

Suscríbase a Butletí Groc en formato electrónico

A partir de 2011 la distribución de este boletín sólo se hará por vía electrónica.

Indique la dirección de correo electrónico en la que desea recibirlo a:

www.icf.uab.es/sus_BG

También puede consultar todos los números publicados en:

www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg_e.asp

bg

Antiepilépticos y riesgo de suicidio: un problema complejo

Hace casi tres años, la FDA norteamericana alertó sobre un aumento del riesgo de suicidio en pacientes tratados con antiepilépticos para varias indicaciones. Esta noticia generó preocupación entre profesionales y pacientes, y fue motivo de fuerte controversia.

Epilepsia y suicidio

En algunos estudios se ha sugerido que las personas epilépticas tienen unas tres veces más riesgo de suicidio que la población general.¹ La relación entre epilepsia y suicidio ha sido evaluada en algunos estudios observacionales, en los que se ha observado que los pacientes epilépticos tienen más riesgo de trastornos psiquiátricos que los no epilépticos. Sin embargo, tanto si hay enfermedad psiquiátrica como si no, el riesgo de suicidio entre las personas epilépticas es más alto en las fases precoces de la enfermedad, habitualmente durante los primeros meses después del diagnóstico. La causa del aumento de riesgo de suicidio asociado a la epilepsia no está del todo clara, pero se han implicado varios factores, como depresión y ansiedad.

El metanálisis de la FDA

En 2005, después de haber recibido notificaciones de suicidios en pacientes tratados con algunos antiepilépticos, la FDA promovió un metanálisis de ensayos clínicos.² A principios de 2008, los resultados mostraron un aumento del riesgo de ideación y de conducta suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos para la epilepsia, el trastorno bipolar, la migraña y otras situaciones.³ Se incluyeron 199 ensayos clínicos comparativos con placebo sobre 11 antiepilépticos en diferentes indicaciones, en más de 27.000 pacientes tratados con antiepilépticos y 16.000 con placebo. La duración media fue de 75 días. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con estos fármacos presentan casi el doble de riesgo de pensamiento o de comportamiento suicida (0,43%) comparados con los que recibían placebo (0,24%). Esto corresponde a un exceso de riesgo de 2 pacientes adicionales por cada 1.000 tratados (véase la figura 1). El riesgo fue más alto una semana después del inicio del tratamiento, se mantuvo hasta al menos 24 semanas, y fue independiente de la indicación del fármaco

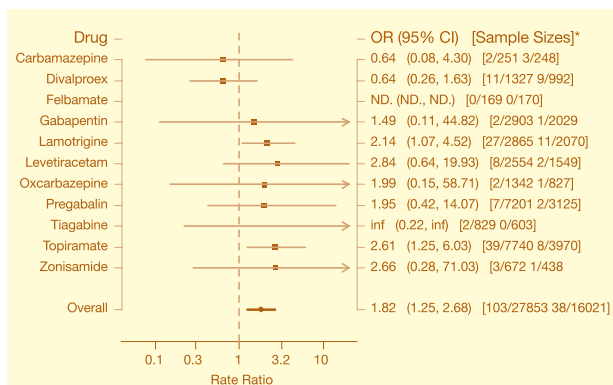


Figura 1. Riesgo relativo de ideación y comportamiento suicida en un metanálisis de 199 ensayos clínicos controlados con placebo con 11 antiepilépticos, con 43.892 participantes.

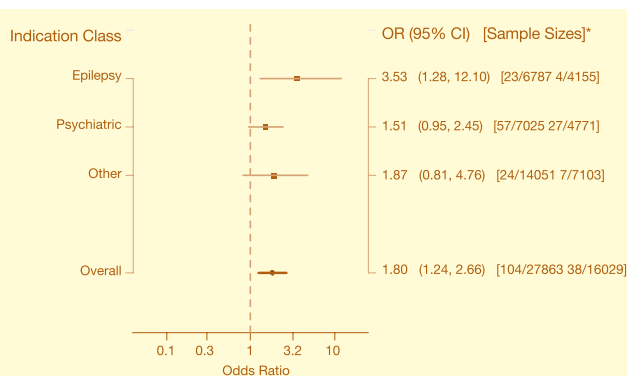


Figura 2. Riesgo relativo de ideación y comportamiento suicida en el metanálisis de la FDA, según la indicación del antiepiléptico.

