

**FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES Y  
ANALGÉSICOS Y CONDUCTA SUICIDA  
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**



---

**Universidad de Valladolid**

**ALUMNO: ANA FRUCTUOSO CASTELLAR**

**TUTOR: ALFONSO CARVAJAL GARCÍA-PANDO**

**MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD - UVA**

**CURSO 2011-2012**

## INDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción.....	Pág. 3
2. Objetivos.....	Pág. 15
3. Justificación del tema elegido.....	Pág. 16
4. Revisión bibliográfica y cuerpo teórico.....	Pág. 17
5. Metodología.....	Pág. 20
6. Resultado, análisis y evaluación.....	Pág. 21
7. Conclusiones.....	Pág. 28
8. Bibliografía y referencias.....	Pág. 29

## INTRODUCCIÓN

El suicidio es una causa de muerte cada vez más frecuente; en el mundo ocurren alrededor de un millón de suicidios al año. Por encima de estas cifras, entre 10 y 20 millones de individuos manifiestan conductas suicidas de modo repetitivo, principalmente quienes ya han tenido intentos suicidas y quienes padecen algunas enfermedades psiquiátricas y médicas. A lo largo de los años, ha habido múltiples definiciones y descripciones de este fenómeno. Edwin Shneidman definió el suicidio como "el acto consciente de autoaniquilación, que se entiende como un malestar pluridimensional en un individuo que percibe este acto como la mejor solución". Stengel en 1961, diferenció entre el intento y la tentativa de suicidio. En el intento, hay intención autolítica, pero por impericia o fallos en el método no se ha logrado. En la tentativa, conducta parasuicida o comúnmente llamado gesto autolítico, no existe la voluntad de morir, sino que más bien es una forma de pedir ayuda o un intento de modificar situaciones para lograr un beneficio secundario. No obstante, hay conductas parasuicidas que han acabado en suicidios consumados.

El intento autolítico supone uno de los motivos de urgencia más frecuente en nuestro medio y es un problema de salud grave en nuestro ámbito. Aunque existe diferencia entre Intención Autolítica y el suicidio, está demostrada la relación entre la ideación suicida, el intento previo y el suicidio consumado posteriormente. El intento autolítico varía en relación con los diferentes tipos de sociedades, de sus creencias y del sexo del paciente. Existe una distribución bimodal en cuanto a la edad del suicidio (15-34 años) y (> 65 años) (Qin, 2005) (FEAFES, 2006). Las tasas de suicidio no tienen una distribución igual en la población general. Un marcador demográfico importante del riesgo de suicidio es la edad. A nivel mundial, las tasas de suicidio tienden a aumentar con la edad.

Si bien las tasas de suicidio son en general más elevadas en las personas mayores, el número absoluto de casos registrados entre quienes tienen menos de 45 años de edad es en realidad más alto que en las personas de más de 45 años, dadas las distribuciones demográficas.

Aunque tradicionalmente las tasas de suicidio han sido más altas entre los varones de edad avanzada, las tasas de los jóvenes se han ido en aumento hasta tal punto que ahora son el grupo de mayor riesgo en un tercio de los países, tanto en países desarrollados como en los países en desarrollo.

Las tasas de suicidio de los hombres son superiores a las observadas en las mujeres. La frecuencia de suicidio entre varones es cuatro veces superior a la de las mujeres (Huergo y Ocio, 2009). En general, la diferencia entre los sexos en cuanto a las tasas de suicidio en los países asiáticos es más reducida que en otros lugares del mundo.

Los intentos de suicidio son más frecuentes antes de llegar a la mediana edad. Los intentos de suicidio son particularmente frecuentes entre las adolescentes solteras y entre los solteros alrededor de los 30 años. Aunque las mujeres intentan suicidarse con una frecuencia tres veces mayor que los hombres, éstos consuman el suicidio en una proporción cuatro veces mayor que ellas.

A nivel mundial, las cifras de autolesiones se estiman entre 3-5% de la población mayor de 16 años, incluidos los suicidios consumados. La cifra anual en la Unión Europea es de 800 a 1.000 casos por cada cien mil/año. Del 15-30 % de los pacientes que se autolesionan repiten la conducta antes del año, y entre el 1-2% se suicidarán entre los 5 y 10 años siguientes a la tentativa.

El suicidio es la causa del 30% de las muertes entre los estudiantes universitarios y del 10% de las muertes en personas entre 25 y 34 años. Es la segunda

causa de muerte entre los adolescentes. Sin embargo, más del 70% de las personas que se suicidan son mayores de 40 años y la frecuencia aumenta en los mayores de 60 años, sobre todo en los varones.

Las tasas de suicidio son mayores en las áreas urbanas que en las rurales.

Con respecto a la etnia, la prevalencia del suicidio entre los blancos es aproximadamente el doble de la observada en otras razas, aunque recientemente en los Estados Unidos se ha informado una tasa más alta en los negros. Se ha observado que los individuos blancos se suicidan con mayor frecuencia, casi el doble, que los individuos de otras razas y que el pertenecer al mismo grupo étnico se asocia con tasas similares de suicidio. En cambio los grupos étnicos diferentes que viven en el mismo lugar pueden presentar tasas de actos suicidas diferentes (Qin, 2005).

Las personas casadas tienen menos probabilidades de intentar o de consumar el suicidio que las personas separadas, divorciadas o viudas que viven solas. Los suicidios son más frecuentes entre los familiares de quienes han realizado un intento o se han suicidado (Smith, Mercy y Conn, 1988).

Se ha señalado que el 90% de quienes se quitan la vida tienen algún tipo de trastorno mental, y que el 50% de los suicidas cumplía los criterios de depresión, aunque esta asociación es algo más débil en los países asiáticos. En la misma línea, se señala que el 10%-15% de los individuos con un trastorno bipolar muere por esta causa; mientras que en el caso de la esquizofrenia, el suicidio está presente en el 4%-5% de los fallecimientos. Patologías como el cáncer, el sida, la esclerosis múltiple o la epilepsia también aumentan el riesgo, según se ha observado en algunos trabajos (Hawton y Van Heering, 2009).

