

## NUEVOS DATOS DE SEGURIDAD DE ANTIDEPRESIVOS ISRS

### Sumario

- INTRODUCCIÓN
- ISRS Y HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA
- SIADH: HIPONATREMIA
- DISFUNCIÓN SEXUAL
- UTILIZACIÓN DE ISRS Y RIESGO DE SUICIDIO EN ADULTOS
- UTILIZACIÓN DE ISRS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
- EMBARAZO Y LACTANCIA

### INTRODUCCIÓN

En 2002 revisamos el tratamiento de la depresión en este mismo boletín<sup>1</sup>. Cinco años después, disponemos de nuevos datos de seguridad sobre los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

La escasa disponibilidad de recursos psicosociales en nuestro medio hace que los antidepresivos se utilicen en pacientes que quizás no requerirían tratamiento farmacológico. En los ensayos clínicos, estos fármacos presentan una eficacia modesta debido a la gran respuesta a placebo observada, además de un perfil de seguridad nada despreciable, lo cual hace que la relación beneficio-riesgo en depresiones leves, el 80% de las que se ven en atención primaria, no sea favorable.

En los últimos 6 años, los antidepresivos casi han doblado su consumo en la Comunidad Autónoma del País Vasco, pasando de 26 a 43 personas por cada 1.000 habitantes las que están en tratamiento con antidepresivos.

El objetivo de este boletín es llamar la atención sobre ciertos aspectos del perfil de seguridad de los ISRS que pueden resultar menos conocidos por haberse descrito con posterioridad a la comercialización de estos medicamentos, en concreto, la hemorragia digestiva alta (HDA), la hiponatremia, la disfunción sexual, el posible aumento del riesgo de suicidio, y el uso en embarazo y lactancia.

"El boletín INFAC es una publicación mensual que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población"

### ISRS y HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

Datos provenientes de estudios observacionales relacionan el consumo de fármacos ISRS con la aparición de HDA, efecto adverso poco conocido, pero descrito (en forma de casos aislados) en la literatura desde la década de los 90 y registrado en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS desde los años 80<sup>2</sup>. Es probable que el aumento de prescripción de ISRS que se está produciendo en estos últimos años pueda aumentar la frecuencia de aparición de este efecto adverso. También se han notificado casos de alteraciones cutáneas hemorrágicas tales como equimosis y púrpura durante el tratamiento con ISRS.

Existe un mecanismo biológico plausible para explicar este efecto. La liberación de serotonina desde las plaquetas parece ser un paso importante en la agregación plaquetaria. Además, las plaquetas no son capaces de sintetizar serotonina por lo que ésta debe ser captada del plasma, de forma que los ISRS, al bloquear la recaptación de serotonina, pueden tener impacto en la hemostasia y trombosis aumentando el riesgo de sangrado<sup>2</sup>.

Los ensayos clínicos no son la herramienta adecuada para valorar efectos adversos raros, ya que, mayoritariamente, se dirigen a demostrar eficacia y su pequeño tamaño, corta duración y la exclusión de los pacientes de alto riesgo limitan más aún la capacidad de detectar diferencias. Por este motivo, los estudios epidemiológicos, a pesar de las limitaciones propias del método, aportan información valiosa

para plantear hipótesis y orientar precauciones de uso de fármacos cuando no hay más información disponible, hasta que puedan ser confirmados con datos de mayor grado de evidencia.

Se han localizado seis estudios observacionales que estudian la relación entre los ISRS y la aparición de HDA, cuatro de los cuales se han publicado de forma completa. Los resultados de estos últimos<sup>3-6</sup> sugieren que la utilización de ISRS aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal unas 3 veces respecto a los pacientes que no usan estos medicamentos. El riesgo absoluto es pequeño, resultando en aproximadamente 3 episodios más de sangrado gastrointestinal que requiere hospitalización por cada 1.000 pacientes-año de tratamiento. Esto podría representar un riesgo relativo similar al experimentado por los usuarios de aspirina u otros AINE.

Cuando se administran de forma concomitante ISRS con AINE el riesgo se incrementa entre 3 y 16 veces, según los distintos estudios<sup>3,5,6</sup>. Se observa un incremento de riesgo cuando los ISRS se utilizan en personas de más de 80 años o con historial de sangrado gastrointestinal<sup>4</sup>.

