bit
Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra
VOLUMEN 18, Nº 4 **OCTUBRE-NOVIEMBRE 2010**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n - 31002 Pamplona
T 848429047 - **F** 848429010
farmacia.atprimaria@cfnavarra.es



resumen

Objetivo: La relación entre antidepresivos y suicidio ha sido un tema controvertido desde el inicio de su utilización, especialmente en algunos grupos de población como niños y jóvenes. Hoy en día, la expansión de la prescripción de estos fármacos obliga a una revisión de la evidencia que existe sobre el tema y analizar cuáles son las recomendaciones respecto a su uso. **Material y métodos:** Se realizó una revisión crítica basada en la información de ensayos clínicos y estudios observacionales sobre antidepresivos y suicidio, disponibles en Medline y en las bases de datos de la FDA y EMA, actualizada a fecha de 30 de septiembre 2010. **Resultados:** Aunque los estudios ecológicos señalan una correlación positiva entre la pauta de antidepresivos y la reducción en las tasas de suicidio en la mayoría de países, otro tipo de estudios de mayor fiabilidad estadística, como los metanálisis de ensayos clínicos y los estudios observacionales, advierten de un posible incremento del riesgo en los paciente en tratamiento con estos fármacos, especialmente en niños y adolescentes en las primeras semanas de tratamiento. **Conclusión:** Hasta que futuros estudios aclaren definitivamente la naturaleza de la relación entre antidepresivos y suicidio, la recomendación es una prescripción ajustada a las indicaciones y asegurando un seguimiento estrecho, evitando un uso indiscriminado y sin control que ponga en riesgo a los pacientes. La psicoterapia sigue siendo el tratamiento de elección en el caso de depresiones leves y moderadas, tanto en niños como en adultos.

Suicidio y antidepresivos

LAURA CALVO BARRENA
Médico psiquiatra. Centro de Salud Mental de Burlada. SNS-O
Miembro de la Fundación Argibide

El suicidio como fenómeno clínico

A lo largo de la historia el concepto de suicidio ha ido evolucionando desde una visión del mismo como un mero acto hasta considerarlo parte de un concepto más amplio y complejo como sería el de un comportamiento[1]. Se ha comprobado que es el resultado de la confluencia de factores de diversa índole (social, cultural, psicopatológica y biológica) que se combinan entre sí para generar un rango de comportamientos autolesivos, que abarcan desde la simple ideación transitoria hasta el suicidio consumado[2]. Si estudiamos el problema basándonos en el modelo médico, podemos afirmar que se trata de un comportamiento asociado a unas patologías determinadas, con una serie de factores que aumentan la probabilidad de que aparezca y otros que la disminuyen.

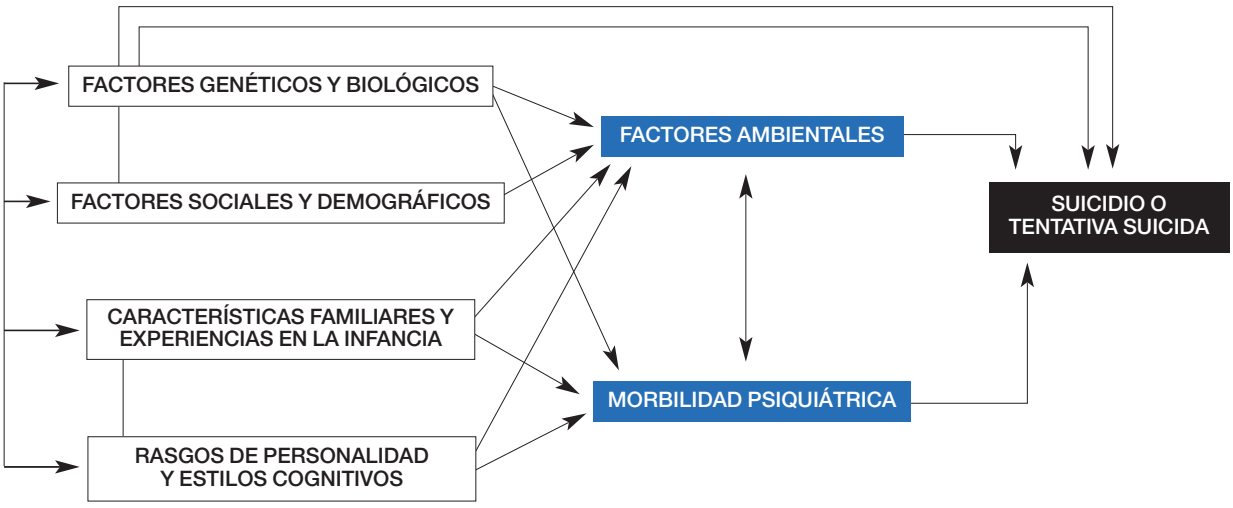
Los estudios epidemiológicos en adultos ponen de manifiesto que entre un 90 y un 98% de los sujetos suicidas padecían algún trastorno mental[3]. Esto mismo se ha constatado en los adolescentes suicidas, en los que entre un 90 y un 94% de los casos se podía realizar un diagnóstico de trastorno psiquiátrico probable o definitivo[4]. De ellos, la mayor parte no estaba en tratamiento en el momento de la muerte[5,6].

Entre las patologías psiquiátricas a las que más frecuentemente se asocia estarían los trastornos depresivos, la esquizofrenia y los trastornos por consumo de alcohol u otras sustancias[7]. No es infrecuente la concurrencia de varios de estos trastornos en un mismo paciente, condición que aumentaría más su riesgo autolítico.

El suicidio en cifras

Por razones metodológicas es difícil evaluar las tendencias evolutivas de la conducta suicida durante largos periodos de tiempo (por dificultad en la identificación y registro de casos o cambios en el concepto, fundamentalmente). Según la OMS las tasas globales de suicidio en el ámbito mundial habrían aumentado un 60% en los últimos 45 años[8], tendencia que se ha visto tanto en los países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Tradicionalmente las tasas de suicidio más elevadas se han dado en varones ancianos. Sin embargo, desde el año 1984, se ha notificado una tendencia al cambio. En los jóvenes las tasas se han incrementado de tal modo que, en el momento actual, este grupo es el de mayor riesgo en un tercio de los países *(datos de la OMS, 2003).*

Factores de riesgo suicida. Modelo conceptual.



