

www.suicidioadolescente.com.ar

La paradoja detrás de cómo se prueban los antidepresivos (y por qué se excluye a las personas con riesgo de suicidio)

Andy Extance

Publicado en BBC Future el 1 de mayo de 2022

<https://www.bbc.com/mundo/vert-fut-608238971 mayo 2022>



FUENTE DE LA IMAGEN: AFP/GETTY

Advertencia: este artículo contiene múltiples referencias al suicidio

Una tarde de abril de 2018 respondí el teléfono de mi casa, que rara vez se usa, y me encontré con una lluvia de preguntas.

Era una investigadora de la Universidad de Exeter, Reino Unido, haciendo una entrevista estándar para verificar mi idoneidad para un ensayo clínico.

Formaba parte de **un equipo que buscaba probar la eficacia de la ketamina**, un fármaco anestésico que se está reutilizando como un nuevo antidepresivo.

Es el primer tratamiento farmacológico para la depresión que surge en décadas.

[El gran problema de la droga en Escocia \(y cómo se convirtió en el epicentro europeo de las muertes por sobredosis\)](#)



Y los científicos de Exeter esperaban averiguar si la droga, combinada con la terapia psicológica, podría prevenir las recaídas de los alcohólicos.

www.suicidioadolescente.com.ar

Las preguntas estaban diseñadas para establecer si yo era dependiente del alcohol, lo cual no fue una sorpresa, ya que me había presentado al ensayo para tratar los problemas que tenía con la bebida. Pero hubo dos preguntas que me dejaron indignado.

"¿Alguna vez has pensado en hacerte daño o intentado suicidarte?" preguntó la investigadora.

Me esforcé para entender por qué estaba preguntando eso. Todo el mundo tiene esos pensamientos a veces, supuse. Realmente no podía entender el significado.

Pero a regañadientes respondí "sí". Luego vinieron dos preguntas de seguimiento: "¿Con qué frecuencia has pensado eso?" y "¿tenías planes de suicidio?"

Había tenido esos pensamientos ese mismo día y durante muchos días, dije, pero sin ningún plan.

PACIENTES "DESCARTADOS"

Pero a pesar de lo extraña e intrusiva que me pareció esta línea de preguntas, lo que más tarde descubriré acerca de cómo se interpretarían mis respuestas fue a la vez desconcertante y perturbador.

Amigos psicólogos y otro que dirige ensayos clínicos en la industria farmacéutica, me dijeron algo que me sorprendió: los ensayos clínicos de medicamentos antidepresivos ***normalmente descartan pacientes con riesgo de suicidio.***

De hecho, esta es una protección fundamental del paciente en la forma en que los investigadores prueban nuevos tratamientos.

Es fácil ver por qué esto es importante: los médicos y los investigadores no desean aumentar el riesgo para las poblaciones vulnerables al probar un nuevo medicamento en ellas.

Es la razón por la que, por ejemplo, las mujeres embarazadas tampoco suelen ser incluidas en los estudios de nuevos fármacos o vacunas.

Sin embargo, también parece extraño que se imponga ese criterio en una clase de medicamentos que se usarían para tratar a aquellos que quizás corren mayor riesgo de atentar contra su propia vida.

Tampoco sería una sorpresa que las personas que podrían necesitar antidepresivos ***respondieran afirmativamente a tales preguntas.***

Según algunas estimaciones, aproximadamente entre el 50% y el 66% de las personas que mueren por suicidio tienen algún tipo de trastorno del estado de ánimo (aunque debe tenerse en cuenta que solo entre el 2% y el 4% de las personas tratadas por depresión mueren por suicidio).

¿No podría traer nuevos problemas el excluir a estas personas de los ensayos?

- [Qué síntomas produce la ansiedad y en qué se diferencia de la depresión](#)



Los ensayos clínicos por lo general usan cuestionarios para seleccionar a voluntarios apropiados.

A pesar de sus preguntas, los investigadores de Exeter me reclutaron para participar en su ensayo, cuyos resultados se publicaron en enero de 2022.

Pero como escritor científico que ha trabajado anteriormente y ahora cubre regularmente la industria farmacéutica, quería entender por qué otras personas con pensamientos potencialmente suicidas podrían ser excluidas de ensayos como este.

