Psicofarmacología del suicidio: un análisis crítico

Suicide psychopharmacology: a critical analysis

Juan Carlos Martínez-Aguayo¹, Marcelo Arancibia M.² y Hernán Silva I.³

Suicide is an important worldwide death cause. Although 90% or more of those who commit suicide suffer from a psychiatric disorder, an isolated pathology does not fully explain the complex phenomenon of suicide. Because of the multifactorial behavior suicidal pattern, biological, psychological and social factors are implicated. Given the above, a single pharmacological management of the underlying disease or some symptoms such as anxiety and impulsivity, should not be enough to address or prevent suicidal behavior in its entirety. Because of the complexity and the interrelationship of risk factors for suicide, it is very unlikely that a single medication controls all the aspects involved; thereby it is difficult to ascribe the actual antisuicidal effect of a particular drug with certainty. However, the current literature despite its limitations supports an antisuicidal effect of particular drugs such as lithium and clozapine.

Key words: Suicide, psychopharmacology, prevention.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2015; 53 (2): 127-133

Introducción

Según la OMS, durante el año 2000 se registraron 815.000 suicidios, 1,5% de todas las muertes reportadas a nivel mundial para la época. Dicho organismo prevé que en 2020 el suicidio será la causa de muerte de un millón y medio de personas¹. De acuerdo al Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades de Estados Unidos, en el año 2002 el suicidio fue una de las causas más importantes de mortalidad y al analizar los datos según cohortes por edad, ocupó el quinto puesto en el grupo etario de entre 5 y 14 años, el tercero entre los 15 y 24 años y el cuarto entre los 25 y 44 años. Adicionalmente, en Estados Unidos durante

los últimos cincuenta años ha habido un cambio dramático en la edad de quienes cometen suicidio, con un importante aumento en las poblaciones más jóvenes¹⁻⁴.

Para que se cometa suicidio deben confluír una serie de eventos, circunstancias o elementos, que lleven a decidir “impulsiva” o “reflexiva y planificadamente” poner fin a la propia vida. Influirán factores de riesgo y factores protectores de tipo biológico, psicológico y social, los cuales -con mayor o menor fuerza- estarán siempre presentes. A su vez, participarán fenómenos predisponentes, determinantes, mantenedores y gatillantes de las conductas suicidas, los que lucharán activa y dinámicamente contra los factores protectores.

Recibido: 06/04/2015

Aceptado: 18/05/2015

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

² Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

³ Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Entendido así, numerosos aspectos contribuirán al suicidio, el cual no debe contemplarse como consecuencia de un factor o causa única⁵⁻⁷. El abordar el suicidio desde un pensamiento tecnocrata o biologicista puro, podría reducir al paciente (sujeto) a nivel de “objeto”, descuidando aspectos fundamentales en cada individuo.

Se ha dicho que el médico logra conocer las enfermedades a través del enfermo, y al enfermo a través de la enfermedad. Cada persona tiene una biografía única, una individualidad irrepetible que, fundamentalmente en la psiquiatría, permite que reconozcamos en nuestros pacientes una “singularidad” tanto desde lo sincrónico como desde lo diacrónico. No es lo mismo un paciente bipolar tipo I, II o no especificado (con o sin fases mixtas, con o sin ciclos rápidos) que haya debutado precoz o tardíamente, con una personalidad “normal”, un buen desempeño intelectual, un nivel social, económico y cultural promedio o sobre la media, con una red de apoyo adecuada y cuyo devenir se desarrolle en un ambiente nutricional u homeostático, con una buena nutrición e higiene del sueño o una sana afición al deporte, que un paciente con la misma patología (o aun con una manifestación menos severa), sedentario, con una rutina de vida caótica, que tenga comorbilidades relacionadas a consumo de sustancias o un trastorno de la personalidad, sin red de apoyo, sin acceso a tratamiento y con estresores presentes o pasados, sobre todo si se evidencian antecedentes traumáticos tempranos como maltrato o abuso físico y sexual.

Precisamente la singularidad a la cual nos referimos, así como los factores de riesgo y protectores antes expuestos, deberían obligarnos a que una intervención psicológica, ambiental e incluso farmacológica sea formulada a la medida de cada paciente.

Abordaje farmacológico

Pese a décadas de investigación en el desarrollo de nuevos y mejores tratamientos biológicos para las enfermedades mentales, el impacto de los psicofármacos actuales no se traduce necesariamente en una disminución de las conductas suicidas, pese a que, al menos desde lo teórico, disponemos de

fármacos más específicos y eficaces para algunas patologías como la depresión, el abuso de sustancias, el trastorno bipolar o la esquizofrenia, muchas de las cuales subyacen al suicidio⁸.

