



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

**RIESGO DE IDEACIÓN SUICIDA ASOCIADO
AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA
RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS) EN
PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR:
REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA**

Memoria Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Paula Rodríguez Ruiz

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Amelia Ramón López

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1. Depresión mayor como problema de Salud Pública	4
2.2. Suicidio e ideación suicida: conceptos y relevancia clínica	6
2.3. Tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor	8
2.4. Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).....	10
2.5. ISRS y conducta suicida: necesidad de una revisión basada en la evidencia	13
2.6. Papel del farmacéutico y necesidad de vigilancia clínica (1)	13
2.7. Justificación del trabajo.....	14
3. OBJETIVOS	14
4. METODOLOGÍA	15
5. RESULTADOS	16
6. DISCUSIÓN.....	18
7. CONCLUSIONES	30
8. BIBLIOGRAFÍA	32

1. RESUMEN

La depresión mayor es un trastorno mental grave con una alta prevalencia mundial, siendo la principal causa de conducta suicida. Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) constituyen el tratamiento farmacológico de primera línea debido a su eficacia y perfil de seguridad. Sin embargo, existe una preocupación clínica significativa respecto al posible aumento de la ideación suicida durante las fases iniciales del tratamiento.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática de la evidencia científica sobre el riesgo de ideación suicida asociado al inicio del tratamiento con ISRS en pacientes adultos con depresión mayor.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión bibliográfica mediante una búsqueda sistematizada en la base de datos MEDLINE (PubMed) utilizando los términos MeSH. Se seleccionaron 7 artículos originales que cumplieran los criterios de inclusión, enfocados en población mayor de 19 años y centrados en el inicio de la farmacoterapia.

Resultados: La evidencia analizada identifica una vulnerabilidad biológica y genética en la aparición de ideación suicida emergente del tratamiento (TESI), con marcadores significativos en genes relacionados con la vía del glutamato (GRIK2 y GRIA3) y otros como PAPLN e IL28RA. El periodo de máximo riesgo se sitúa en los primeros 28 días de tratamiento, donde se manifiesta el 92% de los casos de TESI. No obstante, los estudios muestran que los ISRS son generalmente protectores, presentando una menor incidencia de ideación suicida que la psicoterapia interpersonal o antidepresivos no serotoninérgicos como el bupropión, el cual presenta un mayor riesgo de “activación” temprana.

Conclusiones: La relación entre ISRS y suicidalidad es un fenómeno complejo y multifactorial que no responde a una causalidad farmacológica directa. El inicio del tratamiento debe ser visto como una intervención de alta eficacia que requiere una monitorización clínica intensiva durante el primer mes. La futura integración de la farmacogenética permitirá una prescripción más segura al identificar a pacientes con predisposición genética al riesgo suicida.

Palabras clave: depresión mayor, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), Ideación suicida, Inicio del tratamiento, Vigilancia clínica.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Depresión mayor como problema de Salud Pública

La depresión mayor es un trastorno mental frecuente y grave que constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial, caracterizado por una alta prevalencia y una carga significativa de enfermedad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 300 millones de personas padecen depresión en todo el mundo, lo que se traduce en un 5'7% de los adultos, siendo una de las principales causas de discapacidad global. (2)(3)

2.1.1. Definición y características del trastorno depresivo mayor

Desde el punto de vista clínico, la depresión se define como un trastorno mental común que implica la presencia de un estado ánimo deprimido y/o pérdida de interés o placer durante largos periodos de tiempo. Se puede acompañar de otros síntomas como cambios en el sueño y apetito, poca concentración, baja autoestima, sentimientos de culpa o inutilidad y, en casos más graves, pensamientos sobre la muerte o el suicidio.

En el DSM-5, la depresión se define por la presencia de 5 síntomas durante un período mínimo de 2 semanas, siendo al menos uno de ellos el estado de ánimo depresivo y pérdida de interés o placer la mayor parte del día, casi todos los días. (1)

La depresión mayor se asocia de forma estrecha con un aumento del riesgo de ideación y conducta suicidas. La presencia de pensamientos de muerte o suicidio forma parte de los criterios diagnósticos del trastorno y constituye uno de los principales factores de gravedad clínica.

Este trastorno se puede categorizar dependiendo de la intensidad y número de síntomas y grado de deterioro en el funcionamiento normal. Estas categorías se dividen en leve, moderado o grave.

Las características clínicas, según criterios internacionales, incluyen:

- Síntomas afectivos y cognitivos: sentimientos de tristeza, irritabilidad, vacío, culpa excesiva, baja autoestima, desesperanza sobre el futuro y dificultad para concentrarse.
- Síntomas físicos: alteraciones del sueño, cambios en el apetito y peso, fatiga extrema o falta de energía y agitación o retraso psicomotor.

En relación con la salud física, enfermedades crónicas como la diabetes o el cáncer aumentan el riesgo de padecer la enfermedad, mientras que variables como la inactividad o el consumo de alcohol pueden contribuir a agravar la depresión.

2.1.2. Prevalencia y distribución del trastorno depresivo mayor

Este trastorno afecta a personas de todas las edades, pero hay que tener en cuenta que presenta unos patrones de distribución específicos.

En cuanto a género, es de 1,5 a 2,5 veces más común su diagnóstico en mujeres. Se ha especificado que un 6,9% de las mujeres adultas lo padecen, frente al 4,6% en hombres. La depresión perinatal es un punto crítico que se ha visto que afecta a más del 10% de las mujeres embarazadas o que hayan dado a luz últimamente. (3)

En jóvenes este trastorno es una de las causas principales de preocupación, debido a que jóvenes de entre 15 a 29 años están altamente vinculados con la mortalidad prematura.

Cabe destacar que, a pesar de que las mujeres tienen más probabilidad de padecer depresión, los hombres tienen mayor probabilidad de abusar de sustancias o fallecer por suicidio, lo que en muchos casos produce que la enfermedad sea infradiagnosticada o se exprese el malestar de una forma diferente.

2.1.3. Relación entre depresión mayor y conducta suicida

La depresión está estrechamente relacionada con el suicidio, ya que el trastorno depresivo es la principal causa de suicidio, representando dos tercios de estas muertes. (4)

En 2021 se registraron mundialmente 727.000 muertes por suicidio, llegando a situarse como la tercera causa de muerte en jóvenes de 15 a 29 años.

En los episodios depresivos graves, los pensamientos de muerte e ideación suicida son síntomas centrales.

2.1.4. Importancia del trastorno depresivo mayor en salud pública

Este trastorno, aparte de generar mortalidad, también produce que haya una discapacidad profunda interfiriendo en el rendimiento escolar, laboral, relaciones familiares y comunitarias.

Desde el punto de vista de la salud pública, la depresión mayor es un problema prioritario por su elevada prevalencia en la población y el gran impacto negativo que tiene en la calidad de vida de las personas que lo padecen.

Existe una falta de inversión de recursos, escasez de profesionales capacitados y un gran estigma social que hay que resolver. En atención primaria, por cada 1000 habitantes, solo 80 personas de 130 consultan al médico, y de estos, 49 no son diagnosticados adecuadamente. (1) (2)

Es por todo esto que la identificación precoz y el seguimiento de los pacientes con depresión mayor son aspectos fundamentales, especialmente durante las fases iniciales del tratamiento antidepressivo.

2.2. Suicidio e ideación suicida: conceptos y relevancia clínica

El suicidio constituye uno de los mayores problemas para la salud pública a nivel mundial. Cada suicidio, aparte de acabar de forma prematura con la vida de una persona, genera un gran impacto emocional en familias, amigos, comunidades y en la sociedad general.

A pesar de ser una de las principales causas de muerte a nivel mundial, no tiene la prioridad necesaria en las políticas y estrategias de salud pública.