Esto también plantea una pregunta importante: ¿podrían esas medidas poner en riesgo a los pacientes si luego se les recetan medicamentos aprobados a través de este proceso?

Está lejos de ser un problema claro. Algunas autoridades sanitarias reconocen que este enfoque puede distorsionar lo que revelan los ensayos sobre la eficacia o el riesgo de los medicamentos.

Algunos estudios también sugieren que estas preocupaciones significan que quienes realizan los ensayos **pueden estar subestimando los riesgos**, tal vez debido a conflictos de intereses o sesgos en la forma en que se registran.

Pero quienes realizan ensayos clínicos también tienen un deber ético bien establecido de salvaguardar el bienestar de los pacientes que participan en los ensayos clínicos y, sobre todo, proteger sus vidas.

¿Enfoque correcto?

Ahora, los investigadores comienzan a preguntarse si excluir a este grupo de pacientes de los ensayos es el enfoque correcto y **si hay formas de incluirlos en los ensayos y mantenerlos seguros.**

Como un primer paso para salir del laberinto moral que han creado estas políticas, están proponiendo nuevas estrategias que podrían hacer posible incluir a una gama más amplia de personas en los ensayos con antidepresivos.

Instintivamente, se podría esperar que los medicamentos antidepresivos sean una herramienta vital para ayudar a proteger a las personas de los sentimientos suicidas.

Pero la preocupación por ellos comenzó en 1990. Luego, surgieron informes de que la clase de medicamentos ampliamente prescritos conocida como inhibidores selectivos de la

www.suicidioadolescente.com.ar

recaptación de serotonina (ISRS) aumentaban los intentos de suicidio entre algunas personas que los tomaban.

La evidencia de que estos antidepresivos ampliamente utilizados tenían un efecto paradójico creció gradualmente.

Un documental en el programa Panorama de la BBC en 2002 planteó el tema en la conciencia pública británica.

En 2004, científicos del Reino Unido destacaron que los ISRS podrían **aumentar potencialmente** el riesgo de comportamiento suicida en niños y adolescentes.

Hoy, las autoridades sanitarias advierten sobre el riesgo de pensamientos suicidas y deseos de autolesionarse, especialmente cuando estos medicamentos se usan para tratar a personas menores de 25 años.

Eli Lilly, el fabricante de Prozac, dice que la fluoxetina se encuentra ahora entre los "medicamentos más estudiados de la historia" y que ha presentado décadas de datos de seguridad a las autoridades reguladoras.

"La fluoxetina está aprobada por la MHRA y la FDA para el tratamiento de la depresión pediátrica y las autoridades reguladoras, los médicos y los pacientes de todo el mundo siguen considerando que tiene un perfil positivo de riesgos y beneficios", le dijo un portavoz de la compañía a la BBC.

Sin embargo, para complicar aún más las cosas, un estudio realizado en 2014 mostró que estas advertencias habían disminuido el uso de antidepresivos y, a su vez, habían aumentado las tasas de suicidio.

Pero otros investigadores cuestionan ese hallazgo, incluido uno que trabaja para la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA).

Es comprensible que los científicos quieran evitar una situación similar que pudiera poner en riesgo a las personas vulnerables.

Para su trabajo, los investigadores que realizan ensayos clínicos necesitan métodos para evaluar los riesgos de suicidio antes y después de que las personas comiencen a tomar fármacos.

Para ayudarlos a hacer esto, han desarrollado varios

CUESTIONARIOS QUE CLASIFICAN EL RIESGO DE UNA PERSONA en escalas ligeramente diferentes.

Las preguntas que respondí provinieron de la **Escala de Evaluación de Columbia sobre la Severidad del Suicidio (C-SSRS)**, explica la psicofarmacóloga de la Universidad de Exeter, Celia Morgan, quien dirigió el ensayo en el que yo estaba.

Todos los ensayos clínicos realizados en el Reino Unido se envían a la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) para su aprobación.

Del mismo modo, en EE.UU., todos los ensayos de un nuevo tratamiento farmacológico se envían a la FDA.



ESCALAS DE RIESGO

Cuando el equipo de Morgan presentó su protocolo de prueba, la MHRA les pidió **que incluyeran el C-SSRS, que se usa comúnmente en pruebas en todo el mundo.** Pero las escalas de riesgo de suicidio no se utilizan para evaluar a las personas que se unen a cada ensayo clínico, dice Hugh Davies, asesor de investigación de ética de la Agencia de Investigación de la Salud del Reino Unido.