Si el 90% de los suicidios ocurre en el contexto de un trastorno mental⁸, lo lógico sería pensar que dicho riesgo podría ser controlado tratando la enfermedad psiquiátrica basal, premisa que ha dominado el manejo clínico para quienes presentan ideas o conductas suicidas. Por ejemplo, al ser los antidepresivos la primera línea terapéutica para el trastorno depresivo mayor, tanto los pensamientos como las conductas suicidas deberían disminuir en la medida en que mejoran los síntomas depresivos, sin embargo, ello no siempre ocurre. Por otra parte, al excluir los ensayos clínicos a los pacientes deprimidos con elementos suicidas, se impide una conclusión basada en la evidencia⁹⁻¹¹.

El problema es que en el paciente suicida, al presentarse una amplia constelación psicopatológica, no es posible anticipar con certeza los beneficios terapéuticos de un fármaco sobre el espectro suicidal, ya que sólo nos permite anticipar qué ocurrirá con algunos de los síntomas centrales del trastorno de base. Tal como ocurre en el caso de la depresión, vemos que no siempre basta con tratar la tristeza, la angustia, la anergia o el insomnio para neutralizar los fenómenos suicidas. Y si bien muchas conductas suicidas pueden ser impulsivas, según la experiencia clínica, los fármacos anti-impulsivos tampoco logran resultados positivos para todos los casos, hecho observado por ejemplo en quienes padecen un trastorno límite de la personalidad.

Ante una terapia farmacológica, la brecha existente entre la respuesta de una patología psiquiátrica por una parte y de las conductas suicidas por otra, ha sido motivo de sorpresa para algunos autores, al observar que las tasas de suicidio consumado en la población general no mostraron signos de reducción significativa⁵ pese al aumento en la prescripción tanto de antidepresivos como de antipsicóticos¹². A modo de ejemplo, desde la era pre-neuroléptica, la tasa anual de suicidios en pacientes con esquizofrenia ha tendido a la estabilidad (0,4%-0,8%)⁶. Sin embargo, las opiniones son contradictorias y tanto estudios europeos^{7,13,14}

como norteamericanos¹⁵ sugieren que el mayor uso de psicotrópicos está asociado a una reducción en las tasas de suicidios.

Hay quienes señalan que el potencial efecto antisuicida de los psicofármacos no se reflejaría en las estadísticas generales de suicidio, ya que la mayoría de quienes padecen un trastorno mental se encuentra en el anonimato y sin tratamiento en la población general¹⁶. Otra razón que impediría conocer el efecto antisuicida de una medicación, es la dificultad para precisar cuáles factores resultan protagónicos en la aparición, mantención y/o exacerbación de las distintas tendencias suicidas. Por otra parte, la ideación, el intento y el suicidio propiamente tal, podrían tener una patogénesis diferente y no necesariamente responder a los mismos fármacos y/o intervenciones psicosociales. ¿Existe un fármaco capaz de ejercer un verdadero efecto antisuicida? Y si es así, ¿cómo podría actuar biológicamente sobre una conducta multifactorial? ¿Cómo podemos depurar uno a uno el valor de los diferentes factores de riesgo en un paciente del “mundo real”? Y no nos referimos con esto al valor estadístico, o al riesgo relativo calculado por trabajos de investigación, sino al valor emocional (subjetivo, tal como ocurre en la percepción del dolor) del propio paciente.

En cuanto a los factores gatillantes, tanto para la ideación como para el intento de suicidio, lo que parece importante para el médico no necesariamente será importante para el paciente. Ambos podrían responsabilizar a diferentes aspectos como centrales en el proceso suicidal. Por ejemplo, la disforia en una adolescente bipolar mixta, o la hiper-reactividad emocional por un trastorno de personalidad asociado, pueden ser los responsables de los conflictos intrapsíquicos e interpersonales recurrentes; y mientras el terapeuta considerará central en el intento de suicidio a la patología de base, el o la paciente justificará su conducta desde “el quiebre” de una relación de amistad o amorosa, sin percatarse que los problemas interpersonales tienen directa relación con la disforia o la impulsividad respectivamente. Dada esta sobrevaloración subjetiva del quiebre afectivo, se buscará ayuda por un problema psicosocial remitiéndose el médico a ofrecer un tratamiento orientado a lo biológico.