Respecto al sexo, la tasa es doble en hombres que en las mujeres, aunque estas diferencias no son tan acentuadas en los países del Tercer Mundo (y en China, por ejemplo, se suicidan más mujeres que varones).

También difiere la tasa de suicidio según el estado civil, con un mayor riesgo en personas viudas, divorciadas y que viven solas, que las casadas.

Parece que las estaciones del año tienen cierta influencia, ya que se ha observado que se da un aumento del suicidio en primavera y en otoño (Lee y otros, 2006).

Se ha señalado que los ateos tienen una tasa más alta de suicidios que los creyentes, y entre estos, la tasa más alta es la de los budistas, seguidos de los cristianos, hindúes y por último los musulmanes (Bertolote y Fleischmann, 2002).

La Organización Mundial de la Salud señala que las tasas más altas de suicidio se observan en Europa del Este (Bielorusia, Estonia, Rusia Hungría, Finlandia y Lituania), es el llamado cinturón suicida (Bertolote y Fleischmann, 2002).

También la Oficina Regional de la OMS las tasas de suicidio también son altas en países isla (Japón, Cuba, San Mauricio, Sri Lanka) (Huergo y Ocio, 2009). En Japón, se da un promedio de treinta mil suicidios al año.

Las tasas bajas de suicidio se encuentran en los países islámicos del Mediterráneo, en América Latina (Colombia y Paraguay) y en algunos países de Asia (Filipinas y Tailandia).

En otros países de Europa, en Canadá y Estados Unidos, y en partes de Asia y el Pacífico las tasas tienden a ubicarse entre estos extremos (Alemania, Polonia, Suecia, Noruega, Canadá, Estados Unidos y una tasa algo superior Francia, Suiza, Austria, Dinamarca y Ucrania) (Guibert Reyes, 2002).

El suicidio en Europa es la segunda causa más común de muerte entre los 15 a 44 años. Para las mujeres de la misma edad, el suicidio es la cuarta causa más común de muerte (Jacobsson y Renberg, 1999).

En España en 2007 según el Instituto Nacional de Estadística fue de 7 suicidios/cien mil habitantes/año aproximadamente

Las tasas de suicidio en España son de 12,6 para los varones y 3,9 para las mujeres, lo que implica que es más del triple en las mujeres que en los hombres.

En España los factores sociales especialmente ligados a los papeles de sexo y los cambios en estos papeles, son las explicaciones más probables de esta mayor vulnerabilidad de los varones, según señalan los autores del Informe SESPAS 2006.

El riesgo de suicidio aumenta en parados, jubilados o trabajadores con situación inestable. La pérdida de empleo o el desempleo por grandes períodos se atribuyen más a fracasos individuales que a problemas sociales y derivan en problemas de identidad, pérdida de control, desamparo y depresión. El varón puede reaccionar con inexpresividad emocional, agresividad, consumo de sustancias y suicidio.

La depresión es cada vez más frecuente y hay una clara asociación entre sufrir una depresión y presentar una conducta suicida: Los trastornos depresivos están presentes aproximadamente entre el 65-90% de los suicidios. No obstante, aunque la depresión es más común en mujeres (3:1), el suicidio es más frecuente en varones. No hay una respuesta satisfactoria a esta aparente contradicción, pero los expertos barajan los siguientes factores: la frecuencia de alcoholismo (segundo factor de riesgo del suicidio) es mayor entre los varones; los varones son más reacios a consultar por problemas de depresión; además, el varón utiliza métodos más efectivos para que el acto suicida se consuma y, por último, hay que tener en cuenta que existe cierta

evidencia del papel protector que ejerce el embarazo, la lactancia y la compañía, y el cuidado de los hijos frente al suicidio.

Los métodos que han sido utilizados para el suicidio son muy variados, aunque mantienen unos patrones similares. Los métodos violentos son los más frecuentes, sobre todo en hombres. La precipitación, el ahorcamiento, las armas blancas o las de fuego tienen una alta letalidad. Las lesiones craneales y cerebrales penetrantes suelen estar originadas en un 75% por intentos de suicidio. El envenenamiento es un método clásico en las mujeres, con psicofármacos y analgésicos, teniendo una baja letalidad. La asfixia por gases, como el monóxido de carbono, o los gases producto de combustión era el método más frecuente, propio de los varones, aunque ya no es así.

### *FÁRMACOS Y SUICIDIO*

La relación entre el uso de diversos fármacos y el comportamiento suicida sigue siendo motivo de controversia. En general, existen pocos datos que relacionan los fármacos con un aumento del riesgo de suicidio y conductas relacionadas. Sin embargo, existen varios estudios recientes que señalan una cierta asociación causal. Si bien el enfoque del riesgo suicida se basa, fundamentalmente, en los pensamientos suicidas, estos son comunes entre los pacientes con depresión, y pueden tener una relación más distante con las conductas suicidas, sobre todo en la juventud. Así, un tratamiento inadecuado o la falta de tratamiento de la depresión se asocian con un mayor riesgo de comportamiento suicida.

Para entender lo complejo del tema, hay que tener en cuenta los siguientes factores:

a) El suicidio y el intento de suicidio son eventos que pueden presentarse en el curso de la depresión. Por lo tanto, si se da un evento tal durante el tratamiento, es muy difícil establecer una relación causal entre el tratamiento y el intento de suicidio, o el suicidio, ya que puede ser parte de la evolución de la enfermedad.

b) Tanto el suicidio como el intento de suicidio son eventos complejos, que no tienen “una sola causa”. A pesar de que la farmacoterapia reduce en el corto y largo plazos la morbilidad y mortalidad del suicidio. El riesgo suicida es evidentemente, un problema complejo que va más allá de las acciones de los antidepresivos.

