



#### Índice

1. Suicidio asociado a fármacos
2. Clúster de notificación de reacciones locales con la vacuna Infanrix®, en niños de 4 años de edad, en la Comunidad de Madrid
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos
  - 3.1. Pergolida: riesgo de valvulopatía (10 de noviembre de 2004)
  - 3.2. Fallo multi-orgánico y vacuna de fiebre amarilla (28 de Octubre de 2004)
  - 3.3. Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®) (30 de septiembre de 2004)
  - 3.4. Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral (27 de julio de 2004)

#### Suicidio asociado a fármacos

1

Según estimaciones de la OMS, en el año 2000 hubo aproximadamente un millón de suicidios, la mayoría en varones, y entre 10 y 20 millones de personas realizaron un intento, siendo una de las tres primeras causas de muerte entre los 15 y los 34 años de edad. Mientras que hasta hace poco tiempo predominaba en los ancianos (en España sigue siendo así), actualmente en un tercio de los países predomina en jóvenes, tanto en términos absolutos como relativos. Las tasas de suicidio en España se han ido incrementando progresivamente pasando de un 5,4/10<sup>5</sup> en los años 50 a 8,4 en el año 2000, con una relación entre varones y mujeres constante de 3 a 1<sup>1</sup>. Entre 1999-2003 en España se registraron 11.681 tentativas de suicidio, datos probablemente infravalorados por recoger únicamente los casos con procedimientos judiciales. En concreto, en la Comunidad de Madrid (con una de las tasas más bajas del territorio nacional), en el año 2003 se registraron 124 intentos de suicidio, 108 consumados (77% varones). En nuestro país en el año 2003 ninguno de los casos de intento de suicidio se produjo en menores de 12 años, y 49 (2,2%) tenían entre 13 y 19 años<sup>2</sup>.

Estamos, por tanto, ante un acontecimiento adverso muy poco frecuente en la población general (pese a su gran impacto social), por lo que para estudiar posibles factores de riesgo, incluidos los fármacos, sería necesario incluir en los estudios un elevado número de personas.

El papel de los medicamentos como posibles inductores de la aparición de ideación suicida se ha puesto de actualidad en relación con la reciente alerta sobre el empleo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en niños y adolescentes. La desfavorable relación beneficio-riesgo de paroxetina, citalopram, sertralina y venlafaxina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, puesto que los ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo no han demostrado eficacia y sugieren un aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida, ha motivado la emisión de una nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios<sup>3</sup> (que se reproduce en el número anterior del boletín RAM), que ha generado un amplio debate incluso en los medios de comunicación general. Su posición ha sido confirmada en la última nota de la Agencia Europea del Medicamento<sup>4</sup>, que insiste en que en el momento actual ninguno de los inhibidores selectivos de la recaptación de aminas está aprobado en Europa para el tratamiento de la depresión ni de la

ansiedad en niños y adolescentes, y revisa los datos disponibles de los distintos fármacos en este grupo de edad.

A continuación se revisan algunos de los fármacos que se han asociado con un incremento en el riesgo de suicidio.

Desde hace tiempo se conoce la posibilidad de aparición de casos de ideación suicida e intentos de suicidio en pacientes en tratamiento con interferón alfa asociado o no a ribavirina<sup>5,6</sup>. En un estudio observacional descriptivo en 55 pacientes con hepatitis C crónica con un seguimiento de 24 semanas, se observó que el 27% de los pacientes (15/55) presentaron ideación suicida antes de iniciar tratamiento con interferón y el 43% (18/42) la presentaron tras instaurarse tratamiento con este fármaco<sup>7</sup>. En las fichas técnicas de los interferones (alfa 2a y 2b, pegilados o no, y beta 1a y 1b) se hace referencia a que el tratamiento con interferones puede desencadenar reacciones adversas psiquiátricas graves, como depresión, ideas de suicidio, intento de suicidio o suicidio, en pacientes con o sin enfermedad psiquiátrica previa. Se recomienda precaución si existen antecedentes de depresión, examinar periódicamente a los pacientes para detectar indicios de depresión, y advertirles de esta posibilidad y de que deben consultar inmediatamente en caso de que aparezcan síntomas sugerentes<sup>8</sup>. En la Ficha Técnica de ribavirina se hace mención a la posibilidad de aparición de estos problemas en el tratamiento combinado con interferón y además, tanto en ésta como en la de peginterferón alfa 2b se refleja que en un ensayo clínico el 1,2 % de los pacientes tratados con interferón, solo o en combinación con ribavirina, comunicaron durante el tratamiento acontecimientos psiquiátricos con amenaza para la vida, incluyendo ideación suicida e intento de suicidio<sup>8</sup>.