*Precaución con el uso concomitante de ISRS y AINE, en especial en ancianos o en historia previa de sangrado*

La evidencia es limitada por las características de los estudios observacionales, con múltiples factores de confusión, y, sobre todo, porque no son consistentes en todos los casos. Sin embargo, con la información actual, parece prudente aconsejar, tal como lo hacen las **fichas técnicas** de los fármacos correspondientes:

*“...precaución en pacientes que toman ISRS de forma concomitante con anticoagulantes orales, fármacos que se sabe afectan la función plaquetaria y otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias (p.ej.: antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, AINE, COXIB), así*

*como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o estados que puedan predisponer la hemorragia<sup>7</sup>.*

Cuando la asociación de ISRS con AINE es inevitable, algunos autores recomiendan la selección del AINE con menor poder gastrolesivo, a las dosis más bajas posibles o valorar la gastroprotección<sup>8</sup>.

## SIADH: HIPONATREMIA

La hiponatremia es un efecto adverso observado con los ISRS, que puede ser desencadenado por el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Este síndrome aparece más frecuentemente de lo que se cree y se caracteriza por hiponatremia que suele ser asintomática, pero que si no se detecta y trata a tiempo puede llegar a producir secuelas graves e incluso la muerte<sup>9</sup>. Es más frecuente en personas mayores, de sexo femenino, bajo peso corporal, que usan concomitantemente diuréticos y con un nivel de sodio en plasma bajo<sup>9-11</sup>.

Los síntomas asociados a la hiponatremia son inespecíficos y pueden incluso confundirse con los de la propia depresión (tabla 1). La hiponatremia suele aparecer durante las primeras semanas de tratamiento, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de sodio una o dos semanas después de iniciar la administración de ISRS, especialmente en los pacientes ancianos con factores de riesgo. En pacientes mayores que presentan cambios en el estado

mental (letargia o confusión) en cualquier momento del tratamiento, se aconseja la determinación de sodio plasmático. Normalmente, la hiponatremia se resuelve dos semanas después de suspender el tratamiento antidepressivo. El tratamiento en atención primaria de la hiponatremia hipotónica isovolémica asociada a ISRS consiste en la restricción de líquidos. Los casos más severos requieren diuréticos del asa y suero salino hipertónico<sup>10,11</sup>.

Tabla 1 Síntomas y signos de hiponatremia<sup>11</sup>

| Suaves   | Moderados              | Severos              |
|----------|------------------------|----------------------|
| Anorexia | Cambio de personalidad | Somnolencia          |
| Cefalea  | Calambres musculares   | Reflejos disminuidos |
| Náuseas  | Debilidad muscular     | Convulsiones         |
| Vómitos  | Confusión              | Coma                 |
| Letargia | Ataxia                 | Muerte               |

## DISFUNCIÓN SEXUAL

La disfunción sexual, que incluye la disminución de la libido, la disfunción orgásmica, los problemas eréctiles y eyaculatorios, es un efecto secundario relativamente frecuente de los ISRS (tasas de 54% al 65%), que puede comprometer el estilo de vida de las personas y repercutir en el incumplimiento de los antidepressivos prescritos<sup>12</sup>. La identificación de la disfunción sexual inducida por los antidepressivos puede ser complicada debido a la asociación de dicha disfunción con el propio proceso de la depresión<sup>13</sup>. La experiencia clínica sugiere que todos los ISRS pueden producir disfunción sexual<sup>14</sup>.

Se han propuesto distintas estrategias para abordar la disfunción sexual provocada por los antidepressivos<sup>13,14</sup>:

- Algunos pacientes desarrollan tolerancia a la disfunción sexual que suele aparecer antes de las 12 semanas de iniciado el tratamiento. Estos pacientes pueden beneficiarse de esperar este periodo de tiempo.
- En pacientes con dosis de ISRS mayores que las habituales,

una disminución de la dosis podría ser un abordaje inicial razonable. Esta estrategia debería evaluarse individualmente ya que existe el riesgo de que al reducir la dosis disminuya la eficacia antidepressiva.

- En hombres con disfunción sexual se podría añadir sildenafil 50-100 mg. Aunque es improbable que mejore la libido, puede ser bastante efectivo en mejorar la disfunción eréctil. Es la alternativa que cuenta con más pruebas<sup>12</sup>.
- En mujeres, y también en hombres que no se benefician de sildenafil, puede considerarse cambiar a otro antidepressivo que se haya asociado a menos disfunción sexual como mirtazapina o bupropión (hasta ahora sólo aprobado en deshabituación tabáquica, pero acaba de recibir un dictamen positivo para su próxima autorización como antidepressivo).
- En pacientes que no respondan a las estrategias anteriores, se podría probar añadir buspirona 5-20 mg 3 veces al día, si bien los resultados obtenidos son conflictivos.

