

Evidencia en defensa a los ATD

En una persona el riesgo de suicidio es multifactorial. Algunos de éstos pueden ser más predictivos que otros, algunos pueden ser modificables, distales al evento, o tener una correlación más directa a dicha conducta. De la multitud de factores de riesgo de suicidio en jóvenes, la depresión destaca como una característica importante. En consecuencia, las intervenciones y cualquier estrategia terapéutica deben utilizarse siempre que los beneficios superen los costos. Describimos a continuación algunos aspectos que respaldan el uso ATD.

Variabilidad en las tasas de suicidio y antidepressivos

A pesar de la postura de la FDA, existe una fuerte evidencia de que los antidepressivos resultan útiles en la reducción del riesgo suicida. Una progresiva y significativa disminución en las tasas de suicidio entre pacientes depresivos se produjo desde los inicios de la terapéutica en psiquiatría. Así, en la era “pre-terapéutica” (1900 – 1939), en la era de la “terapia electroconvulsiva” (1940 – 1959), y en la “era ATD” (1960 -1992), las tasas se redujeron de modo progresivo (6.3, 5.7 y 3.3 por cada 1000 pacientes).

El examen directo de los datos obtenidos en los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades durante los períodos entre 1960 a 2002, mostraron que el número de suicidios se incrementó linealmente desde 1960 hasta fines de la década de los 80', luego de lo cual la curva tiende a estabilizarse e incluso a declinar pese a que la población mundial continuaba en aumento, con lo que el número total de suicidios pudo incluso haberse incrementado. El suicidio juvenil – del mismo modo - mostró una importante alza entre la década de los 70' y la primera mitad de los 80', probablemente a expensas de un incremento en el número de las patologías mentales (particularmente de la depresión mayor).

Dicho incremento fue seguido en diversos países por una tendencia estabilizadora, e incluso en algunas regiones de occidente durante la segunda mitad de los 90' y comienzos del 2000 se observó una disminución en el suicidio adolescente de un 20 a 30%. Lo anterior, permitió establecer una relación entre la introducción de los ISRS en 1988 y una evidente reducción en las tasas de suicidio durante la década de los 90'. Al respecto – y como ejemplo de lo anterior - desde 1985 a 1999 la tasa de suicidio en los Estados Unidos disminuyó de 12,4 x 100.000 habitantes a 10.7 x 100.000 (-13,5%), mientras que la prescripción de los ATD, fundamentalmente de ISRS se incrementó 4 veces. La declinación fue más pronunciada en mujeres que en hombres, coincidente con el hecho que las mujeres recibieron 2 veces más ATD que los varones.

Contradiendo la evidencia estadística, hay autores que han señalado que -si bien los ISRS reducen los síntomas depresivos-, su potencia en reducir el suicidio es incierto. Sin embargo, la posibilidad de que los ISRS reduzcan el suicidio está basada en la “bien establecida” relación entre depresión y suicidio, donde las tasas suicidas entre pacientes depresivos superaría 21 veces lo reportado en la población general.

Otro hecho que apoya la acción positiva de los ATD es -que el incremento de un 13% en las ventas de ISRS en 27 países durante 1999-, se tradujo en una reducción del 2.5% en las tasas suicidas. Por su parte, en Suecia la reducción del 25% en las tasas de suicidio, estaría asociado a un aumento del 400% en el uso de ATD.

Así mismo, Olfson y cols. (2003) utilizaron una variada y numerosa base de datos regionales para examinar la relación entre la prescripción de antidepresivos y las tasas de suicidio en adolescentes Norteamericanos, encontrando que por cada 1% de incremento en la prescripción antidepresiva hubo una disminución de 0.23 suicidios por cada 100.000 habitantes / año ($p < 0,001$).

Por su parte, Bramness y cols. (2007) investigaron en Noruega la relación entre las ventas de antidepresivos y el suicidio en base a observaciones realizadas entre 1980 y 2004. Los autores encontraron relación estadísticamente significativa entre el aumento en las ventas de antidepresivos no tricíclicos y la caída en las tasas de suicidio con una clara relación entre las dos variables. En este estudio tanto el consumo de alcohol como las tasas de desempleo, no alteraron la relación antes señalada.

