

# Suicidio en el curso del tratamiento antidepresivo

Se han propuesto cinco mecanismos diferentes mediante los cuales el tratamiento antidepresivo puede conducir al suicidio: en primer lugar, simplemente mejorando la depresión más rápidamente, en segundo, por una acción intrínseca a los efectos antidepresivos, en tercer lugar por toxicidad en sobredosis, el cuarto motivo serían los efectos secundarios de antidepresivos específicos, y el finalmente la última explicación recae en la ineficacia del tratamiento. En el presente artículo se revisa la evidencia sobre esta cuestión procedente de ensayos controlados aleatorizados (ECA), estudios de caso controlados y estudios epidemiológicos y se concluye que los antidepresivos pueden estar implicados en algunos casos de suicidio durante el tratamiento. Algunas modificaciones de los métodos utilizados en los ensayos clínicos y los estudios farmacológicos conducirían a unos datos más ricos para explorar el tema en mayor profundidad.

*Palabras clave: acatisia, antidepresivos, toxicidad conductual, informe de casos, suicidio.*

## Introducción

Una de las controversias de la era psicofarmacológica recae en las asociaciones entre psicofarmacología y suicidio. Aunque se consideraba un neuroléptico, los únicos ensayos controlados aleatorizados (ECA) controlados con placebo realizados con reserpina indicaron que era un antidepresivo (Davis y Shepherd, 1955). Sin embargo, una serie simultánea de informes publicados en las revistas *New England Journal of Medicine*, *JAMA*, *BMJ* y *The Lancet*, implicó la reserpina como precipitante de depresión y de suicidio (Véase Healy y Savage, 1998). A pesar del interés inicial, este tema se ha obviado, quizás porque no queremos contemplar la posibilidad de que tratamiento eficaces pueden ser ocasionalmente problemáticos.

Sin embargo, se han hecho cinco propuestas para explicar como el tratamiento podría estar asociado al suicidio. El problema de decidir qué posibilidades, si las hay, están respaldadas por la evidencia también genera muchas cuestiones metodológicas.

## Los mecanismos del suicidio durante tratamiento: *Depresión y suicidio*

Antes de la llegada de los antidepresivos, varias autoridades (Staehelein, 1955) habían argumentado que los pacientes deprimidos tenían más probabilidades de cometer suicidio al iniciar o al salir de un trastorno depresivo. De esto se desprende que los antidepresivos, si alivian los síntomas sin corregir permanentemente la enfermedad subyacente, provocarían más entradas y salidas de estados depresivos. Por lo que, el suicidio era un riesgo del tratamiento y así ocurrió en los primeros estudios con imipramina (Kielholz y Batteagay, 1958).

### *Efecto antidepresivo y suicidio*

Kielholz propuso más tarde que las acciones de ciertos antidepresivos podrían estar asociadas a suicidio. Su impresión inicial era que los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs), que categorizó como los que antidepre-

---

Este artículo ha sido publicado en la *Journal of Psychopharmacology* (1999)

sivos que más intensificaban el impulso, se asociarían más con los intentos de suicidio, seguidos de la desipramina y la nortriptilina, ya que mejoraban el enlentecimiento psicomotor depresivo antes de erradicar la ideación suicida (Kielholz, 1971). Cuando los efectos de estos fármacos en los sistemas monoaminérgicos se estabilizaron, apareció un problema específico de los antidepresivos selectivos para sistemas catecolaminérgicos. Un estudio de mantenimiento a largo plazo con maprotilina (Rouillon y col., 1989) en el que ocurrieron 5 suicidios y nueve intentos de suicidio en el grupo tratado con maprotilina en comparación a un único intento en el grupo placebo, de menor tamaño, despertó la idea.

### ***Toxicidad antidepressiva y Suicidio***

En los años 1980, se desarrolló un debate sobre la toxicidad relativa de los antidepresivos en sobredosis. El debate se centró en la seguridad de mianserin, que se había asociado a agranulocitosis. El argumento se articuló sobre el cálculo de riesgos y beneficios. Mientras mianserin podía asociarse a una disminución del recuento de células blancas, sus defensores argumentaban que en sobredosis era más seguro que otros antidepresivos y que, por lo tanto, su uso se asociaría a una proporción general de muerte inferior (Pinder, 1988). Este debate llevó a la construcción de un índice de toxicidad fatal basado en el número de muertes tras el uso de cada antidepresivo en proporción a la cantidad de recetas prescritas (Cassidy y Henry, 1987; Pinder, 1988; Henry, 1992). Cuando se realizaron estos cálculos, desipramina, amitriptilina y dotiepin, más tóxicos en sobredosis que otros antidepresivos, se asociaron con un número superior de muertes. La conclusión fue que se obtendría un beneficio de salud pública si se cambiaba a prescripciones con componentes menos tóxicos.

