

**Universidad de la República**

**Facultad de Medicina**

**2017**

**¿Existe asociación entre el uso de psicofármacos y el intento de autoeliminación?**

**Revisión bibliográfica.**

**Autores:**

- Lidia Fernández**
- Diego Limongi**

**Tutores:**

- Dr. Carlos Zunino (Prof. Adj. Clínica Pediátrica C)**
- Dr. Gustavo Giachetto (Profesor Clínica Pediátrica C)**

## **Introducción**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2011 define a la conducta suicida como “toda acción producida con el propósito explícito o implícito de quitarse la vida, incluyendo también cualquier intención, ideación o pensamiento que pudiese finalizar en dicha acción, aún cuando no hubiere ninguna expresión manifiesta.” Hace referencia a una serie de comportamientos relacionados con ideas, gestos, intentos y actos consumados. Se consideran intentos de autoeliminación (IAE) todos aquellos actos cuyo cometido principal es procurar dar fin a la existencia de sí mismo, sea claramente manifestado por la persona y/o como resultante del diagnóstico de un profesional de la salud. Comprende los comportamientos autodestructivos sin resultado de muerte, en el cual el individuo tiene intención suicida. <sup>1</sup>

Los IAE constituyen un problema de salud pública. Según la OMS las muertes por suicidios representan 49.1% de las muertes violentas en el mundo. Se estima que 800.000 mueren por esta causa por año. El suicidio es la segunda causa de muerte en adolescentes y adultos jóvenes entre 15 y 29 años. <sup>2</sup>

Las tasas de incidencia de los IAE son mucho más difíciles de consignar ya que en muchos casos no se reportan. Se estima que por cada suicidio existen 10 a 20 casos de IAE. <sup>1</sup>

Existe un aumento de las tasas de incidencia de IAE en los últimos años, llegando a 18,55 cada 100.000 habitantes en el año 2015. Es uno de los países de América Latina con la mayor tasa de mortalidad por suicidios. <sup>1,3</sup>

Dentro de los métodos que con mayor frecuencia se emplean para consumir el suicidio se encuentran los tóxicos, entre ellos los psicofármacos. Estos son aún más frecuentes como método de IAE. <sup>2,4</sup>

### **Planteo del problema**

En los últimos años se han registrado un mayor número de adolescentes y jóvenes que consultan a los servicios de salud por intento de autoeliminación. <sup>5</sup> Se analizaron las consultas en el servicio de urgencias pediátricas del Hospital Pereira Rossell (HPR) entre el 01/07/08 y el 30/06/09, encontrando una incidencia de IAE de 2 cada 1000 consultas anuales. El perfil predominante fue adolescentes de entre 12 y 14 años, de sexo femenino, que ingiere fármacos en su domicilio. <sup>4</sup> Martínez y cols analizaron las consultas a psiquiatría pediátrica desde el servicio de emergencias del HPR durante el año 2008, encontrando que los IAE fueron el motivo más frecuente de interconsultas. La mayoría fueron adolescentes entre 12 y 14 años y los factores de riesgo más hallados fue la presencia de patología psiquiátrica y de antecedentes de familia con patología psiquiátrica. <sup>6</sup>

En el año 2016, 30 % de los niños hospitalizados en el HPR corresponde a situaciones de Maltrato infantil en cualquiera de sus formas o Enfermedades Psiquiátricas. Dentro de estas causas se incluyen los IAE.<sup>1</sup>

Es conocido que dentro de los niños y adolescentes que presentan IAE, se pueden detectar alta prevalencia de trastornos psiquiátricos. En el 90% de las autopsias psicológicas, es posible encontrar un diagnóstico psiquiátrico, siendo el más frecuente la depresión.<sup>7,8,9</sup> En Uruguay en 2007 se estimó la prevalencia de los problemas en salud mental en los niños de 6 – 11 años en 21,9% y se estableció que dentro de los trastornos psiquiátricos más frecuentemente diagnosticados en niños y adolescentes se encuentra la depresión.<sup>10</sup> No hay estudios nacionales posteriores que estimen la prevalencia de depresión en niños y adolescentes.

