

Antidepresivos y suicidalidad: *primum non nocere*

Patricio Alba¹, Daniela Dominguez^{1,2}, Andrés Schteingart¹

1. Médico especialista en Psiquiatría, Médico de planta del Hospital de emergencias psiquiátricas Torcuato de Alvear.
2. Médica especialista en Psiquiatría de la Unidad de Letrados Art. 22 Ley 26657.

Autor correspondiente: Patricio Alba, E-Mail: patricio.alba@gmail.com

Resumen

A partir de 2003 las agencias internacionales reguladoras de medicamentos alertaron sobre el riesgo de utilización de antidepresivos en niños y adolescentes. Estas advertencias se basaron en reportes de ensayos clínicos en los cuales se observó un aumento de la "suicidalidad" con estos fármacos. En 2007 se extendió la advertencia a los adultos jóvenes. Dichas advertencias han sido motivo de controversia debido a la extensa utilización de los antidepresivos. Se realizaron numerosos estudios para investigar dicho fenómeno, encontrándose varias dificultades: 1) la falta de consistencia del término "suicidalidad"; 2) la complejidad en el diagnóstico diferencial de la depresión infanto-juvenil, grupo etario que presenta una elevada tasa de bipolaridad; 3) la diferenciación entre el "síndrome de activación" y la inducción de estados mixtos por parte de los antidepresivos, ambos cuadros con alto riesgo suicida; 4) las dificultades metodológicas para evaluar el riesgo suicida. *Conclusiones:* en el tratamiento con antidepresivos existen reportes de un aumento de los intentos de suicidio (sobre todo al inicio del tratamiento). No existe evidencia de un aumento de las tasas de suicidio consumado. Es fundamental realizar un diagnóstico preciso y controles frecuentes de los pacientes depresivos, reciban o no tratamiento farmacológico.

Palabras clave: Suicidalidad - Antidepresivos - Advertencia - ISRS - Trastorno bipolar infanto-juvenil - Episodios mixtos.

ANTIDEPRESSANTS AND SUICIDALITY: PRIMUM NON NOCERE

Abstract

Since 2003, international health regulatory agencies warned about the use of antidepressants in children and adolescents. These warnings were based upon reports from clinical trials in which there was an increased risk of "suicidality" with these drugs. In 2007, this warning was extended to young adults. Given the widespread use of antidepressants, these warnings have been very controversial. Numerous clinical trials have been made to investigate this subject, finding some difficulties: 1) the lack of consistency of the term "suicidality", 2) the complexity of the differential diagnoses of children depression, given the high rates of bipolarity in this population, 3) the difference between "activation syndrome" and mixed states induced by antidepressants, both with high suicide risk, 4) the methodological difficulties to evaluate suicide. *Conclusions:* In treatment with antidepressants there are some reports about an increment in suicide attempts (most at the initial phase of treatment). There is no evidence of an increase of completed suicide rates. It is of utmost importance to make a proper diagnose and a close follow up of depressed patients even if they do not receive pharmacological treatment.

Key words: Suicidality - Antidepressants - Warning - SSRIs - Bipolar disorder in children and adolescents - Mixed states.

Este artículo fue publicado por primera vez en *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría* 2008, XIX (82): 357-63. Se reproduce aquí su versión original revisada por los autores.

Introducción

El debate sobre la asociación entre antidepresivos (AD) y suicidio lleva varios años de estudio y mucho se ha escrito al respecto. No obstante, aún no existe una opinión consensuada y continúa siendo un tema muy debatido. En el presente artículo intentaremos revisar algunos de los puntos más conflictivos: las dificultades que encierra el término “suicidalidad”¹, los aspectos relacionados con la clínica (haciendo hincapié en lo necesario de un diagnóstico preciso) y los dilemas metodológicos que acarrea el estudio de este tema. El objetivo será intentar resumir algunas de las cuestiones más relevantes planteadas hasta la fecha.

