

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 2, n.º 4 • juliol - setembre 2004



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Antidepressius ISRS en nens i risc d'ideació suïcida
- Què cal notificar

## Antidepressius ISRS en nens i risc d'ideació suïcida ■

La introducció dels inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) a finals dels anys vuitanta va modificar substancialment el patró d'ús dels antidepressius.<sup>1</sup> Poc temps després de la seva comercialització van sorgir dubtes sobre la possibilitat d'inducció d'ideació i conducta suïcida en adults,<sup>2</sup> i també pel risc de síndrome d'abstinència després de la seva retirada.<sup>3</sup> En un número anterior del butlletí es va tractar sobre el risc d'hiponatremia associat a l'ús d'aquests fàrmacs.<sup>4</sup> En el darrer any, diverses agències reguladores han alertat sobre un augment del risc d'ideació i conducta suïcida en nens tractats amb alguns ISRS o amb venlafaxina, i n'ha motivat la presa d'algunes mesures.<sup>5</sup> El passat mes de juny, el Comitè de Seguretat de Medicaments (CSMH) de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va avaluar la seva relació benefici/risc en aquests pacients.

### ■ Ús d'ISRS en nens amb depressió

Diversos estudis publicats suggereixen que entre un 2 i un 6% de nens i adolescents tenen depressió i s'ha estimat que el suïcida podria constituir la tercera causa

de mort en joves de 10 a 19 anys.<sup>6</sup> Malauradament, però, les dades sobre l'eficàcia dels antidepressius, tant dels tricíclics com dels ISRS en nens i adolescents són escasses.<sup>6,7</sup> Tot i que a Espanya els ISRS i la venlafaxina no tenen aprovada la indicació de tractament de la depressió en nens i adolescents, segons les dades proporcionades pel Servei Català de la Salut, a Catalunya durant l'any 2003 es van dispensar ISRS a més de 7.000 pacients menors de 18 anys. A d'altres països les dades de consum també mostren una situació similar; durant l'any 2002, al Regne Unit es calcula que entre 7.000 i 8.000 pacients en edat pediàtrica van rebre paroxetina i a Itàlia un 0,28% dels menors de 18 anys van ser tractats amb antidepressius.<sup>8</sup>

### ■ Mesures reguladores a diversos països

El mes de juny de 2003, l'Agència britànica del Medicament (MHRA) va decidir contraindicar la paroxetina en menors de 18 anys amb depressió, després que una revisió per part del CSM britànic dels assaigs clínics publicats i no publicats amb paroxetina en nens i adolescents mostrés, no sols una manca d'eficàcia en el tractament de la depressió, sinó també un augment del risc d'ideació i conductes suïcides, i d'intents d'autòlisi. El mes de setembre també es va decidir contraindicar l'ús de venlafaxina en pediatria. El desembre de 2003, després de revisar la relació benefici/risc de tots els ISRS per al tractament de la depressió en menors de 18 anys, el CSM

va considerar que aquesta era desfavorable i se'n va contraindicar el seu ús per a tots, excepte per a la fluoxetina. Manquen dades sobre la fluvoxamina i l'escitalopram. La mirtazapina s'ha mostrat ineficaç i causa efectes adversos freqüents com augment de pes, somnolència i urticària.<sup>9</sup>

A la Unió Europea, el CPMP recomana a tots els països membres d'incloure una advertència que faci palès que la paroxetina no s'hauria d'emprar en nens i adolescents, d'advertir als prescriptors sobre la necessitat de seguir amb cura els pacients amb risc elevat de comportament suïcida, i d'advertir a prescriptors i a pacients sobre la possibilitat de símptomes d'abstinència després d'interrompre el tractament.<sup>10</sup>

Als Estats Units, el mes de març de 2004 l'FDA nord-americana va recomanar una vigilància acurada dels pacients, sobretot els nens, tractats amb alguns antidepressius (de vegades fora de les indicacions autoritzades), com bupropió, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina i venlafaxina. L'FDA va recomanar tenir cura en cas d'aparició d'alguns efectes adversos d'aquests antidepressius, potencialment suggestius d'actes suïcides, com ansietat, agitació, crisis de pànic, insomni, irritabilitat, hostilitat, impulsivitat o acatísia.<sup>11</sup> L'FDA ha anunciat que s'inclourà una advertència en tots aquest fàrmacs sobre el risc de suïcidi en nens i adolescents.<sup>12</sup>