### ***Efectos secundarios de los antidepresivos y suicidio***

Con las ideas de fondo de que los fármacos catecolaminérgicos podrían asociarse con mayor probabilidad a suicidalidad y la seguridad en sobredosis de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) el próximo desarrollo fue una sorpresa. Una serie de informes de casos (Teicher y col., 1990a,b,c; Creaney y col., 1991;

King y col., 1991; Rothschild y Locke, 1991; Wirshing y col., 1992; Healy, 1994) sugirieron que la fluoxetina podía inducir ideación suicida de novo en una proporción de sujetos vulnerables mediante la provocación de un estado de acatisia. Esto fue percibido por algunos como un ataque contra la fluoxetina, aunque Teicher y col. (1991) y otros (Healy, 1994) vieron el problema en términos de un efecto potencial que todos los antidepresivos podrían tener a través de los efectos secundarios, como la acatisia o la despersonalización (Damluji y Ferguson, 1988; Healy, 1994). El problema de estos efectos secundarios en una etapa tan temprana del tratamiento es que el paciente corre el riesgo de atribuir erróneamente un empeoramiento de su enfermedad.

### ***Ineficacia de los antidepresivos y suicidio***

Isacsson y sus colegas (1994), que analizaron todos los suicidios en Suecia de los años 1990-91, abrieron otra posible explicación. Los autores observaron que lofepramina se hallaba con una menor probabilidad en la sangre de los suicidas, los antidepresivos tricíclicos de uso más popular, se hallaban en un puesto intermedio, siendo mianserin y moclobemida los fármacos hallado con mayor frecuencia en la sangre de los suicidas. Argumentaron que el suicidio podía estar asociado con ineficacia del tratamiento. Para apoyar esta idea, ofrecieron dos datos como evidencia. En primer lugar, ellos obtuvieron una proporción relativamente elevada de suicidios en los pacientes tratados con moclobemida y una baja proporción entre los tratados con clomipramina, y en ensayos clínicos previos clomipramina había demostrado un efecto del tratamiento superior al de moclobemida en los con depresiones severas. En segundo lugar, una amplia gama de estudios (Isacsson y col., 1994) sugerían que en los suicidios completados las víctimas tenían niveles sanguíneos subterapéuticos de los antidepresivos.

### ***Suicidio durante el tratamiento: cuestiones metodológicas***

La asociación entre tratamiento antidepresivo y suicidio despierta cuestiones complejas de causalidad dado que la depresión en si misma se asocia a suicidalidad. La depresión, sin embargo, también se asocia con trastornos

sexuales, pero también puede afirmarse la existencia de trastornos sexuales inducidos por los antidepresivos. Mediante algunos de los mecanismos mencionados anteriormente, una relación causal entre el tratamiento y el efecto (suicidio) puede ser válida; otra cosa es que los antidepresivos equitativos que son más seguros en sobredosis deberían asociarse a menos muertes por suicidio. Para otras cuestiones, tales como la ineficacia del tratamiento o la emergencia de ideación suicida, tenemos una imagen menos clara. En el presente artículo se exploran estas cuestiones, utilizando datos de ensayos clínicos, informes de casos y estudios epidemiológicos, y se centra en la fluoxetina porque es el fármaco que ha sido objeto de debate más sutil sobre estas cuestiones, aunque los mismos puntos son aplicables a todos los antidepresivos.

### *Ensayos clínicos*

Las asociaciones entre fluoxetina y suicidalidad se han venido negando sobre la base de que los ensayos controlados aleatorizados (ECAs) son la única manera de demostrar causa y efecto y ningún ensayo con fluoxetina ha demostrado la prominencia de suicidalidad o acatisia (Beasley, 1991; Nakielny, 1994). En una era en que la evidencia basada en la medicina está en auge y los ECAs se proclaman como la mejor forma de evidencia, este argumento tiene un peso considerable. Sin embargo, existen varios problemas en torno a la noción de los ECAs como medio necesario para establecer la relación causa-efecto o como el mejor medio en todas las circunstancias.

### *Ensayos clínicos y suicidio*

Una cantidad considerable de trabajos ha indicado ahora que suicidalidad previa o la agitación basal deben ser contraindicaciones para el tratamiento con fluoxetina (Beasley y col., 1991; Tollefson y col., 1994). De hecho, estudios independientes han sugerido que los ISRSs pueden ser los antidepresivos más eficaces para los pacientes con rasgos de personalidad límite, que pueden tener intentos de suicidio impulsivos (Joyce y col., 1994). Un análisis de los archivos de datos de fluoxetina, centrado en el ítem 3 de la Escala de Depresión de Hamilton, indicó una proporción de suicidalidad en pacientes tratados

con fluoxetina menor a la observada entre los pacientes tratados con otros antidepresivos de referencia, y superior a la del grupo placebo (Beasey y col., 1991). También demostró que un mayor número de sujetos del grupo placebo obtuvo un aumento en la puntuación del ítem 3 (Beasey y col., 1991). Para la paroxetina se han obtenido resultados similares (Montgomery y col., 1995). Claramente, los ISRSs incluyendo la fluoxetina juegan un rol en el control de la suicidalidad depresiva.

Sin embargo, el uso de ECAs de las compañías farmacéuticas está largamente determinado por los requerimientos de registro, que obligan a evidenciar algún efecto del tratamiento. Los pacientes seleccionados para estos estudios son muestras de conveniencia, que deben representar a la población general o a una población vulnerable de la misma. Estos ensayos no se diseñan para responder la cuestión de si un fármaco puede ocasionalmente elicitar suicidalidad. Hasta la fecha, no se han realizado ensayos de este tipo. Un metanálisis de estudios realizados con otros objetivos, utilizando instrumentos que nunca fueron diseñados para abordar esta cuestión no puede ser un sustituto, ante las indicaciones experimentales de que tanto los pacientes y como los observadores pueden fracasar en el intento de valorar incluso la suicidalidad intensa inducida por el tratamiento (Healy y Farquhar, 1998). Simplemente, los efectos beneficiosos sobre la suicidalidad en la mayoría de pacientes deprimidos no sobrepasan los problemas inducidos por fármacos más que la reducción de lesión cerebral inducida sobrepasa las lesiones inducidas por las vacunas.