A pesar de la alta frecuencia de trastornos del ánimo no tratado en las personas que han cometido un suicidio, no ha sido claro el rol de los psicofármacos especialmente el uso de antidepresivos en niños y adolescentes. Se han generado dudas y cuestionamientos frente a los antidepresivos y se los han adjudicado como un factor de riesgo para suicidio.<sup>11</sup> En el año 2004 la Food Drug Administration (FDA) realizó una advertencia sobre el incremento de los IAE en jóvenes que usaban antidepresivos. Lo basó en un metanálisis de 25 ensayos clínicos randomizados de nuevos usuarios de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), constatando una duplicación del riesgo de IAE en aquellos adolescentes que tomaban ISRS versus los que usaron placebo (4% vs 2%).<sup>12</sup> Esto llevó a que la FDA advirtiera sobre su uso en niños y adolescentes.<sup>13</sup> Esta advertencia por parte de la FDA no distingue en forma individual el riesgo de cada antidepresivo sino que hace una advertencia general a todos ellos, pero los datos de algunos ensayos clínicos sugieren que el riesgo puede variar de un antidepresivo a otro. Seguidamente en 2006 se realizó un metaanálisis más extenso que no arrojó diferencias significativas con una diferencia no mayor a 0,9%.<sup>14</sup> Gibbons y cols exploraron la relación entre el tratamiento antidepresivo y los IAE en 2 grandes bases de datos de US usando métodos estadísticos que minimizan los errores. Analizaron 221 028 niños y adolescentes entre 5 y 17 años que presentaron episodios depresivos en un período de 2004 a 2009 con seguimiento por 180 días. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con antidepresivos y el comportamiento suicida en niños y adolescentes. De todos modos esta asociación sería mucho menor a lo sugerido anteriormente por la FDA.<sup>15</sup> A pesar de estos nuevos resultados la FDA no modificó la advertencia.

Paralelamente se registra a nivel mundial un aumento en la prescripción y consumo de psicofármacos en toda la población incluyendo a los niños y adolescentes. En la población pediátrica la prescripción de antipsicóticos atípicos se ha incrementado

---

<sup>1</sup> Datos aportados por Hospital Pereira Rossell ASSE Boletín informativo N°1 2017 (comunicación interna)

notablemente en los últimos 10 años. En un estudio estadounidense se evidenció entre 1993-2002 un aumento de 500% en la prescripción de antipsicóticos.<sup>16</sup>

Considerando estos dos aspectos, por un lado el aumento de los intentos de autoeliminación en adolescentes y por otro el aumento de la prescripción de psicofármacos a esta edad y sus cuestionamientos en la bibliografía se plantean las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cómo influye en la prescripción de los psicofármacos en el aumento de las tasas de incidencia de IAE en adolescentes?
- ¿Existe una asociación definida entre el consumo de psicofármacos en la adolescencia y el IAE?
- ¿La disponibilidad de psicofármacos en el hogar aumenta la probabilidad de su uso como método para IAE?

### **Objetivo**

Este trabajo tiene como objetivo analizar la evidencia científica disponibles en los últimos 5 años en la base de datos PubMed que estudia la asociación entre la prescripción y/o consumo de psicofármacos y los IAE en adolescentes.

### **Metodología**

El trabajo consistió en una revisión bibliográfica no sistemática que se se realizó en las siguiente etapas:

1. Definición del problema objeto del estudio. Planteamiento de objetivos y preguntas de investigación.
2. Definición de las variables principales: tasas de IAE y la prescripción y/o el consumo de psicofármacos. En cada artículo se analizó la cantidad de sujetos incluidos y sus edades, el tipo de psicofármaco, el período de estudio, las variables medidas en el estudio (outcome) y sus resultados principales.
3. Búsqueda bibliográfica en base de datos PubMed en octubre de 2017. Términos de búsqueda: “psychotropic drug”, “antidepressants”, “SSRI antidepressants”, “suicide attempts”, “suicidal ideation”, “suicide”, “adolescents”. Se utilizó el conector “AND”.

Los filtros fueron: 1) Disponibilidad gratuita del artículo completo; 2) Publicación en últimos 5 años; 3) Especie humana; 4) Edad: niños (nacimiento - 18 años), 5) tipo de artículo (revisiones, ensayos clínicos, caso controles, estudios de cohortes, meta-análisis y guías clínicas)

Se excluyeron aquellos que abordaban la temática únicamente en niños menores de 12 años.

4. Análisis crítico de los artículos

## Resultados

Cumplieron con los criterios de inclusión 7 artículos. En la tabla 1 se muestran las variables analizadas en cada artículo.

