

PSICOFÁRMACOS Y CONDUCTA SUICIDA ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Autora: M^a Jesús Manchón Asenjo

Tutor: Dr. Alfonso Carvajal

Departamento de Farmacología

Master en Investigación en Ciencias de la
Salud.

Psicofármacos y conductas suicidas. Estudio de casos y controles

Introducción

El suicidio es una de las causas de muerte que ha venido creciendo en los últimos años. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en el mundo ocurren alrededor de un millón de suicidios al año. Esto representa una muerte cada minuto, casi 3,000 muertes cada día, y un intento de suicidio cada tres 5 segundos. Por encima de estas cifras, entre 10 y 20 millones de individuos manifiestan conductas suicidas de modo repetitivo, principalmente quienes ya han realizado intentos suicidas y quienes padecen algunas enfermedades psiquiátricas y/o 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 o la tentativa suicida suponen 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. La intención autolítica varía en relación con los diferentes tipos de sociedades, de sus creencias y del sexo del

paciente; 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). 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 aquellos menores 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 alta entre los varones de edad avanzada, las tasas de los jóvenes 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 las 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 y 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 consume 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 el sexo masculino. 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 a corto y largo plazos la morbilidad y mortalidad del suicidio, la suicidabilidad es evidentemente un problema complejo que va más allá de las acciones de los antidepresivos.

En el año 2004 la FDA decidió incluir una advertencia en los envases de los medicamentos antidepresivos, señalando el posible incremento en el riesgo de suicidio. Un estudio reciente financiado por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos permite cuestionar esta recomendación. En la ciudad de Nueva York se realizó un estudio con suicidas muy jóvenes. En la gran mayoría de ellos no se detectaron rastros de antidepresivos, y sólo en alrededor de 6% se encontraron rastros de imipramina o de fluoxetina, pero no otros antidepresivos, incluida la paroxetina. De ser el caso, sólo un muy pequeño porcentaje de los suicidas estaba en tratamiento, que por cierto no sirvió.

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.¹⁹⁵ 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 dudosa, 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_{2A}, 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.

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. *Akiska* 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 Hipotálamo-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 que punto puede verse relacionada esta conducta, con estos tratamientos.

En relación con los antidepresivos su principal interacción son los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos, en especial la noradrenalina y la serotonina, neurotransmisores liberados por todo el cerebro, actuando sobre numerosos tipos de receptores y regulando así el nivel de alerta, atención, apetito, y otras funciones globales relacionadas con los estados de ánimo y afectivos (Pinel, 2001; Arana, 2002). Las tres monoaminas noradrenalina serotonina y dopamina, son eliminadas de la sinapsis después de su liberación mediante recaptación, realizada en su mayor parte por la neurona presináptica. Esta forma de terminar la acción del neurotransmisor está mediada por proteínas transportadoras específicas para la serotonina, noradrenalina y dopamina. Una vez que ha tenido lugar la recaptación, las monoaminas son devueltas a las vesículas o bien catabolizadas por la enzima monoamino-oxidasa (Pinel, 2001). La mayor parte de los antidepresivos actúan bloqueando en distinta medida partes de este proceso ya mencionados, de ellos, son los que más se destacan el bloqueo de la recaptación y el bloque de su catabolismo con los IMAO; sin embargo, se cree que la acción terapéutica real de los antidepresivos, es el resultado de la lenta adaptación de las neuronas en respuesta a estos cambios bioquímicos iniciales (Arana, G, 2002).

Respecto a los antipsicóticos, su mecanismo de acción, consiste en el bloqueo preferente de los receptores dopaminérgicos D₂ y de los D₄. El efecto se pone de manifiesto, inicialmente, por un aumento en la producción dopaminérgica en las áreas centrales más ricas en terminaciones dopaminérgicas (sistema límbico y estriado). La administración crónica conduce a una disminución, que se observa a las 2-3 semanas en animales de experimentación, en la actividad bioquímica y electrofisiológica dopaminérgica en estas áreas. Coincidente en el tiempo con este último efecto, se detecta un aumento en el número de receptores dopaminérgicos y la instauración de una supersensibilidad farmacológica a la dopamina. Posiblemente algunos de los efectos neurolépticos se deban al bloqueo dopaminérgico inicial, pero parece claro que los efectos antipsicóticos (cuya aparición se retrasa 2-3 semanas) dependen de algún otro mecanismo adaptativo y, quizás, a la instauración de un nuevo equilibrio neuroquímico en el que participen otros sistemas.