## UTILIZACIÓN DE ISRS Y RIESGO DE SUICIDIO EN ADULTOS

Existe un debate abierto sobre el efecto que tienen los ISRS en el riesgo de suicidio. Por una parte se dice que el aumento de la utilización de ISRS está ligado a una disminución en la incidencia de suicidio y, por otra, que los ISRS aumentan el riesgo de suicidio durante el periodo inicial del tratamiento en algunos pacientes<sup>15</sup>.

Es difícil demostrar esta posible asociación debido a la baja incidencia del suicidio, ya que podrían ser necesarios hasta 1,9 millones de pacientes para detectar un 20% de variación en el riesgo de suicidio<sup>16</sup>.

Tras los resultados de los metaanálisis y estudios observacionales publicados<sup>17-20</sup>, los datos no son concluyentes y resulta difícil sacar conclusiones definitivas; sin embargo, al prescribir un ISRS para la depresión hay que tener en cuenta que estos fármacos podrían aumentar el riesgo de suicidio durante las primeras sema-

nas de tratamiento, posiblemente por la agitación y activación que provocan al inicio, por lo que sería prudente monitorizar el tratamiento más frecuentemente durante las primeras semanas, sobre todo cuando se considere que hay un riesgo aumentado o en menores de 30 años. La acatisia, la ideación suicida y el aumento de la ansiedad y la agitación son signos alertantes que tanto el médico como el paciente deben conocer<sup>21</sup>.

Otros antidepressivos distintos de los ISRS no parecen exentos de este riesgo. Según la agencia de medicamentos británica (MHRA), el riesgo de toxicidad por sobredosis de venlafaxina es menor que el riesgo de los antidepressivos tricíclicos pero mayor que el de los ISRS y el riesgo de suicidio es mayor que el de los ISRS, por lo que recomienda que venlafaxina se considere un antidepressivo de segunda línea<sup>22</sup>.

## UTILIZACIÓN DE ISRS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Los antidepresivos tricíclicos son ineficaces en niños y tienen una limitada utilidad en adolescentes<sup>23</sup>; por este motivo, los ISRS se han utilizado como fármacos de primera línea en esta población. Sin embargo, durante los últimos años se han publicado estudios sobre la falta de eficacia y el aumento del riesgo de conductas suicidas en niños y adolescentes en tratamiento con ISRS.

En la revisión realizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), fluoxetina es el único principio activo que hasta la fecha ha mostrado una eficacia moderada en dos ensayos clínicos comparativos frente a placebo<sup>24</sup>. En cuanto al riesgo de comportamientos suicidas, si bien en los estudios no se registraron suicidios, se observó que el comportamiento suicida (intento e ideación suicida) y de hostilidad ocurre con mayor frecuencia en el grupo de niños y adolescentes tratados con ISRS que en el grupo placebo<sup>24</sup>. La FDA llega a conclusiones similares<sup>25</sup>. Como signos de alerta del comportamiento suicida se citan la autoagresividad, la hostilidad y la inestabilidad emocional<sup>26</sup>.

En la actualidad, a excepción de fluoxetina, los antidepresivos están contraindicados en el tratamiento de la depresión en menores de 18 años.

*Si la respuesta a psicoterapia en depresión es insuficiente, fluoxetina es el único antidepresivo con balance beneficio/riesgo favorable en niños y adolescentes*

La EMA dictaminó en 2006<sup>27</sup> que fluoxetina es el único antidepresivo con un balance beneficio/riesgo favorable en pediatría siempre que se utilice en niños de 8 años de edad o más y adolescentes con depresión moderada a severa que no responden a psicoterapia.

Fluoxetina se debería utilizar conjuntamente con psicoterapia, en pacientes que no responden a psicoterapia sola después de 4-6 sesiones.

La dosis inicial de 10 mg/día se podría subir a 20 mg/día después de 1-2 semanas de tratamiento y se debería reconsiderar la terapia si no se obtiene beneficio clínico al cabo de 9 semanas.

La ficha técnica de fluoxetina no se ha modificado por el momento.

### INFORMACIÓN SOBRE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN NIÑOS: ¿EXTRAPOLAR LOS DATOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ADULTOS O REALIZAR ENSAYOS ESPECÍFICOS?

En la actualidad, el 50% de los medicamentos que consumen los niños europeos no se ha ensayado en pediatría o no está autorizado para su uso pediátrico, con lo que el conocimiento sobre la posología adecuada, la eficacia y los efectos adversos en niños es incompleto.