Autor	n / edades incluidas	Tipo de Psicofármaco	Tipo de estudio/Período/Variable(s) principales	Resultado
Linden S, et al <sup>17</sup>	Primera cohorte 279.315 Segunda cohorte  5 a 18 años	Atomoxetina	Tipo de estudio: Cohorte retrospectivo  Período: 2002 – 2006  Variable: riesgo de eventos suicidas y riesgo de IAE.	atomoxetina no presentó asociación significativa con riesgo aumentado de eventos suicidas ni de IAE comparado con tratamiento estándar
Termorshuizen F, et al <sup>18</sup>	66.196  menores de 25 años	antidepresivos	Tipo de estudio: Cohorte retrospectivo  Período: 2006- 2011  Variable: tasas de IAE durante el primer mes de tratamiento	No aumento significativo con aumento de IAE en el primer mes (p = 0.212), pero tampoco descenso significativo de la tasa comparada con la previa. (p = 0.3050).
Cooper W, et al <sup>19</sup>	36.842  entre 6 y 18 años	Antidepresivos: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina vs inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.	Tipo de estudio: Cohorte retrospectivo  Período: 1995 – 2006  Variable principal: aparición de IAE durante el primer año de tratamiento	No aumento de tasas de IAE con ningún antidepresivo
Miller M, et al <sup>20</sup>	102.647  Entre 10 y 24 años	Antidepresivos: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina vs inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.	Tipo de estudio: Estudio de cohorte  Período: 1998 - 2010  Variable: aparición de autolesiones intencionadas IAE	tasas similares de autolesiones intencionadas para pacientes deprimidos que inician un tratamiento con ambos grupos de antidepresivos. No aumento de riesgo.
Findling RL, et al <sup>21</sup>	165  Adolescentes (12-17 años)	escitalopram	Ensayo clínico controlado  Variable principal: aparición de autolesiones e IAE	Autolesiones 5.7% vs 7.1% (placebo vs escitalopram)  IAE 10.9% vs 14.5% (placebo vs escitalopram)

Cipriani A, et al <sup>22</sup>	48 ensayos clínicos controlados  6674 participantes, 15 comparisons  Todas las edades, incluyendo adolescentes.  Pacientes con trastornos del humor (trastorno bipolar)	Litio	Tipo de estudio: Revisión sistemática y metaanálisis.  Variables: eventos suicidas, lesiones autoinflingidas, causas de mortalidad.	Litio es más efectivo que placebo en reducir el número de suicidios (odds ratio 0,13 (0.03 – 0.66), IC95%  No se encontraron beneficios claros en mejorar las lesiones autoinflingidas. (0.60, 0.27 - 1.32 ) IC95%
<a href="#">Emslie GJ, et al <sup>23</sup></a>	463  2 grupos:  Niños de 7 a 11 años  Adolescentes de 12 a 17 años  Pacientes con depresión mayor	Antidepresivos (duloxetine y fluoxetine)	Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado  Dentro de las variables se encuentra: seguridad que es evaluada por aparición de suicidios, mejora de ideas suicidas preexistentes, aparición de comportamiento suicida	No se produjeron suicidios  Se demostró mejoría estadísticamente significativa de las ideas suicidas de los pacientes tratados con antidepresivos vs placebo en el punto final durante el tratamiento agudo.  Un paciente tratado con fluoxetina, uno con placebo y seis con duloxetina tuvieron un comportamiento suicida emergente durante el estudio de 36 semanas.

Existen pocos estudios que hayan comparado el riesgo pre y post tratamiento. En uno de ellos se vio que en menores de 18 años el riesgo de IAE era mayor que en edades más avanzadas, pero este riesgo aumentado ya estaba presente desde antes de comenzar con antidepresivo, luego del cual el riesgo empezaba a declinar francamente. Termoshuizen y cols. analizaron las tasas de IAE durante el tratamiento con antidepresivos en comparación con las tasas previo al inicio del mismo en menores de 25 años. En este trabajo se evidenció un riesgo aumentado en el primer mes de iniciado el tratamiento. Los autores lo explican dado el alto riesgo de IAE que tenían estas personas previamente y la falta de tiempo para que el psicofármaco comience a actuar.

<sup>18</sup> Cooper y cols. realizaron un este estudio observacional retrospectivo que comparó el riesgo de los IAE entre los nuevos usuarios de sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram y venlafaxina versus los nuevos usuarios de fluoxetina. Incluyeron 36.842 niños entre 6 y 18 años. No encontraron diferencias entre ambos grupos. Para los usuarios de sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram y venlafaxina en comparación con los usuarios de fluoxetina la tasa ajustada IAE no varió significativamente. Tampoco varió significativamente entre las dos cohortes cuando se discrimino por género, mayor edad o antecedentes de IAE previos. Sin embargo los usuarios de múltiples antidepresivos si tuvieron un riesgo aumentado de IAE. <sup>19</sup>

De los artículos analizados el único que pone en duda la seguridad de los mismos y los asocia con aumento de IAE es un ensayo clínico controlado que compara escitalopram con placebo que incluye un número poco importante de pacientes:<sup>21</sup>

Dos de los artículos que concluyen que los psicofármacos reducen el riesgo de suicidio son realizados en adolescentes y jóvenes con patología psiquiátrica de base (trastorno bipolar y depresión mayor).<sup>22,23</sup>