Esta dualidad de enfoque entre lo que “necesita” y lo que “desea” el paciente, podría ser un punto de desencuentro que facilite el rechazo o la mala adherencia al tratamiento farmacológico, toda vez que la persona buscará orientación para el retorno de su pareja, y el médico indicará un estabilizador del ánimo o un agente anti-impulsivo, según sea el diagnóstico. ¿Cómo intervenir sobre la voluntad? ¿Cómo ahuyentar el dolor y la desesperanza, factores incluso más importantes que la tristeza para el suicida? ¿Cómo manejar farmacológicamente la tolerancia a estresores psicosociales, que muchas veces son el elemento faltante para tomar la decisión de morir? Son preguntas que no podemos responder y que ningún estudio podría evaluar con exactitud. Del mismo modo, es muy difícil que un ensayo farmacológico pueda abarcar el gran número de elementos involucrados en el suicidio para su adecuado manejo y prevención. En esta línea, la mayoría de los estudios disponibles son retrospectivos. Asimismo, el diseño de estudios controlados aleatorios prospectivos con el suicidio consumado como punto de término, tiene limitaciones éticas y prácticas evidentes. Por ejemplo, si un paciente visiblemente deprimido no mejora o empeora, el clínico difícilmente será un espectador pasivo de un desenlace fatal, antes de suspender, cambiar o incorporar un psicofármaco.

En cuanto a los ensayos prospectivos, la mayoría son patrocinados por la industria farmacéutica e incluyen “casos de laboratorio”, excluyendo pacientes según grupos psicosociales específicos, nivel intelectual, severidad de la enfermedad, presencia de consumo de alcohol u otras drogas y antecedentes recientes o pretéritos de conductas suicidas. Los estudios por lo general incluyen un número reducido de pacientes, con un seguimiento de pocas semanas o meses de duración, y rara vez abordan aspectos psicosociales, careciendo de información clínica “caso a caso” que pudiese dar luz acerca de las causas involucradas en la última decisión que una persona pueda tomar: suicidarse^{17,18}. Considerando lo anterior es que en el futuro las investigaciones deberían tratar de comprender el suicidio como un fenómeno mucho más amplio y complejo que una conducta ligada exclusivamente a un trastorno mental en particular.

Confusión por indicación

Otra limitación de los estudios que buscan conocer el efecto de un fármaco sobre las conductas suicidas es la llamada “confusión por indicación”, donde se podrían mal interpretar los efectos de ciertos medicamentos prescritos en pacientes con riesgo de suicidio, sobrevalorando o infravalorando las respuestas tanto positivas como negativas que pudiesen observarse tras la indicación. A saber:

- A. Que un medicamento contenga al paciente en sus tendencias suicidas, sin tener un efecto antisuicida propiamente tal y que erróneamente se atribuya un rol suicidal a la mejoría de la patología de base.
- B. Que no haya sido el simple fármaco lo que actuó sobre la ideación o los intentos de suicidio, sino que también hayan intervenido la modificación ambiental o la resolución de un conflicto subyacente a dichos comportamientos, ya que muchas veces un acto suicida podría tener un efecto homeostático o movilizador en el ámbito social, haciendo desaparecer los estresores externos y resolviendo con ello la crisis suicidal.
- C. Que un fármaco determinado tienda a empeorar dichas conductas. Un ejemplo de ello ha sido la polémica del *black box warning* de la *Food and Drug Administration* que data desde hace más de una década, la que sugiere que existiría un eventual riesgo de algunos antidepresivos en la inducción de conductas suicidas en niños y adolescentes. Al respecto, en el momento de la indicación es difícil saber retrospectivamente si una medicación fue prescrita porque el paciente presentaba conductas o tendencias suicidas desde su patología primaria, si las mismas eran independientes del cuadro psicopatológico principal (p. ej., no surgidas directamente de una depresión sino secundarias a un trastorno de la personalidad), si dichas conductas empeoraron concomitantemente o si el sujeto desarrolló síntomas suicidas después de ser recetado el medicamento y, en tal caso, si junto a la prescripción hubo coincidentemente estresores como enfermedad médica, sobre todo de tipo crónica y dolorosa, consumo de sustancias, conflictos intrapsíquicos y/o ambientales,

o si efectivamente fueron los síntomas gatillados *de novo* por efecto directo del fármaco.