2.2.1. Conceptualización de la conducta suicida

La conducta suicida no solo compete el acto de quitarse la vida, sino que engloba un rango de comportamientos que es fundamental distinguir entre ellos: (5)

- Ideación suicida: son los pensamientos sobre la muerte o el suicidio, que no tienen por qué llevar a la ejecución del acto.
- Planificación para llevar a cabo el acto.
- Intento de suicidio: acto orientado a terminar con la vida propia, pero que no acaba resultando en la muerte. Muchas veces puede ser que no se tenga la intención letal clara, y se estima que por cada adulto fallecido por suicidio, existen más de 20 personas que han realizado al menos un intento fallido.
- Suicidio consumado: acto de matarse deliberadamente.

En este tipo de conductas no solo actúan factores psicológicos, también entran en juego otros factores como los biológicos, sociales, culturales y ambientales. Se trata de un fenómeno complejo y multicausal.

2.2.2. Epidemiología del suicidio

En el año 2021, la tasa global de suicidios estandarizada por edad fue de 8,9 muertes por cada 100.000 habitantes (4). Las tasas más altas de suicidio se sitúan generalmente en personas a partir de 70 años, pero cabe destacar que el suicidio es la tercera causa de muerte en jóvenes de 15 a 29 años.

A nivel mundial, los métodos que han resultado más utilizados para llevarlo a cabo son la ingestión de pesticidas, ahorcamiento y armas de fuego.

2.2.3. Relación entre ideación suicida y trastorno depresivo mayor

Hay una relación muy estrecha entre la depresión y el suicidio, relación que es bidireccional.

La causa principal de las muertes por suicidio es el trastorno depresivo. El riesgo de pasar de la ideación suicida al suicidio consumado aumenta cuanto más grave es el episodio depresivo (a esto contribuyen factores como la falta de apoyo social o el abuso de sustancias).

2.2.4. Relevancia clínica y preventiva de la ideación suicida

La ideación suicida es una urgencia clínica que requiere una atención prioritaria por varios motivos:

- Puede ser un indicador de riesgo, ya que un intento de suicidio previo es el factor de riesgo más importante en la población general.
- Las guías clínicas remarcan la necesidad de realizar una evaluación directa sobre las ideaciones suicidas a los pacientes, para así poder darles la oportunidad de obtener ayuda.
- Existen factores protectores para suavizar el impacto de esta ideación, como puede ser el fortalecimiento de la resiliencia, el tener relaciones personales sólidas o tener acceso a atención sanitaria de calidad.

Por su parte, la OMS recomienda el marco LIVE LIFE, incluyendo cuatro actuaciones clave: (5)

- Restricción del acceso a medios letales.
- Fomentar la información responsable en medios de comunicación.

- Aumentar la identificación temprana de personas de riesgo y realizar seguimiento.
- Fomentar el desarrollo de habilidades socioemocionales en los jóvenes.

2.3. Tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor

El abordaje terapéutico de la depresión mayor incluye tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas. En pacientes con depresión moderada o grave, el tratamiento farmacológico constituye una herramienta fundamental, pero para el tratamiento de la depresión leve las fuentes indican que no se recomienda el tratamiento con antidepresivos como primera línea.

Los medicamentos antidepresivos actúan principalmente restableciendo el equilibrio neuroquímico al modificar la transmisión neuronal en el cerebro.

2.3.1. Enfoque terapéutico del trastorno depresivo mayor

En el enfoque actual se busca la intervención más eficaz y menos intrusiva, dependiendo del nivel de gravedad: (1)

- Depresión leve: se priorizan las intervenciones psicosociales y no se recomienda el uso de antidepresivos como tratamiento de primera línea a no ser que el paciente informe que lo prefiere.
- Depresión moderada a grave: se recomienda la combinación de un antidepresivo con terapia psicológica para una mayor eficacia.

En este caso se habla de trastorno depresivo mayor, por lo que la actuación recomendada sería la combinación de antidepresivos con terapia psicológica.

2.3.2. Papel de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión mayor

El papel de los antidepresivos es tanto la inducción de la remisión de los síntomas, como la prevención de recaídas a largo plazo.

Si se da el medicamento adecuado, los beneficios comienzan a notarse a partir de la cuarta semana, pero tras la remisión de los síntomas es esencial mantener el tratamiento al menos 6 meses más para reducir el riesgo de recaídas y que quede bien consolidada la remisión.

2.3.3. Principales grupos de antidepresivos

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS): se trata del grupo de fármacos más utilizado por su alta tolerabilidad y seguridad.

Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN): se utilizan como segunda línea cuando no hay respuesta a los ISRS.

Antidepresivos Tricíclicos (ATC): es un grupo eficaz pero con mayor riesgo de toxicidad si existiese una sobredosis, por ello no se suelen iniciar en pacientes con riesgo de suicidio.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa (IMAO): son la última opción, para casos resistentes a los tratamientos anteriores y requieren de una vigilancia especializada por su grado de interacciones.

Fármacos de potenciación: se trata de fármacos utilizados para potenciar la eficacia del antidepresivo, como por ejemplo el litio. También existen los antipsicóticos de segunda generación, que se añaden al tratamiento sobre todo cuando hay depresión psicótica.

2.3.4. ISRS como tratamiento de primera línea

Las guías clínicas recomiendan los ISRS como tratamiento de primera línea para la mayoría de los adultos con depresión moderada a grave, debido a su eficacia demostrada y a su perfil de seguridad en comparación con otros grupos de antidepresivos.

Los ISRS actúan aumentando la disponibilidad de serotonina en la sinapsis al inhibir su recaptación, esto modula circuitos neuronales implicados en la regulación del estado de ánimo y la respuesta al estrés.

2.3.5. Consideraciones sobre el inicio del tratamiento antidepresivo

Durante el inicio de la farmacoterapia es esencial llevar una comunicación clara entre profesional y paciente. Para la toma de decisiones, el clínico debe dejar que el paciente elija la opción que se adapte mejor a su estilo de vida, en caso de ser posible.

Se debe informar al paciente del probable aumento de la ansiedad, agitación e ideación suicida durante las primeras semanas de tratamiento. Durante estas primeras semanas (normalmente 4), pueden persistir o incluso intensificarse ciertos síntomas como agitación, insomnio o la aparición de ideación suicida, lo que puede tener implicaciones para la seguridad del paciente.

Cabe destacar, que en adultos de entre 18 y 25 años las guías exigen una revisión obligatoria tras una semana del inicio del tratamiento o de un aumento de dosis. (1)

2.3.6. Importancia del seguimiento farmacoterapéutico (1)

El seguimiento constante de la farmacoterapia es crucial para obtener los resultados esperados del tratamiento y la seguridad del paciente.

Se recomienda realizar una evaluación a las 2-4 semanas del inicio del tratamiento para ajustar la dosis y vigilar la aparición de efectos secundarios.

Cuando ha pasado el mínimo periodo necesario de tratamiento, y se valora la retirada del fármaco hay que tener en cuenta que la interrupción de los ISRS nunca debe hacerse de manera brusca, evitando así que se produzca el síndrome de abstinencia que engloba mareos, irritabilidad, ansiedad y náuseas, entre otros. Se debe hacer una reducción gradual de la dosis, realizando bajadas del 25-50% de la dosis previa. Este es un proceso que puede durar desde semanas a meses.

Finalmente, para prevenir la recaídas de pacientes con alto riesgo, debe realizarse un seguimiento cada 6 meses evaluando distintos aspectos como el estado de ánimo y factores sociales y ambientales que puedan hacer que se pierda la estabilidad.

2.4. Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).

2.4.1. Mecanismo de acción

El mecanismo principal de los ISRS consiste en modificar la transmisión neuronal en el cerebro. Actúan inhibiendo el transportador de serotonina (SERT) en la membrana presináptica de las neuronas serotoninérgicas, bloqueando así la reabsorción de la serotonina. Esto lo que produce es un aumento de los niveles de serotonina en el espacio sináptico ayudando a restablecer el equilibrio químico del cerebro.

Gracias a esto se produce una mejora en el estado de ánimo y una reducción de los síntomas depresivos, aunque con un periodo de latencia hasta notar los efectos.