Beautrais, 1996.

En datos estatales, las causas externas o no naturales ocuparon el sexto lugar dentro de las primeras causas de muerte en España en el año 2008, según publicaba el Instituto Nacional de Estadística el pasado mes de Marzo. Dentro de ellas, el suicidio se presenta como la más frecuente de las causas externas, con un total de 3.421 muertes. Aunque las cifras eran similares a las del año anterior, una reducción del 20,7% en los accidentes de tráfico la situó en el primer lugar. Ese mismo mes, el Gobierno de Navarra hacía públicos los datos relativos a las primeras causas de muerte no natural del año 2009 en nuestra Comunidad. De nuevo el suicidio resultaba la primera, con 55 muertes (8,7 casos / 100.000 habitantes).

La depresión es la principal patología asociada al riesgo de suicidio. Los intentos previos y la severidad del episodio son sus predictores más potentes

FACTORES DE RIESGO DE SUICIDIO
IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO

1. Diagnósticos psiquiátricos previos y actuales: trastornos afectivos, esquizofrenia, trastorno por abuso de sustancias.
2. Enfermedades somáticas: tumores malignos, HIV, úlcera péptica, hemodiálisis por fallo renal, dolor crónico, alteraciones funcionales incluyendo daño cerebral, esclerosis múltiple, epilepsia del lóbulo temporal.
3. Antecedentes personales de conductas suicidas.
4. Historia familiar: suicidios o intentos de suicidio en familiares de primer grado. Trastornos mentales en el mismo grado familiar.
5. Estresantes psicosociales agudos y crónicos: pérdidas (en la esfera interpersonal, laboral, física o de estatus social), dificultades económicas, problemas legales, dificultades en la familia nuclear.
6. Síntomas específicos: anhedonia, impulsividad, desesperanza, ansiedad/pánico, insomnio global y alucinaciones imperativas.
7. Traumas infantiles: abuso físico y /o sexual, cuidado negligente, pérdidas parentales.
8. Características demográficas: varones, edad avanzada, divorciado, viudo o soltero.

Fuente: Comportamientos suicidas. Prevención y tratamiento. Ed. Ars Médica. 2004

Suicidio y depresión

Se ha propuesto que los trastornos del estado de ánimo, y particularmente la depresión, son los principales responsables de la mayor parte de los suicidios consumados, bien sea en trastornos depresivos primarios o en pacientes con otro diagnóstico principal que presentan sintomatología depresiva asociada[9]. En datos epidemiológicos, se ha encontrado que, en término medio, una de cada dos personas que consuman el suicidio padece un trastorno depresivo[10]. De todos los factores estudiados, parece que los intentos previos de suicidio constituye el predictor de suicidio más potente de reintentos y de suicidio consumado[11], junto a la severidad del episodio depresivo[12]. Con respecto al tratamiento y la prevención, hay datos que demuestran que una medida eficaz es el tratamiento adecuado del trastorno subyacente[13].

PREVENCIÓN SECUNDARIA DE SUICIDIO
ESTRATEGIAS MÁS EFECTIVAS

1. Medicación antidepresiva (con las precauciones referidas).
2. Intervención psicoterapéutica: sobre las ideas y actos suicidas, la resolución de problemas, así como para los trastornos psiquiátricos a los que está más asociado (depresión, alcoholismo).
3. Intervenciones psicosociales y seguimiento cercano.
4. Restricción del acceso a determinados métodos suicidas: uso de medicaciones antidepresivas de menor potencial letal, instalación de catalizadores en los coches, vallado de zonas de alta frecuencia de suicidios, control de armas, etc.
5. Manejo responsable de la información sobre el suicidio en los medios de comunicación (televisión, internet, redes sociales).

Fuente: Ganz D, Braquehais MD, Sher L, 2010 Secondary Prevention of Suicide. PLoS Med 7(6): e1000271. doi:10.1371/journal.pmed.1000271

Uso de antidepresivos

Desde el comienzo de su uso se advirtió de la importancia de realizar un control estrecho en las primeras semanas de los pacientes en tratamiento con estos fármacos, probablemente por el mayor riesgo observado en este periodo.

Con la introducción de la fluoxetina en 1987, comenzó la era de los antidepresivos inhibidores se-

lectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). En los años siguientes se produjo un rápido desarrollo de este grupo de fármacos y otros afines como los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Las indicaciones se ampliaron más allá de los trastornos afectivos y de ansiedad. La popularidad de estos fármacos se vio impulsada por la percepción de que eran mejor tolerados y más seguros que sus predecesores, entre los cuales encontramos los antidepresivos tricíclicos con un potencial letal elevado en caso de sobreingesta.

Todo ello contribuyó a la expansión de su uso. En muchos países se objetivó una correlación entre el incremento en la prescripción de los nuevos antidepresivos y la reducción de las tasas de suicidio[14,15] y, sin embargo, en algunos países el efecto era el contrario o no había habido cambios en las tasa[16]. Ninguno de estos estudios demostraba una relación causal, pudiendo interferir en los resultados otros factores no controlados (consumo de tóxicos, prevalencia de trastornos psiquiátricos, desempleo, guerras), pero los resultados apuntaban en general hacia un efecto protector de los antidepresivos sobre el suicidio.

Inicio de la polémica

Sin embargo, poco tiempo después del comienzo del uso de los ISRS, comenzaron las publicaciones de estudios que señalaban a estos antidepresivos como posibles inductores de ideas de suicidio en pacientes en tratamiento con ellos. Inicialmente se trataba de estudios de series de casos. Estos estudios, por sus características metodológicas, no demuestran causalidad pero suelen ser útiles como generadores de hipótesis, que luego tienen que ser demostradas en estudios controlados.