En el caso de que lo único distinto en la vida del paciente “previo al inicio” o al “empeoramiento” de las conductas suicidas haya sido la administración de una medicación, antes de atribuir anticipadamente la responsabilidad al psicofármaco en cuestión debemos preguntarnos: ¿Fue ese fármaco el más apropiado para esa patología y para ese paciente en particular? ¿Fueron la dosis y el tiempo de administración suficientes para revertir la patología subyacente al paciente suicida? ¿Hubo un real cumplimiento de las indicaciones o una adecuada adherencia al tratamiento? ¿Hubo efectos secundarios suicidio génicos como la acatisia o el viraje a una manía disfórica?, y en tal caso, ¿nos percatamos o tomamos precauciones para minimizar su expresión? Y si el fármaco fue suspendido, sobre todo en forma brusca, ¿pudo desarrollarse un síndrome de discontinuación? O en efecto, ¿fue el medicamento quien jugó un rol directo y protagónico en la inducción de la sintomatología suicidal?

Para determinar el impacto positivo o negativo de un medicamento sobre el espectro de conductas suicidas, lo ideal sería realizar ensayos controlados en grupos más grandes, aleatorios, prospectivos, a largo plazo, con sólo un fármaco (o en caso de utilizar más de uno, recurrir a combinaciones específicas), con parámetros de resultados basados en medidas cuantitativas y/o cualitativas asociadas al espectro suicidal. Sin embargo, la polifarmacia en pacientes complejos es la norma más que la excepción; y tal como ocurre en el paciente bipolar, más del 70% utilizan combinaciones psicotrópicas, con una media estimada de 3 a 4 fármacos combinados¹⁹, con lo que la confusión por indicación es más marcada mientras más complejo sea el paciente, tanto por estar más propensos al suicidio como por recibir un mayor número de fármacos.

Por otra parte, los distintos medicamentos pueden interactuar de manera impredecible respecto a las tendencias suicidas, siendo prácticamente imposible evaluar y determinar de manera retrógrada responsabilidades farmacológicas, a menos que se estudien, como se ha señalado, algunas combina-

ciones específicas. Del mismo modo, la falta de adherencia suele ser altamente prevalente, lo que muchas veces no es develado al médico.

En base a lo expuesto, los obstáculos a resolver serían, entre otros, la vigilancia clínica adecuada, el uso juicioso de los fármacos, la consideración de todos los factores de riesgo de suicidio y de los contextos generales, la duración adecuada del seguimiento y la participación del paciente y/o familiares en la aceptación y cumplimiento del tratamiento indicado. Por ello, un fármaco antisuicida propiamente tal debería reducir *per se* los suicidios, y su acción profiláctica debiera ser independiente del efecto terapéutico para lo que se haya indicado, debiendo ejercer su rol aun en patologías en las que no es utilizado como primera línea.

La evidencia de que un fármaco específico tenga efecto protector específico contra fenómenos suicidales es muy reducida, con la notable excepción del carbonato de litio, lo que ha sido respaldado por varios análisis tanto sobre la reducción de pensamientos como de conductas suicidas²⁰⁻²⁴. Otro fármaco que tendría impacto en la profilaxis de las conductas suicidas sería la clozapina, aunque ello se limitaría sólo a poblaciones específicas (esquizofrenia y trastornos relacionados)^{6,24,25}. Para el resto de los fármacos, tanto anticonvulsivantes, antipsicóticos y antidepresivos, como para intervenciones como la estimulación magnética transcraneal, la terapia electroconvulsiva o la administración de

ketamina endovenosa, introducida de modo experimental en psiquiatría, la evidencia es escasa y metodológicamente poco consistente^{26,27}.

Conclusiones

El abordaje de la farmacología de las conductas suicidas ha sido indirecto, apuntando más a tratar las patologías de base que a prevenir específicamente el suicidio. Sin embargo, no siempre el manejo del trastorno psiquiátrico implica la plena resolución del espectro suicidal (desde la ideación a la muerte), el que podría seguir un curso paralelo e independiente a los síntomas de la patología primaria. Considerando lo anterior, futuras investigaciones deberían tratar de abordar el suicidio como un fenómeno por sí mismo y no como una conducta ligada necesariamente a un trastorno mental en particular. Este esfuerzo ha sido sugerido por el DSM-5, donde el suicidio y el comportamiento suicida se presentan como condiciones potencialmente independientes a cualquier trastorno mental mayor²⁸. Ello podría incentivar a clínicos e investigadores a buscar estrategias farmacológicas propias y directas para reducir o controlar dichos actos.