Según Nakagawa y cols. (2007), en Japón hasta mayo de 1999 los únicos antidepresivos disponibles eran tricíclicos y "otros" como la mianserina, amoxapina, maprotilina, trazodona, setiptilina, lofepramina y safrazina. A mediados de 1999 se introdujeron 3 nuevos antidepresivos, dos ISRS (fluvoxamina y paroxetina) y un ISRN (milnacipran). Esto constituyó una oportunidad única para evaluar la relación prescripción antidepresiva versus tasas de suicidio en un país con una alta prevalencia de suicidio y baja prescripción antidepresiva; donde en un plazo de diez años, desde 1993 a 2003, la tasa nacional de suicidio se incrementó en un 54% (de 16.6 x 100.000 en 1993 a 25.4 x 100.000 en 2003). Los autores analizaron año por año de 1999 al 2003 la relación entre la tasa de suicidio y prescripción antidepresiva. Según el Ministerio de Salud japonés a partir de 1999 las tasas de suicidio comenzaron a descender principalmente en pacientes mayores, grupo con un alto volumen de prescripción antidepresiva, a expensas de los tres antidepresivos antes señalados. Medido en DDD/1000 población/día el uso de antidepresivos se incrementó en un 54% desde 7.9 a 12.3; todo a expensas de la paroxetina y fluvoxamina (80%) y milnacipran (20%). Se observó que por cada incremento de 1 DDD/1000 población/día en el uso de los ISRS disminuía la tasa de suicidio en 1.4 x 100.000/año, equivalente a una reducción del 6%. Se evaluó el efecto de la interacción edad vs prescripción de los nuevos antidepresivos y no se evidenció efecto alguno.

Tiempo transcurrido de tratamiento

Simon y cols. (2006), analizaron los registros de algunos planes de salud con más de 60.000 pacientes, contrastando los intentos de suicidio y suicidio antes y después del inicio del tratamiento ATD. Informaron que el registro de suicidio fue significativamente menor en el mes después de iniciado el tratamiento que el mes previo a su uso, y que la continuación de la terapia se caracterizó por tasas considerablemente inferiores a los que precedió el tratamiento.

En un estudio posterior, Simon y Savarino (2007) compararon los intentos de suicidio durante 90 días antes y 180 días después de la intervención (con antidepresivos y psicoterapia). Informaron que el patrón de los intentos fue más alta durante el mes previo al inicio del tratamiento, observándose una disminución en el primer mes de terapia disminuyendo progresivamente a medida que se prolongaba en el tiempo. Estos resultados son contrarios al planteamiento de que habría un período de ventana de mayor riesgo para el suicidio y los intentos de suicidio después de iniciada la farmacoterapia. También indican que existiría un beneficio similar en la reducción de los actos suicidas entre antidepresivos (indicados por especialistas) y la psicoterapia.

Jick y cols (2004) con el objeto de determinar la relación suicidio versus los días transcurridos de tratamiento ATD, estudiaron 555 casos con un primer episodio de conductas suicidas no fatales (85% intento y 15% ideación; 12.3% con edades entre 10 y 19 años) versus 2062 controles. Cuando se estudió el posible efecto de cuatro antidepresivos sobre las conductas suicidas se encontró una fuerte relación con el tiempo de iniciada la terapia medicamentosa. Comparado con los pacientes que llevaban más de 90 días tomando el ATD, quienes llevaban entre 1 a 9 días tenían 4 veces más probabilidad de desarrollar un acto suicida no fatal; entre 10 y 29 días 3 veces; y entre 30 a 89 días de tratamiento, 1.5 veces. Estas asociaciones eran más “fuertes” desde el punto de vista estadístico a medida que se incrementaba la edad. Resultados en la tabla 5.