La mefloquina puede producir síntomas psiquiátricos, entre otros depresión, y también se han descrito casos aislados de ideación suicida y suicidio, aunque no ha podido establecerse relación causal con la administración del fármaco. Para minimizar la posibilidad de que se produzcan este tipo de efectos adversos, no se recomienda utilizar mefloquina en la profilaxis del paludismo en pacientes con depresión activa o antecedentes de depresión reciente, trastorno de ansiedad generalizado, psicosis, esquizofrenia, u otros trastornos psiquiátricos mayores, y debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes depresivos no recientes<sup>9</sup>. Además se recomienda comenzar el tratamiento 2-3 semanas antes del

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid  
Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios  
Dirección General de Farmacia y P.S.

P.º Recoletos, 14 - 2ª Planta - 28001 MADRID  
Tfno. 91 426 92 31/17 - Fax 91 426 92 18  
Correo Electrónico [cfv.cm@salud.madrid.org](mailto:cfv.cm@salud.madrid.org)  
<http://www.madrid.org/sanidad/medicamentos>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil-López Oliva. Carmen Ibáñez Ruiz

viaje, de tal forma que se pueda detectar la reacción adversa antes de iniciarlo, puesto que en muchos casos los síntomas psiquiátricos aparecen tras las primeras dosis<sup>10</sup>.

En la Ficha Técnica de la isotretinoína<sup>8</sup> figura entre sus reacciones adversas la posibilidad de aparición de tentativa de suicidio o suicidio, con una frecuencia inferior a 1/10<sup>4</sup>. Dos estudios de cohorte poblacional retrospectivos, no encontraron incremento de riesgo de depresión, suicidio, ni otros trastornos psiquiátricos en pacientes con acné tratados con isotretinoína respecto a los tratados con antibióticos<sup>11</sup>, aunque se han criticado aspectos metodológicos<sup>12</sup>. Por otra parte, se estima que el 30-50% de las personas con acné de entre 12 y 20 años presentan alteraciones psicológicas en relación con su enfermedad<sup>11</sup>, por lo que la controversia se mantiene<sup>13</sup>.

Se ha discutido la posibilidad de que diferentes antihipertensivos puedan inducir depresión y suicidio, aunque los resultados de los estudios han sido contradictorios<sup>14-17</sup>. En un estudio transversal ecológico<sup>18</sup> se analizó la correlación de las tasas de consumo de los diferentes grupos de fármacos cardiovasculares (diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA), hipolipemiantes, AAS a dosis bajas, nitratos y glucósidos cardiacos) con las tasas de suicidio en cada uno de los 152 diferentes municipios de Suecia, encontrando que, excepto para los IECA, las tasas de uso del resto se correlacionaban significativamente con las de suicidio; tras ajustar por las diferencias de uso de los otros fármacos cardiovasculares, sólo los calcioantagonistas se correlacionaban significativamente con las tasas de suicidio. En la misma publicación, para comprobar la hipótesis generada por los datos anteriores, figura un estudio de cohortes retrospectivo en un único municipio de 20.000 habitantes en el que se comparó el número de suicidios en pacientes tratados con calcioantagonistas (5/617) y con otros antihipertensivos

