

Posibles causas que relacionan suicidio con la terapia antidepresiva

Durante 30 años los antidepresivos fueron utilizados exitosamente en pacientes severamente deprimidos y a menudo hospitalizados, es decir, en quienes tenían un alto riesgo suicida. Dichos pacientes eran supervisados desde el inicio del tratamiento por lo que podía reconocerse e intervenir cualquier evidencia de complicación. En los últimos 20 años, la mayoría de los pacientes tratados con “antidepresivos” no se supervisan en forma estricta principalmente en atención primaria o ambulatoria, incrementándose su uso en pacientes con depresiones leves a moderadas o con desórdenes de ansiedad.

Del mismo modo, al haber un mayor y mejor diagnóstico de la depresión, los antidepresivos son usados con mayor frecuencia por médicos generales y especialistas.

Pese a ello, si consideramos que los trastornos depresivos están involucrados en el 50 a 90% de los eventos suicidas, y que la falta de adherencia para el caso de los ISRS -en la población general- fluctúan entre el 15 a 20%, es dable plantear que una buena relación y observación por parte del médico tratante, padres y familiares, así como la contención medio-ambiental, podrían ser factores protectores de suicidio. Pese a ello, hay que considerar que la falta en la respuesta para un ISRS es de alrededor de 20 a 30%, debiendo considerarse el ajuste de la dosis o el cambio de la medicación según sea el caso.

Otro aspecto importante es que el predictor más “potente” de un futuro intento suicida es el antecedente previo de suicidalidad. Sobre 2/3 de quienes han atentado contra su vida repetirán dicha conducta en el tiempo. Más aún, cada intento suicida aumenta el riesgo de recurrir a métodos más agresivos y eficaces.

Quienes intentan suicidio tendrían 9 veces más probabilidad de tener conductas autolesivas como ingesta de una sobredosis de fármacos o automutilaciones, entre otros actos deliberados. Por su parte, quienes finalmente cometen suicidio, habrían tenido 15 veces más conductas autoagresivas en relación a controles normales. Como se señaló en páginas anteriores, diversos estudios indican que una muy pequeña cantidad de suicidas estaban en tratamiento al momento de su muerte. De acuerdo con lo señalado por Gray y cols (2002) sólo un 1% de los suicidas jóvenes se encontraban bajo tratamiento en el sistema público de salud, y en un 3% fue posible detectar psicotrópicos en plasma durante la autopsia. Otros estudios toxicológicos, revelan que un muy bajo porcentaje de pacientes que recibían ATD tenían niveles plasmáticos pesquizables posterior a su muerte, lo que permite concluir que el suicidio ocurría en quienes no respetaban las indicaciones o en quienes habían suspendido el tratamiento; de hecho, otros autores han reportado sólo un 8 a 20% tendría reporte positivo para ATD en sangre al momento de su muerte, es decir, no habrían tomado su medicación a lo menos el día o los días previos al suicidio.

Si bien al menos dos análisis formulados por Khan y cols. (2003) y Gunnell y cols. (2005) informaron que no había un impacto sobre el suicidio por el uso de antidepresivos, aparentemente habría un incremento en las conductas auto-injuriantes en dichos pacientes. Se han propuesto al menos 11 mecanismos para explicar la relación entre antidepresivos e ideas y comportamientos suicidas (Teicher et al., 1993; Laughren, 2004) algunos de los cuales ya hemos comentado. Estos incluyen 1) la estimulación de pacientes cuyo retraso psicomotor frenaba el impulso suicida, 2) el causar en algunos pacientes un empeoramiento paradójico de la depresión, 3) producir akatisia, 4) gatillar crisis de pánico o ansiedad, 5) viraje farmacológico a manía en pacientes no reconocidos previamente como bipolares, 6) aparición de insomnio, 7) la inducción de una preocupación obsesiva frente al suicidio, 8) de "reacciones limítrofes" con una inusual agresividad y hostilidad por parte del paciente, o 9) la inducción de disturbios paroxísticos en el EEG que pueden alterar el control de impulso. 10) el impacto de los antidepresivos de vida media corta. 11). La ineficacia de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión infantil.