Tabla 5. Asociación entre tiempo de iniciada la terapia antidepresiva y las conductas suicidas

Días	Intentos Suicidas no Fatales	Control	Riesgo Relativo
1 a 9	74	104	4.1
10 a 29	109	207	2.9
30 a 89	150	548	1.5
Mayor a 90	222	1203	1.0

Uso de Medicamentos más “Potentes y Modernos” para los Casos de Alto Riesgo.

Mines y cols (2005) reportan que el uso de venlafaxina –uno de los ATD más cuestionados- es asignado a un grupo de pacientes depresivos particularmente enfermos. Por ejemplo, quienes reciben dicho ATD comparado con quienes fueron tratados con fluoxetina y citalopram tenían respectivamente: 2.75 y 2.43 veces más antecedentes de un mayor número de conductas suicidas previas; 2.79 y 2.84 veces más hospitalizaciones por depresión y; 6.19 y 4.34 veces más hospitalizaciones por intentos de suicidio. Del mismo modo, quienes se encontraban bajo tratamiento con venlafaxina tenían 6.9 y 4.0 más probabilidad de haber recibido uno o más antidepresivos comparados con fluoxetina y citalopram; y 6.55 y 3.1 veces mayor probabilidad de haber recibido 2 o más antidepresivos durante el último año. Lo anterior, apoya la hipótesis de que los fármacos catalogados como suicido-génicos, son asignados a los grupos de mayor riesgo.

En la tabla 7 se aprecian algunas características generales y otras relacionadas con las conductas suicidas comparando cada una de ellas con distintos ATD.

Tabla 7. Riesgo para Conductas y Características Generales Relacionadas con Suicidio según Antidepresivo.

Característica	Venlafaxina	Fluoxetina	Citalopram	Riesgo relativo	
	N=27096	N=134996	N=52035	Venlafaxina vs Fluoxetina	Venlafaxina vs Citalopram
	N (%)	N (%)	N (%)		
Diagnóstico previo					
Depresión	20574 (75.9%)	57918 (42.9%)	27883 (53.6%)	4.10	2.8
Bipolar	423 (1.6)	452 (0.3%)	328 (0.6%)	4.83	2.51
Esquizofrenia	705 (2.6%)	1343 (1.0%)	714 (1.4%)	2.70	1.91
Ansiedad	10210 (37.7%)	28788 (21.3%)	15560 (29.9%)	2.13	1.45
Evento un año previo					
Conductas suicidas	260 (1%)	474 (0.4%)	207 (0.4%)	2.75	2.43
Conducta suicida que requirió hospitalizar	99 (0.4%)	177 (0.1%)	67 (0.1%)	2.79	2.84
Hospitalización por depresión	670 (2.5%)	551 (0.4)	302 (0.6%)	6.19	4.34
Prescripción de otro antidepresivo previamente	19651 (72.5%)	37318 (27.6)	20563 (39.5%)	6.91	4.04
Número de ATD prescritos en el último año					
0	7445 (27.5%)	97678 (72.4%)	31472 (60.5%)	0.14	0.25
1	12132 (44.8%)	29836 (22.1%)	14831 (28.5%)	2.86	2.03
2 o más	7519 (27.7%)	7482 (5.5%)	5732 (11.0%)	6.55	3.1
Uso actual de...					
Estabilizadores	1010 (3.7%)	1536 (1.1%)	977 (1.9%)	3.36	2.02
Benzodiacepinas	2740 (10.1%)	6893 (5.1%)	4253 (8.2%)	2.09	1.26
Antipsicóticos	2653 (9.8%)	3393 (2.5%)	2230 (4.3%)	4.21	2.42