(4/2780), encontrando una diferencia significativa de riesgo en el periodo estudiado<sup>18</sup>, trabajo criticado, entre otros motivos, por no haberse controlado importantes factores de confusión<sup>14,17</sup>. No ha sido confirmado en un estudio caso-control anidado en una cohorte, realizado en Inglaterra con la base de datos informatizada de investigación de los médicos generales británicos (GPRD)<sup>19</sup>. En otro estudio de cohorte de base poblacional, realizado en Dinamarca, uniendo bases de datos, se compararon las tasas de suicidio en pacientes en tratamiento con betabloqueantes, calcioantagonistas e IECA con las esperadas, considerando como tales las de la población general; se encontró un incremento significativo en el riesgo de suicidio en los que recibieron betabloqueantes (mayor cuanta mayor liposolubilidad), y un ligero incremento sin alcanzar significación estadística en los que recibieron calcioantagonistas o IECA<sup>14</sup>.

También ha sido discutida la posible asociación de los niveles bajos de colesterol con el riesgo de suicidio y de intento de suicidio<sup>20,21</sup>, y el papel de los fármacos hipolipemiantes<sup>22</sup>. En un meta-análisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados con grupo control, diseñados para evaluar los efectos del tratamiento de la hiperlipemia sobre eventos clínicos y mortalidad, no se encontró un incremento significativo en las muertes violentas, por suicidio o por accidente, en los pacientes asignados a los grupos de intervención en comparación con los controles<sup>23</sup>. Un reciente estudio caso-control anidado en una cohorte de pacientes, realizado con la GPRD, tampoco encontró asociación entre el empleo de estatinas y otros hipolipemiantes y un incremento del riesgo de depresión o suicidio<sup>24</sup>.

En un estudio de cohortes retrospectivo de base poblacional realizado en Canadá en el que se estratificó según el uso de antidepresivos, se encontró que los que no utilizaban antidepresivos tenían mayor riesgo de intento de suicidio si utilizaban benzodiazepinas, antipsicóticos o si tenían historia previa de tratamiento por abuso de alcohol o

fármacos<sup>25</sup>. En un meta-análisis de ensayos clínicos con alprazolam en el tratamiento de pacientes con depresión mayor no se encontró que su uso modificara significativamente el riesgo de suicidio<sup>26</sup>. En la Ficha Técnica de alprazolam y en general de las benzodiazepinas figura que estos fármacos no deben usarse solos para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión por el posible riesgo de suicidio<sup>8</sup>.

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la depresión, es más alto en las primeras etapas de la recuperación y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa, y así consta en las fichas técnicas de los antidepresivos. Sin embargo, la controversia respecto a si los ISRS incrementan el riesgo de suicidio, surgió al poco tiempo de comercializarse y todavía persiste<sup>27,28</sup>. Ya se ha comentado anteriormente los problemas en niños, mientras que en población adulta diferentes estudios han proporcionado resultados discordantes. En un estudio observacional transversal se encontró un riesgo mayor de autolesión en pacientes tratados con ISRS respecto a los tratados con tricíclicos<sup>29</sup>. Sin embargo, en Suecia se observó un descenso en el número de suicidios a partir de la introducción de los ISRS en el mercado<sup>30</sup> y en un estudio caso-control, realizado con la base de datos GPRD no se encontraron diferencias en el riesgo de suicidio entre los tratados con amitriptilina, fluoxetina o paroxetina comparados con dotiepinina, los antidepresivos más utilizados en el Reino Unido<sup>31</sup>.

En FEDRA hasta el 19 de Noviembre de 2004 están recogidas 108 notificaciones espontáneas (comunicadas directamente mediante tarjeta amarilla, a través de los titulares de la autorización de comercialización o recogidas de casos publicados y no comunicados previamente) de intento de suicidio, tendencia suicida o suicidio, el 24% mortales. La edad media es de 44,2 años (DE:17,7, Rango:14-87), el 50% mujeres. En los casos mortales la edad es similar, pero predominan los varones (77%).