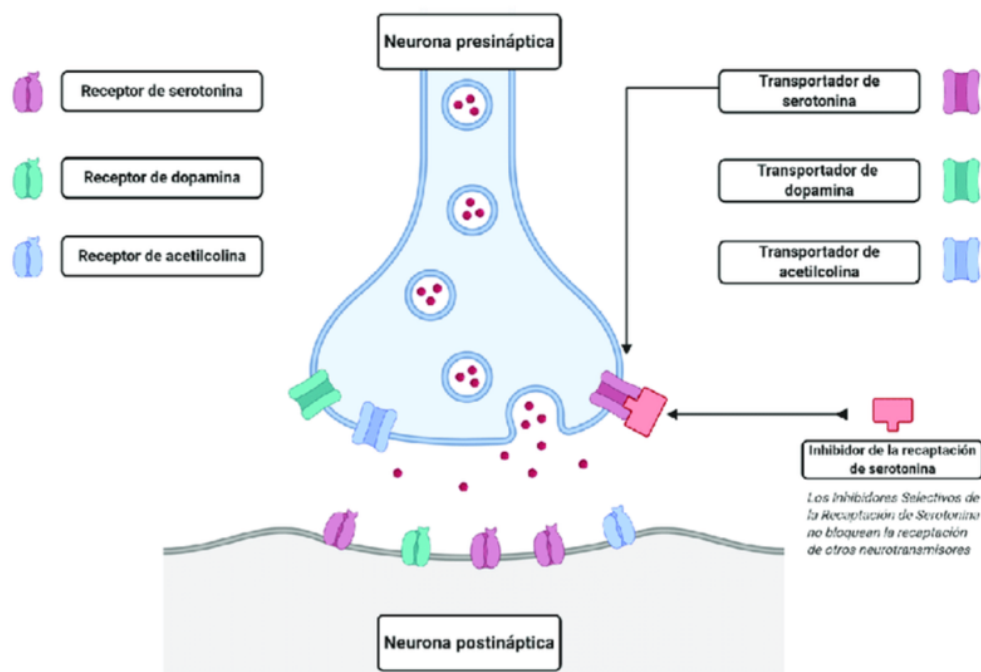


Figura 1. Mecanismo de acción de los ISRS

2.4.2. Principales fármacos del grupo de los ISRS

Fluoxetina: es uno de los más utilizados. Destaca por su larga duración de la acción, lo que puede hacer más sencillo el proceso de retirada y disminuir el riesgo de aparición de síntomas de abstinencia.

Paroxetina: requiere mayor precaución a la hora de interrumpir el tratamiento porque en caso de no realizar una reducción gradual tiene mayor probabilidad de producir síntomas de abstinencia.

Citalopram y **Escitalopram:** es necesario hacer seguimiento específico mediante electrocardiograma (ECG) cuando el paciente presenta riesgo cardiovascular previo, especialmente si se combina con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT del corazón.

2.4.3. Perfil de seguridad y tolerabilidad

Como se ha dicho anteriormente, los ISRS suelen ser bien tolerados y con un perfil de seguridad bueno, pero esto no quiere decir que no presenten efectos adversos u observaciones a tener en cuenta.

Los efectos secundarios más comunes suelen ser aumento de peso, sedación o alteraciones en la función sexual. Así mismo, en personas mayores de 65 años se debe tener en cuenta el riesgo de caídas y fracturas, y vigilar la bajada de los niveles de sodio. (1)

Es muy importante no interrumpir el tratamiento bruscamente y realizar una reducción gradual de la dosis aunque este periodo se alargue semanas o meses, de esta forma se evitara la aparición de síntomas de retirada como mareos, sensaciones eléctricas, irritabilidad o ansiedad. (1)

2.4.4. Consideraciones clínicas durante el inicio del tratamiento con ISRS

Como bien se ha visto, la respuesta clínica al tratamiento con ISRS no es inmediata, es por esto que existe una preocupación clínica significativa ya que durante estas primeras semanas puede haber aumento de la ansiedad, agitación e ideación suicida. Existe especialmente una vulnerabilidad mayor en adultos jóvenes de entre 18 y 25 años.

Por ello, las guías de práctica clínica establecen protocolos de seguimiento estrictos durante este periodo, e indican que se debe realizar una revisión a la semana de iniciar el tratamiento, especialmente en aquellos pacientes con ideación suicida identificada. (1)

Por otra parte, se debe advertir claramente a los pacientes y cuidadores de que vigilen posibles cambios en el estado de ánimo.

Tras la primera semana, en consulta se pueden tener en cuenta varios puntos:

- Evaluación directa sobre la ideación y la intención suicida que presenta el paciente, preguntando si existe apoyo social en su entorno.
- Hay que volver a recordar al paciente y familiares que vigilen exhaustivamente los cambios de humor y desesperanza.
- Si el paciente tiene miedo al suicidio, no se debe retirar el tratamiento, sino aumentar el apoyo y la frecuencia de visitas, ya sea de forma presencial o telemática.

Todo esto hace necesario realizar un análisis exhaustivo de los estudios existentes para guiar la práctica clínica y la farmacovigilancia durante las primeras semanas del tratamiento.

2.4.5. Relevancia clínica de los ISRS en la ideación suicida

Para conseguir una seguridad farmacológica, hay que centrarse en la relación entre los ISRS y la conducta suicida.

Está claro que, en las primeras etapas del tratamiento, existe una probabilidad de aumento de las ideaciones suicidas, y una de las grandes ventajas de este

grupo de fármacos es que presentan una baja toxicidad en caso de sobredosis, lo que los hace convenientes en pacientes con indicios de riesgo identificado de autolesión o ideación suicida.

Por otra parte, en caso de detectarse riesgo de suicidio, las guías indican que no se debe retirar el tratamiento, sino limitar la cantidad de medicación que se dispensa y aumentar la frecuencia de consultas.

2.5. ISRS y conducta suicida: necesidad de una revisión basada en la evidencia

Debido a la complejidad multicausal del suicidio, donde interactúan factores psicológicos, biológicos, sociales y ambientales, resulta imprescindible que las políticas de salud se basen en una revisión permanente de la evidencia científica. Esto implica fortalecer los sistemas de vigilancia y calidad de los datos sobre suicidios e intentos de suicidio, analizando de una forma más eficaz el impacto de los ISRS. También se ha de promover el modelo de toma de decisiones compartida, haciendo participe al paciente y garantizando una intervención correctamente informada y más segura.

2.6. Papel del farmacéutico y necesidad de vigilancia clínica (1)

El farmacéutico tiene un papel crucial en la identificación temprana y seguimiento continuo de los pacientes con trastorno depresivo mayor, ya que es un profesional sanitario de primera línea. La intervención de los farmacéuticos contribuye a la concordancia terapéutica y la seguridad de los tratamientos que toma el paciente, sobre todo cuando se trata de gestionar el acceso a medios letales.

En pacientes con riesgo identificado de suicidio deben restringir la cantidad de medicación dispensada, reduciendo el riesgo de toxicidad por sobredosis. Es muy importante que expliquen al paciente los efectos que pueden producir en las primeras semanas los ISRS y que suele tardar un periodo inicial de 4 semanas en producir los efectos beneficiosos.

Es de vital importancia la supervisión durante las primeras etapas del tratamiento o tras un aumento de dosis, por ello se recomienda realizar una revisión clínica

a la semana de la nueva prescripción para detectar posibles aumentos en la ideación suicida.

Por último, el farmacéutico debe informar al paciente sobre los riesgos que hay si deja de tomar la medicación de forma repentina, comentando que puede producir la aparición de síndrome de abstinencia con síntomas como mareos, irritabilidad o ansiedad. Debe quedar clara la importancia de proceder con una reducción gradual de la dosis, aunque pueda durar semanas o meses.

2.7. Justificación del trabajo.

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de depresión, la frecuente prescripción de ISRS y su posible relación con el aumento de la ideación suicida, es esencial hacer una revisión de la evidencia científica disponible de la seguridad y efectos de los ISRS durante las fases iniciales del tratamiento.

Se sabe que tras el primer episodio de depresión hay un 50% de probabilidad de recaída, aumentando al 70% tras el segundo y al 90% tras el tercer episodio. A parte, en países de altos ingresos únicamente un tercio de los afectados recibe tratamiento, lo que evidencia una deficiencia asistencial relevante. Sumando todo esto a las altas tasas de discapacidad, se convierte en una prioridad sanitaria y económica la optimización del tratamiento.