Objetivo

Examinar la relación entre los psicofármacos sobre la conducta suicida. Dentro de los psicofármacos analizaremos antidepresivos, antipsicóticos y benzodiacepinas;

Otros objetivos serían la identificación de otros factores de riesgo así como variables modificadoras del efecto.

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 (± 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 psicotrópicos y no psicotrópicos. Se considera exposición la toma del fármaco de interés hasta 3 meses antes del último intento de suicidio, ya sea la toma de forma continua o interrumpida. Y no exposición, aquellos que no tomaban ningún fármaco previamente. Se ha utilizado el programa estadístico spss.

Análisis estadístico

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 74% de los pacientes que habían protagonizado un intento autolítico, tomaban antidepresivos, un 25% antipsicóticos y hasta un 66% benzodiacepinas. Aquellos pacientes que tomaban antidepresivos, mostraban hasta una probabilidad casi 2 veces mayor de manifestar una conducta suicida. OR ajustada (IC 95%)= 1,75.

En el caso de los antipsicóticos, en aquellos pacientes que los tomaban se evidencia que tiene un efecto protector sobre el intento autolítico, con casi un 50% menos de probabilidad de tener un intento autolítico, con una OR ajustada (IC 95%)= 0,58 (0,41-0,81). Respecto a las benzodiacepinas, sus datos no son concluyentes en cuanto a la conducta suicida, con una OR (IC 95%) = 1,18 (0,82-1,72).

Analizando de forma estratificada mediante el Test de Mantel-Haenszel, la relación entre el consumo de antidepresivos 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 \geq 2 diagnósticos, obtenemos una probabilidad casi dos veces mayor para este último grupo, con una OR (IC 95%) de 1,84.

Si comparamos igualmente el consumo de antipsicóticos frente al intento de suicidio según el número de diagnósticos, obtenemos una probabilidad de menos del 50% tanto en el grupo de menor gravedad (<2 diagnósticos) como en el de mayor gravedad (\geq 2 diagnósticos). En cuanto a la relación entre los consumidores de benzodiacepinas, el análisis estratificado no nos aporta información concluyente al respecto. 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.

Tabla 1. Asociación entre psicofármacos e intento de suicidio. Distribución de 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%)	249 (62,1%)
Estado Civil		
Solteros	104 (52%)	120 (29,9%)
Casados	53	46
Separados	27	27
Viudos	16	14
NA	0	194
Número de diagnósticos		
<2	87	213
≥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)
Psicofármacos		
Antidepresivos	148 (74%)	226 (56,3%)
Antipsicóticos	80 (25%)	209 (52,1%)
Benzodiacepinas	132 (66%)	249 (62,1%)

Tabla 2. Asociación entre psicofármacos e intento de suicidio. Estimación cruda y ajustada por la gravedad de la fuerza de la asociación

	OR (IC 95%)	OR ajustada (IC95%)
Antidepresivos	1,74 (1,18 -2,58)	1,75 (1,20-2,55)
<i>Pacientes menos graves</i>	<i>1,63 (0,90-3,01)</i>	
<i>Pacientes más graves</i>	<i>1,84 (1,08-3,20)</i>	
Antipsicóticos	0,58 (0,40-0,82)	0,58 (0,41-0,81)
<i>Pacientes menos graves</i>	<i>0,44 (0,24-0,79)</i>	
<i>Pacientes más graves</i>	<i>0,69 (0,43-1,09)</i>	
Benzodiacepinas	1,18 (0,82-1,72)	1,18 (0,83-1,68)
<i>Pacientes menos graves</i>	<i>1,67 (0,92-3,08)</i>	
<i>Pacientes más graves</i>	<i>0,94 (0,58-1,52)</i>	