Una breve pero intensa historia

En junio de 2003 comenzó una de las mayores controversias psiquiátricas de los últimos tiempos cuando la Agencia Británica Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency -MHRA-*) prohibió el uso de paroxetina en niños y adolescentes menores de 18 años. Esta determinación, realizada en base a una revisión de datos no publicados, se tomó luego de haber encontrado que la paroxetina se asociaba con un incremento en la frecuencia de autoagresiones y comportamientos suicidas. Una semana después, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration -FDA-*), recomendó que dicha droga no fuera utilizada en el tratamiento de la depresión pediátrica y algunos estados norteamericanos prohibieron su utilización en niños. En julio de 2003 la FDA reunió información de 24 estudios clínicos patrocinados por diferentes compañías farmacéuticas (con 4400 pacientes, niños y adolescentes). Dos meses después, la MHRA amplió la advertencia a venlafaxina y luego la FDA incluyó también al citalopram, la fluvoxamina, la mirtazapina, la nefazodona y la sertralina. En este proceso de advertencias en escalada, en diciembre de 2003, la MHRA sugirió no utilizar AD, excepto fluoxetina, en menores de 18 años con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (23), debido a que ésta era la única droga con eficacia demostrada en el tratamiento de este trastorno; el uso del resto de los AD se basaba en indicaciones no aprobadas u *off-label*² (34).

Tras analizar los 24 estudios, la FDA determinó que existía un aumento de la ideación y las conductas suicidas en los primeros meses de utilización de dichos fármacos (con un riesgo del 4% en el grupo activo versus el 2% en el grupo placebo), sin haberse constatado ningún suicidio consumado (54, 57). Finalmente, en octubre de 2004, la FDA ordenó a los fabricantes agregar en el prospecto de los AD una advertencia insertada en un recuadro negro (56) -*black box*-³ (la más severa de las advertencias) (52). A su vez, las organizaciones reguladoras de drogas y alimentos de otros países advirtieron también

sobre el riesgo de la utilización de AD (34, 50). En la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) decidió prohibir la indicación de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y venlafaxina a menores de 18 años, retractándose luego. Actualmente rige la Disposición N° 7908/04, mediante la cual se contraindica el uso de paroxetina en menores de 18 años, y se mantiene una advertencia para el resto de los AD (1).

El tema cobró rápidamente repercusión en la opinión pública y aparecieron diferentes posiciones: de asociaciones científicas, de familiares y de expertos, con encuentros y desencuentros dentro de la especialidad. En un intento por mitigar el impacto negativo de la advertencia, la Asociación Americana de Psiquiatría (*American Psychiatric Association -APA-*) expresó su desacuerdo diciendo: “la mayor amenaza para el bienestar de un niño deprimido es el no recibir tratamiento alguno” (8). Los familiares de pacientes denunciaron que sus hijos habían sido “víctimas” del tratamiento con AD y fueron convocados para tener voz en el asunto (32). Otras opiniones se centraron en cuestiones clínicas, destacando la importancia de un adecuado diagnóstico de la depresión en niños y adolescentes. En esta línea, Akiskal manifestó que el aumento en la “suicidalidad” se daría en aquellos pacientes incluidos dentro del espectro bipolar que no fueron diagnosticados adecuadamente (3). A este tema nos referiremos más adelante.

En los últimos años, y a la luz de nuevas investigaciones, las “víctimas” de los AD serían también los adultos jóvenes de entre 18 y 24 años. Es así como en mayo de 2007 se extendieron las advertencias a este grupo etario (55).

Acerca del término “suicidalidad”

Al ser el suicidio un evento tan poco frecuente (15,5/100.000 personas al año) (44), se requerirían muestras muy grandes si se quisiera evaluar el suicidio como resultado final (25). Por este motivo se comenzó a utilizar en forma sustituta el término “suicidalidad” el cual, se supuso, opera como una variable más accesible para la detección de suicidios consumados. Pero la utilización de sustitutos es controvertida cuando se intenta evaluar un evento infrecuente, dado que se incurre en el error de contar con muchos falsos positivos. Por ejemplo, al utilizar el término “suicidalidad” como sustituto o predictor de suicidio se incluyen pacientes con ideación suicida (hecho muy frecuente) que probablemente nunca cometan suicidio (hecho muy infrecuente).

Parte del conflicto de la relación entre AD y suicidio radica, entonces, en la falta de consistencia del término “suicidalidad” ya que dependiendo de quién lo utilice, varía su significado, incluyéndose dentro del mismo desde las conductas y los intentos de suicidio hasta las autoagresiones y los “gestos suicidas”.

1- Traducimos el término *suicidality* como *suicidalidad*, al no existir un vocablo en español equivalente. Ver explicaciones luego en el texto.

2- Una prescripción *off-label* se define como la utilización de drogas aprobadas o con licencia, pero que son prescriptas fuera de los términos de uso para el que fueron aprobadas.

3- Esta advertencia aparece en el prospecto de una droga con la función de alertar acerca de efectos adversos serios o que puedan atentar contra la vida de una persona.