## ISRS i biaix de publicació

Diverses publicacions s'han fet ressò que en conjunt les publicacions d'aquests assaigs tendeixen a exagerar els beneficis i a minimitzar els efectes adversos.<sup>13</sup> D'altra banda, s'ha publicat una metaanàlisi dels assaigs clínics publicats i no publicats sobre l'eficàcia dels ISRS en el tractament de la depressió en nens.<sup>6</sup> Les dades publicades suggereixen que alguns ISRS mostren una relació benefici/risc favorable. No obstant, l'addició de les dades no publicades indica que paroxetina, sertralina, citalopram i venlafaxina no s'han mostrat eficaços i s'associen a un augment del risc d'ideació suïcida; l'únic ISRS que ha mostrat una certa eficàcia en aquesta indicació és la fluoxetina. Els autors conclouen que la manca de publicació dels assaigs clínics pot donar lloc a recomanacions de tractament errònies. Aquest estudi posa en relleu les conseqüències nefastes per a la salut pública de no publicar estudis negatius<sup>14</sup> i ressalta la necessitat que, independentment de les conclusions de l'estudi, els resultats es publiquin amb la màxima celeritat.<sup>15</sup> En aquest sentit, el Reial Decret 223/2004, de 6 de febrer, que transposa la Directiva 2001/20/CE europea, obliga al promotor a publicar en revistes científiques els resultats, tant positius com negatius, dels assaigs clínics autoritzats, amb esment al Comitè Ètic d'Investigació Clínica que va aprovar l'estudi.

## Recomanacions a Espanya

El passat mes de juny el CSM va reavaluar les dades sobre l'eficàcia i la seguretat dels ISRS i venlafaxina en el tractament de la depressió en nens i adolescents, i va

concloure que les dades disponibles no avalen l'ús d'aquests medicaments en aquesta indicació. En una nota informativa l'AEMPS ha anunciat que procedirà a actualitzar les fitxes tècniques dels ISRS, inclourà informació sobre el risc d'ideació o comportament suïcida en nens i adolescents, fent èmfasi en què no es recomana l'ús d'ISRS en el tractament de la depressió en aquest grup de població.<sup>16</sup>

## Conclusió

Els assaigs clínics en nens amb depressió suggereixen que els ISRS s'associen a un increment del risc d'ideació i conducta suïcida, i la majoria d'ells tenen una eficàcia escassa o nul·la. D'altra banda, cal remarcar que cap dels ISRS no té la indicació aprovada en aquest grup de població.

Finalment, es recorda la importància de notificar totes les sospites de reaccions adverses al Centre de Farmacovigilància.

## Bibliografia

- 1 Alonso MP, De Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madurga M. Evolución del consumo de antidepressivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 161-6.
- 2 Beasley CM, Dornseif BE, Bosomworth JC, Saylor ME, Rampey AH, Heiligenstein JH, et al. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991; 303: 685-92.
- 3 Anònim. Síndrome d'abstinència de nous antidepressius. *Butll Groc* 1998; 11: 5-6.  
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg112.g8c.pdf>
- 4 Anònim. Hiponatremia per inhibidors selectius de la recaptació de serotonina. *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2004; 2: 1-3.
- 5 Anònim. (In)seguretat dels nous antidepressius en nens. *Butll Groc* 2003; 16: 13-4.  
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg164.o3c.pdf>
- 6 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363: 1341-5.
- 7 Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 8 Anònim. UK/Ireland contraindicate Seroxat in children. *Scrip* 2003; 2858: 3.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=66190>
- 9 Committee on Safety of Medicines. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) -overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder

- (MDD) in children and adolescents: summary of clinical trials. 8 d'abril de 2004.  
<http://www.mhra.gov.uk>
- 10 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products. Questions and answers on paroxetine. EMEA/CPMP/1696/04/Final  
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/169604.pdf>
  - 11 FDA issues. Public Health Advisory on cautions for use of antidepressants in adults and children.  
[www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01283.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01283.html)
  - 12 FDA statement. FDA statement on recommendations of the Psychopharmacologic Drugs and Pediatric Advisory Committees.  
<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01116.html>
  - 13 Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004; 328: 879-83.  
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/328/7444/879>
  - 14 Anònim. El biaix de publicació. *Butll Groc* 2003; 16: 10.  
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg163.03c.pdf>
  - 15 Anònim. Medicina basada en proves? Els antidepressius ISRS en nens. *Butll Groc* 2004; 17: 6.  
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg172.04c.pdf>
  - 16 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. Nota informativa. Ref: 2004/06. 29 de junio de 2004.  
[http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_serotonina.html](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_serotonina.html)

## Què cal notificar ■

L'objectiu principal del Programa de Targeta Groga és la identificació de reaccions adverses prèviament desconegudes. No obstant això, la notificació espontània també és útil per a caracteritzar millor problemes de seguretat dels medicaments, tot i que siguin reaccions ja descrites. Per això és convenient notificar qualsevol efecte indesitjat, però és essencial que es notifiquin els següents:

- Totes les sospites de reaccions desconegudes o inesperades.
- Totes les sospites de reaccions greus o mortals, les que requereixin ingrés hospitalari o allarguin l'estada hospitalària, les que tinguin efectes irreversibles, i les que siguin malformacions congènites.
- Totes les sospites de reaccions en pacients tractats amb fàrmacs de recent introducció en terapèutica, com els inclosos en el quadre adjunt.

