

Introducción Temática a la Polémica Antidepresivos y Suicidio.

Alrededor de un 3 y 8% de los niños y adolescentes respectivamente presentan un trastorno depresivo mayor, y más de 15% desarrollaría dicha enfermedad a lo largo de la vida.

De por sí, la depresión es considerada la principal causa de suicidio, el cual a su vez es una de las primeras causas de muerte entre los jóvenes. Por esta razón, la conducta suicida está incluida en la cuarta edición del Manual Estadístico y Diagnóstico de Trastornos Mentales (DSM-IV) de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) como criterio diagnóstico clave para el trastorno depresivo.

Se estima que 60-70% de los pacientes que presentan un cuadro depresivo agudo experimentan ideación suicida, y 10-15% cometerán suicidio. Más aún, la depresión parece estar presente en al menos 50% de los adultos y en el 76% de los niños suicidas; incrementando dicha enfermedad entre 4 a 5 veces más el riesgo de intentar suicidio y en hasta 20 veces el riesgo de suicidio.

Tal como señalamos y de acuerdo a las cifras del Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, el año 2002 el suicidio se consideró una de las causas más importantes de mortalidad. Cuando los datos fueron analizados por cohortes de edad, el suicidio fue la quinta causa de muerte en el grupo entre los 5-14 años, la tercera entre los 15-24 años, la cuarta entre los 25-44 años, y la octava entre los 45-64 años.

En la tabla I se observa el lugar que ocupa el suicidio entre las causas generales de muerte y su tasa según grupo etario.

Edad	Ranking	Número	Tasa de Mortalidad
Todas las edades	11	30646	10.6
5 a 14 años	5	259	0.6
15 a 24 años	3	3932	9.7
25 a 44 años	4	11501	13.6
45 a 64 años	8	9517	14.3

Ranking entre las causas de mortalidad. Número total de suicidios reportados. Tasa de mortalidad por cada 100000 habitantes. Modificado de Kochanek y cols (2002).

Existe una relación positiva entre el riesgo de suicidio y la severidad del episodio depresivo. Por lo que, tratar dichas condiciones, - en teoría - debería ser beneficioso para la prevención de suicidio. La introducción de nuevos antidepresivos (ATD), especialmente los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) a comienzos de los años 90' aceleró el diagnóstico y tratamiento de la depresión. Más personas recibieron estos fármacos buscando alivio para sus síntomas depresivos, y junto al incremento en su prescripción - en algunos países occidentales - se observó una disminución en las tasas generales de suicidio. Isacson (2000) es uno de los autores que más ha promovido la idea de que estos dos fenómenos están relacionados, contribuyendo directamente la terapia antidepresiva en la prevención del suicidio.

Hasta la década de 1980, la depresión era tratada con terapia electroconvulsiva y antidepresivos como los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) y los tricíclicos (TC). Pese a ser muy efectivos en el tratamiento de los síntomas de la depresión, estos grupos de ATD, podían causar una gran cantidad de reacciones adversas; y por ello, el tratamiento requería de un conocimiento detallado de psiquiatría y psicofarmacología. Con el advenimiento de la farmacoterapia en depresión, la suicidalidad fue particularmente discutida debido a que ambos grupos de ATD podían ser letales en el caso de una sobredosis (o cuando los IMAOs eran ingeridos en presencia de alimentos y bebidas ricos en tiramina, tales como vino y café).

Independiente a la toxicidad, la noción de que los ATD podían precipitar suicidio en pacientes depresivos fue reportada por Kielholz y Battagay en 1958. Parte de este riesgo se relacionaba con lo que recientemente se ha denominado fenómeno de "rollback", en que se describe el riesgo de los ATD en movilizar a los pacientes severamente depresivos y con ideación suicida aún presente a intentar suicidio, hecho más frecuente con los antidepresivos activadores que con los sedantes. En este sentido, el período inicial de la terapia ATD se consideraba un factor relevante en el riesgo suicida, ya que los primeros síntomas de mejoría correspondían a la disminución del retardo psicomotor y al aumento en los niveles de energía, y los últimos a los sentimientos de baja autoestima, desesperanza, culpa y suicidalidad. Por ello, durante el curso del tratamiento ATD existiría un período de ventana durante el cual los pacientes aún depresivos se sienten con mayor "fuerza", la cual podría canalizarse en conductas suicidas. Por esta razón, entre 1960 y 1980, durante la formación de los psiquiatras se enfatizó que el tratamiento de la depresión tenía una fase precoz crítica durante la cual los pacientes necesitaban ser cuidadosamente observados no sólo por la recuperación psicomotriz sino por ser los ATD en dosis altas herramientas para un potencial suicidio.