Comentemos algunos de estos aspectos:

La akatisia - corresponde a "una sensación de inquietud, impaciencia, intranquilidad, ansiedad, insomnio o disconfort generalizado"- que lleva muchas veces al abandono precoz del tratamiento. Cuando es secundaria a los antidepresivos, a menudo se presenta durante los primeros 10 a 14 días de tratamiento, siendo comúnmente ignorada o confundida con ansiedad o empeoramiento de la condición original, y su incidencia varía entre un 9.8 a 25%. Pese a la evidencia, no es clara la relación o influencia de la akatisia en el suicidio, aunque probablemente estaría basada en la sensación desagradable, inquietud, insomnio secundario y baja adherencia al tratamiento antidepresivo que se desprende de su sintomatología.

"La FDA y la industria farmacéutica han declarado en repetidas ocasiones que es la enfermedad, no la droga, que lleva a nuestros hijos a ser violentos y suicidas. En este caso el viraje farmacológico de una depresión a manía, particularmente a manía mixta disfórica - con un eje sintomático dado por la irritabilidad -, podría inducir conductas hetero o autoagresivas.

Referente a la vida media, la inspección simple revela un riesgo relativo pequeño para la ideación y conductas suicidas y los antidepresivos de vida media prolongada comparado con venlafaxina y fluvoxamina (fármacos de vida media corta). Algunos autores sugieren que un potencial mecanismo para esta relación sería la no adherencia farmacológica que indica un efecto de discontinuación. Sin embargo, como en estos estudios no hubo ningún caso de suicidio propiamente tal no es posible establecer una relación entre "vida media" del fármaco con el riesgo de suicidio consumado. Por su parte, no es claro que los metabolitos activos de la venlafaxina, fluoxetina (ambos equipotentes) y de la sertralina (10 a 20 veces menos potente) tengan algún impacto en el tema del suicidio. Del mismo modo, podría influir de alguna forma en los resultados la edad, el diagnóstico, la severidad de la enfermedad, las dosis utilizadas, la raza de los pacientes, la presencia de diferentes tipos de metabolizadores, la respuesta a tratamiento, el uso de otros fármacos, patologías orgánicas, etc.

Smith (2009) cree que los efectos de discontinuación o retirada más frecuentes e intensos en antidepresivos de vida media corta podrían inducir conductas suicidas. Sin embargo, en los ensayos de la FDA no es claro evaluar su impacto. Éstos se limitan a hechos ocurridos dentro hasta de un día tras la discontinuación del estudio, lo que implica una falta de adherencia al estudio y una violación a los protocolos de investigación.

Otra posible causa son los cambios en las tasas o niveles de bloqueo del transportador de serotonina. Los pacientes que toman medicaciones de vida media corta varían inicialmente desde la ausencia del bloqueo de su transportador de serotonina al bloqueo máximo con la dosis administrada. Una tasa aumentada de bloqueo inicial podría ser asociada a efectos secundarios como (la señalada) akatisia que podría contribuir a ideas y comportamientos suicidas. Otra posible causa relacionada son las microdiscontinuaciones. Los antidepresivos de vida media corta se espera tengan la máxima variación de picos a través de las siguientes 24 horas antes de la próxima dosis, lo que conlleva a importantes variaciones en el bloqueo serotoninérgico. Si este mecanismo fuese válido podría resolverse administrando la dosis antidepresiva cada 12 horas.

Tabla. Relación entre la vida media de diferentes antidepresivos y la ideación y conductas suicidas.

