

MJ. Bel Aguado
A. Barrera Francés
P. Gracia García

Uso de antidepresivos en niños y riesgo de suicidio: una revisión

Residentes de psiquiatría del Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza.

Use of antidepressants in children and risk of suicide: a review

Correspondencia:
Miquel Jordi Bel Aguado
c/ Luis del Valle 26-28, 1ªA
50005, Zaragoza.
E-mail: miquelbel@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Los trastornos depresivos en la adolescencia tienen una incidencia del 10% y se asocian con significativa comorbilidad. Los ISRS son un tratamiento efectivo que se prescribieron ampliamente en la década de los 90. El hallazgo de una relación entre el uso de antidepresivos y un incremento del riesgo de suicidio entre la gente joven ha generado una gran controversia en los últimos años.

Objetivo: Evaluar al riesgo asociado al uso de antidepresivos en la infancia en relación con la ideación suicida.

Método: Revisamos la situación actual de la investigación en el campo de la terapia antidepresiva en niños y adolescentes. Se han revisado datos de estudios randomizados aparecidos en publicaciones médicas de los cinco últimos años. Se discuten aspectos metodológicos e implicaciones clínicas de los mismos.

Resultados: Se han encontrado diez artículos a propósito del uso de fármacos antidepresivos en relación con el riesgo de conducta suicida. Cuatro de ellos sugieren que los antidepresivos previenen el suicidio, mientras que otros cuatro indican que el riesgo de conductas suicidas se incrementa con el uso de estos fármacos. Dos estudios no muestran resultados significativos.

Conclusión: Sería necesario realizar estudios específicos acerca de este tema, ya que los existentes no mues-

tran resultados concluyentes. No obstante, los trastornos depresivos deben ser tratados, dada su elevada prevalencia y su alta comorbilidad.

Palabras clave: antidepresivos, suicidio.

ABSTRACT

Introduction: Depressive disorders during youth occur frequently (10%) and are associated with significant comorbidity. ISRS are an effective treatment that was prescribed widely across 1990's. The finding of a relation between the use of antidepressants and an increase of suicidal risk in young people has generated a great controversy in the last years.

Objective: To evaluate the risk of the antidepressant use in childhood in relation to the suicidal ideation.

Method: We review the current state of research into antidepressant therapy in children and adolescents. Data from randomised controlled trials published in medical journals in the last five years were reviewed; we discuss methodologic issues and clinical implications.

Results: We have found ten trials that treated about antidepressants and suicidal risk. Four of them suggest that antidepressants protect of suicide, whereas four of them indicated that the risk of suicidal behaviour is increased with antidepressant use. Two studies don't show significant results.

188 **Conclusions:** It's necessary to make specific studies on this subject because the present studies don't show conclusive results. Nevertheless, depressive disorders must be treated because their wide frequency in childhood and their serious comorbidity.

Key words: antidepressants, suicide.

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor afecta a un elevado porcentaje de población menor de 18 años (>10%)^{1,10}. Es posible hablar de episodio depresivo mayor cuando aparece un estado de ánimo deprimido, por un período de al menos dos semanas, o bien pérdida de interés o placer (anhedonia), suponiendo un cambio apreciable del funcionamiento previo del individuo.

La incidencia varía en relación con la pubertad, siendo equivalente entre niños y niñas antes de la misma y mayor en el sexo femenino después de ésta (proporción 2:1)^{4,7}, lo que parece estar en relación en mayor medida con el desarrollo puberal que con la edad cronológica.

La clínica depresiva en adolescentes es similar a la que se conoce en población adulta, aunque puedan existir con mayor frecuencia variaciones en la expresión de los síntomas, tipo alteraciones de la conducta, molestias somáticas o hiperactividad, según el momento del desarrollo emocional y cognitivo.