Por ello, este trabajo pretende analizar la evidencia existente sobre protocolos de seguridad y vigilancia en el uso de ISRS para obtener una atención farmacéutica y clínica más informada, y así contribuir en la reducción de la mortalidad por suicidio.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es revisar de manera sistemática la evidencia científica disponible sobre el riesgo de ideación suicida asociado al inicio del tratamiento con ISRS en pacientes adultos con depresión mayor, con el fin de aportar información útil para la práctica clínica y farmacéutica. Para ello se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Identificar los estudios clínicos que evalúan la aparición o el empeoramiento de ideación suicida en pacientes adultos con depresión mayor durante las fases iniciales del tratamiento con ISRS.
- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados, así como los tratamientos farmacológicos evaluados.
- Analizar el momento de aparición de la ideación suicida en relación con el inicio del tratamiento con ISRS.
- Evaluar los factores de riesgo asociados al desarrollo de ideación suicida durante el tratamiento con ISRS descritos en la literatura científica.
- Sintetizar las implicaciones clínicas de los hallazgos para la práctica farmacéutica y el seguimiento de pacientes con depresión mayor tratados con ISRS.

4. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica con búsqueda sistematizada de la literatura científica con el objetivo de analizar la evidencia disponible sobre el riesgo de ideación suicida asociado al inicio del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en pacientes adultos con depresión mayor. Con el fin de recopilar los artículos incluidos en la presente revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos MEDLINE a través del buscador PubMed.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo utilizando términos controlados del tesauro Medical Subject Headings (MeSH).

Tabla 1. Términos y descriptores utilizados en la búsqueda

Términos	Descriptores MeSH
Depresión mayor	Depressive Disorder, Major
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
Suicidio	Self-Injurious Behavior

La ecuación de búsqueda empleada fue la siguiente:

"Depressive Disorder, Major"[MeSH Terms] AND "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[MeSH Terms] AND ("Suicidal Ideation"[MeSH Terms] OR "Self-Injurious Behavior"[MeSH Terms]) Filters: **Adult: 19+ years**

Se excluyeron de la revisión los siguientes tipos de publicaciones:

- Estudios que no evaluaran ideación suicida o conductas autolesivas.
- Artículos no disponibles a texto completo.
- Artículos que no estuvieran relacionados con el inicio del tratamiento con ISRS.

Se incluyeron en la revisión los artículos que cumplían los siguientes criterios:

- Artículos originales publicados en revistas de alto impacto con revisión por pares.
- Artículos con el mismo objetivo que el presente TFG.
- Artículos escritos en inglés o castellano.
- Estudios dirigidos a población mayor a partir de 19 años.

5. RESULTADOS

Tras aplicar la estrategia de búsqueda se obtuvieron 67 artículos, todos ellos procedentes de la base de datos Medline (vía PubMed).

Aplicando los criterios de inclusión y exclusión, y realizando una revisión de los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos, se descartaron 60 artículos. Posteriormente, se evaluó el texto completo de los estudios potencialmente relevantes. Finalmente, se seleccionaron 7 artículos que cumplían los criterios establecidos y fueron incluidos en la presente revisión sistemática.

De los artículos seleccionados se extrajo información relevante relacionada con las características de la población estudiada, el tipo de ISRS utilizado, el momento de inicio del tratamiento y la aparición de ideación suicida o conductas autolesivas. La información obtenida fue analizada de forma descriptiva y cualitativa.

El proceso de selección se resume en la figura 2.

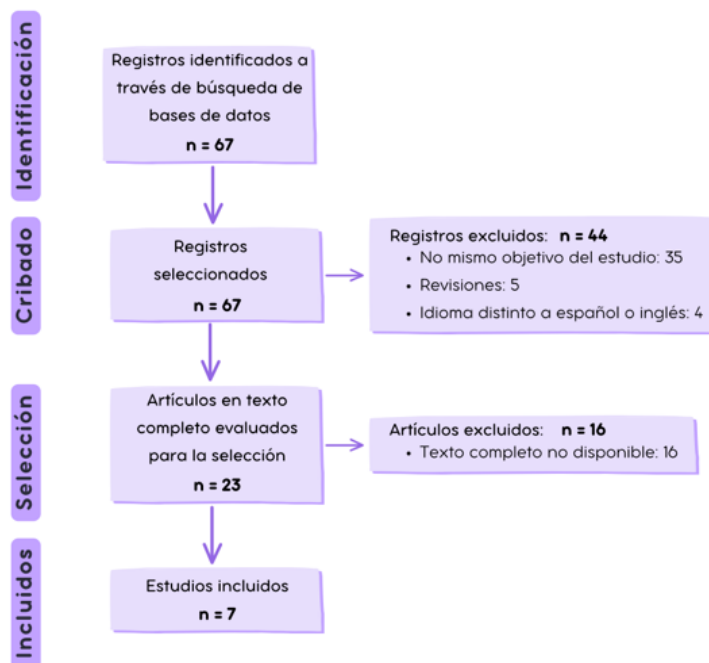


Figura 1. Diagrama del proceso de identificación y selección de artículos

Finalmente, se detallan las principales características de cada estudio seleccionado.

Tabla 2. Características sobre los 7 estudios evaluados

Autor/año	Diseño	País	Población	Patología	Intervención	Periodo de seguimiento	Valoración	Resultados
Thase ME, et al. (2017)	Post-hoc analysis de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, placebo	EE. UU.	Adultos con Trastorno Depresivo Mayor (MDD)	Trastorno Depresivo Mayor / Trastorno de Ansiedad Generalizada	Vilazodone comparado con placebo	Ensayos de 8-10 semanas	Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), eventos adversos relacionados con suicidio	Incidencia <1% de eventos suicidas; no se encontró riesgo mayor con vilazodone frente a placebo
Grunebaum MF, et al. (2013)	Post-hoc analysis de ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	EE. UU.	Adultos con Trastorno Depresivo Mayor (MDD) con antecedente de intento de suicidio o ideación actual	Trastorno Depresivo Mayor con riesgo suicida	Paroxetina CR (ISRS) comparado con Bupropión XR	8 semanas	Hamilton Depression Rating Scale, Beck Depression Inventory; análisis de clústers de síntomas asociados a ideación suicida	Clústers cognitivo-afectivos se asociaron a ideación suicida; diferencias entre fármacos fueron exploratorias, no concluyentes sobre superioridad
Sher L, et al. (2012)	Estudio abierto (open study) observacional	EE. UU.	Adultos con Trastorno Depresivo Mayor (MDD); subgrupo con comorbilidad PTSD	Trastorno Depresivo Mayor, con y sin trastorno de estrés postraumático	ISRSs según práctica clínica	3 meses	HDRS, BDI, BHS, Beck Scale for Suicidal Ideation (SSI)	Reducción significativa de depresión, desesperanza e ideación suicida en ambos grupos; mayor disminución de ideación suicida en pacientes con MDD+PTSD
Grunebaum MF, et al. (2012)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	EE. UU.	Adultos con Trastorno Depresivo Mayor (MDD) y riesgo suicida	Trastorno Depresivo Mayor con riesgo suicida	Paroxetina (ISRS) comparado con Bupropión	Tratamiento agudo durante 8 semanas, y continuación hasta 16 semanas	mHDRS-17 (modificada), ideación suicida	No hubo diferencias significativas principales entre grupos; análisis secundarios mostraron mejoras modestas de paroxetina en ideación y depresión en subgrupos con mayor severidad inicial
Rucci P, et al. (2011)	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	EE. UU. / Italia	Adultos ambulatorios con Trastorno Depresivo Mayor (MDD)	Trastorno Depresivo Mayor unipolar	ISRS comparado con Interpersonal Psychotherapy (IPT)	4 meses	HDRS, QIDS; ideación suicida emergente (ESI)	32/231 pacientes sin ideación al inicio desarrollaron ESI; aparición de ideación suicida más lenta en ISRS que IPT; ambos tratamientos seguros con supervisión clínica
Laje G, et al. (2009)	Estudio de asociación genética	EE. UU.	Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (MDD) del ensayo STAR*D	Trastorno Depresivo Mayor	Citalopram (ISRS)	14 semanas	Genotipificación de >109,000 SNPs; ideación suicida emergente (TESI)	SNP rs11628713 asociado con TESI; sugerencia de base genética para ideación suicida emergente durante tratamiento
Laje G, et al. (2007)	Estudio de cohorte genética dentro de STAR*D	EE. UU.	Pacientes ambulatorios con Trastorno Depresivo Mayor (MDD)	Trastorno Depresivo Mayor	Citalopram (ISRS)	14 semanas	768 SNPs en 68 genes candidatos; ideación suicida emergente	SNPs rs4825476 y rs2518224 (marcadores genéticos) asociados a ideación suicida emergente; genes implicados GRIA3 y GRIK2

6. DISCUSIÓN

“Genetic Markers of Suicidal Ideation Emerging During Citalopram Treatment of Major Depression” (Laje et al., 2007) (6)

Este estudio investiga la base biológica de la ideación suicida que aparece tras iniciar el tratamiento con un ISRS.