### Fàrmacs comercialitzats a Espanya en els darrers dos anys

adefovir (Hepsera<sup>®</sup>) – antiretroviral  
 alemtuzumab (Mabcampath<sup>®</sup>) – immunosupressor  
 anakinra (Kineret<sup>®</sup>) – antireumàtic antagonista de la interleucina 1  
 becaplermina (Regranex<sup>®</sup>) – factor de creixement plaquetari recombinant; cicatritzant  
 bimatoprost (Lumigan<sup>®</sup>) – antiglaucoma  
 bosentan (Tracleer<sup>®</sup>) – antagonista de l'endotelina per a la hipertensió pulmonar primària  
 brivudina (Nervinex<sup>®</sup>, Nervol<sup>®</sup>, Zostydol<sup>®</sup>) – antivíric (herpes zoster)  
 caspofungina (Cancidas<sup>®</sup>) – antifúngic  
 diacereïna (Artrizan<sup>®</sup>, Galaxdar<sup>®</sup>, Glizolan<sup>®</sup>) – antireumàtic antagonista de la interleucina 1  
 dienogest+estradiol (Climodien<sup>®</sup>, Mevaren<sup>®</sup>) – contraceptiu oral  
 drotrecogina alfa (Xigris<sup>®</sup>) – proteïna C activada recombinat per a la sèpsia  
 eprosartan (Futuran<sup>®</sup>) – antihipertensiu antagonista de l'angiotensina  
 ertapenem (Invanz<sup>®</sup>) – antibiòtic carbapenem  
 fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) – anticoagulant  
 frovatriptan (Perlic<sup>®</sup>) – antimigranyós  
 ganirelix (Orgalutran<sup>®</sup>) – antagonista de l'hormona alliberadora de gonadotrofines  
 glatiràmer (Copaxone<sup>®</sup>) – immunomodulador per a l'esclerosi múltiple

levocetirizina (Muntel°, Xazal°) – antihistamínic H<sub>1</sub>  
manidipina (Artedil°) – antihipertensiu bloquejador dels canals del calci  
memantina (Axura°, Ebixa°) – antideència  
norelgestromina+etinilestradiol (Evra°) – contraceptiu transdèrmic  
olopatadina (Opatanol°) – antihistamínic H<sub>1</sub>  
parecoxib (Dynastat°) – AINE inhibidor de la COX-2  
paricalcitol (Zemplar°) – anàleg de la vitamina D  
pegfilgrastim (Neulasta°) – factor estimulant de les colònies de granulòcits  
peginterferó alfa 2a (Pegasys°) – immunomodulador per a l'hepatitis C crònica  
pimecrolimus (Elidel°) – immunosupressor tòpic  
tadalafil (Cialis°) – inhibidor de la fosfodiesterasa 5 per a la disfunció erètil  
tenofovir (Viread°) – antiretroviral  
tiotropi, bromur (Spiriva°) – anticolinèrgic per a la malaltia pulmonar obstructiva crònica  
valganciclovir (Valcyte°) – antivíric (citomegalovirus)  
vardenafil (Levitra°) – inhibidor de la fosfodiesterasa 5 per a la disfunció erètil  
voriconazol (Vfend°) – antifúngic  
zaleplon (Sonata°) – hipnòtic  
ziprasidona (Zeldox°) – antipsicòtic

### Us resulta d'interès el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya?

Trobareu una **enquesta** sobre el Butlletí a l'adreça  
<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/butfarma.htm>  
Les vostres respostes ens ajudaran a adequar millor el seu contingut a les vostres necessitats o interessos.

**També podeu enviar els vostres comentaris, preguntes o suggeriments sobre temes relacionats amb la farmacovigilància a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.net](mailto:farmacovigilancia@gencat.net)**

Una selecció dels comentaris rebuts es publicarà periòdicament en una secció del Butlletí oberta als lectors.

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

**Comitè editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M<sup>a</sup> José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

**Subscripcions:** Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es), o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.net](mailto:farmacovigilancia@gencat.net)

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