En 1990 Donovan y colaboradores[17] describieron seis casos de pacientes en tratamiento reciente con fluoxetina que, según los autores, tuvo que ser suspendida por aparición de ideas autolíticas. Encontramos una serie de factores que pudieron actuar como variables de confusión. Entre otros, podemos destacar: la presencia en la mayoría de pacientes de antecedentes de ideas e intentos previos en anteriores episodios (conocido factor de riesgo para volver a presentarlas), la refractariedad a los tratamientos previos ensayados (IMAOs, Terapia Electroconvulsiva) lo que prolongaba el tiempo de duración de los episodios, la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y neurológicos (alcoholismo, trastorno bipolar, epilepsia, tumor cerebral), la utilización de dosis altas de fluoxetina (4 de los 6 llevaban dosis entre 60 y 80 mg), la presencia de importantes efectos secundarios y la utilización de más de un psicofármaco en la mayoría de los casos.

En 1999 se publicó un segundo estudio titulado "*The occurrence of suicide following the prescription of antidepressant drugs*"[18], donde se analizaron de manera retrospectiva 222 suicidios ocurridos en el periodo entre 1990 y 1994 en tres regiones de Inglaterra e Irlanda. De ellos, un 18,5% se encontraba en el primer mes de la toma de un antidepresivo. Llegaron a la conclusión de que, en este periodo de tratamiento, el riesgo autolítico asociado a los ISRS resultaba mayor que el de antidepresivos tricíclicos. Los propios autores sugerían un sesgo que pudo resultar determinante, ya que se intuía una falta de aleatorización en la prescripción, de modo que los pacientes más graves eran asignados con mayor probabilidad al grupo de ISRS. El motivo, apuntaban, podría ser un intento de evitar la exposición de estos pacientes a la mayor letalidad asociada a la sobreingesta de tricíclicos frente a la de los nuevos antidepresivos. Los autores subrayan que la verdadera intención de dicho estudio era destacar que no es suficiente la pauta de fármacos de menor potencial letal, sino que son necesarias otras medidas para reducir el riesgo autolítico en los pacientes deprimidos, puesto que también en ese grupo hay suicidios consumados.

En el año 2000, la FDA (*US Food and Drug Administration*) encargó un estudio con sus datos de antidepresivos en adultos con diagnóstico de depresión, no encontrando diferencias significativas en cuanto a riesgo de suicidio en los grupos comparados de antidepresivos y placebo[19].

Niños, adolescentes y adultos jóvenes

En 2003, la FDA incluyó a la fluoxetina en sus recomendaciones para tratamiento de la depresión grave en niños y adolescentes, siendo el primer ISRS indicado en el tratamiento de este trastorno en este rango de edad.

Unos meses más tarde el "*Committee on Safety of Medicines*" del Reino Unido contraindicó la paroxetina (junio de 2003) y la venlafaxina (septiembre de 2003) en los pacientes con un trastorno depresivo grave menores de 18 años, considerando posible la relación entre paroxetina y venlafaxina e intentos de suicidio en niños y adolescentes. La FDA había publicado una advertencia por este mismo motivo, recomendando evitar su uso en este rango de edad y recordando a los clínicos la necesidad de un control estrecho de los pacientes de mayor riesgo.

A finales de 2003, en el Reino Unido, la MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) declaró que, salvo en el caso de la fluoxetina, los antidepresivos ISRS no habían demostrado eficacia en pacientes pediátricos con depresión y que podían aumentar en ellos el riesgo de ideas o conductas suicidas.

La FDA solicitó a los fabricantes que incluyeran una advertencia en el prospecto de los antidepresivos sobre la necesidad de supervisión en niños y adultos en tratamiento con estos fármacos por la posibilidad de incremento del riesgo. Finalmente, en octubre de 2004 y siguiendo las recomendaciones del grupo de expertos del *FDA´s Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee* y el *Pediatric Drugs Advisory Committee*, exigió que llevasen un texto de advertencia. En él se informaba de la evidencia demostrada sobre un posible aumento del riesgo en niños y adolescentes, recomendando una adecuada valoración del riesgo-beneficio y un control estrecho del paciente.

El "*black box warning*" es la advertencia más seria que puede encontrarse en el prospecto de un fármaco. No permite que se haga publicidad sobre esta indicación de dicho producto a los profesionales sanitarios. Además de la advertencia, también se elaboró una hoja de información al paciente, que se entregaba en la farmacia junto a la medicación. En ella se hacía referencia a los riesgos y precauciones que debían tenerse en cuenta. Esto se extendió a todos los antidepresivos ya que, según reconocían, los datos de los que disponían en aquel momento no eran suficientes para poder excluir a alguno de ellos. Recordaba que la fluoxetina era el único fármaco aprobado para la depresión en niños y adolescentes. No se pretendía prohibir el uso de estos fármacos, sino advertir del riesgo para que los clínicos lo tuvieran en cuenta a la hora de prescribirlos, haciendo un balance entre riesgos y beneficios. Reconocían las graves consecuencias de la depresión y otros trastornos psiquiátricos que no eran tratados de manera adecuada.

El estudio del que se desprendían los datos referidos era un metanálisis[20] que englobaba 24 ensayos aleatorizados y controlados con placebo de niños y adolescentes. De ellos, 16 eran muestras de pacientes diagnosticados de trastorno depresivo grave, mientras que en los 8 restantes se incluían también otras patologías. Se concluyó que el riesgo (OR) de presentar ideas de suicidio o comportamiento suicida era el doble para el grupo tratado con antidepresivos frente al grupo de placebo (4% frente a 2%). En la tabla 1 se recoge un resumen del estudio.