"Cuando sientes que existe una asociación con el riesgo de suicidio, debes analizarlo y decir: '¿Unirse a esta investigación aumentará eso? ¿Cuál es el beneficio? ¿Cómo evaluamos eso?'", explica.

"Es posible que desees hacer puntajes de suicidio. **Observas el riesgo real, cuantificas eso y luego emites un juicio.** Por encima de este riesgo, los excluiremos. Por debajo de ese riesgo, los aceptaremos".

Existe una situación similar para los ensayos regulados por la FDA en EE.UU. y la Agencia Europea de Medicamentos.

Eso significa que en los ensayos de medicamentos que afectan el cerebro una práctica estándar es evaluar a los participantes utilizando escalas de riesgo de suicidio.

Algunos ensayos de antidepresivos que **evalúan a las personas de esta manera pero no las excluyen**, ahora se están volviendo a llevar a cabo, pero siguen siendo **excepcionalmente raros.**

Aún así, dado que tantos ensayos excluyen a las personas en función del riesgo de suicidio, ¿este enfoque realmente protege a quienes participan en el ensayo?

"El riesgo de suicidio en los ensayos ha disminuido", señala Arif Khan, director médico del Centro de Investigación Clínica Northwest en Bellevue, Washington.

Según él, quizás no sorprende que descartar a los pacientes con riesgo de suicidio está conduciendo **a tasas más bajas de suicidio en los ensayos clínicos.**

En 2018, un estudio realizado por Khan y sus colegas encontró que los suicidios se redujeron de 644 por cada 100.000 pacientes a solo 26 por cada 100.000. Los intentos de suicidio también se redujeron drásticamente, incluso entre las personas que recibieron placebos en lugar de medicamentos antidepresivos.

www.suicidioadolescente.com.ar

Esto se produce en medio de **una disminución del 36% en las tasas de suicidio a nivel mundial en los 20 años desde el 2000, pero un aumento del 46% en los EE.UU.**

Si bien no pudieron descartar que otros cambios en el diseño del ensayo causaran el efecto, Khan y sus colegas dicen que podría deberse a herramientas como el cuestionario C-SSRS. "Estos hallazgos pueden reflejar procedimientos de detección mejorados y la exclusión efectiva de pacientes suicidas", escriben.

Sin embargo, no todos están de acuerdo en que los ensayos son cada vez más seguros.



Los fármacos ISRS son unos de los antidepresivos más recetados del mundo.

"Poco confiables"

Las sugerencias de que el riesgo de suicidio en los ensayos ha disminuido son "totalmente poco confiables", dice **Michael Hengartner**, profesor titular e investigador de la Universidad de Ciencias Aplicadas de Zúrich.

Una de las razones es que los suicidios y los intentos de suicidio siguen ocurriendo, pero las empresas que realizan ensayos no los registran correctamente, argumenta.

Hengartner basa este argumento en evidencia que incluye un estudio de 2014 que compara los resultados publicados en revistas científicas con datos detallados en una base de datos en línea.

Más de la mitad de los casos de suicidio en la base de datos **no se reportaron en los estudios publicados en revistas científicas.**

Hengartner dice que incluso hay acusaciones de intentos de suicidio que se registran como "labilidad emocional (cambio emocional constante) o empeoramiento de la depresión".

En respuesta, **Khan** señala que los datos de los ensayos son auditados por el personal de la FDA. "Si estos informes no son confiables, entonces, ¿qué es confiable?" pregunta.

Un portavoz de la FDA dice que el organismo fomenta el "cumplimiento de los requisitos legales" para el registro de ensayos y la presentación de resultados.

"Cuando no se cumplen estos requisitos, la FDA tiene la autoridad para tomar medidas de cumplimiento", dicen.

La FDA asume "extremadamente en serio" su función de hacer cumplir los requisitos de registro y presentación de resultados.

Mientras tanto, un portavoz de la MHRA dice que si bien la organización no comenta sobre estudios específicos, también destaca los estándares que deben seguir los ensayos y la obligación relacionada de publicar los resultados.