A comienzos de 1980, fue introducida una nueva clase de medicamentos: los ISRS; cuya llegada significó un importante cambio en el manejo de la depresión. Pese a que estos fármacos no eran más efectivos que los TC y demoraban semanas en lograr sus efectos terapéuticos, su perfil de seguridad era mayor en cuanto a las reacciones secundarias - p.ej., cardiovasculares - siendo por ello difícil cometer suicidio por sobredosis. Lo anterior, hizo que los ISRS fuesen vistos como un arma terapéutica efectiva y de fácil uso por médicos generales e incluso por psicólogos sin entrenamiento farmacológico.

Pese al perfil "benigno" asignado inicialmente, los ISRS no escaparon a la polémica del suicidio, tema que preocupa desde hace 20 años cuando Teicher y cols. (1999), reportaron 6 casos de pacientes libres de ideación suicida tratados con fluoxetina, que desde el tercer día hasta 3 meses después de suspendida la medicación presentaron ideación suicida; destacando que ninguno de ellos había presentado previamente síntomas de ese tipo en respuesta al tratamiento con otras drogas psicotrópicas. Siguiendo ésta y otras evidencias anecdóticas, la FDA realizó un panel de expertos, pero no se dieron recomendaciones ni advertencias respecto a la fluoxetina. Sin embargo, hace casi 6 años se dio inicio a una de las áreas más polémicas relacionado al suicidio, esto es, la relación entre el uso de ISRS y la inducción de suicidio entre los jóvenes.

El warning actual de la FDA no afirma que estos medicamentos aumenten el riesgo de suicidio, y aunque alude a un incremento de las "tendencias suicidas" su implicancia no es clara.

En la actualidad, es un tema ampliamente difundido tanto en la prensa popular como en publicaciones científicas, motivadas desde una perspectiva más emocional que analítica y rigurosa de los datos. La interpretación general por la prensa fue inequívoca en asumir y extender la idea que los antidepresivos eran letales. Además, muchos titulares de periódicos explícitamente se refieren a la medicación como inductora de suicidio y no en los términos adecuados. Por ejemplo, el Washington Post titulaba "las drogas (antidepresivas) incrementan el riesgo de suicidio; análisis de datos confieren preocupación al uso de antidepresivos".

Inicio de la Polémica Actual

En junio de 2003 la United Kingdom's Department of Health (UK) y la United States Food and Drug Administration (FDA), advirtieron públicamente sobre los cuidados del uso de paroxetina, en personas menores de 18 años de edad. Posteriormente en agosto de 2003, el laboratorio Wyeth –productores de la venlafaxina y venlafaxina XR, distribuye una carta a los médicos sugiriéndoles detener la prescripción de dichos fármacos a pacientes depresivos menores de 18 años, dada la baja eficacia y el riesgo de incrementar un sentimiento de hostilidad y diversas conductas suicidas. En octubre de 2003 la FDA informa que se estaban conduciendo estudios con antidepresivos como citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, sertralina y venlafaxina, pero que hasta el momento no habían datos suficientes para sostener que dichas medicaciones causaran incremento de conductas suicidas o agresivas. Pese a ello, la FDA sugiere a los médicos estar atentos al prescribir un ATD.

En diciembre de 2003, la British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRS) sugiere el cese del uso de ATD en menores de 18 años, a excepción de la fluoxetina, basándose en 3 estudios–, dos de los cuales no publicados, que evidenciaban un aparente incremento de conductas suicidas en niños y adolescentes. El único estudio publicado, comparaba la prevalencia "de novo" de ideación suicida en pacientes con paroxetina versus placebo, encontrándose un promedio de 3.7% (14/378 pacientes) y 2.5% (7/285) respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.5$) [diferencia de +1.2%].

En estos trabajos, la definición de suicidalidad o "tendencias suicidas" resultaba particularmente confusa, incluyendo lesiones autoinflingidas, ideación suicida, planificación suicida, intento de suicidio y/o suicidio. En ninguno de los reportes señalados hubo muertes por suicidio.