Los antidepresivos son un ejemplo ilustrativo de la necesidad de investigar los efectos de los medicamentos en niños: la extrapolación de los datos de los ensayos realizados en adultos con depresión sugería que el perfil beneficio-riesgo de estos medicamentos era favorable en pediatría pero los datos obtenidos en poblaciones pediátricas han demostrado que no es así.

Hasta el momento, la investigación en pediatría ha sido prácticamente nula debido a su poca rentabilidad económica: los niños no constituyen una población homogénea y, además, sólo una minoría de ellos son enfermos crónicos.

El pasado 26 de enero de 2007 entró en vigor una nueva regulación europea de investigación en pediatría (REGULACIÓN (EC) No 1901/ 2006) con un triple objetivo:

- potenciar la investigación de medicamentos para su uso en niños
- garantizar que los medicamentos utilizados en pediatría se han ensayado y autorizado correctamente
- mejorar la disponibilidad de información sobre el uso de los medicamentos en niños

Para conseguir estos objetivos, la normativa regula la extensión de las patentes para su uso en pediatría con lo que se pretende que la investigación en pediatría sea atractiva para los laboratorios farmacéuticos, promotores de la mayoría de los ensayos clínicos.

Regulación disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/es/index.htm>

## EMBARAZO Y LACTANCIA

La depresión es una patología relativamente frecuente durante el embarazo y puerperio, especialmente en mujeres con antecedentes de trastornos afectivos. Es más, el embarazo es una situación estresante que puede agravar la depresión e incrementar la necesidad de tratamiento médico. Si se decide administrar un antidepresivo debe elegirse el de menor riesgo para la madre y el niño, en monoterapia y a la mínima dosis efectiva incrementando dicha dosis poco a poco si es necesario. Si se opta por suspender la medicación hay que tener en cuenta el riesgo de no tratar la depresión y los síntomas de retirada en el feto o niño<sup>28,29</sup>.

Cuando una mujer está en tratamiento con ISRS y planea quedarse embarazada o tiene un embarazo no planificado, existen distintas alternativas que deben ser discutidas entre la mujer y el médico<sup>28</sup>.

- Ante un cuadro leve/moderado valorar la terapia psicológica; si ésta es insuficiente o no es aceptada por la gestante, fluoxetina es el ISRS cuyo riesgo es mejor conocido en el embarazo.
- En los casos severos es necesario combinar la terapia psicológica con la farmacológica.

*No se recomienda usar paroxetina en embarazo*

Varios estudios observacionales han sugerido que el uso de ISRS en el primer trimestre de gestación se asocia a un incremento

del riesgo de malformaciones congénitas y, en particular, **paroxetina puede incrementar el riesgo de dichas malformaciones del 3 al 4%**, con un incremento del 1 al 2% para las malformaciones congénitas cardíacas<sup>28,29</sup>. El uso de ISRS después de la semana 20 de gestación puede asociarse a un incremento del riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato<sup>28</sup>. Así mismo, la utilización de antidepresivos al final del embarazo puede producir un síndrome de abstinencia en el recién nacido que suele ser leve y autolimitado<sup>28-30</sup>.

**Fluoxetina** es el ISRS con el perfil de riesgo más conocido durante el embarazo. **Sertralina** tiene la ventaja de tener un buen perfil de seguridad tanto en el embarazo como en la lactancia. **Paroxetina** debería evitarse en lo posible en mujeres embarazadas o que planeen un embarazo. La experiencia con otros fármacos es más limitada<sup>28,29,31</sup>.

Respecto a la lactancia materna existe muy poca información. La Academia Americana de Pediatría clasifica los antidepresivos como fármacos cuyo efecto en los niños se desconoce aunque puede ser preocupante, y recomienda informar a la madre de que estos fármacos afectan la función de neurotransmisión en el sistema nervioso central en desarrollo del niño y que no es posible predecir los efectos en el desarrollo neuronal a largo plazo<sup>32</sup>.

Si se decide administrar un ISRS y continuar con la lactancia materna es preferible utilizar sertralina o fluvoxamina, ya que la exposición del niño parece menor con estos dos fármacos. La exposición es algo mayor con paroxetina y mayor aun con citalopram y fluoxetina, que tienen una vida media más larga y se asocian con un riesgo de reacciones adversas por acumulación del fármaco<sup>33,34</sup>. No parece justificado cambiar un tratamiento efectivo previa-