En un elevado número de jóvenes, el episodio depresivo recurre en los cinco años siguientes al diagnóstico inicial^{3,18}. Con frecuencia, se puede encontrar comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos tales como: trastornos por ansiedad, distimia, comportamientos disruptivos o abuso de sustancias, asociándose asimismo a un aumento del riesgo de embarazo precoz^{3,18,21}.

Por otro lado, la depresión supone en nuestro medio una de las principales causas de suicidio en adolescentes, constituyendo éste la tercera causa de muerte en este grupo de edad en países desarrollados^{12,17}. En este sentido, cabe pensar que tratando el cuadro afectivo de una forma eficaz podemos prevenir un número elevado de fallecimientos en gente joven.

Introducidos por primera vez a finales de la década de los 80, se considera que los ISRS representan una mejora sobre los antiguos antidepresivos (tricíclicos e IMAOs) ya que son mejor tolerados por los pacientes y más seguros en caso de sobredosis (en pacientes con mayor riesgo de conductas autolesivas)²⁰. A lo largo de los años posteriores a su aparición, su uso en niños aumentó de forma sustancial. El uso de sertralina y flu-

voxamina fue aprobado por la FDA en 1997 para uso pediátrico en trastorno depresivo mayor (junto a otros trastornos psiquiátricos)¹⁹. La fluoxetina obtuvo esta misma indicación en 2003.

En 2004, la FDA comenzó a revisar estudios acerca del uso de antidepresivos en la infancia, tras la controversia sufrida ese mismo año cuando las Autoridades Británicas advirtieron de que los ISRS podían incrementar el riesgo de ideación suicida en niños y adolescentes, basándose en estudios realizados. Tras sucesivas reuniones se acordó (en septiembre de 2004) retirar la indicación pediátrica antes mencionada a todos los ISRS excepto a fluoxetina. La decisión no estuvo exenta de polémica, por lo que finalmente se tomaron diferentes opciones respecto a su uso: en EEUU se recomendó la prescripción única por parte de psiquiatras y pediatras especializados, mientras que en Inglaterra se introdujo un sistema llamado "cajas negras" (consistente en una etiqueta obligatoria para todos los fármacos mencionados con la advertencia de que suponen un incremento del riesgo autolítico).

Todo ello ha suscitado numerosos comentarios por parte de los especialistas, subrayando la necesidad de nuevos estudios. Estos deberían contar con un diseño específico para valorar los distintos factores que intervienen en la conducta suicida y la relación existente entre ellos, así como definir un perfil concreto de paciente susceptible de beneficiarse de fármacos antidepresivos.

El motivo de este estudio surge de la ya mencionada controversia respecto al uso de antidepresivos en la infancia, así como de la necesidad de clarificar, en la medida de lo posible, las corrientes opuestas surgidas en relación a esto. Para ello, en el presente trabajo realizamos una revisión de los conocimientos más recientes al respecto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática de los artículos publicados en revistas científicas de impacto en los últimos cinco años acerca del uso de antidepresivos en la infancia, haciendo especial hincapié en la relación establecida entre estos psicofármacos y el riesgo de conductas autolíticas.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda bibliográfica son: antidepressants, suicide, estableciéndose como límites de la misma "edad menor de 18 años" y "revistas de impacto".

La herramienta utilizada ha sido Medline para búsqueda de artículos en Internet apoyándonos asimismo en

la hemeroteca de la Facultad de Medicina de Zaragoza para la obtención de los artículos.

RESULTADOS

Se obtuvieron 38 artículos de los cuales sólo 10 se basaban en estudios clínicos, siendo el resto artículos de opinión o editoriales de revistas. En este punto, nuestra intención es mencionar aquellos estudios realizados en los últimos cinco años que aportan datos en relación con la depresión y el riesgo autolítico.

Un estudio epidemiológico cuasiexperimental realizado en Australia en 2003 que valoraba el índice de suicidio en población general concluyó que el uso de antidepresivos en mayores de 15 años podría haber contribuido a la disminución de las tasas de suicidio. Pese a ello, se observó un incremento de los actos suicidas en el grupo de población de 15-24 años, no pudiendo ser atribuido al uso de antidepresivos en este grupo de edad⁹.