Tabla 3. Número y tipos de intentos autolíticos

Número de intentos previos	0,82 (1,59)
Tipo de intento	
Intoxicación medicamentosa	155 (77'5%)
Defenestración	7 (3'5 %)
Autolesiones	21 (10'5%)
Gas	7 (3'5 %)
Ahorcamiento	7 (3'5 %)
Sumersión	3 (1'5%)

Discusión

En nuestro estudio encontramos que la toma de antidepresivos multiplica por dos el riesgo suicida en los pacientes, que habían estado bajo tratamiento durante los 3 meses previos, ya sea de forma continua o interrumpida. Al respecto, Jick y cols encontraron que, a medida que transcurre el tratamiento antidepresivo, disminuía el riesgo de suicida. De ese modo, quienes llevaban entre 1 y 9 días de tratamiento, tenían 4 veces más probabilidad de ejecutar un acto suicida no fatal en comparación con quienes llevaban más de 90 días. Resulta dudoso atribuir al antidepresivo un aumento en las conductas suicidas, en la medida en que la ideación suicida y los actos que potencialmente le acompañan son condiciones inherentes a los trastornos del ánimo. El 60%-70% de los pacientes que presentan un cuadro depresivo experimenta ideación suicida, y entre 10% y 15% de los pacientes depresivos comete suicidio. Una exacerbación del riesgo suicida podría deberse a una mayor gravedad del cuadro clínico y, en tal caso, es posible que una monoterapia o el fármaco utilizado sean insuficientes para controlar la intensidad de dichos síntomas. En ocasiones, un fármaco útil para la mayoría de los pacientes resulta «problemático» en otros. Mientras más grave es una depresión, es más probable que el paciente consulte al médico y que reciba tratamiento con uno o más antidepresivos, eligiéndose, por lo general, los fármacos más modernos, que son más seguros. En estos casos, la severidad de la depresión establece una relación entre quienes usan antidepresivos y el mayor riesgo suicida, que es atribuible a la intensidad del cuadro clínico.

Mines y colaboradores (2005) reportan que la venlafaxina, uno de los antidepresivos más cuestionados, es prescrita a un grupo de pacientes depresivos particularmente graves. Por ejemplo, en comparación con los pacientes que habían sido tratados con fluoxetina y citalopram, los que recibían venlafaxina tenían 2,7 y 2,4

veces más antecedentes de un mayor número de conductas suicidas previas; 2,7 y 2,8 veces más hospitalizaciones por depresión y 6,1 y 4,3 veces más hospitalizaciones por intentos de suicidio. Igualmente, quienes estaban en tratamiento con venlafaxina, tenían 6,9 y 4,0 más probabilidad de haber recibido uno o más antidepresivos en comparación con quienes recibían fluoxetina y citalopram y 6,5 y 3,1 veces mayor probabilidad de haber recibido 2 o más antidepresivos durante el último año. Lo anterior confirma la hipótesis de que los fármacos catalogados como favorecedores de conductas suicidas son asignados a los grupos de mayor riesgo.

El predictor más potente de un futuro intento suicida es el antecedente de un intento previo. Más de dos tercios de quienes han intentado la autoeliminación repetirán dicha conducta. Más aún, cada intento suicida aumenta el riesgo de recurrir a métodos más agresivos y eficaces.

El problema se ha centrado especialmente en la utilización de antidepresivos en niños y adolescentes. En abril de 2005, la Agencia Europea del Medicamento, tras revisar la evidencia disponible, sugirió no utilizar los ISRS ni los inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina para tratar la depresión en niños.

En cuanto a los antipsicóticos, en nuestro estudio tiene un claro efecto protector sobre la conducta suicida, como anteriores estudios habían descrito.

La relación entre el uso de antipsicóticos y la conducta suicida, aunque fue inicialmente motivo de controversia, ha quedado claramente desechada y, por el contrario, la adherencia al tratamiento ha sido claramente establecida como un factor protector. Trabajos como el de Johnson et al. (1983) o los realizados con los antipsicóticos atípicos (Palmer et al, 2005) con menos efectos

secundarios, demuestran que los antipsicóticos pueden reducir el riesgo de suicidio.