Por su parte, en los Estados Unidos una extensa revisión que incluyó 24 estudios con un total de 4100 pacientes (14 estudios en depresión, el resto en trastornos ansiosos y déficit atencional hiperactivo), los individuos medicados con ATD tuvieron 1.8 veces más eventos suicidas en comparación con el placebo (3.8 vs 2.1%) [diferencia = 1.7%]. En la tabla 2, se observa la prevalencia de suicidalidad para ATD y placebo.

La FDA fundamentaba su decisión en el análisis de estudios a corto plazo (4 a 16 semanas) controlados con placebo de nueve fármacos antidepresivos (ISRS y otros) en niños y adolescentes con depresión mayor, TOC u otros trastornos psiquiátricos que en conjunto sumaban un total de 4400 pacientes. Estos resultados permitían concluir un mayor riesgo de eventos adversos manifestados como pensamientos o comportamientos (tendencias suicidas) durante los primeros meses de tratamiento en quienes recibían antidepresivos. El promedio de riesgo planteado por la FDA en estos pacientes fue de 4%, el doble del riesgo reportado para placebo (2%). No hubo – nuevamente - en todos los estudios revisados ningún caso de suicidio. Luego de esta advertencia hubo una fuerte y rápida disminución en la prescripción antidepresiva, con un impacto incierto a nivel de salud pública. Tanto la American Medical Association como la American Psychiatric Association advirtieron las implicancias que podrían tener la disminución del acceso a los antidepresivos por parte de los pacientes que objetivamente podrían beneficiarse con ellos.

Posteriormente, en marzo de 2004, la FDA sugiere restringir y vigilar el uso de ATD a los pacientes adultos ante la posibilidad de empeorar los síntomas depresivos y la ideación suicida, extendiendo la “duda” a la fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, bupropion, venlafaxina, nefazodona y mirtazapina. Finalmente en octubre de ese mismo año, tras evaluar un total de 26 estudios, la FDA extendió el black box warning a todos y a los futuros antidepresivos en menores de 18 años de edad.

Nuevamente, y en contraposición a esta decisión, ninguno de los 26 estudios evidenció algún caso de suicidio consumado, y muchos de ellos no han sido “mostrados” a la comunidad científica, desconociéndose la rigurosidad metodológica y estadística.

El 3 febrero de 2005, el black box original fue cambiado y acotado por la FDA, precisando que el uso de ATD produciría incremento de la ideación y de conductas, no así de suicidio propiamente tal. El comunicado señalaba que todos los antidepresivos aumentaban el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños y adolescentes, y que dicha información debía ser citada en todo tipo de publicidad relacionada con los antidepresivos inclusive en el prospecto de cada caja comercializada, donde además debía establecerse que muchos de los antidepresivos no estaban aprobados para ser usado en niños y adolescentes. Se indicó además que tanto terapeutas como familiares debían observar y estar atentos a la aparición de conductas suicidas en quienes iniciaban tratamiento.

Tabla 2: Prevalencia de suicidalidad para ATD y placebo

Antidepresivo	N	Suicidalidad (%)		P
		Antidepresivo	Placebo	
Fluoxetina	458	3.6	3.8	0.9
Sertralina	373	2.7	1.1	0.45
Citalopram	418	8.9	7.3	0.40
Paroxetina	663	3.7	2.5	0.50
Venlafaxina	334	2.0	0.0	0.25

Suicidalidad: ideación, autoagresiones, intentos suicidad.

En la tabla 3 se observan distintos estudios en que se evalúa el riesgo de suicidalidad con los distintos tipos de antidepresivos.

Antidepresivo	Duración del estudio (semanas)	Resultados Adversos (antidepresivo vs placebo)	Riesgo Relativo
Fluoxetina	8	Intento suicida 2.4% (6/249) y 1.9% (4/209)	1.3
Sertralina	10	Eventos relacionados con suicidio (incluye ideación). 2.7% (5/189) vs placebo 1.1% (2/184)	2.4
Citalopram	8 a 10	Autolesiones 8% (17/213) vs 4.9% (10/205)	1.6
Paroxetina	8 a 12	3.7% (14/378) VS 2.5% (7/285)	1.5

En la tabla 4 se presentan los resultados obtenidos por la FDA al re-analizar los eventos relacionados con actos suicidas en jóvenes tratados con ATD tanto en depresivo mayor y como en otras patologías. Para todo tipo de patología y considerando todos los ATD estudiados, el riesgo relativo de eventos suicidas (ideación suicida, intentos suicidas o conductas autolesivas) ascendía a 1.95. En ningún caso hubo superioridad estadística a placebo.