### *Ensayos clínicos y efectos secundarios*

La frecuencia exacta con que ocurre la acatisialagitación nerviosa inducida por ISRSs es incierta, aun cuando se informó muy prematuramente de la acatisia como efecto secundario del tratamiento con fluoxetina (Lipinski y col., 1989) y el Diccionario de Psiquiatría y Neurología de Ayd (1996) afirma que "la capacidad de fluoxetina de evocar acatisia es bien reconocida". Esto es principalmente así porque pocos ECAs han sido diseñados para establecer la incidencia precisa de los efectos secundarios. Aunque no se desprecupan de los efectos secundarios, los organiz-

mos regulatorios juzgan los fármacos principalmente en términos de los efectos primarios del tratamiento y de los aspectos de toxicidad y no tanto en base a la frecuencia de los efectos secundarios.

En una revisión posterior de la base de datos de fluoxetina involucrando 1610 pacientes tratados con fluoxetina y 952 pacientes recibiendo placebo, Plews y col., (1997) informaron de diferencias estadísticamente significativas entre fluoxetina y placebo en las proporciones de ansiedad (12.1 % versus 6.9%) y agitación nerviosa (13.7% versus 8.8%). Puede objetarse que ninguno de estos efectos secundarios se refiere a la acatisia. El problema es que la Buena Práctica Clínica (BPC) es partidaria de codificar los efectos secundarios de acuerdo con el diccionario de la OMS "Terminología para el control internacional de las reacciones adversas a fármacos" (1994). Esta terminología se basa en informes realizados por los propios pacientes. Acatisia no es una palabra que utilicen espontáneamente los pacientes, por lo que los pacientes que subjetivamente se sienten acatísicos deben utilizar necesariamente las etiquetas de agitación nerviosa o ansiedad para informar de su estado. Por lo tanto, hay una razón legítima para no informar de acatisia, mientras es un engaño implicar que no sucede. Plewes y col. (1997) distingue entre agitación nerviosa y ansiedad pero, si son distintas entre ellas, es difícil que cada una de ellas pueda referirse a otra cosa que no sea la agitación/acatisia.

Hay otra cuestión en referencia al informe de efectos secundarios. Hasta la fecha, las compañías solo han los efectos secundarios espontáneamente informados, que en realidad es probable que supongan solo una pequeña proporción de los efectos secundarios reales. Hasta recientemente, no se requería a los pacientes que cumplieran un listado extensivo de los efectos secundarios potenciales como el UKU (Lingjaerde y col., 1987). En el caso de los trastornos sexuales, las estimaciones de los ensayos clínicos tempranos, basadas en el informe espontáneo, sugerían una proporción del 5% para fluoxetina (Stark y Hardison, 1985). Investigaciones subsiguientes con instrumentos sensibles a los trastornos sexuales inducidos por fármacos apuntan hacia proporciones superiores al 70%

(Patterson, 1993). Esto indica claramente cómo un problema puede quedar completamente enmascarado si los medios de investigación son inadecuados. La situación se combina con indicaciones de que algunos ensayos clínicos se llevan a cabo con personal sin entrenamiento, mínimamente supervisado, que probablemente es insensible a la emergencia de problemas y cuestiones nuevos (Stecklow y Johannes, 1997).

### *Estudios de casos*

Sin embargo, se sigue afirmando que la Administración de Alimentación y Medicamentos (Food and Drug Administration - FDA) únicamente registrará compuestos sobre la base de ECAs porque solo ellos, en contraste a los informes de caso, pueden demostrar causalidad. Esto no es cierto. El carbón activado tiene licencia para tratar sobredosis de compuestos como la strichnina sobre la base de un único caso, Pierre Touery ingirió 10 veces la dosis letal de strichnina y sobrevivió habiendo tomado previamente carbón activado (Healy, 1997). Los estatutos de la FDA post-1962 permiten utilizar como base para una licencia: ensayos controlados con placebo, ensayos comparativos de activos, controles históricos, así como estudios de caso. El único requisito es que el procedimiento empleado tenga sensibilidad de contraste. En el caso de un anestésico por ejemplo, dormirse 30 segundos después de suministrar un fármaco es tan improbable que observadores podrían concluir con validez sobre la base de un único caso que el fármaco ha producido el efecto de tratamiento pretendido (Leber, 1988). Aun así, se necesitarían más estudios para los propósitos de registro, con el fin de demostrar la seguridad del compuesto.