mente instaurado con un ISRS concreto por otro que parece que se excreta menos en la leche materna siempre que el niño no sea prematuro, no muestre síntomas de sedación, hipotonía, irritabilidad y aumento de temperatura y se realice un seguimiento adecuado. El ISRS debe utilizarse el menor tiempo posible y a la mínima dosis efectiva, valorando cuidadosamente la aparición de efectos adversos en el niño y evitando la suspensión brusca del tratamiento<sup>33,34</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tratamiento de la depresión en atención primaria. *INFAC*. 2006;10(2):7-12
2. de Abajo FJ, Montero D, García LA, Madurga M. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2006;98:304-10
3. de Abajo FJ, García LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 1999;319:1106-9
4. Van Walraven D, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*. 2001;323:1-6
5. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjær L, Norgaard B, Sorensen HT, Olsen JH. Use of selective reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*. 2003;163:59-64
6. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smith CJP, et al. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:175-81
7. Fichas técnicas de Medicamentos Autorizados en España (uso humano). Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
8. Prodigy Guidance. Depression. November 2005. [Accedido el 15/03/2007]. Disponible en <http://www.prodigy.nhs.uk/depression>
9. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J*. 1996;155(5):519-27
10. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother*. 2006;40(9):1618-22
11. UKML. Prescribing and Clinical Effectiveness Newsletter. 2004. [Accedido el 15/03/07]. Disponible en: [http://www.ukmcentral.nhs.uk/therapeu/ndha\\_news/ndha2003\\_V02\\_112.pdf](http://www.ukmcentral.nhs.uk/therapeu/ndha_news/ndha2003_V02_112.pdf)
12. Rudkin L, Taylor MJ, Hawton K. Estrategias para el tratamiento de la disfunción sexual inducida por antidepresivos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd)
13. Hirsch M, Bimbaum RJ. Sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants. *Uptodate*. 2006. [Accedido el 15/03/07]. Disponible en: <http://www.uptodateonline.com/utd/content/topic.do?topicKey=psychiat/10135 &type=A&selectedTitle=15-106>
14. Micromedex. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. [Accedido el 15/03/07]. Disponible en: [biddmedicas.osakidetza.net/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.PrintReady](http://biddmedicas.osakidetza.net/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.PrintReady). Klasko RK (Ed): *DRUGDEX(R) System*. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado; Edition expires 6/2007
15. Hall WD. How have the SSRI antidepressants affected suicide risk? *Lancet*. 2006;367:1959-62
16. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ*. 2005;330:85
17. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005;330:96
18. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*. 2004;292:338-43
19. Martínez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, Evans S, Gunnell D. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ*. 2005;330:389
20. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Redelmeier DA. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. *Am J Psychiatry*. 2006;163:813-21
21. National Institute for Clinical Excellence. Depression. Management of depression in primary and secondary care. *Clinical Guideline 23*. December 2004. [Accedido el 15/03/07]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG23>
22. Venlafaxine (Efexor). Summary of basis for regulatory position. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2006. [Accedido el 15/03/07]. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/>
23. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Fármacos tricíclicos para la depresión en niños y adolescentes (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
24. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos en niños y adolescentes. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2005; 2005/09 (26 de abril). [Accedido el 15/03/07]. Disponible en: <http://www.agedmed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>
25. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:332-9
26. CADIME. Antidepresivos y riesgo de suicidio en los jóvenes. *Boletín Terapéutico Andaluz*. 2006;22(4):15-6
27. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: ampliación de la indicación para niños y adolescentes. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2006; 2006/04 (6 de junio) [Accedido el 15/03/07]. Disponible en: <http://www.agedmed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>
28. NICE. Antenatal and postnatal mental health. *Clinical management and service guidance*. *Clinical guideline 45*. 2007. [Accedido el 15/03/07]. Disponible en: [www.nice.org.uk/CG045](http://www.nice.org.uk/CG045)
29. Misri S, Lusskin SI. Depression in pregnant women. *Uptodate*. Mayo de 2006. [Accedido el 15/03/07]. Disponible en: <http://www.uptodateonline.com/utd/content/topic.do?topicKey=maternal/9267&type=A&selectedTitle=8-195>
30. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. Literature review and implications for clinical applications. *JAMA*. 2005; 293:2372-83
31. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 354: Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;108(6):1601-3
32. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108:776-89
33. Hallberg P, Sjöblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breastfeeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:59-73
34. Grant E. What is the optimal management of depression in a breastfeeding mother? [Accedido el 15/03/07]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.uk/Record%20Viewing/viewRecord.aspx?id=573282>

Fecha de revisión bibliográfica: febrero 2007

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia  
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net)

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Izaskun Irazusta, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Gemma Larbide, Itxasne Lekue, M<sup>o</sup> José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X · D.L.: BI-587-99