**Antidepresivos:** Todo paciente deprimido con ideación suicida debe ser internado y estar bajo supervisión continua. Por citar un ejemplo, en los adolescentes, el tratamiento con fluoxetina aunado a psicoterapia, tiene beneficios superiores al solo tratamiento farmacológico. La probabilidad de que ocurra un trastorno de depresión mayor en los adolescentes es de aproximadamente 5% y se han empleado los ISRSs como tratamiento de elección en adolescentes con trastorno depresivo mayor. En otras palabras, la posibilidad de que los antidepresivos, sobre todo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina, puedan asociarse al suicidio debe tomarse con cautela, ya que su origen se registró en dudosos reportes de caso. También es importante destacar que los pensamientos suicidas pueden ocurrir o incrementarse en los primeros días de cualquier tratamiento antidepresivo, teniendo en cuenta de manera que los efectos terapéuticos de los antidepresivos tardan siempre en aparecer de dos a tres semanas de iniciado el tratamiento.

Durante 30 años los antidepresivos fueron utilizados con éxito en pacientes deprimidos y a menudo hospitalizados, es decir, en quienes tenían un alto riesgo suicida. Dichos pacientes eran supervisados desde el inicio del tratamiento por lo que podía reconocerse e intervenir cualquier evidencia de complicación. En los últimos 20 años, la mayoría de los pacientes tratados con “antidepresivos” no se supervisan en forma estricta principalmente en atención primaria o ambulatoria, incrementándose su uso en pacientes con depresiones leves a moderadas o con desórdenes de ansiedad.

Del mismo modo, al haber un mayor y mejor diagnóstico de la depresión, los antidepresivos son usados con mayor frecuencia por médicos generales y

especialistas. Pese a ello, si consideramos que los trastornos depresivos están involucrados en el 50 a 90% de los eventos suicidas, y que la falta de adherencia para el caso de los ISRS en la población general fluctúan entre el 15 a 20%, sería deseable plantear una buena relación y observación por parte del médico tratante, padres y familiares, así como la contención medio ambiental, podrían ser factores protectores de suicidio. Pese a ello, hay que considerar que la falta en la respuesta para un ISRS es de alrededor de 20 a 30%, debiendo considerarse el ajuste de la dosis o el cambio de la medicación según sea el caso.

Los antidepresivos más recientes, casi todos ellos del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han visto aumentado su uso, debido a la facilidad en su dosificación, un perfil de efectos secundarios favorable en comparación a los otros antidepresivos, su eficacia, y su seguridad relativa en caso de sobredosis. Sin embargo, el aumento en el riesgo suicida de los pacientes que reciben ISRS debe ser una señal de alerta para evitar su uso indiscriminado. Hay que estar atento a la respuesta de cada paciente frente a los antidepresivos, sobre todo al inicio del tratamiento.

Pese al perfil "benigno" asignado inicialmente, los ISRS no escaparon a la polémica del suicidio, tema que preocupa desde hace 20 años cuando Teicher y cols. (1999), reportaron 6 casos de pacientes libres de ideación suicida tratados con fluoxetina, que desde el tercer día hasta 3 meses después de suspendida la medicación presentaron ideación suicida; destacando que ninguno de ellos había presentado previamente síntomas de ese tipo en respuesta al tratamiento con otras drogas psicotrópicas. Siguiendo ésta y otras evidencias anecdóticas, la *Food and Drug Administration* (FDA) realizó un panel de expertos, pero no se dieron recomendaciones ni advertencias respecto a la fluoxetina. Sin embargo, hace casi 6 años se dio inicio a una de las áreas más polémicas relacionado al suicidio, esto es, la relación entre el uso de ISRS y la inducción de suicidio entre los jóvenes.

El *warning* actual de la *Food and Drug Administration* no afirma que estos medicamentos aumenten el riesgo de suicidio, y aunque alude a un incremento de las “tendencias suicidas” su implicancia no es clara. En la actualidad, es un tema ampliamente difundido tanto en la prensa popular como en publicaciones científicas, motivadas desde una perspectiva más emocional que analítica y rigurosa de los datos. La interpretación general por la prensa fue inequívoca en asumir y extender la idea que los antidepresivos eran letales. Además, muchos titulares de periódicos explícitamente se refieren a la medicación como inductora de suicidio y no en los términos adecuados. Por ejemplo, el *Washington Post* titulaba “las drogas (antidepresivas) incrementan el riesgo de suicidio; análisis de datos confieren preocupación al uso de antidepresivos”.

***Benzodiazepinas:*** La depresión suele estar acompañada de ansiedad y, como se sabe, en ambos casos de riesgo suicida. Sigue habiendo un uso predominante de las benzodiazepinas (55–67%) como agente suicida respecto a los antidepresivos que se usaron en mucha menor proporción (9,5–15%). Cuando los trastornos de ansiedad y depresión se asocian, se observa un aumento moderado en la gravedad de los síntomas. Sin embargo, el aumento en las tasas de suicidio puede alcanzar cifras hasta de 43% cuando la depresión se asocia con el trastorno de ansiedad o con la fobia social.<sup>195</sup> Por tanto, los trastornos de ansiedad asociados a depresión aumentan la suicidalidad y desempeñan un papel al facilitar la comisión del acto suicida cuando los pacientes enfrentan un periodo de ansiedad aguda o accesos de ansiedad.