Tabla 4: Riesgo relativo para conductas suicidas en estudios clínicos según antidepresivo.

Antidepresivo	Estudios en Depresión Mayor	Estudios en todas las patologías
Citalopram	1.37	1.37
Fluvoxamina	No hay estudios	5.52
Paroxetina	2.15	2.65
Fluoxetina	1.53	1.52
Sertralina	2.16	1.48
Venlafaxina XR	8.84	4.97
Mirtazapina	1.58	1.58
Serzona	Ningún evento	Ningún evento
Bupropion	No hay estudios	Ningún evento
Total	1.66	1.95

Posteriormente, la FDA realizó un estudio meta-analítico de los efectos de antidepresivos y eventos suicidas a lo largo de la vida, que reunió a casi 100.000 pacientes incluidos en 372 estudios placebo-controlados. En los ensayos en depresión mayor, la prevalencia de ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio fueron de 4.2%, 1.6% y 0.1%, respectivamente. Se encontró que el tratamiento ATD no confirió una reducción significativa del riesgo relativo para conductas suicidas (reducción del 15% o un RR de -0.85), sin diferencias entre los distintos tipos de antidepresivos. Cuando se estratificaron por edad (<25, 25–64 and >64 años), sin embargo, se observó un efecto diferenciado. El riesgo para ideación suicida y/o empeoramiento clínico se redujo en mayores de 65 años (RR de 0,37; p = 0,007) y en adultos entre 25 y 64 años (RR de 0,79; p = 0,03). En contraste, cuando los fármacos se analizaban en conjunto, la tendencia en el riesgo fue mayor en menores de 25 años (RR de 1.62; p=0,07). Analizados por separados, se reveló un incremento estadísticamente significativo con ISRS (RR = 1.73) e ISRN (RR=5,13). Una revisión más detallada de los datos encontró una relación entre las conductas suicidas y el nivel de respuesta en menores de 25 años. El riesgo de conductas suicidas se incremento - sin valor estadístico - en pacientes que pese al ATD no habían respondido al tratamiento (RR=3.46, p=0.08); mientras que en respondedores el riesgo fue neutral (RR=0.97; p=0,97). Esto sugiere que los jóvenes que no responden a ATD representan un grupo de riesgo para la aparición de conductas adversas, siendo necesario crear un plan de supervisión y monitorización en cada uno de los pacientes antes y durante el tratamiento.

Un estudio meta-analítico independiente que incluyó 39 estudios con antidepresivos (27 en depresión mayor, 6 en TOC, y 6 en trastornos de ansiedad no TOC) reveló una diferencia no significativa de riesgo del 0,7% para ideación o intento de suicidio, es decir, 1 por cada 147 pacientes (ó 7 de 1000) incrementaría dicho riesgo. Cuando se analizaron por desorden (ejm., depresión mayor, TOC, u otros trastornos ansiosos), no hubo diferencias estadísticas en dicho riesgo.

Hallazgos similares fueron reportados por Dubicka y cols (2006) quienes se focalizaron principalmente en estudios de depresión pediátrica y examinaron las tasas de conductas suicidas (ideación e intentos) y conductas autoagresivas. La prevalencia reportada para el total de eventos fue de 4,8% con antidepresivos y de 3,0% con placebo. Cuando se utilizó el método de efectos aleatorios, sensible a la heterogeneidad de los ensayos, el RR fue ligeramente inferior sin significancia estadística (RR= 1.58; p=0,083), manteniéndose la tendencia hacia un mayor riesgo con antidepresivos.

Otros autores evaluaron el riesgo relativo de cada uno de los ATD para las conductas suicidas comparando amitriptilina, fluoxetina y paroxetina con dotiepinga, tomando ésta última como referencia. Para los 3 primeros el riesgo relativo fue estimado en 0.83, 1.16 y 1.29 respectivamente. Los hallazgos no evidenciaron diferencia según sexo y edad, y sólo la paroxetina tuvo resultados cercanos a la significancia estadística. Resultados en la tabla 6.

Tabla 6: Asociación entre tipo de antidepresivo y las conductas suicidas.

Antidepresivo	Intentos Suicidas no Fatales (n=555)	Control (n=2062)	Riesgo Relativo
Amitriptilina	77	367	0.8
Fluoxetina	176	588	1.2
Paroxetina	135	400	1.3
Dotiepinga	167	707	1.0