En EEUU, otro estudio descriptivo evaluó las tasas de suicidio de los jóvenes entre 10 y 19 años en los años comprendidos entre 1990-2000 en relación con la toma de antidepresivos, concluyendo que existía una relación inversa entre ambos factores.

Se encontró una mayor eficacia de los antidepresivos como prevención del acto suicida en adolescentes, sexo masculino y en residentes en regiones de menor nivel económico^{12,17}.

A lo largo de 2004 es posible encontrar numerosas publicaciones en referencia al tema descrito, tanto revisiones bibliográficas como estudios de investigación:

En el Reino Unido se realizó un metaanálisis incluyendo ensayos clínicos que evaluaban la eficacia de los ISRS vs. Placebo en pacientes entre 5-18 años. Se concluyó que existía un riesgo-beneficio favorable al uso de fluoxetina; con el resto de ISRS así como con venlafaxina el riesgo-beneficio es inespecífico, considerándose negativo al incluir los estudios no publicados. No se afirma pese a ello que exista un incremento del riesgo de suicidio con el uso de estos fármacos⁶.

Otro estudio realizado en el mismo país de tipo caso-control con pacientes obtenidos de bases de datos generales entre 1993-1999, valoró la asociación entre ISRS y pensamiento suicida, concluyendo que el riesgo de ideación autolítica aumenta el primer mes tras el inicio del tratamiento antidepresivo, especialmente en los primeros 10 días de tratamiento. Dicho estudio no encuentra diferencias entre los distintos antidepresivos a la hora de influir en la ideación autolítica¹⁴.

En febrero de 2004, la FDA solicitó la colaboración de

Neuro-Psychopharmacologic Advisory Committee y el Pediatric Subcommittee of the Anti-Infectives para revisar la seguridad y eficacia de los nuevos antidepresivos. Se tuvieron en cuenta los testimonios de más de cien familiares, médicos y representantes de consumidores. Asimismo se realizaron análisis de datos de ensayos clínicos y se valoró un ensayo clínico realizado por el National Institute of Mental Health que evaluaba el uso de fluoxetina (estudio TADS)².

Respecto a las entrevistas clínicas, se encontraron quejas acerca de actos violentos en el contexto de consumo de ISRS. También se observó el uso de estos fármacos para el tratamiento de patologías fuera de indicación técnica: cefalea, dolor de muelas, insomnio...

Se analizaron 24 ensayos clínicos en los que se encontraron 109 actos autolesivos pero ningún suicidio. Se concluyó que el riesgo de suicidio era doble cuando el paciente estaba tomando antidepresivos y sólo en 3 estudios se demostró eficacia de antidepresivos frente a placebo.

Por último, el estudio TADS valoró 439 pacientes entre 12-17 años con trastorno depresivo mayor. Los dividió en cuatro grupos en función del tratamiento que recibieron (Fluoxetina, Terapia cognitivo-conductual, ambas y placebo). Se demostró una mayor eficacia en el tratamiento combinado. Fluoxetina por sí sola mostró mayor eficacia que el placebo, no así la terapia cognitivo-conductual¹⁵.

En febrero de 2005 se publica un estudio en USA de tipo retrospectivo que analiza todos los suicidios cometidos en el país entre 1996 y 1998, clasificándolos por edad, sexo, raza y tipo de tratamiento psiquiátrico, con el fin de establecer la relación entre cada grupo de antidepresivos y el riesgo autolítico. No se encontró relación causal entre el riesgo de suicidio y el uso general de antidepresivos, si bien se encontró una relación positiva entre éste y los antidepresivos tricíclicos. Se concluyó asimismo que los ISRS y los antidepresivos de nueva generación (nefazodona, mirtazapina, venlafaxina...) disminuyeron significativamente el riesgo de suicidio⁵.