Como han demostrado numerosos estudios y asociaciones, como la *American Psychiatric Association* y el *Texas Medication Algorithm Project*, el beneficio de las benzodiazepinas a largo plazo es cuestionable y debe vigilarse estrictamente. A partir de la *Saskatchewan Health Data Bases*, se estudió a casi 300.000 personas y se encontró una asociación entre el intento de suicidio y el uso de benzodiazepinas,

seguido por el de antipsicóticos y, en forma importante, por el antecedente de tratamiento previo por abuso de alcohol. También se destaca el riesgo del uso de benzodiazepinas en no usuarios de antidepresivos y hombres jóvenes. El flunitrazepam y el nitrazepam son hallazgos frecuentes en el plasma de cadáveres de suicidas ancianos. Aunque con una muy baja incidencia y con una relación de causalidad muy elusiva, también existe alguna relación entre el suicidio y el uso del alprazolam. En efecto, dado que los antidepresivos van a tardar tiempo en ejercer sus acciones, un médico puede recomendar alguna benzodiazepina para obtener una mejoría más visible en el corto plazo, pero al hacerlo sólo estará atacando la ansiedad.

**Antipsicóticos:** Los antipsicóticos convencionales no parecen tener un efecto benéfico sino que, al contrario, parecen aumentar el riesgo de suicidio, en contraste con las acciones de los antipsicóticos de síntesis reciente. La evidencia sugiere que los antipsicóticos atípicos, además de ejercer efectos terapéuticos sobre la depresión y la hostilidad, también pueden reducir la conducta suicida en esquizofrénicos por sus acciones sobre el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, ya que la agresividad y la ideación suicida se correlacionan directamente con el incremento de la expresión de estos receptores en la corteza prefrontal. En todo caso, los antipsicóticos atípicos, las sales de litio y la terapia electroconvulsiva (TEC) se usan eficazmente en los casos de suicidabilidad, la TEC se usa inclusive como terapia de mantenimiento en algunos casos.

**Anticonvulsivantes:** En 2008 la *Food and Drug Administration* estadounidense ordenó poner una advertencia en el prospecto de los medicamentos anticonvulsivantes referida al aumento del riesgo de intenciones y conductas suicidas. La decisión se basó en un meta-análisis no lo suficientemente amplio como para investigar los medicamentos de manera individual.

El estudio identificó 26 suicidios completados, 801 intentos de suicidio, y 41 muerte violentas en 297.620 nuevos casos de tratamiento con un anticonvulsante (seguimiento promedio global de 60 días). La incidencia del resultado compuesto de suicidios completados, intentos de suicidio y muertes violentas para los anticonvulsivantes usados en al menos 100 episodios de tratamiento oscilaron entre 6.2 por 1.000 personas-años para la primidona hasta 34.3 por 1.000 personas-años para la oxcarbazepina. Al compararlos con topiramato, el riesgo de actos suicidas estuvo aumentado para la gabapentina (índice de riesgo HR de 1.42; intervalo de confianza del 95% (CI) entre 1.11 y 1.80), lamotrigina (HR de 1.84; 95% CI entre 1.43 y 2.37), oxcarbazepina (HR de 2.07; 95% CI entre 1.52 y 2.80), tiagabina (HR de 2.41; 95% CI entre 1.65 y 3.52), y valproato (HR de 1.65; 95% CI entre 1.25 y 2.19). Los análisis que incluían muerte violenta produjeron resultados similares. Cuando se compararon con carbamazepina, los usuarios de gabapentina tuvieron un riesgo aumentado en los subgrupos de pacientes más jóvenes y de más edad, de pacientes con alteraciones del humor, y de pacientes con epilepsia ó ataques.

Este análisis exploratorio sugiere que el uso de gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina y tiagabina, comparado con el uso de topiramato, puede estar asociado con un aumento del riesgo de actos suicidas ó muertes violentas.

**Isotretinoína:** Entre 1.980 y 1.990, se realizó en Suecia un estudio de cohortes retrospectivo con pacientes a los que se les prescribió isotretinoína para tratar el acné grave y que tenían al inicio del tratamiento entre 15-49 años (n=5.756; 63% varones; edad media 22,3 años en varones y 27,1 años en mujeres). La duración media del tratamiento fue ≈6 meses. La realización del estudio fue posible porque, al no estar comercializada la isotretinoína en Suecia, se encuentra disponible como medicamento de uso compasivo y existe un registro de pacientes, a partir del cual se obtuvo la cohorte estudiada. La variable de resultado principal fue la tasa estandarizada de suicidios (número personas observadas partido por el número de intentos de suicidios

estandarizado por edad, sexo y año) calculado 3 años antes y hasta 15 después de finalizar los tratamientos. Entre 1.980-2.001, 128 pacientes (2,2%) fueron dados de alta con al menos un intento de suicidio (1,9% varones vs 2,7% mujeres). Durante el año anterior al tratamiento, la tasa estandarizada de intentos de suicidio se incrementó -incluyendo los intentos repetidos- (1,57; IC95% 0,86-2,63). Durante los 6 meses de tratamiento fue de 1,78 (1,04-2,85) para todos los intentos (primeros intentos y repeticiones). A los 3 años de finalizar el tratamiento, el número de intentos fue similar al esperado y continuó así durante los 15 años de seguimiento. De los 32 pacientes que tuvieron su primer intento de suicidio antes de iniciar el tratamiento, 12 (38%) tuvieron un nuevo intento o un suicidio consumado posteriormente. Por otra parte, 10 (71%) de los 14 que realizaron el primer intento de suicidio en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento, lo intentaron de nuevo o lo consumaron durante el seguimiento. El NNH para un primer intento de suicidio adicional, fue de 2.300 nuevos tratamientos de 6 meses de duración /año y de 5.000 para registrar un intento repetido. Se detectó un incremento claro del riesgo de intento de suicidio durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento con isotretinoína, lo que es motivo para realizar un seguimiento estrecho de los pacientes con conducta suicida hasta 1 año después de la finalización del mismo. Sin embargo, el riesgo de intento de suicidio ya estaba incrementado antes del tratamiento, por lo que no se puede establecer que el tratamiento con isotretinoína sea un factor de riesgo adicional. Como los pacientes con un historial de intentos de suicidio previo al tratamiento experimentaron nuevos intentos en menor proporción que aquéllos cuya conducta suicida comenzó con el tratamiento con isotretinoína, no se debe negar dicho tratamiento a los pacientes con acné grave sólo por tener un historial personal de intentos de suicidio.