El riesgo de suicidio parece aumentar en las primeras semanas de tratamiento con antidepresivos, especialmente en niños y adolescentes

CONTENIDO DE LA "BLACK BOX WARNING" (FDA, 2004)

Los antidepresivos incrementan el riesgo de ideas suicidas y suicidio en estudios a corto plazo en niños y adolescentes con depresión grave y otros trastornos psiquiátricos. Si se considera el uso de [insertar "nombre"] o cualquier otro antidepresivo en niños o adolescentes, debe sopesarse el riesgo con la necesidad clínica. Debe monitorizarse estrechamente el empeoramiento clínico, riesgo de suicidio o los cambios de comportamiento inusuales. Debe advertirse a las familias y cuidadores sobre la necesidad de vigilar estrechamente al paciente y contactar con el médico. [Insertar "nombre"] no está autorizado en pacientes pediátricos. Los análisis de datos conjuntos a corto plazo (4-16 semanas) de ensayos controlados con placebo de 9 antidepresivos (ISRS y otros) en niños y adolescentes con depresión grave, trastorno obsesivo-compulsivo u otras patologías psiquiátricas (24 ensayos que incluyeron 4.400 pacientes en total) han mostrado un mayor riesgo de ideas suicidas y suicidio durante los primeros meses de tratamiento en los pacientes con antidepresivos. El riesgo medio en los pacientes con antidepresivos fue el 4%, el doble respecto al placebo (2%). No se registraron casos de suicidio en estos ensayos.

En mayo de 2007 la FDA decidió extender estas advertencias a los pacientes entre 18 y 24 años. Se basó en los resultados de otro metanálisis que englobaba 372 ensayos clínicos controlados y aleatorizados de antidepresivos en pacientes con episodios depresivos mayores y otras patologías[21]. A petición de la FDA, la industria farmacéutica tuvo que aportar datos sobre los pacientes adultos tratados con antidepresivos, por depresión u otros motivos, algunos de los cuales sospechosamente no habían sido publicados[22].

Los datos de la población infantil eran los mismos que en el estudio de 2004. En el análisis global no se observó un aumento del riesgo. Sin embargo, cuando se estratificaba por edades, resultaba que el supuesto efecto protector de los antidepresivos

La psicoterapia sigue siendo el tratamiento de elección en el caso de depresiones leves y moderadas, tanto en niños como en adultos

frente al suicidio demostrado para mayores de 65 años disminuía conforme lo hacía la edad, pudiendo ser considerado como factor de riesgo para niños, adolescentes y adultos jóvenes, aunque en estos últimos no había significación estadística. En los adultos entre 24 y 65 años el efecto parecía neutralizarse. Según este estudio, los efectos de los antidepresivos sobre las ideas o los comportamientos suicidas serían dependientes de la edad. El riesgo disminuiría y el beneficio aumentaría con la edad.

AMPLIACIÓN DE LA "BLACK BOX WARNING" (FDA, 2007)

Los antidepresivos aumentan el riesgo respecto al placebo de ideas suicidas y suicidios en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios a corto plazo en pacientes con depresión grave u otras patologías psiquiátricas. Si se considera el uso de [insertar "nombre"] o cualquier otro antidepresivo en niños, adolescentes o adultos jóvenes, debe sopesarse el riesgo con la necesidad clínica. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo ideas suicidas o suicidio asociado a los antidepresivos en adultos de edad mayores de 24 años; se observó una reducción del riesgo con el uso de antidepresivos en adultos de edad igual o superior a 65 años. La misma depresión y otros trastornos psiquiátricos están asociados al incremento del riesgo de suicidio. En los pacientes de cualquier edad que inician terapia antidepresiva debería monitorizarse estrechamente el empeoramiento clínico, riesgo de suicidio o los cambios de comportamiento inusuales. Debe advertirse a las familias y cuidadores sobre la necesidad de vigilar estrechamente al paciente y contactar con el médico.

A pesar de las limitaciones señaladas, no pudo demostrarse una ausencia de riesgo. Aunque no se observó una significación estadística, la sospecha de un posible aumento fue suficiente para convencer al grupo de expertos de extender la advertencia a los menores de 24 años (tabla 2). Paradójicamente, en 2009 la FDA aprobó el uso de escitalopram para el tratamiento del trastorno depresivo grave en adolescentes de 12 a 17 años.

Otra complicación añadida: los sesgos de publicación

Como se ha señalado anteriormente, la revisión sistemática de los estudios de antidepresivos en niños puso de manifiesto una realidad preocupante: no todos los estudios que se realizan son finalmente publicados. Este tipo de sesgo es relativamente frecuente en el estudio de intervenciones en el ámbito de la salud. La industria farmacéutica ha demostrado actuar como un factor de influencia en los ensayos clínicos y no siempre en un sentido positivo. Del mismo modo, los estudios con resultados negativos también suelen tener más dificultades para ser publicados.

El caso de los antidepresivos es uno de los más señalados en la literatura médica, especialmente en estudios sobre eficacia y seguridad. Se han constatado casos de no publicación de estudios con resultados negativos o dudosos[23,24]. Concretamente, en el caso de la paroxetina y su uso en el trastorno depresivo grave en población infantil, se encontraron estudios realizados por la industria farmacéutica que no habían sido publicados[25]. En ellos no se demostraba eficacia, más aún, se sugería un posible aumento del riesgo de suicidio en este rango de edad. Un metanálisis que comparaba los ensayos publicados frente a los no publicados demostró que la inclusión de los datos no publicados cambiaba la orientación de la conclusión con un ratio de riesgo-beneficio desfavorable para todos los ISRS salvo la fluoxetina[26].

¿Qué pasó en nuestro país?

En España, en junio de 2004, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitía una nota informativa en la que advertía que los datos disponibles no avalaban el uso de antidepresivos tipo ISRS y otros afines para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, aunque sí apoyaban la hipótesis de un aumento del riesgo autolítico. En diciembre de ese mismo año actualizaban la comunicación, señalando que se estaba estudiando la posibilidad de dar a la fluoxetina la indicación para tratamiento de depresión en este rango de edad, ya que era el único que había demostrado una eficacia moderada en dos ensayos clínicos comparativos frente a placebo. Actualmente es el único fármaco antidepresivo indicado para el tratamiento para niños y adolescentes, en aquellos casos en los que la psicoterapia no ha sido efectiva.