Hengartner también **ha reforzado la evidencia previa de que algunos antidepresivos pueden aumentar el riesgo de suicidio.**

Reducción de riesgo

En 2021, él y sus colegas publicaron una revisión que analizó datos de 27 estudios observacionales de personas a las que se les recetaron ISRS y otros antidepresivos similares.

Eso ayuda porque los suicidios son relativamente raros, por lo que para estimar de manera confiable cualquier cambio en el riesgo, se debe rastrear a muchas personas, dice Hengartner.

La revisión de su equipo abarcó **1,45 millones de sujetos**. Encontró un vínculo entre los ISRS junto con otros antidepresivos de "nueva generación" y un mayor riesgo de suicidio en jóvenes y adultos en comparación con las personas que no los tomaban.

Al analizar si los estudios o los autores fueron financiados o no por la industria farmacéutica, el equipo de Hengartner también encontró evidencia de conflictos de intereses financieros y sesgo hacia la publicación de resultados positivos.

"No vemos absolutamente **ninguna evidencia de reducción del riesgo de eventos de suicidio**", subraya Hengartner.

Así que aunque las evaluaciones funcionen para proteger a los participantes de los ensayos, éstas podrían presentar otros problemas.

La ironía de excluir a las personas en riesgo de suicidio de los ensayos de antidepresivos significa que los aumentos potenciales en las tasas de suicidio entre las personas vulnerables pasan desapercibidos.

Y esto podría tener implicaciones mucho mayores **si el medicamento luego se aprueba para uso general.**

"Sabemos por muchos estudios que las personas incluidas en los ensayos de antidepresivos apenas reflejan la población real que usa estos medicamentos, porque tienen criterios de inclusión/exclusión muy estrictos", dice Hengartner.

La mayoría de los ensayos de antidepresivos también excluyen a los participantes que toman otras drogas o que tienen problemas de abuso de sustancias, por ejemplo.

Eso ayuda a dividir a las personas en grupos fáciles de comparar en ensayos controlados aleatorios, que generalmente se consideran la mejor manera de probar nuevos tratamientos médicos.

Se supone que los controles estrictos sobre quién participa en un ensayo garantizan que los investigadores vean las señales más claras posibles de que un tratamiento funciona.

Pero eso también crea ***una debilidad importante en los ensayos controlados aleatorios.***

Excluir a las personas en función de factores como tener otras enfermedades, abusar de sustancias y tener riesgo de suicidio significa que estos ensayos no reflejan directamente las poblaciones del mundo real que podrían tomarlos.

www.suicidioadolescente.com.ar

"En realidad, no se puede extrapolar a la población más amplia de personas", señala Hengartner.

"Al excluir a poblaciones enteras de la investigación, se les niegan a grupos enteros de personas los beneficios potenciales de los hallazgos de la investigación y, como resultado, su salud puede verse afectada", explica Ana Iltis, directora del Centro de Bioética, Salud y Sociedad de la Universidad Wake Forest en Winston-Salem, Estados Unidos.

En febrero de 2020, Iltis y sus colegas revisaron 64 ensayos clínicos publicados entre 1991 y 2013. **Solo uno incluyó a un participante considerado en riesgo de suicidio.**

"La protección contra los riesgos de la investigación mediante la exclusión de personas resuelve un problema pero crea otros nuevos", señala Iltis.

Ella cree que los investigadores de la salud deberían buscar formas de ayudar a las personas con "una gama más amplia de intereses de salud".

EXCLUSIÓN

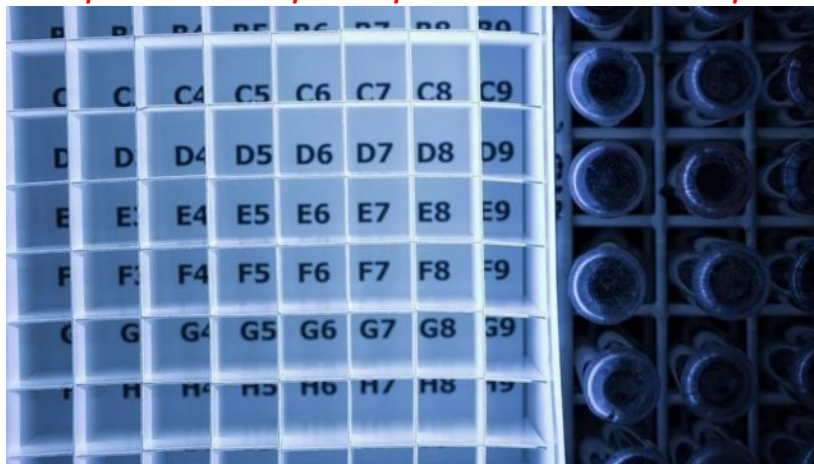
Las autoridades nacionales de salud dicen que quieren abordar estos problemas. En 2018, la FDA mencionó en una guía que los pacientes con antecedentes de pensamientos o conductas suicidas "no necesitan ser excluidos sistemáticamente" de los ensayos clínicos para el trastorno depresivo mayor.