En la misma fecha se publica en la revista British Medical Journal un estudio retrospectivo realizado en Reino Unido de tipo caso-control sobre 150.000 pacientes a los que se les prescribe tratamiento antidepresivo entre los años 1995 y 2001. El objetivo consistía en comparar el efecto de dicho tratamiento sobre la conducta suicida, encontrando cierto aumento de agresividad en los menores de 18 años que tomaban ISRS, siendo la paroxetina el antidepresivo de mayor riesgo dentro de

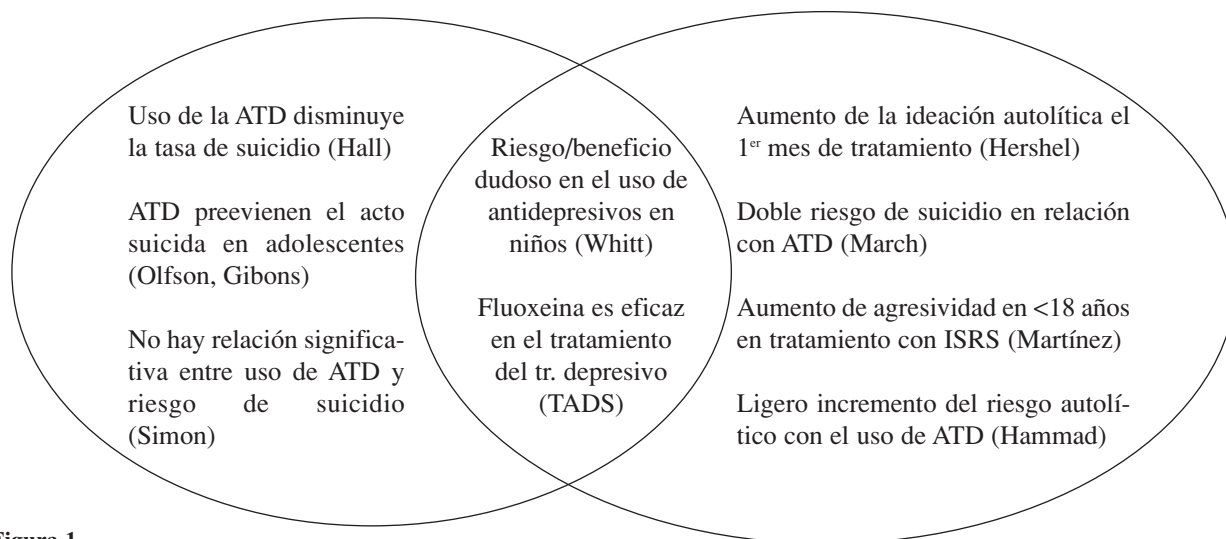


Figura 1

este grupo. Sin embargo, no se objetivaron suicidios a lo largo del estudio¹³.

En enero de 2006, Simon & cols., realizan un estudio descriptivo calculando la tasa de suicidio en 65000 pacientes con un primer episodio depresivo, con el fin de evaluar si durante el inicio de tratamiento antidepresivo aumentaba el riesgo de suicidio; no se encontró una relación significativa entre ambos ítems¹⁶.

En marzo de este mismo año, Hammad, realiza un metaanálisis con 24 estudios: Veintitrés de ellos estaban patrocinados por compañías farmacéuticas, evaluando la eficacia de los antidepresivos. El restante era un estudio multicéntrico que evaluaba la eficacia de fluoxetina. El fin del trabajo era obtener el riesgo de suicidio en relación con dichos fármacos. Se encontró un ligero incremento del riesgo autolítico, si bien no pudo objetivarse ningún caso de suicidio⁸.

En el gráfico expuesto a continuación se resumen las distintas corrientes aparecidas en relación al tema y que son objeto de esta revisión (Figura 1).