Los ECAs son necesarios cuando el efecto esperado de un tratamiento es relativamente pequeño o cuando existe variación espontánea en el índice de condición o cuando el sesgo de los investigadores puede influenciar los resultados si no se introducen controles. Son necesarios en el registro de antidepresivos, ya que los efectos del tratamiento de algunos antidepresivos son tan pequeños, en relación a la variación espontánea de las depresiones moderadas, que se requieren hasta 300 pacientes para

demostrar significación. La emergencia y resolución de acatisia es más visible y clara y menos sujeta a variación espontánea, que la emergencia y resolución de depresión. Es poco frecuente de manera natural. Su ocurrencia tras el consumo de fármacos está tan bien establecida que nadie ha solicitado un ECA para demostrarla aunque un ensayo de este tipo podría establecer la proporción con que cada fármaco la induce.

Sin embargo, en los estudios de caso que proponen una asociación entre un acontecimiento que claramente emerge tras el tratamiento, como la acatisia, y fármacos concretos debe incorporar control en su diseño. No se han construido controles en las asociaciones entre la suicidalidad y los antidepresivos, perfiladas únicamente sobre los informes médicos espontáneos redactados por practicantes individuales, por lo que la credibilidad de estos informes es baja. Pero los informes de caso de este tipo no deben confundirse con los estudios de caso, que están contruidos sobre controles, como un diseño de test-retest. Los resultados de los diseños de test-retest permiten perfilar conclusiones científicas válidas (Karch y Lasagna, 1977; Kazdin, 1982; Stephens, 1983; Girard, 1987; Beasley, 1991; Edwards, 1992; Jick y col., 1992; Healy, 1994). De hecho, nada menos que el investigador Bradford Hill, el creador de los ECAs, afirmó que los ECAs no eran el único medio de evaluar los efectos de los fármacos (Hill, 1966). Rothschild y Locke (1991), Creaney y col. (1991) y Wirshing y col. (1991) utilizaron diseños test-retest cuando buscaban la emergencia de ideación suicida en tratamiento con fluoxetina.

Otro control fue introducido por la distinción de los reporteros. Y aún otro control lo introdujo el hecho de que informes similares procedían de un amplio rango de investigadores independientes. Los hallazgos no podían explicarse fácilmente en términos de sesgo de un investigador o un centro. Además, en contraste a los informes médicos espontáneos, investigadores experimentados estaban de acuerdo en los detalles de lo que estaba ocurriendo y en la serie de Teicher, se describieron seis casos y no un único caso aislado, en la serie de Wirshing, cinco casos y en la serie de King, seis casos.

Finalmente, de la lectura de estos informes se desprende claramente que investigadores experimentados creían estar presenciando algo distinto a la ideación suicida común que ocurre en la depresión. Había una consistencia entre los informes sobre la que estaba ocurriendo, es decir, que la ideación suicida podía ser elicitada por la inducción de acatisia/agitación. Por lo tanto el argumento no dependía de una asociación inexplicable. También cabe destacar que, al mismo tiempo, los estudios sobre factores de riesgo de suicidio, conducidos por el Instituto Nacional de Salud Mental, apuntaban que niveles de ansiedad y agitación eran los predictores más significativos de suicidios completados en los meses siguientes al inicio del tratamiento (Fawcett y col., 1990; Fawcett, 1992).

### *Estudios epidemiológicos*

Otra manera de establecer el impacto de los antidepresivos sobre la suicidalidad es mirar los estudios epidemiológicos. Hay dos estudios relevantes sobre la cuestión de los antidepresivos y el suicidio (Jick y col., 1995; Isacson y col., 1994). El estudio de Jick, realizado en un centro de atención primaria, revisó los suicidios que siguieron a 172.000 prescripciones de tratamiento antidepresivo. Como dotiepin era el antidepresivo más prescrito en esta muestra, se le asignó un riesgo relativo de 1.0, contra el que fluoxetina resultó tener un riesgo relativo de 2.1, lofepramina de 0.5 y mianserina de 1.8. Traducido a muertes por 100.000 años por peciente el resultado fue de 47 para lofepramina, 86 para dotiepin, 165 para mianserina y 189 para fluoxetina.

En toda la muestra, la diferencia entre dotiepin y fluoxetina era significativa en un intervalo de confianza del 95%. Cuando se controlaron todos los factores de confusión como los antecedentes previos de intentos de suicidio y de antidepresivos prescritos la estimación de riesgo relativo de fluoxetina en comparación a dotiepin siguió siendo 2.1, pero el intervalo de confianza - una función del tamaño de la muestra, que se había reducido a la mitad - cambió. En contraste, cuando se controlaron los factores de confusión, la estimación de riesgo relativo de mianserina, que había sido ampliamente promovido

por se seguro en sobredosis, disminuyó de 1.8 a 1.1, sugiriendo que mianserin y no fluoxetina era lo que se estaba prescribiendo a los pacientes percibidos como de mayor riesgo.

Claramente un estudio es de valor limitado, pero pueden destacarse varios puntos. En primer lugar, el estudio se refiere a la vida real y no a una muestra seleccionada a conveniencia. Es probable que haya factores de confusión, pero no está claro el peso que recae sobre cada uno de ellos. Por un lado, una proporción de las prescripciones de imipramina, por ejemplo, se había dado para tratar enuresis, y sujetos de 10 años es improbable que cometan suicidio. Por otro lado, no es posible suicidarse por sobredosis de fluoxetina y por lo tanto es probable que hubiera un mayor número de intentos de suicidio no informados de los que hubo con otros antidepresivos. Además, siguiendo con la inducción de acatisia, el número de muertes por violencia en el grupo fluoxetina fue proporcionalmente superior al hallado entre los grupos tratados con otros antidepresivos. Otro punto es que antes de que se iniciara el estudio se aceptaba ampliamente que lofepramina era uno de los antidepresivos más seguros, debido tanto su eficacia como su seguridad en sobredosis y los resultados del estudio confirmaron esto, lo que sugiere que la metodología del estudio proporcionaba los resultados adecuados.