Tabla 1. Metanálisis de Hammad y cols[20] que precipitó el primer "black box warning".

TIPO DE ESTUDIO	HALLAZGOS	PUNTOS FUERTES	LIMITACIONES
Metanálisis Muestra: niños y adolescentes	El riesgo (OR) de presentar ideas de suicidio o comportamiento suicida en el grupo tratado con antidepresivos ISRS era el doble que frente al grupo de placebo (4% frente a 2%)	Metanálisis de 24 ensayos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo	Son estudios diseñados para estudiar la respuesta a fármacos, no el riesgo de suicidio Exclusión de pacientes con riesgo autolítico activo o episodios muy severos No hubo casos de suicidio en ninguno de los dos grupos No puede asegurarse la aleatorización (menor asignación de pacientes graves al grupo placebo) Realización de múltiples análisis post hoc (aumenta la posibilidad de encontrar resultados positivos al azar) Diferencias en el diseño de los estudios individuales Diferencias en el concepto de "riesgo suicida" Brevedad del seguimiento (4-6 semanas)

¿Qué aportaban otro tipo de estudios?

También se ha estudiado la relación entre diferentes tipos de antidepresivos (ISRS y tricíclicos fundamentalmente) y suicidio con estudios observacionales. La falta de aleatorización de estos estudios les confiere una evidencia menor que los ensayos clínicos, existiendo una tendencia a que los pacientes más graves estén tratados más frecuentemente con ISRS. Sin embargo, tienen como ventajas unos periodos de observación más largos, unas muestras más grandes y unas condiciones de tratamiento más reales. En general, apuntan hacia un aumento del riesgo en las primeras semanas de tratamiento y a que los ISRS no lo incrementan más que otros antidepresivos[27].

Si se tienen en cuenta los estudios ecológicos, en la mayoría de países parecía existir una correlación positiva entre el uso de antidepresivos y la reducción en las tasas de suicidio[28,29], aunque estos estudios no establecen relaciones de causalidad. En el caso de que los antidepresivos aumentaran el riesgo de suicidio cabría esperar que las tasas de suicidio hubieran aumentado en lugar de disminuir. Sin embargo, dada su marcada vulnerabilidad a factores de confusión, requieren una confirmación posterior mediante estudios controlados (tabla 3).

Consecuencias no previstas

Las advertencias sobre los antidepresivos tenían como objetivo el resaltar la necesidad de monitorizar de manera estrecha a estos pacientes en los primeros meses de tratamiento. Sin embargo, algunos estudios posteriores advirtieron que no se logró un incremento (o fue muy ligero) del número de consultas de seguimiento[30,31]. Más aún, tuvieron otras consecuencias no esperadas como:

· Una disminución en el diagnóstico de nuevos casos de depresión, tanto en niños[32,33,34] como adultos.

· Una reducción en la prescripción de antidepresivos en pacientes en edad pediátrica[35].

· Un incremento de las tasas de suicidios de pacientes jóvenes[36] después de años en que habían ido disminuyendo[37].

Tabla 2. Metanálisis de Stone y cols[21] que llevó a la extensión del "black box warning" a los menores de 24 años.

TIPO DE ESTUDIO	HALLAZGOS	PUNTOS FUERTES	LIMITACIONES
Metanálisis de 372 ensayos sobre uso de antidepresivos en pacientes con episodios depresivos graves y otros trastornos psiquiátricos Muestra: todos los grupos de edad (datos de niños del estudio de Hammad, 2004; datos de adultos de estudios de la industria farmacéutica para la FDA)	**Análisis global:** no aumento del riesgo **Estratificación por edades:** Mayores de 65 años: efecto protector de los antidepresivos: HR = 0,39 (0,18 - 0,78) Adultos de 31 a 65 años: HR = 0,77 (0,60 - 1,00) Adultos de 24 a 30 años: HR = 1,00 (0,61 - 1,69) Adultos de 18 a 24 años: HR = 1,55 (0,91 - 2,70) Pediátricos: HR = 2,22 (1,40 - 3,60)	Ensayos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo	Son estudios diseñados para estudiar la respuesta a fármacos, no el riesgo de suicidio Exclusión de pacientes con riesgo autolítico activo o episodios severos Exclusión de pacientes con trastornos no psiquiátricos (menos incidencia de suicidio) Pocos casos de suicidio (algunos estudios sin casos) No puede asegurarse la aleatorización (menor asignación de pacientes graves al grupo placebo) No indican la respuesta al tratamiento Grupo placebo: detección de intentos autolíticos más difícil (no sintomáticos) y no mortalidad asociada a las sobreingestas del placebo No representatividad de población general (resultados no generalizables) Brevedad del seguimiento (8 semanas)

Tabla 3. Conclusiones de otros estudios sobre la relación antidepresivos-suicidio.

TIPO DE ESTUDIO	HALLAZGOS	PUNTOS FUERTES	LIMITACIONES
Estudios observacionales	Incremento del riesgo de suicidio en la primeras semanas, pero ISRS = tricíclicos	Mayor periodo de observación Condiciones del estudio más reales	Pocos casos de suicidios (menor potencia estadística) Sesgo de indicación (más graves: ISRS)
Estudios ecológicos	Sugieren evidencia de que la tasas de suicidio disminuyen conforme aumenta la prescripción de antidepresivos	Capaz de detectar efectos pequeños agregados en grandes poblaciones expuestas Largos periodos de observación	Vulnerabilidad a factores de confusión (ventaja: generan hipótesis sobre ellos)

DIAGNOSTICO DE DEPRESIÓN
DIFERENCIAS SINTOMÁTICAS DE LA DEPRESIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES FRENTE ADULTOS