Tabla 1. Definiciones de la clasificación de efectos adversos suicidas de la Universidad de Columbia (modificado de 43).

Suicidio consumado	Conducta autoagresiva con resultados letales, asociada con la intención de morir.
Intento de suicidio	Conducta potencialmente autoagresiva, asociada con la intención de morir. La intención puede ser explícita o inferida por la conducta o las circunstancias. Puede o no haber lesiones físicas.
Conducta suicida inminente	El individuo realiza acciones para injuriarse pero se detiene por sí solo o es detenido por otros, antes de que pueda lastimarse.
Ideación suicida	Pensamientos pasivos de desear estar muerto, o pensamientos activos de cometer suicidio, sin llegar a tener conductas preparatorias.
Conductas autoagresivas, sin intención de morir	La conducta se realiza con la intención de liberar estrés, o de modificar algo en el otro o el entorno.
Otros, sin autoagresión deliberada	No existen evidencias de conductas suicidas, ni ningún otro tipo de autoagresión. El evento es, por ejemplo, de carácter accidental, o caracterizado únicamente por síntomas psiquiátricos o conductuales.
Conductas autoagresivas, intención de morir desconocida	Conductas autoagresivas donde la intención de morir es desconocida y no puede inferirse.
Falta información	Falta información para determinar si el evento tenía intención o ideación suicida. Se puede sospechar "suicidalidad", pero no se pueden descartar hechos accidentales o parte de un síntoma psiquiátrico.

 Eventos suicidas

 Eventos no suicidas

 Eventos indeterminados, potencialmente suicidas

Dado que era poco claro qué se entendía como "comportamiento suicida" la FDA, para unificar criterios, convocó a un grupo de expertos en suicidio de la Universidad de Columbia con el fin de analizar los diferentes reportes de efectos adversos y clasificarlos de acuerdo con el riesgo suicida (43). Basándose en esta clasificación, la FDA decidió considerar como "suicidalidad" los intentos de suicidio, las conductas suicidas y la ideación suicida (incluyendo dentro de ésta las ideas de muerte) (ver Tabla 1).

Algunos autores critican la metodología utilizada por la FDA para su primera advertencia. Como dijimos anteriormente, se basó en el análisis retrospectivo de informes de efectos adversos de 24 ensayos clínicos realizados por diversas empresas farmacéuticas, según la clasificación realizada por el grupo de Columbia. La recolección de información no se realizó con un procedimiento estandarizado y se incluyeron pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos además del de "episodio depresivo mayor". Dado que los intentos suicidas constatados eran escasos y que resultaba difícil analizar retrospectivamente la intención de morir, fue necesario basarse en inferencias. Asimismo resultaba problemático diferenciar actos impulsivos, actitudes "manipuladoras" y reacciones de ira de la verdadera intención de muerte.

A su vez, aun si los ISRS aumentaran las conductas o la ideación suicida, no hay forma de saber qué proporción de estos pacientes cometerá finalmente suicidio.

Según los cálculos, en EE.UU., de los niños y adolescentes con intentos de suicidio previo (factor de riesgo más importante para suicidio consumado) el 0,232% cometerá suicidio versus el 0,008% que se observa en pacientes sin intentos previos. Es decir, el suicidio es 30 veces más frecuente en pacientes con intentos previos pero, pese a esto, el 99,77% de estos pacientes NO come-

terá suicidio. Aún menor es la confiabilidad de la ideación suicida como predictor del suicidio consumado.

Por lo tanto, el término "suicidalidad" debería excluir al suicidio consumado, dado que no está demostrado que exista una progresión directa entre las conductas y/o la ideación suicida y el suicidio. Klein (32), en su artículo, concluye que es poca la evidencia existente para afirmar que la medicación es la causante de conductas de riesgo. A su vez, que estas conductas tengan intención suicida es dudoso y que sean predictoras de suicidio consumado es bastante poco probable ya que, metodológicamente, para alcanzar valor estadístico se agruparon distintos tipos de ensayos y variables cuestionables y con escaso valor predictivo.

El problema podría no ser de los AD sino de los diagnósticos

Los AD, más allá de su nombre, han tenido múltiples indicaciones a lo largo de la historia, siendo utilizados para diferentes trastornos psiquiátricos: trastorno depresivo mayor, trastornos de ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos de la personalidad y abuso de sustancias, entre otros (30).