**Tabla I.**  
Número de notificaciones por fármaco e información contenida en Ficha Técnica española.

Principio Activo	N	FT	Principio Activo	N	FT	Principio Activo	N	FT
FLUOXETINA	20	NO (GRUPO)	OLANZAPINA	8	NO	CLORAZEPATO	6	NO (GRUPO)
VENLAFAXINA	8	SI (GRUPO)	RISPERIDONA	7	NO	LORAZEPAM	4	NO (GRUPO)
SERTRALINA	2	SI (ENFERMEDAD)	ZIPRASIDONA	4	NO	ALPRAZOLAM	3	NO (GRUPO)
CITALOPRAM	2	SI (GRUPO)	ZUCLOPENTIXOL	2	NO	DIAZEPAM	2	NO (GRUPO)
PAROXETINA	1	NO	CLORPROMAZINA	2	NO	MEPROBAMATO	1	n.d.
			QUETIAPINA	1	NO	BROMAZEPAM	1	NO (GRUPO)
INTERFERON ALFA	10	SI	FLUFENAZINA	1	NO	FLUNITRAZEPAM	2	NO (GRUPO)
INTERFERON BETA	4	SI	AMISULPRIDA	1	NO	LORMETAZEPAM	1	NO (GRUPO)
PEGINTERFERON ALFA 2B	3	SI				ZOLPIDEM	1	NO (GRUPO)
PEGINTERFERON ALFA 2A	1	SI	LAMOTRIGINA	3	NO (ENFERMEDAD)			
RIBAVIRINA	6	SI	VALPROICO ACIDO	2	NO	CLOMIPRAMINA	3	NO (ENFERMEDAD)
INDINAVIR	2	NO	TOPIRAMATO	2	SI	AMITRIPTILINA	2	NO (ENFERMEDAD)
ZALCITABINA	1	NO	CLONAZEPAM	2	SI	MAPROTILINA	1	n.d.
RITONAVIR	1	NO	VIGABATRINA	1	SI	MIRTAZAPINA	1	NO (ENFERMEDAD)
LOPINAVIR	1	NO	VALPROMIDA	1	n.d.	TRAZODONA	1	n.d.
LAMIVUDINA	1	NO	OXCARBAZEPINA	1	NO	BUPROPION	2	SI
EFAVIRENZ	1	SI	GABAPENTINA	1	NO	MOCLOBEMIDA	1	NO (ENFERMEDAD)
			FENOBARBITAL	1	NO			
MEFLOQUINA	1	Medicamento Extranjero	CARBAMAZEPINA	1	NO			

n.d.: no disponible en página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (fecha de consulta 1 de diciembre de 2004)

Los diagnósticos presentes con mayor frecuencia son: depresión/síndrome maniaco-depresivo en 28, esquizofrenia/psicosis (excluida maniaco-depresiva) en 19, hepatitis en 11, ansiedad en 6, trastorno obsesivo-compulsivo en 4, alteraciones del sueño en 4, trastornos de la personalidad en 4 y esclerosis múltiple en 4.

Los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados como sospechosos son: Otros antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de aminas) en 34 notificaciones, neurolépticos en 25, tranquilizantes en 17, hipnóticos en 3, inmunomoduladores en 17, antiepilépticos en 11, antivirales sistémicos en 10 y antidepresivos tricíclicos y afines en 6. Los principios activos considerados como sospechosos de los principales grupos de fármacos implicados quedan reflejados en la Tabla I. En ella también figura si el riesgo de suicidio consta en la Ficha Técnica del fármaco, si en la misma se hace referencia a un riesgo global del grupo farmacológico al que pertenece (GRUPO), o si se advierte del riesgo de suicidio inherente a la enfermedad para la que está indicado (ENFERMEDAD)<sup>8</sup>.

Los fármacos que más frecuentemente aparecen en FEDRA asociados a suicidio o ideas de suicidio tienen acción sobre el SNC, o están indicados para enfermedades con las que se ha descrito un mayor riesgo de suicidio, como depresión, esquizofrenia, epilepsia o esclerosis múltiple, aunque en muchas ocasiones esto no se refleja en la Ficha Técnica. Destacan los inmunomoduladores porque el 47% de las notificaciones en las que figuran como sospechosos fueron mortales.