(epilepsia, trastorno bipolar, dolor neuropático u otras), aunque más alto en la epilepsia (riesgo de 3,5; IC95% 1,3-12,1). Véase la figura 2. Aunque el uso de carbamazepina y ácido valproico no se asociaron a un aumento significativo del riesgo, la FDA consideró que todos los antiepilépticos pueden aumentar el riesgo y recomendó una vigilancia estrecha de los pacientes ante la posible aparición de cambios del comportamiento.⁴

Posteriormente, se modificaron las fichas técnicas de los antiepilépticos, para alertar sobre el aumento del riesgo de ideación y de conducta suicida asociado a estos fármacos.⁵ Algunos autores consideraron que la alarma era injustificada y que la preocupación de la FDA sobre todos los antiepilépticos podría ser excesiva, sobre

todo porque el metanálisis sólo encontró efectos estadísticamente significativos para dos fármacos.⁶ No obstante, el hecho de que se encontrara la misma tendencia para todos los fármacos hace pensar en un posible efecto de grupo.

Después del metanálisis...

Aunque los resultados de algunos estudios realizados después del metanálisis de la FDA parecen contradecir sus hallazgos, la naturaleza observacional limita su solidez (véase el Cuadro 1).⁷⁻¹³ Hay que tener en cuenta que un metanálisis de ensayos clínicos tiene más fiabilidad para identificar y cuantificar relaciones de causalidad.

Cuadro 1. Principales estudios publicados después del metanálisis sobre uso de antiepilépticos y riesgo de suicidio.

- En un estudio observacional en pacientes con **trastorno bipolar** no se observaron diferencias significativas en las tasas de intento de suicidio entre los pacientes tratados con un antiepiléptico frente a los no tratados. Sin embargo, cuando se evaluaban individualmente, el tratamiento con **carbamazepina** o con **topiramato** se asoció a un riesgo mayor de intento de suicidio que el de los no tratados.⁷ Además, si se consideraba el período entero de observación, el riesgo de intento de suicidio era un 57% más alto en el grupo tratado con antiepilépticos que en el grupo de comparación.⁸
- Los resultados de un estudio danés, a partir de registros nacionales de prescripciones, comorbilidad, diagnóstico psiquiátrico y causa de muerte, sugieren que **clonazepam**, **ácido valproico**, **lamotrigina** o **fenobarbital** pueden aumentar el riesgo de suicidio poco después de iniciar el tratamiento.⁹ El inicio del tratamiento con antiepilépticos se asoció al doble de riesgo de suicidio.
- En un estudio a partir de una base de datos norteamericana en personas de 66 años o mayores tratadas con un antiepiléptico en monoterapia, se observó un pequeño incremento de la frecuencia de comportamiento suicida en los tratados con **lamotrigina** o **levetiracetam**, frente a los tratados con gabapentina, pero con incertidumbre estadística.¹⁰
- Los resultados de otro estudio observacional sugieren que **gabapentina** (de un 42%), **lamotrigina** (de un 84%), **oxcarbazepina** (del doble), **tiagabina** (de más del doble) y **ácido valproico** (de un 65%) incrementan el riesgo de comportamiento suicida.¹¹
- En otro estudio el uso de antiepilépticos no se asoció a un aumento del riesgo de **intento de suicidio o suicidio consumado** entre los pacientes con epilepsia ni tampoco entre los pacientes con trastorno bipolar, pero se asoció a un incremento del riesgo en **pacientes con depresión** y entre los que no tenían epilepsia, depresión ni trastorno bipolar.¹²
- En un estudio observacional se compararon 453 pacientes epilépticos con antecedente de autolesión o de conducta suicida (casos) con aproximadamente 9.000 pacientes epilépticos sin estos antecedentes (controles). El uso actual de alguno de los **nuevos antiepilépticos que aumentan el riesgo de depresión**, como **levetiracetam**, **tiagabina**, **topiramato** y **vigabatrina**, se asoció a un aumento del riesgo de autolesión o conducta suicida de tres veces, frente a la no utilización el año anterior.¹³

En el metanálisis se analizó el riesgo según el diagnóstico que había motivado la prescripción y se comprobó que era significativamente elevado para todas las indicaciones, y de magnitud similar para todas ellas (véase la figura 2). También hay que puntualizar que en el metanálisis se registró un número muy bajo de intentos de suicidio, de manera que esta variable fue sustituida por “ideación o comportamiento suicida”, además de intento de suicidio. Por el contrario, en alguno de estos estudios la variable fue más dura (intento de suicidio o suicidio consumado). Es preciso ser prudente, además, al interpretar estos resultados, ya que los antiepilépticos con frecuencia son prescritos fuera de indicación para el tratamiento de la impulsividad y la inestabilidad del humor,¹⁴ características frecuentes en pacientes con trastorno bipolar no diagnosticado.