Se sabe, además, que puede haber síntomas depresivos durante la fase prodrómica (47) y de estado de la esquizofrenia, el trastorno delirante y el trastorno psicótico no especificado (9). A su vez, un episodio depresivo mayor puede ser unipolar o bipolar y presentarse en el contexto de un trastorno de la personalidad, existiendo controversias sobre la utilización de los AD en este último, como también en el trastorno bipolar (TBP) (5, 6, 11, 12, 21, 33, 39, 41, 49).

Muchos autores aceptan que los pacientes se tornarían suicidas mientras toman AD debido a un estado de activación o a una acatisia (28), algo ya descrito desde hace casi un siglo por Kraepelin (el “incremento de la energía antes de mejoramiento del humor”). Pero sólo recientemente ha sido descrito como “síndrome de activación” (3). Este ocurre principalmente al inicio del tratamiento (16) y consistiría en la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad y acatisia.

Algunos autores, como Benazzi o Akiskal, se han interesado en la controversia entre los AD y la FDA porque se relaciona con el tema que ellos investigan desde hace años: la presencia de episodios depresivos mixtos (depresión con la aparición de al menos tres síntomas de hipomanía intercurrentes) (11), que ellos incluyen dentro del espectro bipolar y que serían predictores de “suicidalidad” (4). Se ha visto que la ideación suicida se asocia más frecuentemente con los estados mixtos (por la presencia de taquipsiquia y agitación psicomotora) y que éstos serían la vía que lleva a la conducta suicida (2). Habría, entonces, un pequeño número de pacientes deprimidos que empeorarían (“se activarían”) con los AD, siendo un grupo particularmente vulnerable la población joven (niños y adolescentes).

La confusa depresión infanto-juvenil

La depresión infanto-juvenil presenta algunas características especiales (13). El DSM-IV-TR hace especial hincapié en el estado de ánimo irritable (9). La tristeza puede o no estar presente, pero cuando lo está puede quedar enmascarada por otras manifestaciones sintomáticas más llamativas (59). Akiskal, ya en el año 1995, se cuestionaba acerca del comportamiento “pre-bipolar” de las depresiones juveniles (7), reconociendo que alrededor del 60% de los niños y adolescentes con TBP no es bien diagnosticado. Algunos autores sugieren actualmente cifras similares y plantean que los trastornos depresivos mayores diagnosticados en estos pacientes podrían tratarse, en realidad, de depresiones mixtas en un TBP (18). Aunque se han postulado diversos predictores de TBP en los niños, no hay una forma certera de saber si la depresión de inicio temprano evolucionará a un TBP (24). Algunos de estos criterios se resumen en la Tabla 2.

Por lo anteriormente expuesto, se puede observar que la presencia de depresión en la infancia y en la adolescencia implica realizar una evaluación metódica. Los psiquiatras deberían poder identificar a los pacientes vulnerables para evitar actuar iatrogénicamente (46) ya que, si no se hace un diagnóstico preciso, se corre el riesgo de medicar con AD una depresión bipolar, con el consecuente aumento del ciclado y la posibilidad de viraje a la manía o a un episodio mixto y, por ende, aumentar el riesgo suicida. Si se decide utilizar AD sería prudente asociarlos siempre a un estabilizador del humor.

Tabla 2. Algunos criterios a tener en cuenta para el diagnóstico de trastorno bipolar (TBP) infanto-juvenil (modificado de 14, 25 y 37)

Antecedentes familiares de TBP
Abuso de sustancias en ambos padres
Irritabilidad
Ciclado rápido
Oscilación pronunciada del humor y la energía
Estados mixtos (pueden cursar con conductas autoagresivas)
Explosividad
Baja presencia de manía pura
Elevada comorbilidad con otros trastornos (TDAH, abuso de sustancias, trastornos de ansiedad)
Inquietud motora
Depresión severa
Fallas en la atención
Alteraciones de conducta
Berrinches

Ref.: TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Estudiando los estudios. Estudios observacionales, ecológicos y meta-análisis

Como ya se mencionó, se realizaron diversos estudios y revisiones acerca del efecto de los AD sobre el riesgo suicida, siendo los más relevantes tres tipos de ensayos: observacionales, meta-análisis sobre estudios randomizados y controlados, y estudios ecológicos.