Por último, el estudio de Jick no es un hecho aislado. Isacson y sus col. (1994) analizaron todos los suicidios ocurridos en Suecia durante los años 1990 y 91 en un estudio mayor al de Jick en términos de suicidios completados. Los autores hallaron el mismo rango de orden de suicidios por antidepresivo; lofepramina fue el más seguro, los antidepresivos triciclos, de uso más popular, se posicionaban en medio y mianserin era el de mayor riesgo (fluoxetina aún no tenía licencia en Suecia), con un panorama casi idéntico, 41 de 100.000 pacientes por año, para lofepramina.

Además de una proporción baja de muerte en el grupo tratado con lofepramina, el otro agente selectivo noradrenérgico, maprotilina, se asoció con una tasa de muerte inferior a la media. La combinación de estos dos panoramas procedentes de dos estudios separados arro-

ja dudas sobre la propuesta temprana de Kielholz de que los antidepresivos elicítadores de impulso se asociarían con suicidios por su tendencia a estimular impulsos mientras dejan intacta la ideación suicida. Sin embargo, la disociación existente entre estos agentes selectivos noradrenérgicos y la moclobemida, sugiere que las percepciones originales de Kielholz sobre el posible problema asociado con los IMAOs requieren consideración.

Con respecto a la posibilidad de que la ineficacia del tratamiento pueda estar asociada al suicidio (Isacson y col., 1994), esta hipótesis se debe probablemente al error de pensar que el tamaño del efecto del tratamiento es un valor absoluto (Healy, 1998). Las únicas poblaciones, como los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo o los adolescentes con depresión, en las que puede esperarse que los ISRSs sean más eficaces que los antidepresivos tricíclicos, pueden tener una probabilidad inherentemente inferior de cometer suicidio. Por lo que no está claro que la mayor eficacia terapéutica de algunos antidepresivos, que en depresiones graves han demostrado un mayor tamaño del efecto del tratamiento (Wheatley y col., 1998; Lopez-Ibor y col., 1996), se traduzca necesariamente en beneficios en términos de reducción de suicidios.

### *Epidemiología en el dominio público*

En el debate sobre suicidio y depresión, para la depresión se cita invariablemente un 15% de riesgo de suicidio a lo largo de la vida (Guze y Robins, 1970) o un aumento del 79 en comparación a la tasa observada en la población normal (Hagnell y col., 1981). Con este escenario se sugiere que es imposible determinar si un antidepresivo causa suicidio. Inskip y sus colaboradores (1998) actualizaron la estimación del riesgo de suicidio a lo largo de la vida para los trastornos emocionales citando una cifra del 6%. Sin embargo, tanto esta estimación como la de Guze se perfilan casi exclusivamente a partir de poblaciones con depresión grave y hospitalizadas. El riesgo de suicidio a lo largo de la vida para los trastornos depresivos leves o moderados no se conoce pero puede modelarse. La estimación actual de prevalencia a lo largo

de la vida de trastorno afectivo ha aumentado hasta el 30%-50% de la población (Hagnell y col., 1981; Blacker y Clare, 1987; Kessler y col., 1994). Dado que la población de Inglaterra y Gales es 50 millones con 5000 suicidios por año, si la mitad de los suicidios están relacionados con trastornos afectivos (2500), si multiplicamos por 75 (la media de esperanza de vida) y dividimos por 12.5 millones (25% de la prevalencia a lo largo de la vida) obtenemos un riesgo de suicidio a lo largo de la vida de aproximadamente el 1.5% de todos los trastornos emocionales. Una conclusión posible de este ejercicio es que tiene poco sentido hablar de un riesgo global de suicidio a lo largo de la vida para los trastornos emocionales y tiene más sentido hablar de riesgo de suicidio para los trastornos emocionales severos, moderados y leves, que puede ser aproximadamente 15%, 6% y 11.5% respectivamente.

Si la prevalencia anual de trastornos afectivos es un 10% (Blacker y Clare, 1987; Kessler y col., 1994) y las depresiones cuentan en el 50% de los suicidios, esto proporciona una tasa de 50 suicidios por 100.000 pacientes años para todos los trastornos emocionales. Si excluimos la tasa de los trastornos afectivos severos la tasa anual de suicidio en los trastornos afectivos moderados probablemente no supera los 25-40 suicidios por 100.000 años. Estas cifras no dejan lugar a la contemplación cuando se comparan a los datos de Jick e Isacson.