Al estudiarse de modo prospectivo los intentos suicidas y las autoagresiones (AA) en adultos usuarios de ATD (n=2776) se encontró una significativa diferencia en la frecuencia de AA a favor de los pacientes que recibían ISRS (16.6 x 10000 prescripciones) versus 5.6 x 10000 con el uso de tricíclicos (TCs). La duración del tratamiento ATD fue similar entre las dos clases de ATD. Un 62% de los pacientes con ISRS tenían entre 17 y 34 años de edad comparados con el 40% del grupo TC lo cual cobra importancia toda vez que las AA son particularmente frecuentes en pacientes jóvenes. Otra posibilidad es que, dado el hecho que los pacientes que recibieron ISRS (67%) tenían más antecedentes de AA que los usuarios de TC (54%), se hayan elegido los ISRS por ser fármacos de alta potencia, buena tolerabilidad y baja toxicidad ante la eventualidad de una sobredosis voluntaria, ya que quienes han intentado AA o suicidio tienen una mayor probabilidad de reincidir en ambas conductas.

Bajos Niveles Plasmáticos y Discontinuación

Diversos estudios toxicológicos en pacientes muertos por suicidio revelan que un bajo porcentaje (2 a 20%) tenían niveles plasmáticos pesquisables de ATD, lo que permite concluir que el suicidio ocurría en quienes no recibían tratamiento, no respetaban las indicaciones o habían suspendido la medicación.

Isacson y cols. (2005), condujeron estudios que relacionaban el uso de antidepresivos con suicidios consumados usando muestras post-mortem. En Suecia entre 52 suicidas menores de 15 años no se encontraron registros de ISRS en plasma, y en el grupo entre los 15-19 años la detección de ISRS fue menor comparado con otros tipos de antidepresivos. Los autores concluyeron que la hipótesis de suicidios inducidos por ISRS en niños y adolescentes no era apoyada por los datos de autopsia e indicaron que el temor usar de antidepresivos podía plantear un riesgo mayor.

Leon y cols (2004) estudiaron 66 suicidios en menores de 18 años entre los años 1993 y 1998 en la ciudad de Nueva York, por cromatografía ninguno de los evaluados presentó niveles plasmáticos de paroxetina. De modo similar, dos años después, los mismos autores reportaron los hallazgos de autopsia en jóvenes neoyorquinos entre 1999 y 2002. Sólo un adolescente (2.8% de la muestra) evidenciaba niveles plasmáticos pesquisables de antidepresivos (en este caso, bupropion y sertralina) concluyendo que la detección de antidepresivos en autopsia era rara entre los jóvenes suicidas.

Estos estudios confirman que la presencia de antidepresivos en jóvenes víctimas de suicidio es baja. Aunque los antidepresivos tienen una vida media variable, y si se postula que los antidepresivos son suicido - génicos, cabría esperarse un alto porcentaje de jóvenes con toxicología positiva para este grupo de medicamentos. El bajo porcentaje de pacientes con niveles plasmáticos pesquisables de antidepresivos no permiten soportar la relación entre uso de ISRS y suicidio en pacientes jóvenes.

Finalmente, con el objetivo de comparar las tasas de las conductas suicidas durante y luego de discontinuado los ATD, así como comparar dichas tasas en tratamiento de mantención con ISRS y TCs, se estudiaron 521 pacientes con depresión mayor y/o distimia; encontrándose que el riesgo de cometer actos suicidas se incrementó en 5 veces luego de suspender los fármacos. En cuanto a los distintos grupos de ATD, no se encontraron diferencias durante el tratamiento de mantención. Los autores sostienen que los ATD tendrían un factor protector como antisuicidas.

Visión crítica a la postura de la FDA

Aunque explícitamente se diferencian del suicidio, las "tendencias suicidas" han desempeñado un papel central en la decisión de la FDA contra el uso de los antidepresivos. Si eso fuese así, ¿es un efecto secundario de los ATD o el impacto directo / indirecto de la enfermedad afectiva?

A la luz de los antecedentes entregados, ¿es posible que los antidepresivos provoquen más suicidio que el placebo?, ¿cuál sería la frecuencia de las conductas suicidas en ese grupo de pacientes sin tratamiento observando el curso natural de la enfermedad, que de por sí tendría un alto porcentaje de mortalidad?

