficit de atención e hiperactividad en Castilla-La Mancha, España (1992-2015). Neurología. 2016;282:1-9.
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.07.006>
 23. Ministerio de Sanidad C y BS. [Internet]. Disponible en
<https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/comun/ArbolNodos.aspx?idNodo=42>.
 24. Ministerio de Sanidad C y BS. Encuesta Nacional de Salud ENSE, España 2017. Serie informes monográficos #1 - SALUD MENTAL. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. 2019:43.
 25. Dualde Beltrán F. El niño que sufre emocionalmente. El aumento de la psicopatología en la infancia del siglo XXI. Rev psicopatología y salud Ment del niño y del Adolesc. 2018;32(noviembre):43-55.
 26. Avendaño Solá C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. Med Clin (Barc). 2009;133(11):425-6.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.07.003>
 27. Peire MA. Legal responsibility prescribing off-label drugs: Is Spain different? En: Archives of Disease in Childhood. 2016. p. e1.57-e1.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310148.60>
 28. Barrios Flores LF. Responsabilidad por uso compasivo y off-label de medicamentos. DS Derecho y Salud. 2014;24(Extra 1: XXIII Congreso «Derecho y salud»: Sistema de salud: novedades y desafíos):28-49.
 29. Muñoz Samons D. Comunicación personal. 2020.