***Interferón:*** Los interferones representan un grupo de proteínas recombinantes liberadas por diversos tipos de células en respuesta a infecciones virales y estímulos antigénicos. Con gran variedad de efectos biológicos, se caracterizan por su

participación en la defensa del huésped y su capacidad para inhibir la proliferación viral. Debido a sus potenciales efectos terapéuticos, el interferón ha sido utilizado en el tratamiento de un gran número de patologías. Sin embargo, los usos aprobados por la *Food Drug Administration* son limitados: hepatitis viral crónica, algunas enfermedades malignas y esclerosis múltiple.

La observación clínica y la información resultante de las investigaciones sugieren que el tratamiento con interferón se asocia con la aparición de trastornos afectivos. Éstos suelen presentarse a pocos días o semanas de iniciado el tratamiento y tienden a ser dosis dependientes. Se han descritos casos ocasionales de episodios psicóticos, psicosis y conductas suicidas asociadas a su utilización.

**Roflumilast:** Se trata de un inhibidor de fosfodiesterasa, autorizado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En diciembre de 2011, en el boletín número 31 del Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León, se llamó la atención sobre los trastornos psiquiátricos y el comportamiento suicida de este medicamento. En los ensayos clínicos, se observó un riesgo mayor de este trastorno en pacientes tratados con roflumilast, con 5 intentos de suicidio (3 consumados), mientras que no hubo ningún caso en el grupo tratado con placebo.

## **OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo consiste en observar si existe una relación entre el consumo de fármacos anticonvulsivantes y analgésicos y la conducta suicida en los pacientes de la muestra a estudio.

## JUSTIFICACIÓN

La conducta suicida se asocia frecuentemente con comportamientos impulsivos. En los estudios post mortem de pacientes suicidas se han encontrado alteraciones en la corteza prefrontal asociadas con déficit en la concentración de neurotransmisores como la serotonina y la dopamina. En trabajos recientes se ha observado que la cascada de señales a través de las cuales los neurotransmisores efectúan sus respuestas fisiológicas también podría estar involucradas en la fisiopatología del suicidio. Como sistemas implicados podemos señalar:

*El Sistema serotoninérgico:* Asberg (1976) fue la primera en relacionar la conducta suicida con un déficit de la serotonina a nivel cerebral como fruto de sus observaciones de los cerebros de suicidas. Posteriormente Crow (1984), Arato (1991), encontraron niveles bajos de serotonina en los núcleos del rafe, el putamen y el hipotálamo. En estudios de la corteza cerebral se han observado cambios en los receptores presinápticos 5HT1 y en los receptores postsinápticos 5HT2, que sugieren la existencia de una disminución de la función presináptica reflejada en los niveles bajos de serotonina y bajo acoplamiento con el receptor presináptico, que origina un aumento de la densidad del receptor postsináptico de manera compensatoria.

La serotonina es el neurotransmisor responsable de detener la acción e inhibir la impulsividad, disminuye nuestras necesidades y está involucrado en múltiples procesos de la conducta y la vida de relación. *Akiskal* la denominó el neurotransmisor de los impulsos. El aumento del tono serotoninérgico está relacionado con individuos pasivos y letárgicos, como se observa en los cuadros depresivos, en tanto que la disminución del tono se asocia con sujetos insatisfechos, irritables, impulsivos y buscadores de sensaciones, quienes pueden presentar comportamientos de búsqueda permanente de situaciones riesgosas y consumo y abuso de sustancias como el alcohol, aumentando con ello, los riesgos de autolesionarse.

La alteración funcional serotoninérgica parece explicar la relación frecuente que se observa en los pacientes suicidas de consumo de alcohol asociado a impulsividad que originan frecuentes comportamientos de autoagresión. En la conducta autoagresiva, parece existir, además, compromiso del circuito orbitofrontal, que tiene su origen en las áreas 9 y 10 de *Brodman* de donde parten proyecciones que se dirigen a la porción ventromedial del núcleo caudado. El funcionamiento anormal de este circuito da lugar a una deficiente capacidad para controlar los impulsos y a episodios explosivos de ira e irritabilidad.

*El Sistema dopaminérgico:* La dopamina es el neurotransmisor de la motivación incentivada, sus niveles normales permiten que un individuo pueda iniciar un plan de acción dejando a un lado factores de distracción o interferencia. Su disminución produce un desinterés general, pérdida de la motivación, insatisfacción de la necesidad interna, déficit atencional y depresión inhibida.

Se ha encontrado asociación entre niveles bajos del ácido 5-hidro-xindolacético (5HIAA) y el ácido homovanílico metabolito de la dopamina en suicidas, relación que algunos autores consideran como un marcador biológico de vulnerabilidad de enfermedad afectiva. Con el proceso de envejecimiento hay una disminución de las neuronas dopaminérgicas y de la función de los receptores de dopamina, cambios que pueden explicar el incremento en las cifras de suicidio en adultos mayores y el aumento del riesgo suicida en pacientes con enfermedad de Parkinson y de Huntington, patologías debidas a cambios degenerativos del sistema dopaminérgico.

El sistema noradrenérgico es un sistema que tiende a ser mas lábil y más sensible al estrés. Tiene cambios a nivel cortical, pero de manera difusa. También se observaron cambios en el núcleo dorsal del raphe en víctimas de suicidio, fundamentalmente un aumento del número de neuronas serotoninérgicas.