Esperamos que este artículo sea la primera parte de una serie de publicaciones relacionadas con la psicofarmacología del suicidio, las que analizarán el efecto de diversos grupos de psicofármacos y de otras técnicas sobre la conducta suicida.

Resumen

El suicidio es una importante causa de muerte a nivel mundial. Si bien el 90% o más de quienes cometen suicidio presenta un trastorno psiquiátrico, el ser portador de una patología no explica del todo el complejo fenómeno relacionado con él. Al ser un patrón de conducta multifactorial, intervendrán factores biológicos, psicológicos y sociales. Dado lo anterior, un manejo farmacológico de la patología de base o de algunos síntomas como la ansiedad o la impulsividad, no es suficiente para abordar o prevenir las conductas suicidas en su globalidad. Por la complejidad e interrelación de los factores de riesgo de suicidio, es muy poco probable que la mera medicación logre modular todos los aspectos involucrados; por ello, sería muy difícil poder atribuir con certeza el real efecto antisuicida a un fármaco en particular. Sin embargo, la literatura disponible, pese a sus limitaciones, frecuentemente apoya el efecto antisuicida de algunos psicofármacos como el litio y la clozapina.

Palabras clave: Suicidio, psicofarmacología, prevención.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. The world health report 2001. Mental health: new understanding, new hope. Geneva, WHO, 2001.
2. World Health Organization. SUPRE information leaflet. Geneva, WHO, 2002.
3. Meyer RE, Salzman C, Youngstrom EA, Clayton PJ, Goodwin FK, Mann JJ, *et al.* Suicidality and risk of suicide. Definition, drug safety concerns, and a necessary target for drug development: a brief report. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1040-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention [Página principal en Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c. 2004 [actualizado 30 de diciembre de 2013; consultado el 3 enero de 2014]. National Center for Health Statistics. Leading Causes of Death 1900-1998. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/lead1900_98.pdf
5. vanPraag HM. Why has the antidepressant era not shown a significant drop in suicide rates? *Crisis* 2002; 23: 77-82.
6. Meltzer HY. Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 47-50.
7. Isacsson G, Bergman U, Rich CL. Epidemiological data suggest antidepressants reduce suicide risk among depressives. *J Affect Disord* 1996; 41: 1-8.
8. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 47-51.
9. Cavanagh JT, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol Med* 2003; 33: 395-405.
10. Milner A, Svetcic J, De Leo D. Suicide in the absence of mental disorder? A review of psychological autopsy studies across countries. *Int J Soc Psychiatry* 2013; 59: 545-54.
11. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 181-9.
12. Pincus HA, Tanielian TL, Marcus SC, *et al.* Prescribing trends in psychotropic medications. *JAMA* 1998; 279: 526-31.
13. Isacsson G. Suicide prevention-a medical breakthrough? *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 113-7.
14. Ohberg A, Vuori E, Klaukka T, *et al.* Antidepressant medication and suicide in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 10: 525-30.
15. Olfson M, Schaffer D, Marcus SC, Greenberg T. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 978-82.
16. Bruffaerts R, Demyttenaere K, Hwang I, Chiu WT, Sampson N, Kessler RC, *et al.* Treatment of suicidal people around the world. *Br J Psychiatry* 2011; 199: 64-70.
17. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1186-97.
18. Aguilar EJ, Siris EG. Do antipsychotic drugs influence suicidal behavior in schizophrenia? *Psychopharmacol Bull* 2007; 40: 128-42.
19. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorders: results of the MAP study. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 2-10.
20. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treating the suicidal patient with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 932: 24-38.
21. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 5): 44-52.
22. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1805-19.
23. Guzzetta F, Tondo L, Centorrino F, Baldessarini RJ. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 380-3.
24. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 73: 139-45.
25. Modestin J, Dal Pian D, Agarwalla P. Clozapine

- diminishes suicidal behavior: a retrospective evaluation of clinical records. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 534-8.
26. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351-4.
 27. Kavalali ET, Monteggia LM. Synaptic mechanisms underlying rapid antidepressant action of ketamine. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1150-6.
 28. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th Edition. Text Revised. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.

Correspondencia:

Juan Carlos Martínez

Psiquiatra de niños y adolescentes,

Profesor Asociado, Departamento Psiquiatría,
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso,
Valparaíso, Chile. Departamento de Psiquiatría,
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.
Carvallo 200, Casilla 92-V, Valparaíso, Chile.

E-mail: juancarlosmartineza@gmail.com