El objetivo de dicho estudio fue identificar distintos marcadores genéticos que pudieran predecir la aparición de ideación suicida tras iniciar el tratamiento en pacientes con depresión mayor tratados con citalopram.

Se analizó una cohorte de 1915 pacientes ambulatorios de 18 a 75 años con trastorno depresivo mayor. Cada participante recibió citalopram como tratamiento durante un máximo de 14 semanas, iniciando con 20 mg/día y pudiendo aumentar hasta 60 mg/día.

Para determinar el número de casos y controles se utilizó el ítem 12 del cuestionario autoinformado QIDS-SR (“pensamientos de muerte o suicidio”), quedando finalmente:

- Casos (N=120): pacientes que puntuaron 0 al inicio y 1, 2 o 3 tras el tratamiento.
 - Puntuación 0: sin pensamientos suicidas o de muerte.
 - Puntuación 1: sentimiento de si merece la pena vivir.
 - Puntuación 2: pensamientos suicidas y de muerte varias veces a la semana durante varios minutos.
 - Puntuación 3: pensamiento suicida y de muerte varias veces al día con detalle, o ha hecho planes de suicidio, o ha intentado quitarse la vida.
- Controles (N=1742): pacientes que puntuaron 0 en todas las visitas.

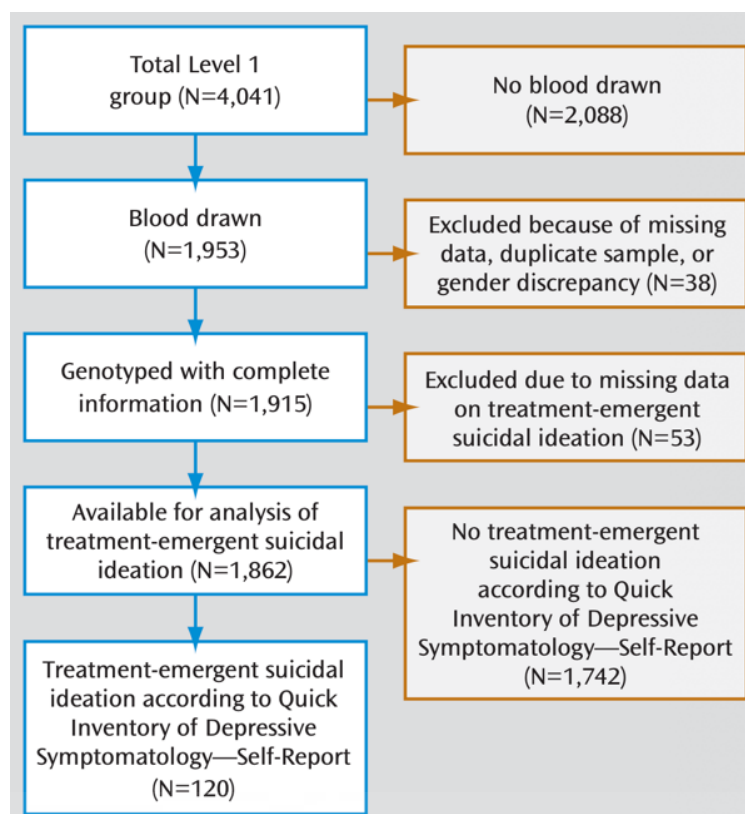


Figura 2. Proceso de selección de pacientes

Se analizaron finalmente 768 polimorfismos de un nucleótido único en 68 genes candidatos relacionados con vías de señalización de serotonina, glutamato, dopamina, norepinefrina y neurotrofinas, para muestrear la variación, realizando pruebas de asociación alélica y genotípica en todos los marcadores para ajustar los resultados mediante permutaciones.

Como resultados más relevantes obtenemos los siguientes:

1. La ideación suicida apareció relativamente pronto tras administrar el tratamiento:
 - a. En el 21% de los casos desarrollaron la ideación a los 14 días tras el inicio del tratamiento (visita 2).
 - b. En el 69% de los casos apareció a los 21 días (visita 3).
 - c. El 92% de los casos lo manifestaron a los 28 días (visita 5).
2. Identificaron dos marcadores bastante asociados a la ideación suicida en los siguientes genes que codifican receptores de glutamato ionotrópicos:
 - a. GRIK2 (marcador rs2518224) asociado a un riesgo 8,23 veces mayor de desarrollar ideación suicida.

- b. GRIA3 (marcador rs4825476) asociado a un riesgo 1,94 veces mayor, localizado en el cromosoma X. Los marcadores ligados al cromosoma X se analizaron por separado en hombres y mujeres.
 - c. En caso de presentar ambos marcadores de alto riesgo, el riesgo de presentar ideación suicida tras la administración del tratamiento aumentaba a 14,98 veces.
 - d. A pesar de esto, en la muestra no se registraron suicidios consumados, y únicamente 2 participantes intentaron suicidarse.
3. Tras desarrollar la ideación suicida, tuvieron peor pronóstico en general:
- a. Los participantes que desarrollaron ideas suicidas requirieron dosis máximas de citalopram significativamente mayores.
 - b. Únicamente el 25% de ellos logró remitir la depresión, frente a un 42,9% del grupo control.
 - c. En consonancia, el 62,5% de los que tenían ideas suicidas pasaron al nivel 2 para recibir un cambio de tratamiento, frente a un 44,9% del grupo control.

Con todo esto, se concluye que la ideación suicida que surge al inicio del tratamiento con ISRS tiene un componente genético relacionado con la vía del glutamato, aunque dichos hallazgos deben considerarse preliminares. Es posible que sea necesario estudiar varios miles de pacientes antes de obtener una muestra suficientemente grande, pero gracias a esto se podría identificar a pacientes de alto riesgo que requieran una vigilancia exhaustiva o tratamientos complementarios al inicio.

“Genome-wide Association Study of Suicidal Ideation Emerging During Citalopram Treatment of Depressed Outpatients” (Laje et al., 2009) (7)

Este estudio es de asociación de genoma completo (GWAS).

El objetivo es identificar nuevos marcadores genéticos relacionados con la aparición de ideación suicida que aparece tras iniciar el tratamiento con el antidepresivo citalopram.

Se seleccionó un subgrupo de pacientes ambulatorios del ensayo STAR*D (n=1915) de 18 a 75 años con trastorno depresivo mayor. Cada participante recibió citalopram (ISRS) como tratamiento durante un máximo de 14 semanas, iniciando con 20 mg/día y pudiendo aumentar hasta 60 mg/día.