Hall y Lucke (26) exponen las fortalezas y las limitaciones de estos distintos tipos de estudios. Los observacionales estudian a una población más grande y la evaluación del riesgo se realiza analizando el uso de AD en la práctica asistencial habitual. Como limitación se encuentra que los ISRS, por su seguridad, se indican a los pacientes de mayor riesgo, lo que implica un factor de confusión y, además, en estos estudios se presentan muy pocos suicidios como para poder inferir el efecto de los AD sobre este evento. Los meta-análisis cuentan con la ventaja de aumentar el número en estudio y, por lo tanto, logran mayor poder estadístico pero, por otro lado, los períodos de estudio de los trabajos que se incluyen en estos análisis suelen ser cortos y los pacientes de alto riesgo suelen ser excluidos, limitando la capacidad de evaluar la variabilidad en el riesgo suicida. Finalmente, los estudios ecológicos permiten evaluar los efectos de un pequeño riesgo en una gran población expuesta, pero están limitados en la capacidad para controlar otros factores de riesgo de suicidio.

Entre los estudios observacionales, dos estudios (29, 31) sugieren que existe un riesgo más elevado de conductas suicidas en el primer mes de tratamiento, especialmente entre los días 1o y 9o a partir del inicio. Sin embargo, uno de estos trabajos concluyó que el riesgo absoluto es muy bajo y que podría tratarse de una respuesta idiosincrática (por ejemplo, síndrome de activa-

ción o una acatisia). Tiihonen y cols. (51) encontraron, en pacientes bajo tratamiento antidepresivo, un aumento del riesgo de intentos suicidas, pero una disminución de la tasa de suicidios consumados.

Otro estudio (40) comparó el riesgo de autoagresión y suicidio entre pacientes bajo tratamiento con ISRS y con AD tricíclicos y no encontró diferencias, sólo una débil evidencia de un riesgo aumentado de autoagresión en pacientes menores de 18 años, sin registro de suicidios en este grupo etario. Rhame y cols. (45) no encontraron diferencias en pacientes con o sin tratamiento antidepresivo en una población de pacientes mayores de 65 años. En un trabajo reciente, Olfson y Markus (42) estudiaron los primeros tres meses de tratamiento antidepresivo comparando diferentes grupos etarios y encontraron mayor riesgo en pacientes menores de 18 años, pero no en adultos. Estos estudios observacionales muestran que podría haber un riesgo aumentado de conductas suicidas al inicio del tratamiento antidepresivo, sin mostrar diferencias entre los ISRS y otros AD, pero con una proporción ínfima de muerte por suicidio. Como marcan Didham y cols. (17), la limitación de estos estudios se encuentra en determinar la asociación entre un tratamiento y un resultado, en este caso la "suicidalidad", cuando éste está estrechamente asociado con la patología que se quiere tratar. Es decir, factores como edad, sexo, gravedad de la depresión e ideación de muerte parecerían ser factores más fuertemente ligados al riesgo suicida y que, cuanto mayor es éste, mayor es la tendencia a prescribir ISRS, especialmente por su seguridad en sobredosis.

Se realizaron diversos meta-análisis de estudios randomizados y controlados, intentando dar un mayor poder estadístico a los resultados. Una limitación es que los estudios incluidos en los meta-análisis no fueron diseñados específicamente para la detección de "suicidalidad", por lo que no tendrían uniformidad en cuanto a la aparición de este evento. Dos meta-análisis (20, 25) que analizaron 702 y 477 estudios respectivamente, encontraron una asociación entre el uso de ISRS y el riesgo de autoagresión o de intento suicida, pero no un aumento en las tasas de suicidio. Como fuera mencionado anteriormente, Gunnell y cols. (25) remarcan que, dada la baja incidencia del suicidio, deberían ingresarse cerca de dos millones de personas a un estudio de ISRS versus placebo para detectar un aumento del riesgo clínicamente significativo. En un meta-análisis encargado por la FDA concluyen que existe un riesgo elevado de "suicidalidad" en menores de 25 años con la toma de AD, un efecto neutro o posiblemente protector en la población ubicada entre 25 y 64 años, y una reducción del riesgo en mayores de 65 años (53). Beasley y cols. (10) realizaron un meta-análisis de estudios de fluoxetina contra placebo, mostrando en el tratamiento con fluoxetina una mayor y más rápida disminución de la ideación suicida. En tres meta-análisis en población pediátrica y adolescente (15, 19, 27) se encontró un pequeño aumento del riesgo suicida con el uso de ISRS, sin registrarse suicidios en ningún trabajo. En la opinión de los autores, estos resultados deben tomarse dentro del contexto del manejo de un trastorno potencialmente amenazante para

la vida y discapacitante (19), mencionando que el beneficio del uso de AD parecería ser mucho mayor que el riesgo suicida.