No se observaron diferencias significativas en cuanto al riesgo autolítico, entre los pacientes que consumían benzodiazepinas .

Se ha observado que su uso constante en pacientes deprimidos tiende a aumentar la sintomatología depresiva, y a la vez el riesgo suicida.

La interrupción del tratamiento con benzodiazepinas normalmente provoca ansiedad, lo que puede contribuir a producir un comportamiento suicida. Sin embargo, este estudio no fue diseñado para poder analizar este aspecto.

Ya el Comité de Seguridad de los Medicamentos en 1988, advertía del riesgo de la prescripción de benzodiazepinas en pacientes deprimidos, puesto que puede precipitar conductas suicidas y comportamientos auto y heteroagresivos.

En el caso de los antidepresivos se podría explicar por la desinhibición conductual que puede se observó que el período de mayor riesgo suicida ocurre al inicio del tratamiento, cuando el paciente comienza a sentirse mejor, porque el efecto activador de los antidepresivos aparece antes que mejore el estado de ánimo. El paciente con ideación, o determinación suicida, encuentra en ese momento la energía necesaria para llevar adelante su propósito, energía de la que carecía en el momento más profundo de la depresión. Asimismo, las frecuentes fluctuaciones del ánimo que preceden a una mejoría estable, pueden llevar a algunos pacientes a caer en estados transitorios de depresión profunda, los que pueden resultar insoportables por contraste con el bienestar recientemente experimentado. Por esta razón es necesario advertir al paciente de estas fluctuaciones y asegurarle que no significan un fracaso del tratamiento, idea que puede llevarlos a la desesperanza y al suicidio.

En relación a los antipsicóticos, la hipótesis de su mecanismo de acción implicaría una regularización del exceso de actividad dopaminérgica cerebral, principalmente en el sistema límbico, y cuerpo estriado. Estudios realizados con radioligandos en cerebros de esquizofrénicos demostraron un aumento de la densidad de los receptores D2. Claro que debe considerarse la posibilidad de una regulación en ascenso (up regulation) de dichos receptores por el uso continuado de los neurolépticos.

Estos pueden llevar a la anulación o disminución marcada de la agresividad y hostilidad, e incluso un incremento de la sociabilidad.

Respecto a las benzodiazepinas, potencian la acción inhibitoria mediada por el GABA, el neurotransmisor inhibitorio más importante del Sistema Nervioso Central, disminuyendo la actividad de neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas, que se activan en situaciones de temor o ansiedad.

Como puntos a resaltar en nuestro estudio, señalamos que la muestra de casos corresponde a intentos suicidas que han requerido ingreso, ninguno de ellos ha sido tan solo por ideación suicida.

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, de cara a valorar su nivel de 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, hay comportamientos suicidas que no han requerido ingreso, y por tanto no han formado parte de la muestra.

Hay que tener en cuenta, la irregular adherencia terapéutica que pueden tener los pacientes que componen el estudio, que no ha sido medido ni evaluado.

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

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.

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 relaciones existentes entre dichos tratamientos y determinados diagnósticos.

Conclusiones

Los antidepresivos se asociaron con un mayor riesgo de conducta suicida. Sin embargo, el efecto no se modificaba por la gravedad que presentan los pacientes. Se hace difícil extraer conclusiones sobre la causalidad

Los antipsicóticos se asociaron con un efecto protector de conductas suicidas lo que resulta congruente con el efecto restrictivo que ejercen sobre la conducta.

Las benzodiazepinas se asociaron a un débil estímulo sobre las conductas suicidas; el efecto es más evidente en los pacientes menos graves. Esto enfatiza la posibilidad de una relación causal.

La depresión es la enfermedad que presenta el mayor riesgo de suicidio. El ajuste por el diagnóstico de depresión es necesario para el estudio de este riesgo.

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.

Anexos:

A modo de crítica podemos hablar, en primer lugar de los intervalos de confianza de los objetivos del estudio, puesto que en algunos no encontramos significación estadística.