Se observa una depleción de la noradrenalina y un aumento de los sitios de unión al receptor alfa 2- adrenérgico en el locus coeruleus, como consecuencia de esa depleción de la noradrenalina. En las víctimas suicidas existe una depleción de noradrenalina en el locus coeruleus.

Hay un incremento de la actividad noradrenérgica en el área cortical de las víctimas de suicidio como consecuencia del estrés crónico, probablemente, con una depleción en el locus.

No se puede establecer si la respuesta al estrés en las víctimas de suicidio es excesiva o normal y si este aumento se debe a su severa condición psiquiátrica. Es un punto aún a dilucidar.

La alteración más consistente asociado al suicidio es la hipofunción del sistema serotoninérgico y la hiperactividad del eje Hipotalamo-Pituitario-Adrenal, con una activación de todo el sistema noradrenérgico, que está muy ligado a los factores agudos del suicidio, como la intensa ansiedad.

Debido a que el tratamiento con psicofármacos modifica la actividad de todos estos sistemas, nos interesa analizar hasta qué punto puede verse relacionada esta conducta, con estos tratamientos.

En lo relativo a los fármacos anticonvulsivantes, cabe señalar, en primer lugar, que la actividad epiléptica es producida por una hipersincronía excesiva neuronal, que podría ser producida por alteraciones biofísicas de la célula o por una transmisión sináptica anormal. Ambos mecanismos estarían implicados en la génesis del foco epileptógeno.

El mejor marcador del evento epiléptico es la desviación de la despolarización paroximal (DPS). Cuando esta se produce, el potencial de reposo de la neurona se eleva por encima del umbral del potencial de acción normal. El primer período de la

DPS comienza con la apertura de canales de Na<sup>+</sup> y luego despolarización, unos milisegundos después se produce la apertura de canales de Ca<sup>++</sup>, el calcio entra al citosol, se une a proteínas fijadoras de Ca<sup>++</sup> y es secuestrado en la mitocondria, previniendo una excesiva concentración de calcio que sería citotóxica. Se abren canales de K<sup>+</sup> que producen la repolarización necesaria para una nueva despolarización.

Las drogas antiepilépticas inhiben esta secuencia de eventos a través de diferentes mecanismos de acción:

- Prolongación del período de inactivación de los canales de Na<sup>+</sup> voltaje - dependientes.
- Aumento de la inhibición gabaérgica.
- Bloqueo de los canales T de calcio
- Disminución de la acción de neurotransmisores excitadores
- Otros mecanismos no bien conocidos.

### *CLASIFICACIÓN DE AGENTES ANTICONVULSIVANTES*

Son agentes de composición química heterogénea.

- CARBAMAZEPINA (Tegretol, Carbamat Conformal, Carbagramon )
- OXCARBAZEPINA (Trileptal)
- BARBITÚRICOS: Fenobarbital (Gardenal, Luminal) Primidona (Mysoline)
- FENITOÍNA o difenilhidantoína (Lotoquis simple, Epamín)
- ACIDO VALPROICO (Depakene, Valcote, Logical)
- SUXINIMIDAS: Etosuximida

- BENZODIACEPINAS: Diazepam (Valium) Clonazepam (Rivotril) Clobazam (Karidium, Urbadan) Nitrazepam (Mogadan) Lorazepam (Trapax)
- VIGABATRIN (Sabril)
- GABAPENTINA (Neurontin)
- FELBAMATO (Felbatol)
- LAMOTRIGIDE (Lamictal)
- Nuevos agentes antiepilépticos: TIAGABINA, ZONISAMIDA, TOPIRAMATO

## MÉTODO

Para el propósito se ha diseñado un estudio de casos y controles retrospectivo. La información se obtuvo a partir de las historias clínicas de los pacientes ingresados en la Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría del Hospital San Telmo de Palencia; el periodo estudiado fue el comprendido entre Enero del 2006 y Diciembre del 2011.

Se consideraron casos para los efectos, a los pacientes ingresados por conducta suicida; los controles eran pacientes ingresados en el mismo periodo que no presentaron conducta suicida. Por cada caso se seleccionaron 2 controles que fueron apareados por edad ( $\pm 5$  años) y sexo.

Se recogió información sobre las siguientes variables: edad, sexo, estado civil, número de intentos previos, tipo de intento, diagnósticos psiquiátricos y somáticos, tratamientos psicotropos y no psicotropos.

Se considera exposición la toma del fármaco de interés hasta 3 meses antes del último intento de suicidio (ya sea de forma continua o interrumpida) y como no exposición, a la toma inexistente de fármacos durante dicho período.

## TIPO DE ANÁLISIS

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 15.0. Se presentan datos en forma de medias y porcentajes. Se ha llevado a cabo una estimación de los riesgos crudos (odds ratio) y de sus intervalos de confianza. Se han realizado estimaciones por estratos (gravedad), y después se han estimado las odds ratios combinadas por el procedimiento de Mantel-Haenszel (odds ratios ajustadas)

## RESULTADOS

El estudio incluyó 200 casos con al menos un episodio de conducta suicida no fatal que requirió ingreso y 401 controles.

Los casos de conducta suicida fueron predominantemente mujeres (59%), siendo más frecuentes en aquellos individuos cuyo estado civil era soltero (52%).

En cuanto al número medio de diagnósticos psiquiátricos, obtenemos 1,48 tanto en el grupo de casos, como en el grupo de controles; y en el caso de diagnósticos somáticos, la media para el grupo de casos con conducta suicida, es de 0,47, y de 0,33 en el grupo de los controles.

Hasta un 26% de los pacientes que habían protagonizado un intento autolítico, tomaban anticonvulsivantes, y hasta un 15'5% analgésicos. La OR ajustada (IC 95%) de aquellos pacientes que tomaban anticonvulsivantes, fue de 1, mientras que la OR ajustada (IC 95%) de aquellos que tomaban analgésicos fue de 1'74.