Para determinar el número de casos y controles se utilizó el ítem 12 del cuestionario autoinformado (“pensamientos de muerte o suicidio”) de la escala del Inventario rápido de sintomatología depresiva de 16 puntos: autoinforme (QIDS-SR16), quedando finalmente:

- Casos (N=90): pacientes que puntuaron 0 al inicio y >1 tras el tratamiento.
 - o Puntuación 0: sin pensamientos suicidas o de muerte.
 - o Puntuación 1: sentimiento de si merece la pena vivir.
 - o Puntuación 2: pensamientos suicidas y de muerte varias veces a la semana durante varios minutos.
 - o Puntuación 3: pensamiento suicida y de muerte varias veces al día con detalle, o ha hecho planes de suicidio, o ha intentado quitarse la vida.
- Controles (N=90): pacientes emparejados por raza y género que puntuaron 0 en todas las visitas.

Se analizaron finalmente 109365 polimorfismos de un nucleótido único (SNP) utilizando el Human-1 BeadChip de Illumina. Se realizó un análisis estadístico con pruebas de puntuación estratificadas para ajustar la estructura de la población y permutaciones para corregir el error por comparaciones múltiples.

Como resultados más relevantes obtenemos los siguientes:

1. Identificaron dos marcadores principales asociados a la aparición de ideación suicida en los siguientes genes que codifican receptores de glutamato ionotrópicos:
 - a. PAPLN (marcador rs11628713) con asociación más fuerte, localizado en el cromosoma 14.
 - b. IL28RA (marcador rs10903034) con un nivel de significación alto, localizado en el cromosoma 1.
 - c. Integrando estos nuevos marcadores con otros identificados previamente por el mismo equipo, GRIK2 y GRIA3, se observó efecto acumulativo, aumentando drásticamente el riesgo con la combinación de ciertos genotipos de estos cuatro genes.
2. Los casos, tras desarrollar la ideación suicida, tuvieron peor pronóstico:
 - a. Los participantes que desarrollaron ideas suicidas requirieron dosis máximas de citalopram significativamente mayores.
 - b. Tuvieron menores tasas de remisión total de la depresión.

- c. Requirieron con mayor frecuencia pasar a un segundo nivel de tratamiento tras el fracaso del citalopram.
3. A pesar de haber detectado marcadores para la ideación suicida, en la muestra no se registraron suicidios consumados, y los intentos de suicidio fueron extremadamente raros.

Con todo esto, se concluye que la ideación suicida que surge al inicio del tratamiento con ISRS tiene una base biológica compleja y que esos marcadores genéticos, si se replican en otros estudios, podrían ayudar a identificar a pacientes de alto riesgo antes de iniciar el tratamiento, realizando una monitorización más estrecha o eligiendo tratamientos alternativos.

“Treatment-Emergent Suicidal Ideation During 4 Months of Acute Management of Unipolar Major Depression with SSRI Pharmacotherapy or Interpersonal Psychotherapy in a Randomized Clinical Trial” (P. Rucci et al., 2011) (8)

Este estudio compara la aparición de pensamientos suicidas bajo tratamiento farmacológico frente a la psicoterapia.

El objetivo de dicho estudio fue determinar la incidencia de la ideación suicida emergente (ESI) del tratamiento y las conductas suicidas durante la fase aguda del tratamiento con un antidepresivo ISRS o psicoterapia interpersonal (IPT) en pacientes con depresión mayor.

El estudio incluyó 291 pacientes ambulatorios de 18 a 66 años con trastorno depresivo mayor y con una puntuación moderada-severa en la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS ≥ 15). Se asignó aleatoriamente al tratamiento con ISRS (escitalopram) o IPT durante la fase de tratamiento agudo de 16 semanas.

- Personas tratadas con escitalopram (n=142 pacientes): Iniciando con 10 mg/día y pudiendo ajustarse hasta 20 mg/día.
- IPT (n=149 pacientes): sesiones semanales.
- En los casos donde la sintomatología no remitió con la terapia asignada, se añadió el otro tratamiento como refuerzo a la semana 6 o 12.

Para medir la ideación suicida emergente combinaron evaluaciones semanales de la tendencia suicida basadas en el ítem 3 de la Escala de Calificación de la

Depresión de Hamilton y el ítem 12 del inventario rápido de sintomatología depresiva autoinformado QIDS.

- Ítem 3 de la HDRS:
 - Puntuación 0: sin pensamientos de muerte.
 - Puntuación 1: la vida está vacía o no vale la pena vivirla.
 - Puntuación 2: pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.
 - Puntuación 3: planes de suicidio.
 - Puntuación 4: intentos de suicidio.
- Ítem 12 de la QIDS:
 - Puntuación 0: sin pensamientos de suicidio o muerte.
 - Puntuación 1: la vida está vacía o no vale la pena vivirla.
 - Puntuación 2: pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.
 - Puntuación 3: planes o intentos de suicidio.

La ESI se definió como una puntuación ≥ 2 en ambos ítems en cualquier visita posterior a la visita inicial para los participantes cuya puntuación inicial fue de 0 o 1. La ideación suicida permaneció ausente las visitas previas al tratamiento en 231 participantes del estudio (79,4%) y presente en 60 de ellos (20,6%).

Como resultados más relevantes obtenemos los siguientes:

1. De los 231 pacientes que no tenían ideación suicida al inicio, 32 (13,8%) presentaron ESI en al menos una visita posterior a la visita inicial.
2. El tiempo transcurrido hasta la aparición de la ideación suicida fue significativamente mayor en pacientes asignados con ISRS que en los asignados a IPT. La incidencia fue del 8,8% para el grupo tratado con escitalopram, frente al 18,8% del grupo tratado con IPT.
3. La aparición de los pensamientos fue temprana, donde el 40,6% de los casos ocurrieron en las primeras 4 semanas, destacando que los pacientes suelen informar de pensamientos suicidas en los cuestionarios autoinformados (QIDS) hasta una semana antes de la entrevista con el médico.
4. No se registró ningún intento de suicidio ni suicidios consumados durante el estudio, ya que la ideación suicida se pudo manejar dentro del protocolo mediante un seguimiento estrecho y 24h de disponibilidad médica.

Con todo esto, se concluye que dentro de un entorno de monitorización clínica cuidadosa y exhaustiva, tanto la terapia con ISRS como la psicoterapia

interpersonal son seguros. De hecho, se sugiere que en adultos el tratamiento farmacológico con escitalopram (ISRS) se asocia con un menor riesgo de ESI.

“Pilot Randomized Clinical Trial of an SSRI vs Bupropion: Effects on Suicidal Behavior, Ideation, and Mood in Major Depression” (Grunebaum et al., 2012) (9)

Este estudio compara los efectos de un ISRS con un antidepresivo no serotoninérgico en pacientes con alto riesgo de suicidio.

El objetivo de dicho estudio fue recopilar datos para explorar un antidepresivo ISRS sería diferente del bupropion (inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina, IRND) en la reducción de la ideación y conducta suicida. Se sabe que la conducta suicida se asocia con una hipofunción del sistema serotoninérgico, por lo tanto, plantearon la hipótesis de que un ISRS sería más beneficioso para la conducta e ideación suicida que un antidepresivo predominantemente no serotoninérgico como el bupropion.

El estudio incluyó 74 pacientes adultos de 18 a 75 años con trastorno depresivo mayor (TDM) según el DSM-IV. Los pacientes debían tener un riesgo significativo elevado de suicidio o ideación suicida, con una puntuación ≥ 2 en el ítem de suicidio de la escala HDRS vista anteriormente. Se trata de un ensayo clínico doble ciego aleatorizado llevado a cabo en un único centro, midiendo los efectos durante una fase aguda de 8 semanas y una fase de continuación de hasta 16 semanas.

- Personas tratadas con paroxetina (n=36): con dosis de 25-50 mg.
- Personas tratadas con bupropion (n=38): con dosis de 150-450 mg.

Las clasificaciones de diagnóstico e intento de suicidio se realizaron en una conferencia de consenso semanal, evaluando los eventos suicidas con el Formulario de Historia de Suicidio de Columbia y se clasificaron como mayores (un intento) o menores (aumento de ideación con requerimiento de hospitalización).

La Escala de Ideación Suicida de Beck (SSI) se utilizó durante 8 semanas y luego mensualmente, conteniendo 19 ítems con una escala de 0 (menor gravedad) a 2 (máxima gravedad). Estos ítems miden la frecuencia, actitudes e intensidad hacia los pensamientos suicidas, la sensación de control entre ellos y los planes de suicidio.