Los estudios ecológicos han investigado la asociación de suicidio con el uso de ISRS, buscando si hay algún vínculo entre la disminución de la tasa de suicidios y el aumento de la prescripción de estos fármacos. Gibbons y cols. (22) evaluaron las tasas de prescripción de ISRS en Estados Unidos y Holanda del 2003 al 2005 en pacientes menores de 19 años, junto con las tasas de suicidio en niños y adolescentes, intentando ver su asociación. Las tasas de suicidio en niños y adolescentes en ambos países mostraron un sustancial descenso entre 1998 y 2003, mientras que las tasas de prescripción de ISRS aumentaban. Luego de que fueran publicadas las advertencias de los entes reguladores, la prescripción de ISRS disminuyó cerca de un 22% en ambos países. En Holanda y Estados Unidos, la tasa de suicidio en niños y adolescentes aumentó un 49% y un 14%, respectivamente, entre 2003 y 2005, mostrando una significativa relación inversa con la prescripción de ISRS. En cambio, en el Reino Unido (58) no se encontró modificación de la tasa de suicidios en adolescentes luego de la disminución en la prescripción de ISRS. Libby y cols. (36) estudiaron una cohorte pediátrica evaluando los diagnósticos nuevos de depresión antes y después de la advertencia de la FDA. Los resultados mostraron que las tasas de diagnóstico de depresión pediátrica decrecieron significativamente luego de la advertencia. Esta reducción en la cantidad de diagnósticos fue mayor entre pediatras y médicos generalistas. Se produjo, además, una disminución en la tasa de prescripción de ISRS en los pacientes que recibían diagnóstico de depresión. Uno de los estudios ecológicos más grandes hasta la fecha es el de Ludwig y Marcotte (38), que analizaron datos de Estados Unidos, Canadá, Australia y 24 países europeos, recogidos en un período de casi 20 años para la mayoría de los países (1980-2000). El análisis realizado sugiere que las tasas de suicidio cayeron más rápido en aquellos países que experimentaron un mayor y más rápido crecimiento en las tasas de venta de ISRS, llegando a la conclusión de que el incremento de ventas de un comprimido de ISRS per capita se asocia con la disminución de un 2,5% en las tasas de suicidio.

Conclusiones

Como hemos podido ver a lo largo del artículo, existen muchos puntos que no quedan claros. En principio, el término "suicidalidad" ha sido utilizado en forma demasiado amplia. De este modo, se ha llegado a pensar que estos fármacos aumentan la tasa de suicidios consumados, cuando no existe evidencia de que así sea. El aumento de la ideación o de las conductas suicidas no implica, necesariamente, una progresión directa hacia el suicidio, de hecho, es muy escaso el porcentaje de pacientes que lo cometen. Esto no excluye que haya algunos pacientes en los que estos fármacos generen un aumento de las conductas suicidas (autoagresiones, intentos de suicidio). Es posible que estos casos se deban a depresiones bipolares o episodios mixtos no diagnosticados.

Otro problema con el que nos enfrentamos es el hecho de que el resultado a evaluar (ideación suicida, autoagresiones o suicidio) se asocia, a su vez, con la indicación de tratamiento. Es decir, que el empeoramiento de los síntomas depresivos se superponga temporalmente con el inicio del tratamiento antidepressivo no implica, necesariamente, una relación de "causalidad" directa, sino que esto podría deberse al curso evolutivo de la propia enfermedad.

A nivel metodológico, al ser el suicidio consumado un efecto adverso tan infrecuente, resulta problemático evaluar el aumento de suicidios, dado que para realizar estudios experimentales serían necesarias muestras demasiado grandes. Es así como la advertencia de la FDA se basó en el análisis de ensayos clínicos diseñados para evaluar eficacia de los AD, en lugar de basarse en estudios prospectivos, estandarizados y contra placebo con el fin de evaluar "suicidalidad". Estos estudios pueden, a su vez, ser cuestionados éticamente, ya que es controvertido indicar placebo a un paciente con una depresión amenazante para la vida (46).

Andrew C. León (35), uno de los seis votantes a favor de extender la advertencia de la FDA a adultos jóvenes,

defendió su postura alegando que, dado que no se puede descartar el aumento del riesgo suicida y siendo tan amplio el uso de AD, por más pequeño que sea este aumento, no debe ser ignorado. Dijo que la advertencia no desaconseja el uso de AD (de hecho, advierte sobre el riesgo de la depresión no tratada) sino que promueve un monitoreo cercano (de una o dos veces por semana) de los pacientes que comienzan un tratamiento con AD. No obstante, no existe evidencia de que esto ocurra: las tasas de seguimiento de los pacientes en tratamiento con AD en los EE. UU. no se han modificado en los últimos cinco años. Tan sólo 1/5 de los pacientes que comienzan un tratamiento con AD concurre a tres visitas al médico en un período de tres meses (48).

