

# Nota Farmacológica: ¿provocan los inhibidores de la recaptación de serotonina un aumento del riesgo de suicidio?

## Resumen

El uso de antidepresivos en adolescentes aumentaría el riesgo de autodaño no fatal y de suicidio, no siendo esta evidencia concluyente en adultos, en quienes existen reportes de un aumento del riesgo de autodaño no fatal de grado leve.

Por lo tanto, sólo se recomienda utilizar estas drogas en las poblaciones en las que su eficacia está más demostrada -pacientes con depresión moderada a severa, entidades que confieren por sí mismas mayor probabilidad de autodaño- evaluando presencia de ideación suicida antes del inicio del tratamiento e instrumentando un seguimiento estrecho de estos individuos.

Botargues M. ¿provocan los inhibidores de la recaptación de serotonina un aumento del riesgo de suicidio?. Evid actual pract ambul 2006;9:(2)56-57. Mar-Abr 2006.

## Introducción

La conducta suicida se define como aquella que va desde las ideas y pensamientos en relación a la muerte, hasta cometer el hecho en sí. En el medio están las amenazas y los intentos de suicidio, es decir la evidencia de que el individuo se provocó un daño capaz de causar su muerte.

En el año 2004 evaluaciones de la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. (en inglés FDA) promovían la inclusión de precauciones en los prospectos de varios antidepresivos por la preocupación acerca del aumento de riesgo suicida, sobre todo en adolescentes. En Gran Bretaña, la agencia reguladora de productos medicinales propuso que no se prescriban antidepresivos diferentes a fluoxetina en niños y adolescentes y que en adultos no se exceda la dosis de paroxetina en más de 20mg por día<sup>1</sup>. El Instituto Nacional Inglés para la Excelencia Clínica (NICE) recomienda en sus guías que los antidepresivos sean utilizados sólo en aquellos casos de depresión moderada a severa y no en aquellos casos leves, mucho más comunes en atención primaria, pero para los que existe menos evidencia de la eficacia de dichos fármacos<sup>2</sup>. Sin embargo, estudios recientes demuestran que en los últimos 20 años el uso de estas drogas no produjo un aumento de la tasa de suicidio, sino por el contrario, se ha observado un descenso de la misma, aún en poblaciones de alto riesgo<sup>3</sup>. El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia disponible en este tópico.

## ¿Que sucede en adolescentes?

En niños el suicidio es la cuarta causa de muerte en EE.UU. y la tercera entre aquellos de 15 a 19 años, dando cuenta del 12% de las muertes en este grupo etareo. Si bien los intentos son más difíciles de cuantificar, se calcula que por cada suicidio cometido existen un promedio de 50 a 100 intentos. Los factores predisponentes incluyen factores biológicos, enfermedades psiquiátricas, historia familiar de suicidio, intentos suicidas previos, abuso sexual y exposición a violencia. Entre los factores precipitantes se encuentran el acceso a armas letales, el estrés social, el aislamiento y uso de alcohol<sup>4</sup>. Evidencia proveniente de estudios controlados, observacionales y de casos controles muestran datos a favor y en contra de los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) y el riesgo de suicidio. En septiembre de 2004 la FDA propuso un panel de revisión sobre este punto que concluyó que existe un aumento real del riesgo de ideación y conductas suicidas entre los adolescentes que consumen IRS. En octubre de ese mismo año se agregó esta información a los prospectos de varios antidepresivos que se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1:** antidepresivos (en orden alfabético) a los que se agregó en el prospecto información sobre un posible aumento del riesgo suicida asociado a su uso.