"La agencia está trabajando para garantizar una representación significativa de las poblaciones subrepresentadas en los ensayos clínicos que prueban nuevos productos médicos, mientras se garantiza que se implementen las garantías adecuadas para proteger a los participantes del estudio", me dijo un portavoz de la FDA.

Otros reguladores de medicamentos alrededor del mundo piensan de manera similar. Un portavoz de la MHRA del Reino Unido estuvo de acuerdo en **que no hay necesidad de una exclusión sistemática.**

"Los criterios de inclusión y exclusión se deciden y justifican con base en la evaluación individual de riesgo-beneficio de cada ensayo", señalan.

"Es importante que cualquier programa de desarrollo clínico sea representativo de la población afectada por la indicación para la que se está desarrollando el producto".



Los ensayos clínicos son sometidos a una rigurosa aprobación para poder llevarlos a cabo. Para ayudar a que los investigadores que realizan ensayos clínicos incluyan a personas en riesgo de suicidio, Iltis y sus colegas recomendaron una nueva estrategia cuando establecen sus estudios.

www.suicidioadolescente.com.ar

♣ "La inclusión **requiere al menos tres elementos críticos**", explica.

♣ "El primero es tener protocolos escritos para **incluir a las personas en riesgo de suicidio y que tengan incorporadas las protecciones adecuadas**".

Dichas protecciones incluyen monitorear a los participantes, **determinar cuándo podrían ser llevados al hospital y comunicarse con los cuidadores y familiares**.

También implican decirle a los participantes **dónde están los límites de la confidencialidad** con respecto al suicidio y tener planes para cuando las personas revelan intenciones suicidas e intentos de suicidio.

Finalmente, los protocolos deben incluir un **monitoreo de seguridad independiente** y *critérios para retirar a participantes o detener un estudio por problemas de seguridad*.

♣ El segundo elemento crítico es **tener investigadores dispuestos a incluir a tales personas y que trabajen de manera proactiva para hacerlo**, continúa Iltis.

♣ "El tercer elemento crítico es **tener personas que estén dispuestas y sean capaces de dar su consentimiento informado voluntario para participar**", expresa.

Estos pasos deberían ayudar a los grupos que realizan ensayos clínicos a superar las barreras relacionadas **con su responsabilidad legal y los riesgos para los participantes del ensayo**, según Iltis y sus colegas.

Un desafío importante pendiente es que las medidas sugeridas por su equipo serían costosas y no existen incentivos financieros para alentar a los investigadores a adoptarlas.

Como tal, Iltis no ha oído hablar de nadie que adopte el enfoque sugerido por su equipo.

"El cambio en la medicina y la investigación biomédica lleva mucho tiempo", dice ella. "No espero ver un cambio significativo hasta que se establezcan los incentivos para fomentar la mejora".

Por un lado, Khan se mantiene firmemente a favor de la exclusión continua. La comunidad médica, la industria farmacéutica y los reguladores no quieren exponer a las personas en riesgo de suicidio a los ensayos clínicos, dice.

"Si una empresa informa de un suicidio en un juicio, ¿qué cree que le sucede a la empresa?" pregunta.

También argumenta que las pautas de la FDA minimizan el problema de que los grupos sean excluidos de los ensayos clínicos.

Los participantes del ensayo deben **"reflejar las características de las poblaciones clínicamente relevantes con respecto a la edad, el sexo, la raza y el origen étnico"**, dicen sus pautas de diversidad.

Además, **cuando los medicamentos no están destinados a tratar las tendencias suicidas, el riesgo de suicidio de una persona no es relevante para un ensayo**, argumenta Khan.