1. Menor capacidad de expresión verbal de las emociones.
2. En niños más pequeños presentación como síntomas somáticos o quejas de "no sentirse bien", que plantea el diagnóstico diferencial con enfermedades físicas. Otras formas de presentación en estas edades son la ansiedad por separación, las fobias y las alteraciones de conducta.
3. En adolescentes predominio de síntomas como la irritabilidad, la inquietud, el uso de sustancias y los problemas escolares.
4. Mayor frecuencia de síntomas atípicos (reactividad emocional, hipersomnia, aumento del apetito, aumento de peso o enlentecimiento psicomotor)
5. La prevalencia de síntomas de endogeneidad aumentan con la edad.
6. Más dificultades para el diagnóstico de fases maníacas (predominio de la irritabilidad sobre la euforia, ciclaciones rápidas, episodios mixtos).
7. Mayor comorbilidad con otros trastornos con superposición de síntomas (TDAH, trastornos de ansiedad, trastornos disociales).

Fuente: Tratado de psiquiatría de la infancia y la adolescencia. Wiener Dulcan. Ed. Masson, 2006

En 2008 la FDA incluyó la advertencia del posible incremento de riesgo de ideas y comportamientos suicidas en el prospecto de 23 fármacos antiepilépticos sin llegar a exigir un "*black box warning*", como fue el caso de los antidepresivos. Parece que esto respondía a la petición de los especialistas en este trastorno, quienes temían que ello pudiera disuadir a los pacientes de comenzar o continuar con sus medicaciones antiepilépticas.

Controversia no resuelta

La evidencia a favor o en contra de la posible relación entre antidepresivos y suicidio obtenida hasta el momento no está clara y la polémica continua. La naturaleza del hecho a estudio, el suicidio, complica las posibilidades de resolver esta cuestión. Se ha demostrado que es el resultado de la confluencia de factores de diversa índole (social, cultural, psicopatológica y biológica), con diferentes definiciones y clasificaciones del concepto. Por otro lado, es un desenlace natural del propio trastorno afectivo y puede darse asociado a otros trastornos como el abuso de sustancias, la esquizofrenia o los trastornos de personalidad.

Aunque no se ha demostrado que los antidepresivos tengan un efecto directo en la prevención del suicidio se les presupone este beneficio. Ello se

Es preocupante el amplio uso de antidepresivos en patologías distintas a la depresión grave, de menor riesgo suicida, donde el riesgo-beneficio no es tan favorable

basa en su eficacia para tratar los episodios depresivos y, por tanto, reducir el riesgo autolítico que se asocia a éstos, sobre todo en episodios depresivos graves[24]. Algunos autores defienden con sus estudios una eficacia específica sobre la ideación suicida, al margen de la acción antidepresiva, con diferentes ISRS (Perdersen, Banerjeen, Cooper, Finnegan y Ridle, entre otros). En una recopilación de la evidencia de la relación entre antidepresivos y el tratamiento de suicidio, se concluyó que la ideación suicida es uno de los tres síntomas que tiende a mejorar de forma más temprana con la utilización de ISRS[38]. En cuanto al riesgo de la depresión no tratada, se ha estimado un riesgo de suicidio a lo largo de la vida en pacientes deprimidos de entre un 2,2 y un 15%[39].

Por otro lado, parece demostrado que, en algunos pacientes, el inicio del tratamiento puede conllevar un aumento del riesgo. Los mecanismos que se consideran más probables por los que los antidepresivos podrían inducir la presencia de conductas o ideas suicidas en una pequeña proporción de pacientes deprimidos, fundamentalmente jóvenes, son los siguientes:

· Como resultado de la mejoría clínica en las primeras semanas de tratamiento, fundamentalmente de la inhibición psicomotriz, que permitiría que pacientes con ideas autolíticas previas pudieran llevarlas a cabo o simplemente verbalizarlas[40,41].

· Inducido por la acatisia[42,43] y otros efectos secundarios, como el insomnio, asociados a dichos fármacos[44]. La relación de los antidepresivos y el suicidio podría considerarse en este caso como un fenómeno similar a los efectos adversos más serios.

· Por el posible infradiagnóstico de casos de trastorno bipolar entre los casos de depresión. Este trastorno implica un mayor riesgo de suicidio y una menor respuesta a antidepresivos[45,46]. Algu-

nos de los factores que pueden contribuir a estos errores diagnósticos son: la mayor prevalencia de síntomas depresivos frente a maniacos en las etapas iniciales del trastorno bipolar, la constancia de que los síntomas maniacos pasan más fácilmente desapercibidos que los depresivos y la presentación como episodios mixtos. Un tratamiento inadecuado puede complicar el diagnóstico y ensombrecer el pronóstico.

· Debido a la comorbilidad con otros trastornos que conllevan por sí solos cierto riesgo autolítico, como trastornos de personalidad o trastornos del control de los impulsos[47].

· Que se trate de casos no detectados de refractariedad al tratamiento, donde el agravamiento del episodio lleva al desarrollo de ideas autolíticas por la desesperanza.

Parece lógico esperar que esta controversia sobre el uso de antidepresivos hubiera resultado en un uso más controlado de estos fármacos. Sin embargo, a lo largo de los años se ha constatado un aumento en la prescripción, no sólo en los trastornos depresivos graves, sino en otras patologías de menor riesgo suicida como la ansiedad o los episodios depresivos leves donde el balance riesgo-beneficio no es igualmente favorable[48]. El riesgo asociado a su uso, que parece afectar especialmente a niños y adolescentes, lleva a los expertos a recomendar la psicoterapia como primera opción de tratamiento en depresiones leves/moderadas.

Conclusiones

No se puede descartar que el uso de antidepresivos aumente el riesgo de suicidio en algunos grupos de edad, como los menores, o en casos de bajo riesgo de suicidio.

No hay estudios prospectivos aleatorizados y controlados que resuelvan esta controversia.

Es imprescindible la puesta en marcha de estudios diseñados específicamente para aclarar esta cuestión.