Amitriptilina, Amoxapina, Bupropion, Citalopram, Clomipramina, Desipramina, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Fluvoxamina, Imipramina, Maprotilina, Nefazodone, Nortriptilina, Paroxetina, Perfenazina, Sertralina, Tranilcipromina, Trazodone, Venlafaxina

Los resultados de 24 estudios clínicos controlados aleatorizados (ECCA) con placebo que evaluaron nueve drogas durante cuatro a 16 meses e incluyeron 4400 adolescentes muestran un aumento significativo del riesgo de suicidio en el grupo tratado con antidepresivos (4%) respecto del grupo placebo (2%). Los pacientes

tenían síndrome depresivo mayor o trastorno obsesivo compulsivo y los intentos y conductas suicidas se observaron durante los primeros meses de tratamiento por lo que se aconsejó aumentar el cuidado terapéutico y familiar en ese lapso y tener fuertemente en cuenta los riesgos y los beneficios del tratamiento<sup>5</sup>.

## ¿Qué sucede en adultos?

Existe controversia en los adultos acerca de cuál es el impacto de los antidepresivos más nuevos en su riesgo potencial de provocar mayor tendencia suicida.

## Estudios clínicos controlados con placebo

Como es poco probable que un estudio individual pueda demostrar asociación o causalidad entre el uso de antidepresivos y el riesgo de conducta suicida, se realizaron diferentes metaanálisis de varios estudios en el afán de aumentar el poder estadístico. Aúb así fue difícil obtener resultados contundentes. Es común que los ensayos clínicos informen la eficacia a corto plazo de las drogas, pero no lo es que analicen el costo y el beneficio del tratamiento según los diferentes grados de severidad del trastorno subyacente y el riesgo suicida basal. Además, la mayoría de los estudios son financiados por la industria, lo que favorece el sesgo de publicación: tienden a publicarse los positivos.

En un estudio que analizó nueve nuevos antidepresivos se observaron 77 suicidios en un total de 48.277 pacientes<sup>6</sup>. Las tasas de suicidio con IRS (OR 0,59; IC95% 0,31 a 0,87) otros antidepresivos viejos y más nuevos (OR 0,76; IC95% 0,49 a 1,03) y placebo (OR 0,45 (IC95%; 0,01 a 0,89) fueron similares<sup>6</sup>.

Otra revisión sistemática que analizó la tasa de suicidio e intentos de suicidio (345 ECCA, 36.445 pacientes) entre los pacientes asignados a antidepresivos y placebo<sup>7</sup> informa un aumento de los intentos de suicidio (OR 2,28; IC95% 1,14 a 4,55) sin un aumento de número de suicidios (OR 0,95; IC95% 0,24 a 3,78) y sin que se observen diferencias entre los IRS y los antidepresivos tricíclicos. En números absolutos, hubo 5,6 intentos adicionales por cada mil pacientes tratados durante un año.

Otro metaanálisis (477 ECCA, 40.826 pacientes adultos) que comparó IRS vs. placebo por cualquier indicación<sup>8</sup> mostró que los IRS provocaron un aumento de autodaño no fatal (OR1,57; IC95% 0,99 a 2,55) pero no de suicidio (OR0,85; IC95% 0,20 a 3,40) ni de la ideación suicida (OR 0,77 IC95% 0,37 a 1,55).

En conjunto, estos datos sugieren que no hubo un aumento franco de los suicidios en el grupo sometido a tratamiento farmacológico, pero sí una tendencia hacia el aumento de los intentos de autodaño en los adultos<sup>4</sup>.

## Estudios observacionales

En estos estudios es más fácil observar que sucede con eventos tan raros como el suicidio pero la causalidad es difícilmente establecida por que no hay datos claros acerca de la gravedad basal y el uso de estas drogas

Un estudio de casos controles<sup>9</sup> realizado en el Reino Unido de Gran Bretaña analizó el riesgo de conducta suicida y de suicidio en pacientes que comienzan el tratamiento antidepresivo. Comparados con el antidepresivo tricíclico Dotiepina, tuvieron un riesgo similar de conducta suicida no fatal o suicidio los pacientes tratados con amitriptilina (OR: 0,83; IC95% 0,61- 1,13), fluoxetina (OR 1,16; IC 95% 0,90-1,50) o paroxetina (OR 1,29; IC95% 0,97-1,70). En total hubo 17 suicidios, distribuidos en forma similar en

los cuatro grupos, observándose que en pacientes tratados por más de 90 días, había mayor riesgo durante los primeros nueve días del tratamiento.