"Ninguna agencia/autoridad reguladora exige que las compañías farmacéuticas tengan que incluir pacientes suicidas en los ensayos clínicos", señala Khan.

www.suicidioadolescente.com.ar

Agrega que los comités establecidos para garantizar que la investigación médica se realice de manera ética no permitirían que se realicen ensayos que incluyan a personas con mayor riesgo de suicidio. Pero ¿por qué es esto? ¿Y podría cambiarse?

Hugh Davies explica que las reglas clave para los experimentos con personas **se establecen en la Declaración de Helsinki**.

"Si bien el propósito principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca puede prevalecer sobre los derechos e intereses de los sujetos de investigación individuales", afirma.

Sobre esa base, los ensayos deberían evitar aumentar los riesgos para las personas involucradas, como dice Khan.

Sin embargo, los investigadores de ética argumentan si eso siempre debe ser cierto, expresa Davies.

El riesgo de que los fármacos aumenten potencialmente las tasas de suicidio en general podría ser un caso en el que **los intereses de la sociedad también sean un factor**, especialmente si medidas como las que sugiere el equipo de Iltis mitigan los riesgos para las personas.

Aprobación de ensayos

Entonces, impulsado por la afirmación de Khan, le pregunté a 16 miembros del comité de ética de la investigación con sede en Oxford que preside Davies cómo equilibran estas consideraciones al decidir si aprueban un ensayo.

Les planteé algunas preguntas sobre si permitirían que las personas en riesgo de suicidio participen en los ensayos.

También pregunté si apoyaban estrategias como la presentada por Iltis y sus colegas.

De los ocho miembros que respondieron, la mayoría estuvo de acuerdo en que los **cuestionarios como el C-SSRS eran esenciales para medir el riesgo de suicidio de una persona**.

También querían saber en qué etapa del proceso de desarrollo del fármaco se encontraba el ensayo y cuánto riesgo de suicidio había.

Por ejemplo, los medicamentos que se prueban en humanos **por primera vez** deberían excluir a las personas con riesgo de suicidio.

> "Ciertamente, si la población prevista incluyera a personas vulnerables (aquellas con antecedentes médicos de depresión severa, psicosis, etc.), esperaría no solo un proceso de detección, sino también una estrategia para manejar a quienes se encuentran en riesgo", escribe Christine Montague-Johnson, enfermera sénior de investigación pediátrica de la Universidad de Oxford, y uno de los miembros del comité.

> Pero sujeto a estas condiciones, la mayoría acordó que si se implementaba una estrategia similar a la propuesta por Iltis, permitirían que procediera un juicio que buscaba incluir a personas en riesgo de suicidio.

> Por supuesto, estas son las opiniones de un solo comité de ética, con sede en el Reino Unido, que responde a preguntas hipotéticas.

Pero da una idea del tipo de decisiones que las personas que aprueban los ensayos clínicos deben examinar antes de permitirles continuar.

E incluso con una mayor protección para los pacientes en riesgo durante los ensayos, como ha identificado Iltis en su estrategia, no todos los grupos de investigación estarán equipados para hacer frente a las posibles consecuencias.

www.suicidioadolescente.com.ar

"Es un investigador valiente quien dice 'incluiré a estas personas en riesgo de suicidio en un estudio en el que la medicación podría empeorarlo'", afirma Davies.

"Tienen que venir al comité de ética de la investigación y decir, estamos siendo valientes y hacer que los beneficios sean muy evidentes. Luego, se necesitan opiniones de todos los grupos con un interés legítimo y un debate prolongado. Es un comité valiente el que se suma a eso".

Pero tampoco se deben ignorar los beneficios. La inclusión en los ensayos puede ayudar a los pacientes que participan como yo, pero también puede aclarar los riesgos que rodean a los tratamientos antidepressivos.

Esto puede significar medicamentos más seguros para los pacientes de manera más amplia. Y en un momento en que covid-19 ha empeorado ampliamente **la salud mental, esto podría ser más importante que nunca.**

Como señala Davies, se requerirán algunos pasos audaces por parte de los investigadores, los reguladores y las compañías farmacéuticas si se quiere cambiar la forma en que se realizan los ensayos.

"Pero a veces creo que debemos ser valientes", agrega.

Andy Extance

Publicado en BBC Future el 1 de mayo de 2022

<https://www.bbc.com/mundo/vert-fut-608238971 mayo 2022>