### **Conclusiones**

Los datos procedentes de las diversas fuentes citadas ofrecen un complejo esbozo a partir del cual es difícil establecer conclusiones. Ante la diversidad entre los fármacos hallada en los estudios de Cassidy y Henry, Jick y sus colaboradores e Isacson y sus colaboradores, es imposible no aceptar que el tratamiento antidepresivo en una pequeña proporción de pacientes vulnerables puede tener una relación causal con la muerte por suicidio. Esta afirmación sin embargo no significa que los antidepresivos aumenten la tasa global de suicidio. La situación es similar a la que se da con las vacunas de perтусis y las lesiones cerebrales, donde los niveles

globales de lesión cerebral disminuyen tras la vacuna, aunque ciertos niños pueden ser fatalmente afectados por la misma. El ejemplo de la reserpina es aquí relevante. Los suicidios con los que se asocia provienen de poblaciones hipertensivas no deprimidas y fueron probablemente elicitados por la acatisia (Healy y Savage, 1998). Esto demuestra la habilidad de un agente psicotrópico de conducir a la emergencia de problemas que no se pueden hacer pasar fácilmente como provenientes de un trastorno psiquiátrico subyacente, como en el caso de estudios con voluntarios sanos (Healy y Farquhar).

Por lo tanto, parece que los fármacos psicotrópicos pueden empeorar a los sujetos vulnerables mientras benefician a la mayor parte de la población. Debe destacarse que la psicoterapia se ha asociado a unas tasas aumentadas de suicidio en base a estudios de población y no de casos individuales (Moller, 1992; van der Sande, 1997). Los argumentos de que los suicidios pasan entre los jóvenes esquizofrénicos que toman conciencia de su horrible pronóstico o entre los pacientes deprimidos con el impulso restablecido pero la ideación suicida intacta dejan al clínico con poca responsabilidad. Esta revisión sugiere que quizás las cosas pueden no ser tan sencillas. Claramente, el clínico debe mantener en mente la toxicidad de ciertos fármacos en sobredosis, pero parece que hay otras cosas que puede hacer.

La disforia subjetiva que los antipsicóticos y los antidepresivos pueden producir sigue estando poco perfilada. Actualmente no existe consenso en como se solapan la acatisia subjetiva y la disforia inducida por fármacos (Sachdev, 1995; Healy y Farquhar, 1998). Sin embargo, estas reacciones pueden provocar rápidamente pensamientos depresivos, suicidas y violentos incluso en sujetos sanos (Healy y Farquhar, 1998). Es necesario investigar estas cuestiones en mayor profundidad, dado el papel que las reacciones de acatisia parecen haber tenido desde el inicio del uso de la reserpina.

Ante el actual estado de los ensayos clínicos, el papel que dichas reacciones pueden jugar causando problemas se desenmascara mejor con métodos test-retest. Así lo testifican consagrados investigadores de ensayos clínicos como Lasagna (Karch y Lasagna, 1977), epidemiólogos como Jick, investigadores de compañías far-

macéuticas como Stephens de Glaxo (Stephens, 1983), Girard de Synthelabo (Girard, 1987), Beasley de Eli Lilly (Beasley, 1991) y otros. Si los datos procedentes de los ensayos clínicos van a jugar un papel más relevante en el debate, existe una doble necesidad. La primera es que los ensayos deben ser diseñados para abordar específicamente esta cuestión. La segunda es que el registro de las reacciones adversas del tratamiento debe ser más extensivo y menos discrecional. Estos objetivos pueden alcanzarse incorporando una autoevaluación obligatoria de los efectos secundarios utilizando instrumentos como el UKU.

Respecto a las lecciones que debemos aprender de los datos presentes, parece que los antidepresivos selectivos de los sistemas noradrenérgicos no generan problemas hasta el extremo anunciado, aunque con estos fármacos se ha observado un empeoramiento paradójico de la depresión (Damluji y Ferguson, 1988). El escenario respecto a los IMAOs es todavía más incierto. Parece haber alguna posibilidad de que al menos un ISRS, la fluoxetina, pueda asociarse a tasas superiores de suicidalidad entre ciertos sujetos. Sigue sin aclararse si este problema es probable que afecte a otros ISRSs o si únicamente afecta a los ISRSs utilizados en poblaciones particulares. Si la acatisia es el mecanismo por el cual se mediatiza este efecto, entonces este problema puede minimizarse si los prescriptores son conscientes de esta posibilidad y advierten a los pacientes.

Debe destacarse que otros efectos secundarios, como la despersonalización o la retención de orina, mediatizados por otros sistemas, también pueden potencialmente causar problemas. Es necesaria más investigación para establecer el daño global que los efectos secundarios pueden causar y las estrategias para minimizar estos problemas. Ahora que ha surgido la posibilidad de minimizar notablemente estas reacciones, es oportuno abordar la cuestión de la suicidalidad inducida por los antidepresivos. Desde el principio de la década de los 60, existían buenas indicaciones farmacogenéticas de que ciertos sujetos respondían preferentemente a los IMAOs mientras otros respondían a los fármacos tricíclicos inhibidores de la recaptación de serotonina (Pare y col., 1962). Los datos

de fluoxetina y acatisia proporcionan indicaciones similares. Por lo tanto parece existir una base farmacogenética de las respuestas adversas a los fármacos selectivos. Clínicamente, consideraciones científicas y de otros tipos sugieren que esta área debería ser el centro de atención de un intenso desarrollo.