Se recomienda usar antidepresivos solo en las indicaciones aprobadas y asegurando un control estrecho de los pacientes que permita la detección precoz en caso de complicaciones.

La psicoterapia sigue siendo el tratamiento de elección en el caso de depresiones leves y moderadas, tanto en niños como en adultos.

Recomendaciones del NICE. Niños y adolescentes.

GRAVEDAD	PRIMERA ELECCIÓN	SEGUNDA ELECCIÓN		
Depresión leve	Psicoterapia[1] durante 2-3 meses.	Si no responde, paso a protocolo de depresión moderada/severa		
Depresión moderada/severa	Psicoterapia al menos 3 meses	Psicoterapia combinada con tratamiento antidepresivo[2]	Si síntomas psicóticos considerar añadir tratamiento antipsicótico[3]	Si riesgo considerar ingreso[4]

1. Psicoterapia: Terapia cognitivo conductual individual, Terapia interpersonal o Terapia Familiar Breve.

2. Tratamiento antidepresivo:
· Debe ser prescrito por un especialista en Psiquiatría Infantil.
· Siempre en combinación con psicoterapia.
· Debe informarse adecuadamente a la familia, que debe firmar el consentimiento informado, y monitorizarse estrechamente al paciente (contactos semanales al menos las primeras 4 semanas).
· Fluoxetina es el único antidepresivo que ha demostrado evidencia en ensayos clínicos de que los beneficios superan a los riesgos. Si se trata de un niño entre 5 y 11 años debe utilizarse con precaución pues la efectividad no está demostrada en este grupo de edad.
· Se comienza con 10 mg y puede aumentarse a 20 mg después de una semana si es clínicamente necesario.
· Si no es bien tolerado por efectos secundarios, puede considerarse el uso de otro antidepresivo. Sertralina y citalopram (no recomendados por la EMA) son los recomendados como tratamiento de segunda línea. La dosis suele ser la mitad de la utilizada en adultos. En caso necesario en las siguientes dos a cuatro semanas pueden hacerse incrementos de dosis hasta alcanzar la dosis de adultos.
· Paroxetina, venlafaxina y los antidepresivos tricíclicos no deben ser utilizados para tratamiento de depresión en niños y adolescentes.
· Si existe respuesta debe mantenerse al menos 6 meses después de la remisión (definida como la ausencia de síntomas y rendimiento normal durante al menos 8 semanas)

3. En caso de depresión grave con síntomas psicóticos puede considerarse el uso de antipsicóticos atípicos. No están establecidos el tiempo de uso necesario ni la dosis

4. En los casos de alto riesgo de suicidio o autoagresión, negativa al tratamiento o riesgo vital, debe considerarse la hospitalización en una planta especializada.

Recomendaciones del NICE. Adultos.

GRAVEDAD	PRIMERA ELECCIÓN	SEGUNDA ELECCIÓN		
Depresión leve o subclínica	Psicoterapia[1]	Añadir antidepresivo[2] en caso de: · No respuesta a otras intervenciones. · Antecedentes de episodio previo moderado/severo. · Agravamiento de síntomas subclínicos previos de larga evolución (dos años).		
Depresión moderada/severa	Psicoterapia intensiva combinada con tratamiento antidepresivo	· Aumento de dosis si respuesta insuficiente. · Potenciación: Litio, antipsicóticos, otros antidepresivos.	Si no respuesta considerar TEC[3]	Si riesgo considerar ingreso

1. Psicoterapia: Terapia Cognitivo Conductual.

2. Tratamiento antidepresivo:
· Comienzo con un ISRS. Con el mismo nivel de eficacia entre los diferentes fármacos ISRS, la elección suele basarse en el perfil de efectos secundarios esperables o en la experiencia previa del paciente con dichos fármacos.
· Informar al paciente sobre: efecto gradual, necesidad del tratamiento, posibles efectos secundarios e interacciones.
· Intensificar el seguimiento en el caso de pacientes con riesgo de suicidio o menores de 30 años (en los que existe la posibilidad de un incremento del riesgo autolítico en las primeras semanas)
· Si no hay respuesta en 3-4 semanas plantear aumento de dosis o cambio de fármaco en caso de existencia de efectos secundarios o preferencia del paciente.
· Si existe respuesta debe mantenerse al menos 6 meses después de la remisión (definida como la ausencia de síntomas y rendimiento normal durante al menos 8 semanas) Puede complementarse con un tratamiento psicoterapéutico en la línea de la prevención de recaídas en pacientes de alto riesgo.

3. TEC: Terapia electroconvulsiva.

Bibliografía

1. Sarró B. Concepto de suicidio y tentativa de suicidio. Rev Psiquiatr Psicol Med Eur Am Lat 1984, 16: 512-516.

Chanoit Pf. Raíces psicopatológicas de los actos suicidas. Psicopatología 1985; 5: 115-120

2. Moscicki EK. Identification of suicide risk factors using epidemiologic studies. Psychiatr Clin North Am 1997; 20: 499-517

3. Brent D, Pepper J, Moritz G. Familial risk factors for adolescent suicide: A case control study. Acta Psychiatr Scand 1994; 89: 52-58

4. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, Burchell CM, Orleans CT, et al. (2002) Screening for depression in adults: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 136: 765–776.

5. Lonnqvist JK, Henriksson MM, Isometsa ET, Marttunen MJ, Heikkinen ME, et al. (1995) Mental disorders and suicide prevention. Psychiatry Clin Neurosci 49 (Suppl1): S111–S116.

6. Baxter D, Appleby L. Case register study of suicide risk in mental disorders. Br J Psychiatry 1999; 175: 322-326.

7. Lester D. Suicide rates around the world: an IASP Project. Crisis 1990: 11: 82-84

8. Nieto Rodríguez E, Vieta Pascual E. La conducta suicida en los trastornos afectivos. Ros Montalbán S. La conducta suicida. Ed. Madrid: 1997; 99-121

9. Lejoyeux M, Leon E, Rouillon F. Prevalence and risk factors of suicide and attempted suicide. Encephale 1994; 20: 495-503

10. Sarró B, Nogue S. Suicidios. Med Clín (Barc) 1992; 98: 624-626

11. Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, Ellis SP, Grunebaum MF, et al. (2004) Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. Am J Psychiatry 161: 1433–1441.