DISCUSIÓN

Como se puede observar a lo largo de los resultados expuestos en la presente revisión, el uso de antidepresivos en niños ha sido un tema controvertido en el campo de la Salud Mental, generando numerosos estudios con resultados frecuentemente contradictorios.

Los antidepresivos suponían un tratamiento habitual dentro de los trastornos afectivos en el campo de la

Psiquiatría, tanto en adultos como en edad infantil. La advertencia de la FDA supuso por ello una “situación crítica” al limitar los recursos terapéuticos en un trastorno considerablemente grave.

Esta situación motivó que muchos psiquiatras clínicos cuestionasen la validez de los estudios presentados por la FDA, preguntándose también qué podrían ofrecer a los niños con trastornos afectivos a partir de entonces.

Dentro de los estudios que advierten de un incremento de riesgo autolítico en relación con el uso de fármacos antidepresivos, el de más impacto es, como ya se ha mencionado, el realizado por la FDA en 2004. Sin embargo, analizando detalladamente la metodología de dicho trabajo, es posible encontrar numerosas limitaciones: ninguno de los estudios analizados incluye un seguimiento mayor de 16 semanas; sólo 4 estudios establecen un diagnóstico clínico; ningún estudio está específicamente diseñado para mostrar suicidabilidad; las muestras son relativamente pequeñas; se usan distintos criterios de inclusión y diferentes sistemas de codificación; además, cabe destacar que entre los más de 4000 niños evaluados, no hubo ningún caso de muerte por suicidio.

Todos estos factores ponen en entredicho los resultados del estudio, pese a lo cual, tras sucesivas reuniones de expertos, se decidió retirar la indicación farmacológica de todos los ISRS excepto fluoxetina.

No está exento de polémica el hecho de que gran parte de los estudios empleados en este trabajo fueron financiados por la empresa que contaba con la patente de fluoxetina.

El resto de artículos en los que se advierte sobre el riesgo del uso de antidepresivos en niños, no establecen una relación causal directa entre estos fármacos y el riesgo autolítico, si bien describen un leve aumento de agresividad en los pacientes en tratamiento. En nuestra opinión, existen algunas características que les restan validez: en su mayor parte se trata de estudios retrospectivos, el criterio de inclusión básico es la toma de antidepresivos y es probable que parte de estos pacientes no tuvieran realmente criterios diagnósticos de depresión mayor (los antidepresivos se usaban para trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos...).

Como ejemplo de lo anteriormente mencionado, cabe citar un caso que conmocionó a la opinión pública estadounidense en 2004: un niño de 12 años con una historia familiar problemática que, unas semanas más tarde de iniciar tratamiento con ISRS, protagonizó dos discusiones (en un autobús urbano y en el ámbito familiar) que terminaron con el asesinato de sus abuelos. Tras ello, quemó su casa y robó dinero y el coche familiar. Más tarde en el juicio en el que se pedía cadena perpetua para el sujeto, la defensa sostuvo que sus actos se debían a la toma de sertralina y paroxetina¹¹. En nuestra opinión, un síndrome depresivo en tratamiento por sí solo no justifica un episodio de heteroagresividad de tal magnitud, por lo que parece probable la existencia de comorbilidad psiquiátrica de otro tipo (rasgos anómalos de personalidad, Tr. Psicóticos...).

Si bien se ha encontrado un ligero aumento de la ideación suicida y los actos autolesivos con el uso de antidepresivos, hay que reseñar que, desde la introducción de los ISRS, ha disminuido la tasa de muerte por suicidio entre adolescentes.

Por otro lado, las terapias no farmacológicas, tales como las cognitivo-conductuales, no han demostrado su eficacia en ningún estudio de los realizados hasta la fecha, si bien la combinación de estas con fármacos, son el método más eficaz para combatir la depresión. Esto hace que la decisión de prescindir de los recursos farmacológicos en trastornos afectivos en la infancia sea, si cabe, más polémica por las implicaciones a corto y largo plazo que tiene esta enfermedad para el paciente.