Si bien son preguntas difíciles de responder por la escasa información y evidencia, antes de atribuir un poder suicido-génico a los antidepresivos debe considerarse que los estudios en que se basan los organismos reguladores americanos y británicos no considerarían importantes factores como: la condición clínica previa y actual del paciente (falta absoluta de respuesta, respuesta parcial, remisión, recaída, etc.), fracaso en la adherencia, discontinuación del tratamiento, uso de alcohol y drogas, grado de religiosidad, algunos parámetros farmacocinéticos (como una excesiva metabolización que se traduce en un nivel sérico ATD subóptimo), y el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de la ideación o del acto autolesivo.

Es criticable atribuir al ATD –per se- un rol aumentador en las conductas suicidas, al ser la ideación suicida y muchas veces - los actos que potencialmente le acompañan -, condiciones inherentes a los trastornos del ánimo; estimándose que 60-70% de los pacientes que presentan un cuadro depresivo experimentan ideación suicida, y que 10-15% de los pacientes depresivos cometerán suicidio. En el caso de haberse obtenido diferencias significativas con el placebo, uno podría pensar que los antidepresivos “realmente” inducen suicidalidad. Sin embargo, esos hallazgos podrían cuestionarse, ya que los investigadores aludiendo a la ética difícilmente asignarían placebo y antidepresivos a pacientes con igual severidad depresiva. En ese sentido los grupos no serían comparables.

Por otra parte, una exacerbación de la suicidalidad podría relacionarse con la severidad del cuadro clínico y con la posibilidad que una monoterapia o el fármaco utilizado no sean suficientes para controlar la intensidad de dichos síntomas. A modo de ejemplo, frente a una neumonía la amoxicilina requiere incrementar la dosis o bien cambiar el fármaco ante el fracaso terapéutico, o del mismo modo, frente a una alergia severa la clorfenamina (oral) no sería eficaz en el control urticarial requiriendo un tratamiento inyectable.

Por lo demás, hay ocasiones en que una droga útil para la mayoría de los pacientes pasa a ser “problemática” en otros. La emergencia de la resistencia a los agentes antimicrobianos es un fenómeno que complica el uso clínico de dichos agentes. Del mismo modo, la provocación de nuevas arritmias o el incremento en frecuencia de una arritmia persistente ocurre con todos los agentes antiarrítmicos en el 6 a 25% de los casos, lo que recibe el nombre de “efecto proarritmogénico” observándose en pacientes con una isquemia cardiaca silente. En este sentido, un factor que puede impactar en un eventual incremento de la suicidalidad, es el viraje de depresión a manía y particularmente a manía disfórica o irritable en pacientes bipolares tratados con ATD sin estabilizadores del ánimo asociados. Pese al riesgo de viraje a manía, menos de la mitad de los bipolares que usaban ATD lo hacían en asociación a un estabilizador. Siguiendo esta línea, los bipolares no diagnosticados tuvieron cerca de 4 veces más riesgo de intentar suicidio y 50% más probabilidad ser hospitalizado al compararlos con quienes no tenían una enfermedad bipolar.

Otro aspecto es que la FDA tampoco ha considerado que las consultas por episodios depresivos tanto mono o bipolares se han incrementado notablemente durante la última década y con ello la prescripción antidepressiva, por lo que, la exposición a dichos fármacos resulta evidentemente mayor.

En cuanto a los días transcurridos, y aludiendo al estudio de Jick y cols (2004) habría una relación inversamente proporcional entre conducta suicida y el tiempo de exposición al antidepressivo; entre el primer y noveno día de tratamiento, había un riesgo 4 veces mayor para los actos suicidas no fatales versus quienes llevaban más de 90 días de exposición antidepressiva. Por lo tanto, resulta interesante conocer la metodología de los estudios señalados por la FDA toda vez que el riesgo durante los primeros días de terapia podría ser similar a quienes no habían iniciado la medicación, atribuyéndose un acto suicida - por temporalidad - como efecto directo de los ATD.