En cuanto al estado civil, en el caso del grupo control, no hubo un registro total por falta de datos.

Se hubiera obtenido un mayor grado de significación estadística, si hubiéramos contemplado como criterio de mayor gravedad, mayor o igual a tres diagnósticos, en vez de poner el límite en dos.

BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud: Informe mundial sobre la violencia y la salud. Ginebra: OMS, 2002.
2. KAPLAN HI, SADOCK BJ. Sinopsis de Psiquiatría, 8ª edición, 983- 992; 1999.
3. STENGEL E. Selbstmord und Selbstmordversuche. Psychiatrieder Genwart, III, 51. Berlin: Springer, 1961.
4. Gonda X, Fountoulakis KN, Kaprinis G, Rihmer Z. Prediction and prevention of suicide in patients with unipolar depression and anxiety. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6(1) :23.
5. Sakinofsky I. Treating suicidality in depressive illness. Part I: current controversies. *Can J Psychiatry* 2007;52(6 Suppl 1):71S–84S.
6. Shaw D, Fernandes JR, Rao C. Suicide in children and adolescents: a 10-year retrospective review. *Am J Forensic Med Pathol* 2005;26: 309-15.
7. Biermann T, Bleich S, Sperling W, Kornhuber J, Reulbach U. Choice of method in relation to the initiating motive in suicides: a population based study. *Psychiatr Prx* 2006;33:282-6.
8. Eddleston M, Gunnell D, Karunaratne A, de Silva D, Sheriff MH, Buckley NA. Epidemiology of intentional self-poisoning in rural Sri Lanka. *Br J Psychiatry* 2005;187:583-4.
9. Gregory E. Simon, M.D., M.P.H., James Savarino, Ph.D., Belinda Operskalski, M.P.H., and Philip S. Wang, M.D., Dr.P.H. Riesgo de Suicidio Durante el Tratamiento con Antidepresivos. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163: 41-7
10. Wong IC, Besag FM, Santosh PJ, Murray ML. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *Drug Saf* 2004;27(13): 991–1000.
11. Doggrell SA. Fluoxetinedo the benefits outweigh the risk in adolescent major depression? *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(1): 147–150.

12. 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.
13. Bobes García J, Sáiz Martínez PA, Bascarán Fernández T, Bousoño García M. Comportamientos suicidas. Prevención y tratamiento. Barcelona: Ars Medica; 2004.
14. 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.
15. FDA US Food and Drug Administration. Antiepileptic Drugs [Internet]. Rockville (MD): FDA; 2008 [citado 21 sept 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm074939.htm>
16. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2003;73:223-8.
17. Gutiérrez-García AG, Contreras CM. El suicidio y algunos de sus correlatos neurobiológicos. Segunda parte. *Salud Mental*. 2008;31(5):417-25.
18. Sauders K, Hawton K. The role of psychopharmacology in suicide prevention. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2009;18(3):172-8.
19. Koldobsky NM. Terapéutica farmacológica de los desordenes de la personalidad. *Psiquiatricom* [revista en Internet]. 2002 [citado 27 dic 2010]; 6(4). Disponible en: http://www.psiquiatria.tv/bibliopsiquis/bitstream/10401/1136/1/psiquiatricom_2002_6_4_4.pdf
20. Díaz Marsá M, Sáiz González D, Carrasco Perera JL. Comportamientos suicidas y trastornos del control de los impulsos. En: *Comportamientos suicidas Prevención y tratamiento*. Barcelona: Ars-Medica; 2004.
21. Silva H, Martínez JC. ¿Es efectivo que los antidepresivos aumentan el riesgo de suicidio? *Rev Med Chile* [revista en Internet]. 2007

[citado 24 ene 2011]; 135(9). Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007000900016&lng=es

22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa. Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: ampliación de la indicación para niños y adolescentes. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2006 [citado 18 jun 2009]. Disponible en:
<http://www.agemed.es/profHumana/gpt/home.htm>

23. European Medicines Agency. European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents. East Sussex: European Medicines Agency; 2005 [citado 19 jun 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>

24. Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2008. Informe N.º.: avalia-t 2006/06.

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.