**Conviene recordar que no sólo los intentos de suicidio, consumados o no, sino también la ideación suicida es una reacción adversa grave puesto que puede poner en peligro la vida, por lo que cualquier sospecha en este sentido debe ser comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia.**

## Bibliografía

1. OMS. [www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide) (fecha de consulta: 19/11/2004)
2. Estadísticas del suicidio en España. En: <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi> (fecha de consulta: 22/11/2004)
3. Nota Informativa 2004/06. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. En: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_serotonina.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_serotonina.htm)
4. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/19257004en.pdf> (fecha de consulta: 10/12/2004)
5. Ademmer K et al. Suicidal Ideation With IFN- $\alpha$  and Ribavirin in a Patient With Hepatitis C. *Psychosomatics* 2001; 42: 365-367.
6. Dieperink E et al. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000; 157:867-76.
7. Dieperink E et al. Suicidal ideation during interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *General Hospital Psychiatry* 2004; 26:237-40.
8. Fichas Técnicas. En: <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp> (fecha de consulta: 1/12/2004)
9. Lariam®. Physician's Desk Reference (PDR). Versión electrónica. MICROMEDEX® Healthcare Series Vol. 122, expires 12/2004.
10. International travel and health. Malaria, en: [http://www.who.int/ith/chapter07\\_02.html#8](http://www.who.int/ith/chapter07_02.html#8) (fecha de consulta 8/11/2004).
11. Jick SS et al. Isotretinoin Use and Risk of Depression, Psychotic Symptoms, Suicide, and Attempted Suicide. *Arch Dermatol* 2000;136:1231-36.
12. Wysowsky DK. Methodological Limitations of the Study "Isotretinoin Use and Risk of Depression, Psychotic Symptoms, Suicide, and Attempted Suicide". *Arch Dermatol* 2001;137:1102.
13. Bremner JD. Does isotretinoin cause depression and suicide? *Psychopharmacol Bull* 2003; 37: 64-78.
14. Sørensen HT et al. Risk of suicide in users of  $\beta$ -adrenoceptor blockers, calcium channel blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 313-8.
15. Dunn NR et al. Cohort study on calcium channel blockers, other cardiovascular agents, and the prevalence of depression. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 230-233.
16. Gerstman BB et al. The incidence of depression in new users of betablockers and selected antihypertensives. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:809-15.
17. Kizer JR et al. The Calcium-Channel Blocker Controversy: Historical Perspective and Important Lessons for Future Pharmacotherapies. An International Society of Pharmacoeconomics and Drug Safety 2000; 9:25-36.
18. Lindberg G et al. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings confirmed in population based cohort study. *BMJ* 1998; 741-5.
19. Gasse C et al. Risk of suicide among users of calcium channel blockers: population based, nested case-control study. *BMJ* 2000; 320: 1251.
20. Zureik M et al. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study I. *BMJ* 1996; 313:649-51.
21. Garland M et al. Total serum cholesterol in relation to psychological correlates in parasuicide. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 77-83.
22. Law MR et al. NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994;308:373-379
23. Muldoon MF et al. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2001; 322: 11-15.
24. Yang C-C et al. Lipid-Lowering Drugs and the Risk of Depression and Suicidal Behavior. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1926-32.
25. Neutel CI et al. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Annals of Epidemiology* 1997; 8: 568-74.
26. Jonas JM et al. Alprazolam and Suicidal Ideation; a Meta-analysis of controlled Trials in the treatment of depression. *J Clin Psycho pharmacol* 1996; 16: 208-11.
27. Healy D et al. Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 331-7.
28. Lapierre YD. Suicidality with selective serotonin reuptake inhibitors: valid claim? *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 340-7.
29. Donovan S et al. Deliberate self-harm and antidepressant drugs. Investigation of a possible link. *Br J Psychiatry* 2000; 177:551-6.
30. Carlsten A et al. Antidepressant medication and suicide in Sweden. *Pharmacoeconomics and drug safety* 2001; 10: 525-30.
31. Jick H et al. Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviours. *JAMA* 2004;292: 338-43.