Si se reconoce que el tratamiento antidepresivo en ciertos casos puede causar problemas, emerge una cuestión separada en el ámbito de la salud pública referente a cómo esto debe afectar a los programas nacionales para reducir la incidencia de suicidio mediante la detección y el tratamiento de la depresión. Para los trastornos depresivos moderados y severos, existen buenos indicadores de que la detección y el tratamiento de la depresión reducen las tasas de suicidio (Rutz y col., 1995). Además, Isacson y col. (1994) sugirieron que el número de deprimidos que mueren de suicidio por no ser tratados es superior al de suicidios debidos a los efectos secundarios de un antidepresivo concreto. Por último, una mejor detección y tratamiento de la depresión en Suecia durante la década de los 80 se asoció posiblemente a una disminución de la tasa nacional de suicidio (von Knorring y Bingefors, 1998). La farmacoterapia también puede tener beneficios sobre categorías diagnósticas. Claramente reducirá la tasa de suicidio en la esquizofrenia y también probablemente en algunos trastornos de personalidad (Montgomery y Montgomery, 1982).

El escenario es menos cierto para los trastornos emocionales leves, donde sigue sin demostrarse que la prevalencia a lo largo de la vida de suicidio pueda reducirse. En estas circunstancias, los ensayos de detección y tratamiento están garantizados, pero existe una creciente responsabilidad por parte de los prescriptores y las compañías de informarse de los peligros del tratamiento, de informar al paciente sobre cómo manejarlos y de controlar el impacto del tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

- Ayd F Jr (1996) *Lexicon for psychiatry, neurology and neuroscience*, p 268, Williams & Wilkins, Baltimore
- Beasley C (1991) Fluoxetine and suicide, *BMJ* 303:1200
- Beasley CM, Dornseif B E, Bosomworth JC, Saylor M E, Rampey A H, Heligenstein J H, Thompson V L, Murphy D J, Masica D N (1991) Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression, *BMJ* 303:685-692
- Blacker R, Clare A (1987) Depressive disorder in primary care, *Br J Psychiatry* 150:737-751
- Cassidy S L, Henry JA (1987) Fatal toxicity of antidepressant drugs in overdose, *BMJ* 295:1021-1024
- Craney W, Murray I, Healy D (1991) Antidepressant induced suicidal ideation, *Hum Psychopharmacol* 6:329-332
- Damluji N F, Ferguson J M (1988) Paradoxical worsening of depressive symptoms caused by antidepressants, *J Clin Psychopharmacol* 8:347-349
- Davies D L, Shepherd M (1955) Reserpine in the treatment of anxious and depressed patients, *Lancet* 117-120
- Edwards G (1992) Antidepressants and murder, *Psychiatr Bull* 16:537-539
- Fawcett J, Scheftner W A, Fogg L, Clark D C, Young M A, Hedeker D, Gibbons R (1990) Time-related predictors of suicide in major affective disorders, *Am J Psychiatry* 147:1189-1194
- Fawcett J (1992) Suicide risk factors in depressive disorders and in panic disorder, *J Clin Psychiatry* 53:9-13
- Girard M (1987) Conclusiveness of rechallenge in the interpretation of adverse drug reactions, *Br J Clin Pharmacology* 23:73-79
- Guze S, Robins E (1970) Suicide and primary affective disorder: a study of 95 cases, *Br J Psychiatry* 117:437-438
- Hagnell O, Lanke J, Rorsman B (1981) Suicide rates in the Lundby study: mental illness as a risk factor for suicide, *Neuropsychobiology* 7:248-253
- Healy D (1994) The fluoxetine and suicide controversy, *CNS Drugs* 1: 223-231
- Healy D (1997) *The antidepressant era*, Harvard University Press, Cambridge, MA
- Healy D (1998) Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos, *Br J Psychiatry* 172:232-234
- Healy D, Farquhar G N (1998) Responses to droperidol in healthy volunteers, *Hum Psychopharmacol* 13:113-120
- Healy D, Savage M (1998) Reserpine exhumed, *Br J Psychiatry* 172:376-378
- Henry JA (1992) The safety of antidepressants, *Br J Psychiatry* 160:439-441
- Hill A B (1966) Reflections on the controlled trial, *Ann Rheum Dis* 25:107-113
- Inskip H M, Harris E C, Barraclough B (1998) Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia, *Br J Psychiatry* 172:35-37
- Isaesson G, Holmgren P, Wasserman D, Bergman U (1994) Use of antidepressants among people committing suicide in Sweden, *BMJ* 308:506-509
- Jick H, Ulcickas M, Dean A (1992) Comparison of frequencies of suicidal tendencies among patients receiving fluoxetine, lofepramine, mianserin or trazodone, *Pharmacotherapy* 12:451-454
- Jick S, Dean A D, Jick H (1995) Antidepressants and suicide, *BMJ* 310:2152-18
- Joyce P R, Mulder R T, Cloninger C R (1994) Temperament predicts clomipramine and desipramine responses in major depression, *J Affective Disorders* 30:35-46
- Karch F E, Lasagna L (1977) Towards the operational identification of adverse drug reactions, *Clin Pharmacol Therapeut* 21:247-253
- Kazdin A (1982) *Single-case research designs*, Oxford University Press, New York
- Kessler R C, McGonagle K A, Zhao S, Nelson C B, Hughes M, Eshleman S, Wittchen H U, Kendler K S (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Study, *Arch Gen Psychiatry* 51:819
- Kielholz P, Bategay R (1958) The treatment of depressive states: with special reference to Tofranil, a new antidepressive, *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 88:763-767
- Kielholz P (1971) *Diagnose und Therapie der Depressionen für Praktiker*, IF Lehmanns, Munich
- King R A, Riddle MA, Chappell P B, Hardin M T, Anderson G M, Lombroso P, Scahill L (1991) Emergence of self-destructive phenomena in children and adolescents during fluoxetine treatment, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30:171-176
- Knorrning von L, Binegefors K (1998) Resistant depression: the need for better antidepressants, In Briley M, Montgomery S (eds), *Antidepressant therapy at the dawn of the third millennium*, pp 319-332, Martin Dunitz, London
- Leber P (1998) *Managing uncertainty*, In Healy D (ed) *The psychopharmacologists*, Vol 2, Chapman & Hall, London
- Lingjaerde O, Ahlfors U G, Bech P, Dencker S J, Elgen K (1987) The UKU side-effect rating scale, *Acta Psychiatr Scand* 76 (Suppl):334
- Lipinski J F, Mallya G, Zimmerman P et al (1989) Fluoxetine induced akathisia: clinical and theoretical implications, *J Clin Psychiatry* 50:339-342
- Lopez-Ibor JJ, Guelfi J, Pletan Y, Tournoix A, Prost J F (1996) Milnacipram and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression, *Int Clin Psychopharmacol* 11 (Suppl 4):41-46
- Moller H J (1992) Attempted suicide: efficacy of different aftercare strategies, *Int Clin Psychopharmacol* 6 (Suppl 6):58-69
- Montgomery S A, Montgomery D B (1982) Pharmacological prevention of suicidal behaviour, *J Affect Disord* 4:291-298
- Montgomery S A, Dunner D L, Dunbar G C (1995) Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo, *Fur Neuropsychopharmacol* 5:5-13
- Nakielny J (1994) The fluoxetine and suicide controversy, A review of the evidence, *CNS Drugs* 2:252-253
- Pare C M B, REES W L, Sainsbury M J (1962) Differentiation of two genetically specific types of depression by the responses to antidepressants, *Lancet* 1340-1343
- Patterson W M, (1993) Fluoxetine-induced sexual dysfunction, *J Clin Psychiatry* 54:71