Los síntomas depresivos globales se evaluaron semanalmente durante 8 semanas y posteriormente mensualmente con la escala de Hamilton de 17 ítems (HDRS-17).

Como resultados más relevantes obtenemos los siguientes:

1. No hubo diferencias significativas en tiempo hasta el primer evento suicida entre ambos grupos.
2. Los pacientes iniciados con ideación suicida de base más severa mejoraron significativamente más con el tratamiento de paroxetina que con bupropion. Estos pacientes tratados con bupropion tuvieron un 5,9 más de probabilidades de empeorar la ideación suicida.
3. El grupo tratado con bupropion requirió máxima dosis de benzodiacepinas como tratamiento para la ansiedad, frente al grupo tratado con paroxetina, al que se administró la mitad de la dosis.

Este estudio sugiere que, en pacientes adultos con alto riesgo de suicidio, ISRS como paroxetina pueden ser más seguros y efectivos al inicio del tratamiento, especialmente previniendo la activación que puede exacerbar la ideación suicida temprana.

“Decreased suicidal ideation in depressed patients with o without comorbid posttraumatic stress disorder treated with selective serotonin reuptake inhibitors: an open study” (Sher et al., 2012) (10)

Este estudio examina los cambios en parámetros clínicos de depresión, ideación suicida y desesperanza tras 3 meses de tratamiento abierto con ISRS en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM).

El objetivo de dicho estudio fue comparar a los pacientes que solo tenían el TDM con los que presentaban comorbilidad con Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT), ya que ambos trastornos se tratan con ISRS. Se planteó la hipótesis inicial de que los pacientes con la comorbilidad (TDM-TEPT) tendrían una peor respuesta al tratamiento debido a la mayor carga de morbilidad y gravedad clínica.

Ambos trastornos se diagnosticaron mediante Entrevista Clínica Estructurada (SCID) del DSM-IV.

El estudio incluyó 96 pacientes adultos con TDM, recibiendo cada uno de ellos tratamiento abierto con diversos ISRS (paroxetina, citalopram, sertralina, fluoxetina, escitalopram o fluvoxamina) durante un periodo de 3 meses.

- Grupo con solo TDM (n=76).
- Grupo con TDM-TEPT comórbido (n=20).

Para las evaluaciones clínicas se utilizaron escalas estandarizadas al inicio y tras los 3 meses. La medición de la gravedad actual de depresión se evaluó mediante la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS) y el Inventario de Depresión de Beck (BDI), la gravedad de ideación suicida se midió mediante la Escala de Ideación Suicida (SSI) y la desesperanza con la Escala de Desesperanza de Beck (BHS). Por otra parte, se compararon datos demográficos y clínicos basales, y se emplearon modelos de regresión para evaluar la magnitud del cambio en las puntuaciones de las escalas.

Como resultados más relevantes obtenemos los siguientes:

1. Al inicio del estudio los pacientes con TDM-TEPT comórbido presentaron puntuaciones más altas en la HDRS y la escala de Hostilidad de Buss-Durkee, con niveles de depresión y hostilidad bastante más altos que el grupo con sólo TDM.
2. Tras el tratamiento con ISRS durante 3 meses, ambos grupos mostraron una reducción significativa en las puntuaciones de depresión, desesperanza e ideación suicida. Sin embargo, los pacientes permanecieron significativamente deprimidos.
3. Al contrario de la hipótesis inicial, la magnitud de mejora de ideación suicida tras los 3 meses fue significativamente mayor en el grupo con TDM-TEPT comórbido.
4. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la magnitud de mejora de los síntomas depresivos y desesperanza.

Finalmente, este estudio indica que el uso de ISRS se asocia con una mejoría de síntomas de depresión, reduciendo la ideación suicida en pacientes deprimidos con o sin TEPT comórbido. De hecho, los pacientes con la comorbilidad se benefician más del tratamiento hablando en términos de reducción de suicidio.

“SSRI versus bupropion effects on symptom clusters in suicidal depression: post-hoc análisis of a randomized clinical trial” (Grunebaum et al., 2013) (11)

Este estudio examina los mecanismos por los que diferentes antidepresivos afectan a los síntomas depresivos más vinculados con el riesgo de suicidio.

El objetivo de dicho estudio fue identificar cuáles son los síntomas específicos de la depresión que están más estrechamente asociados con pensamientos suicidas y determinar que medicamentos proporcionan un alivio más rápido de estos síntomas. Se planteó la hipótesis inicial de que la paroxetina (ISRS) tendría un efecto superior al bupropion (IRND) en los síntomas afectivos y cognitivos relacionados con la ideación suicida.

Se trata de un análisis post-hoc de los datos de un ensayo clínico previo aleatorizado y doble ciego de 8 semanas de duración. El estudio incluyó 74 pacientes adultos (entre 18 y 75 años) con TDM, con antecedentes de intento de suicidio o ideación suicida actual.

- Pacientes tratados con paroxetina (n=36).
- Pacientes tratados con bupropion (n=38).

Para el análisis de los síntomas, en lugar de mirar la puntuación total de depresión, dividieron las escalas Hamilton (HDRS) de 24 ítems y Beck (BDI) en “clústeres” o factores de síntomas (5 factores para HDRS y 3 para BDI).

Prestaron especial atención al factor de “Depresión Psíquica” de la HDRS, que englobaba el ánimo deprimido, culpa, retraso, psicomotor, impotencia, desesperanza y falta de valor.

Como resultados más relevantes obtenemos los siguientes:

1. Se vio un efecto significativo del tratamiento en la Depresión Psíquica, los pacientes tratados con paroxetina mostraron mayor mejora y más rápida en estos síntomas que los tratados con bupropion.
2. El efecto temprano del ISRS fue más pronunciado tras la primera semana del tratamiento y se mantuvo estadísticamente significativo hasta la cuarta semana.
3. Hubo una mejora en la ideación suicida que se correlacionó de forma mucho más fuerte con los cambios en síntomas afectivos/cognitivos (como desesperanza y culpa) que con los síntomas somáticos o vegetativos (como sueño o apetito).

4. En aspectos como la ansiedad, alteraciones del sueño o síntomas somáticos no se encontraron diferencias significativas entre ambos medicamentos.

Aunque los resultados requieren replicación, sugieren que el tratamiento con ISRS puede reducir los pensamientos suicidas con mayor potencia en las semanas iniciales de la terapia ya que actúan más rápidamente sobre el núcleo afectivo de la depresión en pacientes de alto riesgo. ISRS como la paroxetina pueden ser ofrecer una ventaja clínica significativa sobre los IRND como el bupropion en las primeras semanas de tratamiento en pacientes con riesgo de suicidio.

“Effects of vilazodone on suicidal ideation and behavior in adults with major depressive disorder or generalized anxiety disorder: post-hoc analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials” (Thase et al., 2017) (12)

Este estudio examina los cambios en parámetros clínicos de depresión, ideación suicida y desesperanza tras 3 meses de tratamiento abierto con ISRS en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM).

El objetivo de dicho estudio fue examinar los efectos de la vilazodona (ISRS y agonista parcial del receptor 5-HT_{1A}) sobre la ideación y conducta suicida en adultos con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) o Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Mediante el análisis se buscó determinar si existía un riesgo incrementado de eventos relacionados con el suicidio emergentes del tratamiento, y si factores como la edad influían en este riesgo.

El estudio incluyó pacientes adultos (18-75 años) con TDM o TAG, realizando un análisis post-hoc de datos agrupados de 7 ensayos clínicos a corto plazo (8-10 semanas), aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, además de un estudio de etiqueta abierta a largo plazo (52 semanas).

- Grupo con TDM (n=2233).
- Grupo con TAG (n=1475).

Para las evaluaciones clínicas se utilizaron escalas estandarizadas. La principal medida fue la Escala de Calificación de Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS), que fue complementada con el registro de eventos adversos emergentes del tratamiento.