Referente al diagnóstico y los métodos utilizados, cuando se recurre a las escalas estandarizadas de Hamilton y la MADRS difícilmente podrá diferenciarse una depresión leve a moderada de un trastorno adaptativo; por lo que, en algunos casos podrían considerarse como “depresión mayor” a pacientes que realmente no lo están, siendo estos “falsos positivos” desorientadores a la hora de evaluar un medicamento. De hecho, la eficacia del placebo en depresión ha ido mejorando al 7% por década (Dr. Koen Demytenaere, Lexapro Expert Meeting-Rio de Janeiro 27 mayo 2006. Comunicación oral), probablemente “no por un mejor efecto terapéutico” sino por su uso en trastornos adaptativos catalogados como enfermedad depresiva mayor. La incapacidad adaptativa en este caso cobra valor particularmente cuando es secundaria a los rasgos anormales de una personalidad y a un ambiente disfuncional, donde el riesgo de incurrir en actos suicidas desde la impulsividad o desespero puede ser particularmente elevado.

Independiente al diagnóstico, ¿no es una posibilidad, que al ver el paciente un medicamento en sus manos, más que utilizarlo como un instrumento para recobrar el sentido “perdido” de la vida, recurra a él -al ingerir una sobredosis- para “apagarse momentáneamente” o para magnificar en los otros el sentido de la enfermedad con una ganancia secundaria; o en el depresivo genuinamente enfermo, que se canalice el impulso suicida aún presente, en el mal uso del fármaco al utilizarlo como herramienta suicida?.

Por otra parte, mientras más grave una depresión, mayor probabilidad de consultar al médico y mayor probabilidad de ser tratada con uno o más ATD, eligiéndose –por lo general- los más modernos, cada vez más seguros y efectivos. En estos casos, la severidad de la depresión establece una relación entre quienes usan ATD y el mayor riesgo suicida, que sería atribuible en verdad a la intensidad del cuadro clínico (ver tabla 4).

Un factor importante en psiquiatría infanto-juvenil, es que los niños y adolescentes generalmente no son referidos al psicólogo o al psiquiatra por sí mismos, siendo llevados por sus padres o un adulto cercano. Habitualmente lo que motiva la consulta de los padres no son específicamente los síntomas afectivos, sino más bien algunas condiciones que se desprenden de la depresión como molestias físicas poco específicas (dolor abdominal, cefaleas, etc), humor irritable (que lleva a conductas oposicionistas – desafiantes), quiebre en el rendimiento escolar, rechazo escolar, alteraciones del sueño, del apetito, etc. Esto hace que la consulta sea tardía, y al decidir los padres consultar al psiquiatra, probablemente la enfermedad tenga bastante tiempo de evolución o presente una mayor severidad. Por lo demás, los síntomas conductuales favorecen al error diagnóstico no sólo en quienes carecen de pericia en temas relacionados con salud mental sino también entre los especialistas; además la comorbilidad con otros diagnósticos psiquiátricos alcanza al 88%, situación que complica aún más la clínica, evolución y tratamiento.

Creemos que antes de preocuparnos o temer al ATD, el clínico deberá considerar el rol psicosocial, medio ambiental, así como algunos eventos específicos al evaluar un riesgo suicida. Por ejemplo, una pérdida reciente, un pobre soporte social, una ruptura amorosa, un evento biográfico humillante, pueden afectar la letalidad de un intento suicida. La observación anterior cobra valor si consideramos que 2/3 de los adultos suicidas consultaron al psiquiatra el mes previo a su muerte. En adolescentes la situación puede ser más compleja, al ser un grupo más impulsivo y al estar día a día bajo el escrutinio y la crítica de padres y pares.

Quizás la impulsividad señalada explique que 37% de los adolescentes no evidenciaron cambios importantes horas previo al intento suicida. Sin embargo, Blumenthal (1988) tras un seguimiento de 10 años, encontró que el 91% de los eventos suicidas podría haberse prevenido con el reporte de la “desesperanza”; por lo que, una entrevista orientada a la pesquisa de estos y otros síntomas resulta importante en la prevención del suicidio. Al respecto, y aludiendo al litio como antisuicida, algunos sugieren que –entre otras causas desconocidas- los controles plasmáticos periódicos implican un contacto más cercano entre el médico y el paciente, lo cual ejercería un rol contenedor frente a la ideación autoagresiva.