Por otra parte, no se puede descartar un sesgo de selección en algún estudio, porque los pacientes tratados con antiepilépticos asociados a mayor riesgo de suicidio podrían tener formas más graves de epilepsia.¹⁵

Promoción en indicaciones no autorizadas y sesgo de publicación

Dado que la epilepsia es un mercado limitado y que muchos pacientes ya están bien controlados con el tratamiento que toman, las compañías que han desarrollado un nuevo fármaco buscan ampliar su mercado con nuevas indicaciones (véase el Cuadro 2).¹⁶⁻²²

Por otra parte, se ha descrito **sesgo de publicación** de ensayos clínicos (tendencia a publicar sólo los ensayos favorables al fármaco) relativos al tratamiento del trastorno bipolar con lamotrigina y gabapentina. Así se disemina una idea exagerada de su eficacia.²³ Por ejemplo, el análisis de las publicaciones sobre los ensayos con gabapentina en indicaciones no autorizadas (profilaxis de la migraña, tratamiento del trastorno

bipolar y del dolor neuropático) mostró que los resultados de eficacia se habían publicado de manera selectiva.²⁴ Se identificaron 20 ensayos en documentos internos del laboratorio, de los que sólo se habían publicado 12; en ocho de estos 12 la variable principal objeto de la publicación era diferente de la prevista en el protocolo inicial.

Además, los efectos adversos no siempre se describen de manera adecuada en las publicaciones sobre ensayos clínicos.²⁵

Reflexiones sobre los antiepilépticos

El tratamiento farmacológico de la epilepsia comenzó en 1857 con el entusiasmo generado por las propiedades antiepilépticas del bromuro potásico.²⁶ El descubrimiento casual de los efectos antiepilépticos del fenobarbital en 1912 y el desarrollo de la fenitoína en 1938 se siguieron de la comercialización de primidona, etosuximida, carbamacepina y ácido valproico, y del reconocimiento del efecto antiepiléptico de las benzodiazepinas. En los últimos 20 años se han desarrollado y comercializado 11 fármacos para la epilepsia refractaria, como vigabatrina, zonisamida, oxcarbacepina, lamotrigina, felbamato, gabapentina, topiramato, tiagabina, levetiracetam, pregabalina, y lacosamida. La ampliación de la lista de fármacos aprobados sólo se ha traducido en mejoras modestas de la vida de las personas con epilepsia.

Por otra parte, el modelo actual para evaluar los nuevos fármacos en la epilepsia refractaria es muy cuestionable. Los ensayos que muestran la supuesta eficacia y tolerabilidad de un nuevo antiepiléptico, diseñados principalmente para obtener su autorización de comercialización, son poco informativos para ayudar a tomar decisiones clínicas.²⁷ Los fármacos suelen ser comparados con placebo. Además, la reducción durante unas semanas o meses de la frecuencia

Cuadro 2. Promoción en indicaciones no autorizadas

- Algunos antiepilépticos han sido aprobados en otras indicaciones además de la epilepsia, como el trastorno bipolar (carbamacepina, lamotrigina, valproico, valpromida), el dolor neuropático (carbamacepina, gabapentina, pregabalina) o la profilaxis de la migraña (topiramato), entre otras.
- Por otra parte, en Estados Unidos y el Reino Unido recientemente se han impuesto **sanciones por promoción ilegal** de estos fármacos para indicaciones no autorizadas. Los casos de la promoción de gabapentina (Neurontin®, 400 millones de dólares de multa)^{16,17} y de pregabalina (Lyrica®, 2.300 millones)¹⁸ por Pfizer, de topiramato (Topamax®, 6,14 millones) por McNeil¹⁹ o de oxcarbacepina (Trileptal®, 422,5 millones) por Novartis,²⁰ son algunos ejemplos.
- Se calcula que en Estados Unidos un 74% de las prescripciones de antiepilépticos son para indicaciones no autorizadas.²¹
- Hace unos años, a través de la tarjeta amarilla en Cataluña identificamos una serie de casos graves de glaucoma y miopía atribuidos a topiramato, casi todos ellos en pacientes que lo tomaban para indicaciones no autorizadas; desgraciadamente, no conocemos datos sobre la proporción de prescripciones en estas indicaciones en Cataluña ni en España.²²