Por otra parte, definió la ideación suicida emergente del tratamiento (TESI) como un cambio en la C-SSRS mediante puntuaciones:

- 0: ausencia de ideación/conducta al inicio.
- 1-5: presencia de ideación en cualquier momento del tratamiento.

Como resultados más relevantes obtenemos los siguientes:

1. Eventos adversos relacionados con el suicidio ocurrieron en menos del 1% de los pacientes, tanto en el grupo de vilazodona como en el de placebo. No se registró ningún suicidio consumado durante los estudios.
2. En las pruebas C-SSRS, la incidencia de ideación suicida fue menor en los pacientes tratados con vilazodona que en los que recibieron placebo.
 - a. TDM: 19,9% (vilazodona) vs 24,7% (placebo).
3. Entre los que no tenían ideación al inicio, la aparición de pensamientos suicidas nuevos fue similar o ligeramente inferior con vilazodona (9,4% en TDM) en comparación con placebo (10,3% en TDM).
4. En pacientes que ya presentaban ideación suicida al inicio, un porcentaje notable mejoró hasta alcanzar la ausencia de ideación durante el tratamiento.
5. En adultos jóvenes (18-24 años) el análisis no mostró un riesgo significativamente mayor de suicidalidad con vilazodona frente a placebo. En el caso de TDM, los jóvenes tratados con vilazodona tuvieron incluso menores probabilidades de presentar eventos suicidas (OR=0,59) que los del grupo placebo.

Finalmente, este estudio indica que existe un riesgo nulo o mínimo de que el tratamiento con vilazodona induzca ideación o conducta suicida en adultos con TDM o TAG. El perfil de seguridad respecto a la suicidalidad fue valorable independientemente de la edad o el diagnóstico psiquiátrico del paciente. No obstante, se recalca que, al igual que con cualquier antidepresivo, es esencial mantener la monitorización clínica continua de los pensamientos y conductas suicidas en todos los pacientes.

7. CONCLUSIONES

Tras la revisión exhaustiva de la literatura científica seleccionada, se puede concluir que la relación entre los ISRS y el riesgo de suicidio al inicio del tratamiento es un fenómeno multifactorial y complejo, que no se puede reducir a una simple causalidad farmacológica directa en población adulta.

Existencia de vulnerabilidad biológica y genética. Las investigaciones demuestran que la ideación suicida emergente del tratamiento (TESI) tiene una base biológica identificable. Se han hallado marcadores genéticos significativos, específicamente en genes relacionados con el sistema de glutamato (GRIK2 y GRIA3), así como otros marcadores en los genes PAPLN e IL28RA. (6) (7) Estos hallazgos sugieren que existe un subgrupo de pacientes con una predisposición genética que podría explicar por qué algunos individuos experimentan un empeoramiento de sus pensamientos suicidas al iniciar con un ISRS.

Balance entre el riesgo emergente y el efecto protector. A pesar de la preocupación reflejada en las advertencias de la FDA, la evidencia clínica en adultos muestra que los ISRS son, en su mayoría, protectores. Estudios comparativos revelan que el riesgo de desarrollar ideación suicida nueva es significativamente menor con escitalopram que con psicoterapia interpersonal (8,8% frente a un 18,8%) cuando se realiza un seguimiento estrecho. (8) Además, en pacientes con perfiles de alta gravedad los ISRS logran una reducción de la suicidalidad incluso mayor que en pacientes con únicamente depresión, lo que indica que los pacientes “más graves” podrían ser los que más se beneficien del fármaco.

Superioridad frente a otros mecanismos antidepressivos. Comparando los ISRS con otros antidepressivos no serotoninérgicos, como el bupropión (IRND), se observa una clara ventaja de los primeros en población de alto riesgo. La paroxetina demuestra una capacidad superior para reducir la “depresión psíquica” (desesperanza, culpa y falta de valor) durante las primeras semanas de tratamiento. (9) Dado que estos síntomas cognitivos son los que más se correlacionan con la ideación suicida, su rápido alivio mediante el uso de ISRS

actúa como factor preventivo crítico. Por el contrario, el bupropion se ha asociado a un mayor riesgo de empeoramiento temprano de la ideación debido a su perfil activador. (9) (11)

Periodo crítico de monitorización. Todas las fuentes coinciden en que la ventana de riesgo máximo se sitúa en la fase inicial: aproximadamente el 92% de los casos de ideación suicida emergente se manifiestan dentro de los primeros 28 días de tratamiento. Es fundamental destacar que, bajo protocolos de vigilancia estricta y contacto clínico frecuente, la incidencia de intentos de suicidio reales es extremadamente baja, y la ideación suicida suele ser transitoria y manejable. (6) (8)

En conclusión, el inicio de tratamiento con ISRS en depresión mayor no debe percibirse como un factor de riesgo *per se*, sino como una intervención de alta eficacia que requiere una gestión clínica personalizada. La clave para la seguridad del paciente está en la monitorización intensiva durante el primer mes de tratamiento. (8) (12)

El futuro de la prescripción de antidepresivos parece dirigirse hacia la farmacogenética, que permitirá identificar previamente a los sujetos portadores de alelos de riesgo para TESI, garantizando así un tratamiento más seguro y eficiente desde la primera dosis.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) National Institute for Health and Care Excellence. (2022). *Depression in adults: treatment and management*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
- (2) World Health Organization. (2023). *Depression*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- (3) World Health Organization (WHO). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/6bab42bc-df0f-4f68-a86d-28ebedb85e42/content>
- (4) World Health Organization (WHO). *Suicide worldwide in the 21st century*. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/769d0a45-b50a-4b17-ba40-259bef44d9dd/content>
- (5) World Health Organization (WHO). *Preventing suicide: A global imperative*. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/5bd12922-b362-458f-8025-f613da4922e7/content>
- (6) Laje G, Paddock S, Manji H, Rush AJ, Wilson AF, Charney D, McMahon FJ. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2007 Oct;164(10):1530-8. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06122018. PMID: 17898344.
- (7) Laje G, Allen AS, Akula N, Manji H, John Rush A, McMahon FJ. Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Sep;19(9):666-74. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832e4bcd. PMID: 19724244; PMCID: PMC2819190.
- (8) Rucci P, Frank E, Scocco P, Calugi S, Miniati M, Fagiolini A, Cassano GB. Treatment-emergent suicidal ideation during 4 months of acute management of unipolar major depression with SSRI pharmacotherapy or interpersonal psychotherapy in a randomized clinical trial. *Depress Anxiety*. 2011 Apr;28(4):303-9. doi: 10.1002/da.20758. Epub 2011 Feb 9. PMID: 21308882; PMCID: PMC3079416.

- (9) Grunebaum MF, Ellis SP, Duan N, Burke AK, Oquendo MA, John Mann J. Pilot randomized clinical trial of an SSRI vs bupropion: effects on suicidal behavior, ideation, and mood in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Feb;37(3):697-706. doi: 10.1038/npp.2011.247. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21993207; PMCID: PMC3260969.
- (10) Sher L, Stanley BH, Posner K, Arendt M, Grunebaum MF, Neria Y, Mann JJ, Oquendo MA. Decreased suicidal ideation in depressed patients with or without comorbid posttraumatic stress disorder treated with selective serotonin reuptake inhibitors: an open study. *Psychiatry Res*. 2012 Apr 30;196(2-3):261-6. doi: 10.1016/j.psychres.2011.11.010. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22397913; PMCID: PMC3361617.
- (11) Grunebaum MF, Keilp JG, Ellis SP, Sudol K, Bauer N, Burke AK, Oquendo MA, Mann JJ. SSRI versus bupropion effects on symptom clusters in suicidal depression: post hoc analysis of a randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2013 Sep;74(9):872-9. doi: 10.4088/JCP.12m08000. PMID: 24107760; PMCID: PMC4313534.
- (12) Thase ME, Edwards J, Durgam S, Chen C, Chang CT, Mathews M, Gommoll CP. Effects of vilazodone on suicidal ideation and behavior in adults with major depressive disorder or generalized anxiety disorder: post-hoc analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017 Sep;32(5):281-288. doi: 10.1097/YIC.000000000000180. PMID: 28538024; PMCID: PMC5540350.