12. Department of Mental Health and Substance Dependence. Multisite intervention study on suicidal behaviours. Geneva: World Health Organization, 2002

13. Ludwig J, Marcotte DE. Antidepressants, suicide and drug regulation. J Policy Analisis Manage 2005, 24(2):249-272

14. Nakagawa A, Grumebaum MF, Ellis SP, et al. Association of suicide and antidepressant prescription rates in Japan, 1999-2003. J Clin Psychiatry 2007; 68 (6): 908-916

15. Helgason T, Tómasson H, Zoega T. Antidrepressants and public health in Iceland: Time series análisis of nacional data. Br J Psychiatry 2004; 184: 157-162

16. Martin H. Teicher, M.D., Ph.D., Carol Glod, R.N., M.S.C.S., and Jonathan O. Cole, M.D. Emergente of Intense Suicidal Preoccupation During Fluoxetine Treatment. Am J Psychiatry 147:2, February 1990

17. Donovan S, Kelleher MJ, Lambourn J, Foster T. Te occurrence of suicide following the prescription of antidepressant drugs. Arch Suicide Res. 1999;5(3):181–192

18. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an análisis of the Food and Drug Administration database. Arch Gen Psychiatry. 2007;57(4); 311-317

19. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. Arch Gen Psychiatry 2006; 63(3): 332–339

20. FDA. Memo November 16, 2006: Briefing document for Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee, December 13, 2006-356(23):2343–2346 http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-fda.pdf

21. 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

22. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008, 358:252-260.

23. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 2008, 5:e45

24. Office of the Attorney General: Major pharmaceutical firm concealed drug information. [http://www.oag.state.ny.us/media_center/2004/jun/jun2b_04.html]. Last update 02 Jun 2004 [accessed 24 Feb 2010]

25. 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: 1341-1345

26. Hall WD, Lucke J. How have the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants affected suicide mortality? Aust N Z J Psychiatry. 2006 Nov-Dec; 40(11-12):941-50

27. Ludwig J, Marcotte DE. Antidepressants, suicide, and drug regulation. J Policy Analysis Manage. 2005; 24(2):249–272.

28. Nakagawa A, Grunebaum MF, Ellis SP, et al. Association of suicide and antidepressant prescription rates in Japan, 1999–2003. J Clin Psychiatry. 2007;68(6): 908–916

29. Morrato EH, Libby AM, Orton HD, et al. Frequency of provider contact after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. Am J Psychiatry 2008; 165(1):42–50

30. Busch SH, Frank RG, Leslie DL, Martin A, Rosenheck RA, Martin EG, Barry CL. Antidepressants and suicide risk: how did specific information in FDA safety warnings affect treatment patterns? Psychiatr Serv. 2010 Jan;61(1):11-6.

31. Donovan S, Kelleher MJ, Lambourn J, Foster R. The occurrence of suicide following the prescription of antidepressant drugs. Arch Suicide Res 1999; 5(3): 181–192

32. Valuck RJ, Libby AM, Orton HD, et al. Spillover effects on treatment of adult depression in primary care after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. Am J Psychiatry 2007; 164(8):1198–1205

33. Libby AM, Orton HD, Valuck RJ. Persisting decline in depression treatment after FDA warnings. Arch Gen Psychiatry 2009;66(6): 633–639

34. Libby AM, Brent DA, Morrato EH, et al. Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. Am J Psychiatry 2007; 164(6):884–891)

35. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. Am J Psychiatry 2007; 164(9):1356–1363

36. Bridge JA, Greenhouse JB, Weldon AH, et al. Suicide trends among youths aged 10 to 19 years in the United States, 1996–2005. JAMA 2008;300(9):1025-1026

37. Matthews JD, Fava M: Risk of suicidality in depression with serotonergic antidepressants. Ann Clin Psychiatry 2000; 12:43–50

38. Guze SB, Robins Er J. Suicide and primary affective disorders. British Journal of Psychiatry. 1970; Oct 117(539):437-438

39. Mann J, Emslie G, Baldessarini R. ACNP Task Force report on SSRIs and suicidal behavior in youth. Neuropsychopharmacology 2006; 31:473-492

40. Cheung AH, Emslie G, Mayers TL. Rehuye of the efficay and safety of antidepressants in youth depresión. J Child Psychol Psychiatry 2005; 46-735-754.

41. Hammad T. Results of the analysis of suicidality in pediatric trials of newer antidepressants. Bethesda: MD: Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Joint Meeting of the CDER Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and the FDA Pediatric Advisory Committee, 2004.

42. Hammad T, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:332-339

43. Reeves H, Batra S, May RS, et al. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebocontrolled pilot study. J Clin Psychiatry 2008;69(8):1228–1236

44. Gibbons RD, Brown CH, Hur K et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. Am J Psychiatry 2007; 164:1356_1363

45. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenbeck R, Leslie D. Age effects on antidepressant induced manic conversion. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158:773-780

46. Hans-Jürguen Möller. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2006) 256:476-496

47. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm David Gunnell, Deborah Ashb. BMJ 2004;329:34 doi:10.1136/bmj.329.7456.34

Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

ISSN
1138-1043

DEPÓSITO LEGAL
NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES
Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail
farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta
Cristina Ibarrola Guillén

Vocales
Cristina Agudo Pascual
Mª José Ariz Arnedo
Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray
Jesús Arteaga Coloma
Idoia Gaminde Inda
Mª Mar Malón Musgo
Rodolfo Montoya Barquet
Javier Gorricho Mendívil
Javier Elizondo Armendáriz
Javier Lafita Tejedor

Coordinador
Juan Erviti López

WEB
www.bit.navarra.es