Por último, para considerar que un fármaco produce un efecto secundario de modo significativo, éste debe presentarse para algunos autores en al menos el 10% de los casos, para otros en el 5%, o en el 5% pero con una diferencia del 4% por sobre el placebo (Dr. Koen Demytenaere, Lexapro Expert Meeting-Rio de Janeiro 27 mayo 2006. Comunicación oral), situación que no se produce en el caso de la suicidalidad por ATD sugerido por la FDA.

Crítica a los estudios

Un problema inherente a estos y otros meta-análisis es la retroactividad de la identificación y designación de los acontecimientos relacionados con suicidio. Solo un estudio, el “Treatment for Adolescents with Depression Study” (TADS) evaluó prospectivamente desde cifras iniciales la aparición de ideación suicida y conductas asociadas.

Aunque el suicidio es un importante problema de salud pública, como fenómeno varía de modo individual de una persona a otra. Sólo estudios aleatorios controlados (ECA) con muestras muy grandes por la baja incidencia de suicidio (lo cual posiblemente es insostenible) tendrían el suficiente poder estadístico para demostrar alguna diferencia en las tasas de suicidios entre un tratamiento antidepresivo y el placebo.

Los estudios ecológicos no pueden inferir causalidad. En estudios de salud pública sobre el impacto de las ventas de antidepresivos este tipo de estudios podría ser el más adecuado. Como el suicidio es un evento raro, en incluso pacientes depresivos, podría ser difícil un estudio randomizado – placebo controlado lo suficientemente grande como para investigar con certeza la relación entre suicidio y antidepresivos. El problema del poder estadístico puede superarse con un meta-análisis de los estudios randomizados – controlados; sin embargo, el tiempo de seguimiento de los ECA incluidos en el meta-análisis son demasiado cortos para predecir el beneficio en salud pública del tratamiento ATD en el largo plazo y considerar todo el período de riesgo de suicidio en relación con la depresión. Además, las conductas suicidas son por lo general un criterio de exclusión en estos ensayos a causa de limitaciones éticas y dificultades prácticas.

Del mismo modo, como señalamos, la población estudiada debería ser elevada toda vez que las tasas de suicidio son relativamente bajas. Además existen pocos antecedentes de cuantos pacientes realmente tomaban el antidepresivo al momento del suicidio.

Otra limitación es la dificultad de controlar múltiples variables a lo largo del tiempo relacionadas con los factores de riesgo para el suicidio, siendo complejo el análisis de cada uno de los casos al no disponerse de todos los antecedentes de cada paciente suicida, como por ejemplo, abuso de drogas, fácil acceso a métodos potencialmente letales, etc.

En cuanto a los conceptos utilizados, Klein y cols (2006) postulan tres puntos de cuestionamiento : 1.- La preocupación central de la FDA era que los antidepresivos podían ser letales, dada la posibilidad de inducir suicidio en niños y adolescentes. Pese a ello en los estudios revisados no hubo ningún suicidio, y el concepto utilizado por la FDA hacía referencia a suicidalidad como sustituto al concepto de suicidio. 2.-Los análisis de los estudios están basados en inferencias, ya que la evidencia disponible no fue obtenida prospectivamente con ese propósito. Por lo tanto, no cumple los requisitos de las definiciones utilizadas por escalas estandarizadas de 'tendencias suicidas', tales como la intención de morir y una planificación previa. Específicamente, la inclusión de "ideas" no atiende ya sea a la intención o plan suicida. 3.- En cuanto a las estrategias utilizadas en el análisis de datos, éste se basó en un “marcador compuesto” que incluía las ideas suicidas. Se trataba entonces de un término inapropiado, un engañoso sustituto de suicidio, que “groseramente” sobre-estimaba el riesgo potencial de un evento de por sí raro.