*Tabla1. Fármacos anticonvulsivantes y analgésicos e intento de suicidio. Distribución de los factores pronósticos entre los grupos en comparación.*

	Casos n=200	Controles n=401
Edad media (SD)	43,8 (15,8)	44,1 (15,7)
Mujeres	118 (59,0%)	249 (62,1%)
Estado Civil		
Soltero	104 (52,0%)	120 (29,9%)
Casado	53 (..)	46 (...)
Separado	27 (..)	27 (..)
Viudo	16..	14..
Sin datos	0..	194...
Número de diagnósticos		
<2	87 (43,5%)	213 (53,1%)
≥2	103 (51,5%)	186 (46,4%)
Número medio de diagnósticos (DS)		
Psiquiátricos	1,48 (0,70)	1,49 (0,64)
Somáticos	0,47 (0,67)	0,33 (0,52)
Fármacos de interés		
Anticonvulsivantes	52 (26%)	104 (25,9%)
Analgésicos	31 (15,5%)	46 (11,5%)

En el caso de los anticonvulsivantes, según este estudio, los datos no son concluyentes, con una OR (IC 95%) = 1,00 (0,68-1,48), por lo que, parece que no existe ninguna asociación entre su consumo y el intento autolítico.

En el caso de los analgésicos, se evidencia un efecto favorecedor de hasta casi el doble, con casi un 50% más de probabilidad de tener un intento autolítico y con una OR ajustada (IC 95%)= 1 (0,68-1'48).

	OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
Antiepilépticos	1,00 ( 0,67-1,50)	1,00 (0,68-1,48)
<i>Pacientes menos graves</i>	<i>0,82 (0,39-1,64)</i>	
<i>Pacientes más graves</i>	<i>1,12 (0,67-1,86)</i>	
Analgésicos	1,72 ( 0,98-2,99)	1,74 (1,03-2,96)
<i>Pacientes menos graves</i>	<i>0,86 (0,14-3,92)</i>	
<i>Pacientes más graves</i>	<i>2,00 (1,07-3,72)</i>	

*Tabla 2. Asociación entre anticonvulsivantes (estabilizadores del ánimo) e intento de suicidio. Estimaciones crudas y ajustadas por la gravedad de la fuerza de la asociación*

Analizando de forma estratificada mediante el Test de Mantel-Haenszel, la relación entre el consumo de anticonvulsivantes y la gravedad del paciente, cuantificada según el número de diagnósticos, donde menor gravedad serían aquellos con < 2 diagnósticos y mayor gravedad lo conformarían aquellos pacientes con ≥ 2 diagnósticos, obtenemos una OR (IC 95%) de 1.12 (0.67-1.86), por lo que, no se identifica ningún riesgo de comportamiento suicida con los fármacos anticonvulsivantes.

Si comparamos igualmente el consumo de analgésicos frente al intento de suicidio según el número de diagnósticos, se identifica un riesgo notable de comportamiento suicida asociado a los analgésicos con una OR (IC 95%) de 2.00 (1.07-3.72). Este riesgo desaparece en los pacientes con menor gravedad y aumenta en los pacientes más graves.

Respecto al número de intentos previos, la media de intentos fue de 0,82. Según el tipo de ingreso por conducta suicida, hasta un 77,5% fue por intoxicación medicamentosa, seguido por autolesiones (10,5%), por defenestración (3,5%), ahorcamiento (3,5%) y gas (3,5%) y finalmente por sumersión en un 1,5% de los casos.

## **DISCUSIÓN**

A partir de los resultados obtenidos del análisis, podemos extraer dos conclusiones principalmente.

Por un lado, parece que no existe ninguna asociación entre la toma de fármacos anticonvulsivantes y los intentos autolíticos. Sin embargo, estos resultados, no coinciden con las conclusiones de un metanálisis de la FDA (2008), en el cual se describió un mayor riesgo de conducta suicida para todos los antiepilépticos en comparación con el placebo, si bien el tamaño de la muestra impedía cuantificar el riesgo específico para los diferentes medicamentos.

Los antiepilépticos pueden asociarse con efectos psicotrópicos, entre los que se incluyen cambios en el estado de ánimo y la conducta. De todos modos, no se conocen con certeza los mecanismos de acción relacionados con el mayor riesgo de conductas suicidas. Si bien la gabapentina y la lamotrigina tienen propiedades ansiolíticas y estabilizadoras del ánimo, se han vinculado con alteraciones conductuales, como la agresión y la irritabilidad, en especial en sujetos con trastornos

del aprendizaje y disfunción cognitiva. Así mismo, se reconoce que la tiagabina puede inducir nerviosismo y humor depresivo. Se dispone de pocos datos relacionados con los efectos psicotrópicos de la carbamazepina, aunque se ha descrito un estímulo del desempeño psicomotor en comparación con el placebo.

A pesar de que estos medicamentos se inician en dosis bajas y se requieren algunas semanas para lograr la dosis habitual, se ha señalado que el mayor riesgo de conductas suicidas comienza dentro de los primeros 14 días. Por lo tanto, se especula que los antiepilépticos pueden promover efectos conductuales antes de alcanzar su eficacia terapéutica máxima.

Por otro lado, encontramos un estudio de los autores : Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL y Arellano FM , titulado : *Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs* y publicado en 2010 en *The New England Journal of Medicine*, donde se concluyó que el uso actual de medicamentos antiepilépticos no estaba asociado a un aumento del riesgo de episodios relacionados con el suicidio entre los pacientes con epilepsia, pero sí estuvo asociado a un aumento del riesgo de tales episodios entre los pacientes con depresión y entre aquellos que no tenían epilepsia, depresión ó desorden bipolar.