Resumiendo: no existe evidencia concluyente que indique que la utilización de AD aumenta el riesgo de suicidio consumado. Hablar de los AD como sustancias nocivas y demonizadas es una falacia científica. Los mismos, como cualquier herramienta empleada por el ser humano, pueden ser bien o mal utilizados. Siguiendo el principio hipocrático de *primum non nocere* (primero no dañar) es esencial a la hora de prescribirlos, primero, realizar un diagnóstico preciso. ■

Referencias bibliográficas

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Se disponen modificaciones en prospectos de antidepressivos. Vol. XXI (Nº 4 y 5 unificados) – diciembre de 2004. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/publicaciones/boletines/profesionales/boleprof_diciembre_2004.pdf
2. Akiskal HS, Benazzi F. Correlates of suicidal ideation in major depressive outpatients: is it all due to unrecognized (bipolar) depressive mixed states? *Psychopathology* 2005; 38 (5): 273-280.
3. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 2005; 85 (3): 245-258.
4. Akiskal HS, Benazzi F. Does the FDA proposed list of possible correlates of suicidality associated with antidepressants apply to an adult private practice population? *J Affect Disord* 2006; 94 (1-3): 105-110.
5. Akiskal HS. Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110 (6): 401-407.
6. Akiskal HS. Demystifying borderline personality: the cyclothymic-bipolar II connection. CME. Medscape, 2003. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/457151>.
7. Akiskal HS. Developmental pathways to bipolarity: are juvenile-onset depressions pre-bipolar? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34 (6): 754-763.
8. American Psychiatric Association (APA). APA Responds to FDA's New Warning on Antidepressants. Disponible en: <http://www.psych.org/MainMenu/Newsroom/NewsReleases/2004NewsReleases/04-55apaonfdablackboxwarning.aspx>. Fecha de acceso: agosto de 2008
9. American Psychiatric Association (APA). DSM IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Texto Revisado. Barcelona, Ed. Masson, 2005.
10. Beasley CM, Ball SG, Nilsson ME, Polzer J, Tauscher-Wisniewski S, Plebes J, et al. Fluoxetine and adult suicidality revisited. An updated meta-analysis using expanded data sources from placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 (6): 682-686.
11. Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *European Psychiatry* 2004; 19 (2): 85-90.
12. Benazzi F. Bipolar Disorder-focus on bipolar II and mixed depression. *Lancet* 2007; 369 (9565): 935-45.
13. Bertera HJ. Depresión en la infancia y adolescencia. En: Brió, MC Psicofarmacología y Neurociencia en Pediatría. 1a edición. Buenos Aires: Editorial Sciens; 2007. p. 246-284.
14. Bouldosa O. Trastorno Bipolar infanto-juvenil. En: Akiskal HS, Cetkovich-Bakmas MG, García-Bonetto G, Strejilevich SA, Vazquez GH. Trastornos Bipolares. Conceptos clínicos, neurobiológicos y terapéuticos. 1a edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006. p. 180-188.
15. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297 (15): 1683-1696.
16. Culpepper L, Davidson JRT, Dietrich AJM, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL. Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (6): 742-749.
17. Didham RC, McConnell DW, Blair HJ, Reith DM. Suicide and self-harm following prescription of SSRIs and other antidepressants: confounding by indication. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60 (5): 519-525.
18. Dilsaver SC, Akiskal HS. High rate of unrecognized bipolar mixed states among destitute Hispanic adolescents referred for "major depressive disorder". *J Affect Disord* 2005; 84 (23): 179-186.
19. Dubicka B, Hadley S, Roberts C. Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 393-398.
20. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Herbert P, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of

- randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330 (7488): 396.
21. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003; 5 (6): 421-433.
 22. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, 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.
 23. Giner L, Nichols CM, Zalsman G, Oquendo MA. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk for suicidality in adolescents: an update. *J Adolesc Med Health* 2005; 17 (3): 211-220.
 24. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. 2ª Edición. Nueva York, Oxford University Press, 2007.
 25. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005; 330 (7488): 385.
 26. Hall WD, Lucke J. How have the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants affected suicide mortality? *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40 (11-12): 941-950.
 27. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (3): 332-339.
 28. Healy D. Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychother Psychosom* 2003; 72 (2): 71-79.
 29. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviours. *JAMA* 2004; 292 (3): 338-343.
 30. Jufe G. Psicofarmacología Práctica. 2ª edición. Buenos Aires, Polemos, 2006.
 31. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Redelmeier DA. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (5): 813-821.
 32. Klein DF. The flawed basis for FDA post-marketing safety decisions: the example of anti-depressants and children. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31 (4): 689-699.
 33. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Manfredi G, Pachiarotti I, Girardi P. Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand* 2007; (suppl.) (433): 50-57.
 34. Kuspiel MF, Torrez J. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) y suicidio en niños. *Psicofarmacología* 2008; 49: 23-28.
 35. Leon AC. The revised warning for antidepressants and suicidality: unveiling the black box of statistical analyses. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (12): 1786-1789.
 36. Libby AM, Brent DA, Morrato EH, Orton HD, Allen R, Valuck RJ. Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (6): 884-891.
 37. Lin P, McClinnis MG, Potash JB, Willour V, McKinnon DF, DePaulo JR, et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (2): 240-246.
 38. Ludwig J, Marcotte DE. Anti-depressants, suicide, and drug regulation. *J Policy Anal Manage* 2005; 24 (2): 249-272.
 39. MacKinnon DF, Pies RA. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2006; 8 (1): 1-14.
 40. Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, et al. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330 (7488): 389.
 41. Möller HJ, Grunze H. Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250 (2): 57-68.
 42. Olfson M, Markus SC. A case-control study of antidepressants and attempted suicide during early phase treatment of mayor depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (3): 425-432.
 43. Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M. Columbia classification algorithm of suicide assessment (CCASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (7): 1035-1043.
 44. Reza A, Mercy JA, Krug E. Epidemiology of violent deaths in the world. *Inj Prev* 2001; 7 (2): 104-111.
 45. Rhome E, Dasgupta K, Turecki G, Nedjar H, Galbaud du Fort G. Risk of suicide and poisoning among elderly patients prescribed selective serotonin reuptake inhibitors: a retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (3): 349-357.
 46. Rihmer Z, Akiskal H. Do antidepressants t(h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 2006; 94 (1-3): 3-13.
 47. Rosen JL, Miller TJ, D'Andrea JT, McGlashan TH, Woods SW. Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res* 2006; 85 (1-3): 124-131.
 48. Simon G. Antidepressants and suicide. *BMJ* 2008; 336 (7643): 515-516.
 49. Stone M. Relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (7): 1126-1128.
 50. The Royal Australian Collage of General Practitioners. Clinical guidance on the use of antidepressant medications in children and adolescents. Marzo 2005. Disponible en: http://www.racgp.org.au/Content/NavigationMenu/ClinicalResources/RACGPGuidelines/Clinicalguidanceontheuseofantidepressantmedicationsinchildrenandadolescents/200709SSRIs_for_children.pdf. Fecha de acceso: agosto de 2008.
 51. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (12): 1358-1367.
 52. United States Food and Drug Administration (FDA). A guide to drug safety terms at FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/consumer/updates/drugterms041108.html>. Fecha de acceso: agosto de 2008.
 53. United States Food and Drug Administration (FDA). Clinical review: relationship between antidepressant drugs and suicidality in adults. November 16, 2006; disponible en <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/20064272b1-01-FDA.pdf>. Fecha de acceso: agosto de 2008.
 54. United States Food and Drug Administration (FDA). FDA Public Health Advisory. Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications Octubre 2004. Disponible en: <http://www.fda.gov/CDER/Drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm>. Fecha de acceso: agosto de 2008.
 55. United States Food and Drug Administration (FDA). FDA proposes new warnings about suicidal thinking, behaviour in young adults who take antidepressant medications. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01624.html> Fecha de acceso: agosto de 2008.
 56. United States Food and Drug Administration (FDA). Labeling change request letter for antidepressant medications. Disponible en <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIlabelChange.htm> Fecha de acceso: agosto de 2008.
 57. United States Food & Drug Administration (FDA) Templates for Antidepressant Black Box Warning and Medication Guide. 3 de Febrero de 2005. Disponible en http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/MG_template.pdf Fecha de acceso: agosto de 2008.
 58. Wheeler BW, Gunnell D, Metcalfe C, Stephens P, Martin RM. The population impact on incidence of suicide and non-fatal self harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United Kingdom: ecological study. *BMJ* 2008; 336 (7643): 542-545.
 59. Yunes RA. La depresión en la infancia y en la adolescencia. Primera Parte. *Psicofarmacología* 2007; 7: 19-27.