Otro estudio caso control usó la base de datos de investigación en la Práctica General de Gran Bretaña<sup>10</sup> y analizó la conducta suicida no fatal y el riesgo de suicidio en 146.095 pacientes con una primera prescripción de antidepresivos por depresión. Se observaron 1968 casos de autodaño y 69 suicidios. Comparando con antidepresivos tricíclicos, los IRS no aumentaron el autodaño (OR: 0,94; IC95% 0,86-1,14) ni el suicidio (OR: 0,57; IC95% 0,26-1,25).

### Conclusiones

Es de utilidad conocer que existen algunos datos provenientes de la literatura acerca del aumento de riesgo de autodaño no fatal o suicidio con la utilización de antidepresivos, sobre todo en población adolescente.

La evidencia no es absolutamente concluyente en adultos, en

quienes se observa un aumento del autodaño no fatal de grado leve, lo que ocurre con los antidepresivos en general, pero no cuando se analiza un grupo vs. otro como los IRS vs. los antidepresivos tricíclicos.

Es recomendable utilizarlos en el subgrupo de pacientes en quienes la eficacia está más demostrada -depresión moderada a severa- teniendo en cuenta que estas entidades aumentan por sí mismas el riesgo de suicidio.

Si bien no está claramente demostrado que esta conducta del equipo de salud disminuya el riesgo, se recomienda que el inicio del tratamiento sea acompañado de un seguimiento clínico/siquiátrico estrecho, teniendo en cuenta la posibilidad de un aumento de la agitación y de autoamenaza, sobre todo en niños y adolescentes.

En todos los casos -depresión y otras indicaciones- se debe valorar el riesgo suicida antes del tratamiento para definir si la consulta siquiátrica y el seguimiento se hará en el ámbito de la atención primaria o de la siquiatria.

**Marcela Botargues** [ Médica Especialista en Medicina Familiar. Unidad de Medicina Familiar y Preventiva del Hospital Italiano de Buenos Aires. ]

### Referencias

1. Selective serotonin reuptake inhibitors. Remain useful drugs which need careful monitoring. *BMJ* 9 October 2004; 329, 809-810
2. Depression: the management of depression in primary and secondary care. [www.nice.org.uk/page.aspx?o=20093](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=20093)
3. Fazel S, Grann M, Goodwin GM. Suicide trends in discharged patients with mood disorders: associations with selective serotonin uptake inhibitors and comorbid substance misuse. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 Mar;21(2):111-5.
4. Effects of SSRI and other newer antidepressants and suicide risk in adults. Up to date 13,2 Last review in March 2005
5. Hammad, TA. Review and evaluation of clinical data. Center for Drug Evaluation and Research, FDA. August 16, 2004. Disponible también en <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1.htm>. Accesible a partir de September 15, 2004.
6. Khan, A, Khan, S. Suicide rates in clinical trials of SSRI other antidepressants and placebo. *Analysis of FDA reports.* *Am J. Psychiatry* 2003, 160: 790.
7. Dean Fergusson, Steve Doucette, Kathleen Cranley Glass, Stan Shapiro, David Healy, Paul Hebert, and Brian Hutton. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, Feb 2005; 330: 396 ; doi:10.1136/bmj.330.7488.396
8. David Gunnell, Julia Saperia, and Deborah Ashby. 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*, Feb 2005; 330: 385 ; doi:10.1136/bmj.330.7488.385
9. Jick H, Kaye JA et al. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA* 2004; 292:338.
10. Martinez C, Rietbrock S. Antidepressants treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression. A nest case control study. *BMJ* 2005; 330:384.



Gentileza Secretaría de Turismo de La Nación