Se realizó un meta-análisis de diversos estudios observacionales para examinar la asociación entre el uso y el no uso de medicamentos antiepilépticos y los episodios relacionados con el suicidio (intentos de suicidio y suicidios completados) en pacientes con epilepsia, depresión, ó desorden bipolar.

Cabe señalar que uno de los empleos en psiquiatría de los fármacos anticonvulsivantes es la estabilización del estado de ánimo de los pacientes, sin embargo, a la luz de los resultados obtenidos en nuestro análisis, no parece existir demasiada coherencia entre el mecanismo de acción de estos fármacos

(estabilización humor y control de impulsos) y su efecto sobre la conducta suicida, ya que los resultados del análisis estadístico no son concluyentes.

Por otro lado, y según los resultados de nuestro estudio, parece que el consumo de analgésicos podría aumentar el riesgo de tener conductas autolíticas en algunos de los pacientes. Sin embargo y dado que nos encontramos con que los pacientes que toman mayor cantidad de estos fármacos, son aquellos que presentan pluripatología y se encuentran más graves, la conducta autolítica podría estar más relacionada con el diagnóstico que con el consumo de estos medicamentos.

No se encontraron estudios que evidencien la asociación entre analgésicos y riesgo de conducta suicida en la literatura actual.

La importancia de nuestro estudio radica en la posibilidad de prevenir la aparición de conductas suicidas en la población tanto general como psiquiátrica, mediante la prescripción o retirada de determinados fármacos.

La caracterización de los intentos de suicidio en nuestra provincia ofrece información relevante, a pesar de sus limitaciones, y ayuda a determinar alguno de los parámetros en los que habrá que sustentar un futuro programa de intervención psicosocial para la prevención de estas conductas ajustado a los perfiles específicos de nuestra población.

El número de fármacos que toman los pacientes, podría ser un buen predictor de su estado de salud (mayor o menor gravedad), lo que, a su vez, nos daría una buena información pronóstica. Los resultados obtenidos relativos a los analgésicos, y su mayor consumo relacionado con el mayor número de diagnósticos, irían encaminados en este sentido.

Debemos señalar que este estudio cuenta con diversas limitaciones como lo son: los intentos autolíticos que no son registrados ni incluidos en la muestra por no haber presentado criterios de ingreso hospitalario y la mala adherencia terapéutica del paciente que no tome debidamente la medicación prescrita.

Por otro lado, consideramos que la fortaleza del estudio reside en varios aspectos, como lo son los que a continuación, se citan:

- El tamaño muestral es importante, con 200 casos y 401 controles.
- En cuanto al registro de datos, se han contemplado todos los diagnósticos tanto psiquiátricos como somáticos del paciente para poder valorar su gravedad.
- La recogida de datos es fidedigna, a través de los datos registrados en las historias clínicas tanto de los casos como de los controles.

Como limitaciones del estudio, encontramos que hay comportamientos suicidas que no han requerido ingreso, y por tanto no han formado parte de la muestra. Además, hay que tener en cuenta, la irregular adherencia terapéutica que pueden tener los pacientes que componen el estudio, que no ha sido medida ni evaluada.

La importancia sanitaria de nuestro estudio radica en la posibilidad de realizar una prevención de las conductas suicidas de determinados pacientes, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario, conociendo el tipo de tratamiento farmacológico que presentan y la posibilidad de establecer las relaciones existentes entre dichos tratamientos y determinados diagnósticos.

Queda por determinar la relación con la enfermedad mental, aspecto éste que dada su enorme complejidad, supera los objetivos de este trabajo.

## CONCLUSIONES

1. No se ha identificado ningún riesgo de comportamiento suicida con los antiepilépticos. Sería necesario disponer de una muestra mayor y desglosar por principios activos para explorar esta posibilidad.
2. Se identifica un riesgo notable de comportamiento suicida asociado a los analgésicos. Este riesgo desaparece en los pacientes con menor gravedad y aumenta en los pacientes más graves. Los analgésicos serían pues un marcador de riesgo y la gravedad de la enfermedad sería en efecto el factor de riesgo para la conducta suicida.
3. Los fármacos pueden modificar en cualquier sentido el comportamiento suicida. Los estudios observacionales a partir de las historias clínicas informatizadas son una herramienta útil para el conocimiento de los efectos y de los mecanismos de acción de los medicamentos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.  
<http://www.agemed.es/profHumana/gpt/home.htm>
- Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. *Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs*. N Engl J Med. 2010;363(6):542-51.
- Bobes García J, Sáiz Martínez PA, Bascarán Fernández T, Bousoño García M. *Comportamientos suicidas. Prevención y tratamiento*. BCN Ars Medica; 2004.
- Díaz Marsá M, Sáiz González D, Carrasco Perera JL. *Comportamientos suicidas y trastornos del control de los impulsos*. Comportamientos suicidas Prevención y tratamiento. Barcelona: Ars-Medica; 2004.
- European Medicines Agency. *European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents*. Disponible en:  
<http://www.emea.europa.eu/>
- FDA US Food and Drug Administration. *Antiepileptic Drugs (MD)*: FDA; 2008  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm074939.htm>
- Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ. *Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder*. Arch gen Psychiatry. 2009;66(12):1354-60
- Gutiérrez-García AG, Contreras CM. *El suicidio y algunos de sus correlatos neurobiológicos*. Segunda parte. Salud Mental. 2008;31(5):417-25.
- Lastra I, y cols. *Prevención de las conductas suicidas*. En: Vázquez-Barquero JL, ed. *Psiquiatría en Atención Primaria*. Madrid: Aula Médica; 1998. p. 753-70.
- Sauders K, Hawton K. *The role of psychopharmacology in suicide prevention*. Epidemiol Psichiatr Soc. 2009;18(3):172-8.
  - Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. *Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder*. J Affect Disord. 2003;73:223-8.