Antidepresivo	Vida Media	RR para ideación / conductas suicidad	Ranking de Vida Media	Ranking de RR
Venlafaxina	5.2	4.97	1	2
Fluvoxamina	15.6	5.52	2	1
Paroxetina	21	2.65	3	3
Sertralina	26	1.48	4	6
Mirtazapina	30.5	1.58	5	4
Citalopram	35	1.37	6	7
Fluoxetina	96-144	1.52	7	5

*Datos revisados de la FDA que incluye información publicada por Hammed y cols (2006) y los resultados del "Treatment of adolescent depression study" (TADS). Los datos obtenidos corresponden a meta-análisis de estudios pediátricos. El ranking está ordenado según la vida media de los diferentes antidepresivos. *Datos no incluyen los metabolitos activos de la venlafaxina, sertralina y fluoxetina.

En cuanto a la efectividad antidepresiva en niños y adolescentes deprimidos, dos estudios de meta-análisis han demostrado que los antidepresivos tricíclicos no serían más eficaces que el placebo en el tratamiento de la depresión infanto – juvenil, por lo que no deben utilizarse como fármacos de primera línea. Así mismo, estos fármacos se asocian con una mayor tasa de efectos secundarios que los ISRS y pueden ser mortales después de una sobredosis. Por todo esto, el clínico ha recurrido ampliamente al uso de los ISRS en este grupo, donde los estudios también resultan inconsistentes y controversiales.

La última década ha sido testigo de una rápida acumulación de estudios ligados al uso de antidepresivos durante la infancia y la adolescencia. Uno de los factores más influyentes que estimularon este aumento fue que la FDA el año 1997 le diera la oportunidad a las empresas farmacéuticas para llevar a cabo ensayos clínicos en este grupo de pacientes a cambio de concederles 6 meses adicionales en las patentes de exclusividad.

En todos los estudios publicados y no publicados con antidepresivos ISRS, los pacientes deprimidos tratados con estos medicamentos tenían una tasa de respuesta relativamente buena (40% a 70%), pero la respuesta a placebo no era despreciable.

La fluoxetina es el único medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de los niños y adolescentes con depresión, y muestra una mayor diferencia entre la medicación y el placebo comparado con otros antidepresivos. Los datos publicados a partir de tres ensayos controlados aleatorios (ECA) demuestran la eficacia de la fluoxetina, aunque un cuarto estudio no encontró beneficios. No está claro si esto se debe a diferencias reales en el efecto de la medicación, si es debido a otras propiedades farmacológicas relacionadas (vida media más larga que puede disminuir el impacto de una mala adherencia al tratamiento), o si los estudios con fluoxetina estaban mejor diseñados y ejecutados o las dosis utilizadas eran más adecuadas para los pacientes deprimidos.

Los tres ensayos positivos para fluoxetina caracterizan cuidadosamente a los sujetos con depresión, mientras que los estudios de otros agentes han demostrado menores pruebas de rigor metodológico. Por ello se cree que la falta de apoyo más sólida para los otros agentes no se corresponde necesariamente con la falta de eficacia sino a errores metodológicos.

Un primer estudio de Emslie y cols (1997) en 96 los jóvenes deprimidos y un segundo estudio de Emslie y cols (2002) en 219 jóvenes deprimidos encontraron diferencias significativas entre la fluoxetina y el placebo. Del mismo modo, el tratamiento (TADs;2004) comparó el respuesta a la fluoxetina, placebo, la psicoterapia cognitiva conductual (CBT), y combinado - TCC en el tratamiento con fluoxetina 439 adolescentes con MDD.

El hecho de que varios estudios muestren pequeñas diferencias entre los ISRS y el placebo (en parte porque las tasas de respuesta a placebo fueron altas), podrían sugerir, entre otras cosas, que los síntomas depresivos en los jóvenes resultan sensibles a la gestión de apoyo psicosocial y a la psicoterapia. Por su parte, otra explicación sería que éstos estudios incluyeron pacientes con depresiones leves, o que hay factores metodológicos responsables de la falta de diferencia entre la medicación y el placebo (bajas dosis de medicación, ausencia de una psicoeducación, mala adherencia, falta de compromiso por parte del las partes involucradas, tiempo insuficiente en la observación de la respuesta, etc.).