CONCLUSIONES

Como se puede observar a lo largo del presente trabajo, es difícil llegar a una conclusión clara acerca del riesgo que puede suponer prescribir antidepresivos a niños.

Dadas las diferencias metodológicas que se pueden

apreciar en los diferentes estudios analizados, así como las limitaciones encontradas (ver discusión), creemos que es conveniente ser crítico ante aquellas tendencias que aseguran que el riesgo autolítico se incrementa de forma notable con la toma de ISRS.

Si tenemos en cuenta que la depresión es una enfermedad grave, en ocasiones invalidante, y que supone una elevada morbilidad, no es lógico desde el punto de vista psiquiátrico evitar el tratamiento de esta patología.

De este trabajo extraemos, como principal conclusión, la necesidad de realizar más estudios clínicos al respecto; el estudio debería tener especificidad en cuanto al tema que se pretende estudiar, así como valorar adecuadamente los posibles sesgos (comorbilidad psiquiátrica, por ejemplo) con el fin de obtener resultados válidos y fiables que aporten luz sobre este delicado tema.

Entretanto, la depresión debe ser tratada por los especialistas con las herramientas de las que disponemos (fármacos antidepresivos, terapia cognitivo-conductual), prestando especial atención a los efectos adversos y con un estrecho control del paciente, lo que por otro lado es, en nuestra opinión, lo que se podría considerar buena práctica médica, independientemente de que los fármacos utilizados tengan mayor o menor riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicidal risk in antidepressant drug trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63 (3): 246-8.
2. Brent DA. Antidepressants and pediatric depression--the risk of doing nothing. *N Engl J Med*. 2004; 351 (16): 1598-601.
3. Bridge JA, Barbe RP, Birmaher B, Kolko DJ, Brent DA. Emergent suicidality in a clinical psychotherapy trial for adolescent depression. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (11):2173-5.
4. Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. The use of antidepressants to treat depression in children and adolescents. *CMAJ* 2006; 174 (2): 193-200.
5. Citrome L, Goldberg J. Commentary: bipolar disorder is a potentially fatal disease. *Postgrad Med*. 2005; (2):9-11.
6. Diller L. Antidepressants and children's depression. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (6):1226-7.
7. Foncke EM, Schuurman PR, Speelman JD. Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for dystonia. *Neurology* 2006; 66(1):142-3.
8. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(2):165-72.
9. Greenhouse JB, Kelleher KJ. Thinking outside the (black) box: antidepressants, suicidality, and research synthesis. *Pediatrics* 2005; 116(1): 231-3.
10. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients

- treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(3):332-9.
11. Lenzer J. FDA panel urges "black box" warning for antidepressants. *BMJ* 2004; 329(7468):702.
 12. Leslie LK, Newman TB, Chesney PJ, Perrin JM. The Food and Drug Administration's deliberations on antidepressant use in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;116(1):195-204.
 13. Martinez C, Rietbrock S, Wise L 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.
 14. Murray ML, Wong IC, Thompson M. Do selective serotonin reuptake inhibitors cause suicide? Antidepressant prescribing to children and adolescents by GPs has fallen since CSM advice. *BMJ* 2005; 330(7500):1151.
 15. Newman TB. A black-box warning for antidepressants in children? *N Engl J Med*. 2004;351(16):1595-8.
 16. Ruchkin V, Martin A. SSRIs and the developing brain. *Lancet* 2005; 365(9458):451-3.
 17. Ryan ND. Treatment of depression in children and adolescents. *Lancet* 2005;366(9489):933-40.
 18. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(1):41-7.
 19. Wegner LM. Pediatricians and antidepressant medications: black box or black hole? *Pediatrics* 2005; 116(1):233-5.
 20. Weiss JJ, Gorman JM. Antidepressant adherence and suicide risk in depressed youth. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(9):1756-7.
 21. Winters NC. Are antidepressants safe for adolescents? *Postgrad Med*. 2005; 118(3):33-4.