Pinder R (1988) The risks and benefits of antidepressant drugs, *Human Psychopharmacology* 3:73-86

Plewes J M, Koke S C, Saylor M E (1997) Adverse events and treatment discontinuations in fluoxetine clinical trials: and updated meta-analysis, *Eur Neuropsychopharmacol* 7: S169

Rotchild A J, Locke C A (1991) Re-exposure to fluoxetine after serious suicide attempts by 3 patients: the role of akathisia, *J Clin Psychiatry* 52:491-493

Rouvillon F, Phillips R, Serrurier D, Ansart E, Gerard M J (1989) Rechutes de depression unipolare et efficacite de la maprotiline *L'Encephale* 15:527-534

Rutz W, von Knorring L, Pihlgren H, Rihmer Z, Walinder J (1995) An educational project on depression and its consequences: is frequency of major depression among Swedish men underrated resulting in high suicidality . *Primary Psychiatry* 1:59-63

Sachdev P (1995) *Akathisia and restless legs*, Cambridge University Press, Cambridge

Staehelin J (1955) *Über Depressionszustände*, *Schweiz Med Wochenschrift* 85:1205

Stark P, Hardison C D (1985) A review of multicenter controlled studies of fluoxetine versus imipramine and placebo in out-patients with major depressive disorder, *J Clin Psychiatry* 46:53-58

Stecklow S, Johannes L (1997) Questions arise on new drug testing, Drug makers relied on clinical researchers who now await trial, *Wall Street Journal* 15 August

Stephens M (1983) Deliberated drug rechallenge, *Hum Toxicol* 2:573-577

Teicher M H, Gold C, Cole J O (1990) Emergence of intensive suicidal preoccupation during fluoxetine treatment, *Am J Psychiatry* 147:207-210

Teicher M H, Gold C, Cole J O (1991) Dr Teicher and associates reply, *Am J Psychiatry* 147:1692-1693

Teicher M H, Gold C, Cole J O (1990c) Dr Teicher and associates reply, *Am J Psychiatry* 148:1260-1262

Tollefson G D, Greist J H, Jefferson J W, Heiligenstein J H, Saylor M E, Tollefson S L, Koback K (1994) Is baseline agitation a relative contra-indication for a SSRI a comparative trial of fluoxetine versus imipramine. *J Clin Psychopharmacol* 14:385-391

Van der Sande R, Van Rooijen L, Buskens E, Allart E, Hawton K, Van der Graaf Y, Van Engeland H (1997) Intensive in-patient and community intervention versus routine care after attempted suicide, *Br J Psychiatry* 171:35-41

Wheatley D, van Moffaert M, Timmerman L, et al (1998) Mirtzapine: efficiency and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with major depression, *J Clin Psychiatry* (in press)

WHO (1994) *International monitoring of adverse reactions to drugs. Adverse reaction terminology*, WHO, Geneva

Wirshing WC, Van Putten T, Rosenberg J, Marder S, Ames D, Hicks Gray T (1992) Fluoxetine, akathisia and suicidality: is there a causal connection *Arch Gen Psychiatry* 49:580-581