de convulsiones es inadecuada para evaluar los efectos a largo plazo. Las revisiones sistemáticas de estos estudios refuerzan las pruebas de eficacia y tolerabilidad, pero no pueden demostrar que un fármaco determinado sea superior a otro en algún aspecto. A pesar del elevado y creciente número de fármacos disponibles para la epilepsia refractaria, no hay datos comparativos entre ellos que nos permitan seleccionar los que tengan mejor relación beneficio-riesgo. Se necesitan ensayos pragmáticos a largo plazo, comparativos entre los tratamientos nuevos y los de referencia, en los que se evalúen el número de días libres de convulsión, así como el número de convulsiones, la calidad de vida y la relación entre coste y eficacia.

Conclusión

Estudios recientes sugieren que los antiepilepticos pueden aumentar el riesgo de comportamiento suicida, sobre todo al principio del tratamiento. Este riesgo puede modificar sustancialmente la relación beneficio/riesgo según la eficacia del fármaco en cada una de las indicaciones en las que se utiliza. Cuando el tratamiento con uno de estos fármacos suprime las convulsiones en un paciente epiléptico, se puede decir que el efecto beneficioso supera claramente los posibles riesgos del tratamiento. Pero en indicaciones en las que la eficacia no ha sido bien demostrada, no es aceptable un riesgo de suicidio. Dado el uso creciente de los antiepilepticos en indicaciones diferentes de la epilepsia, hay que evaluar cuidadosamente su relación beneficio-riesgo en cada situación y en cada paciente.

El elevado número de antiepilepticos comercializados en los últimos 20 años sólo se ha traducido en mejorías modestas para los pacientes epilépticos.

Bibliografía

- 1 Mula M, Bell GS, Sander JW. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:613-18. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951743/?tool=pubmed
- 2 Anónimo. *Scrip* 2005;3050:13. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=73626
- 3 FDA. Antiepileptic drugs and suicidality. 31 de gener de 2008. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100200.htm
- 4 Avorn J. *N Engl J Med* 2008;359:991-94. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=83910
- 5 Gutha M. *Scrip* 2008;3425/26:13. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84792
- 6 Hesdorffer DC, Kanner AM. *Epilepsia* 2009;50:978-86.
- 7 Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1354-60. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=87238
- 8 Mentari EK, Stone M, Hammad TA. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:972.
- 9 Olesen JB, Hansen PR, Erdal J, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:518-24.
- 10 VanCott AC, Cramer JA, Copeland LA, et al. *BMC Med* 2010;8:4.
- 11 Patorno E, Bohn RL, Wahl PM, et al. *JAMA* 2010;303:1401-09. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=88264
- 12 Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. *N Engl J Med* 2010;363:542-51. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=89023
- 13 Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. *Neurology* 2010;75:335-40. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=88791
- 14 Zebley BD, Ferrando SJ. *N Engl J Med* 2010;363:1873.
- 15 Mula M, Sander JW. *Neurology* 2010;75:300-01. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=88792
- 16 Landefeld CS, Steinman MA. *N Engl J Med* 2009;360:103-06. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85067>
- 17 Faigen N. *Scrip* 2008;3405/06:30-31. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84225>
- 18 Tanne JH. *BMJ* 2009;339:591. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86750>
- 19 FDA. Maig 2010. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=88597>
- 20 Wilson D. *NY Times* 2010; 30 de setembre. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=89134>
- 21 Stafford RS. *N Engl J Med* 2008;358:1427-29. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=82522>
- 22 Cereza G, Pedrós C, Garcia N, Laporte J-R. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:578-79. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75276>
- 23 McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler YB, Kölsch H, Kaiser T. *Trials* 2010;13:11-37. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=88544
- 24 Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. *N Engl J Med* 2009;361:1963-71. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=87221
- 25 Ioannidis JPA. *Arch Intern Med* 2009;169:1737-39. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=87034
- 26 Brodie MJ. *Seizure* 2010; doi:10.1016/j.seizure.2010.10.027.
- 27 Anónimo. *Drug Ther Bull* 2009;47:49.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en *Butlletí Groc* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqui-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.