## **Discusión**

Esta revisión tiene como limitante que la búsqueda bibliográfica fue realizada en una única base de datos y que se incluyeron exclusivamente los artículos de acceso libre. PubMed es la base de datos de MEDLINE ofrecida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.<sup>24</sup> A pesar de ser un recurso muy utilizado para buscar literatura médica, al analizar la evidencia se debe considerar la probabilidad de que exista sesgo de publicación en este tipo de bases. Los resultados estadísticamente significativos independiente de la calidad metodológica, tienen más posibilidades de ser publicados que aquellos que no demuestran efectos. También tienen más probabilidades de publicación los resultados positivos y beneficiosos que los negativos. Puede existir conflictos de interés, fundamentalmente de los patrocinadores de las investigaciones. Estos sesgos existen en todas las revistas, aún las más prestigiosas y con gran difusión.<sup>25</sup> También se debe considerar las evidencias aportadas por investigadores nacionales y regionales sobre la temática. Muchas veces no se tratan de ensayos clínicos controlados ni estudios observacionales de gran magnitud, pero aportan información muy importante útil para extrapolar a las condiciones locales. Sería muy útil revisar literatura gris en cuanto al rol de los psicofármacos en los casos de IAE.

Por otra parte, se debe considerar las limitaciones propias de cada uno de los artículos seleccionados. En su mayoría son estudios observacionales retrospectivos, dado que al haber existido grandes cuestionamientos entre la asociación de algunos psicofármacos con el aumento de las tasas de suicidio, dificulta enormemente la planificación de otros diseños prospectivos y experimentales. También es dificultoso comparar el uso de psicofármacos con placebo cuando existen varias publicaciones que consideran que después de iniciado el tratamiento y con la mejoría de los síntomas del ánimo, son beneficiosos para disminuir comportamientos suicidas. Estos aspectos se deben considerar a la hora de planificar una investigación que busque la asociación entre los psicofármacos y los IAE, para que sea una investigación que cumpla con los requisitos éticos necesarios.

Algunos de los trabajos se basan en ensayos clínicos controlados, que a pesar de que clásicamente se han considerado estudios con alto nivel de evidencia, se debe considerar sus grandes dificultades para extrapolar los resultados. Esto se debe en que

los ensayos clínicos controlados la población estudiada es homogénea, con características similares. Sin embargo al usar los psicofármacos en la adolescencia, se enfrenta a una gran heterogeneidad, es decir multiplicidad de características.

Otro elementos a tener en cuenta es que los IAE son hechos multicausales y se debe tener esto presente a la hora de diseñar las investigaciones y analizar sus resultados. El tratamiento de este hecho como unicausal llevaría a un gran reduccionismo y no permitiría entender bien el fenómeno. Se deben reconocer los factores de riesgo y no limitar el riesgo de IAE a la psicofarmacología.

Ninguno de los estudios encontrados hace referencia a si la disponibilidad de psicofármacos en el hogar aumenta el riesgo de IAE. Todos estudian la asociación referida como un efecto adverso del tratamiento.

Es interesante la postura de los clínicos frente a datos de evidencia contradictoria y a las recomendaciones de las agencias reguladoras de medicamentos, reconociendo la enorme cantidad de uso off label de estos fármacos. En este sentido es importante que se realice una selección de los pacientes que requieran prescripción de psicofármacos y luego una selección del mejor tratamiento. Pero se vuelve crucial la necesidad de monitorear los efectos adversos del tratamiento con psicofármacos y realizar un tratamiento integral. Así mismo es importante reconocer en la literatura los grupos de adolescentes y jóvenes que claramente se benefician del uso de psicofármacos. La evaluación interdisciplinaria se vuelve crucial.

## **Conclusiones**

A pesar de las limitaciones de los estudios, la indicación de psicofármacos en adolescentes es segura y no aumentaría el riesgo de IAE. Se debe tener una estricta vigilancia principalmente durante el primer mes. Algunos adolescentes con patologías psiquiátricas son claramente favorecidos con la indicación de psicofármacos y en ellos disminuiría el riesgo de IAE.

## **Analizando la evidencia y considerando sus limitaciones se recomienda:**

Prescribir tratamiento farmacológico según el trastorno psiquiátrico presente en el paciente o bajo estricto análisis de sus síntomas del humor. Este tratamiento debe ser supervisado por una tercera persona, principalmente al inicio del tratamiento. Debe monitorizarse los efectos adversos y las ideas suicidas y el IAE debe ser pesquisado en cada control.

Es de suma importancia que se consideren todos los factores de riesgos personales, familiares, contextuales, sociales que pongan en peligro al adolescente de un IAE.

Se debe reconocer inmediatamente cualquier cambio inesperado en el estado de ánimo, agitación y/o efectos secundarios que puedan indicar la hospitalización o la necesidad de un nuevo abordaje terapéutico.

## Bibliografía

1. García S, Aquines C, Ricciardi C, Ruiz A. Suicidio e intentos de autoeliminación. En: Aquines C. (comp) Temas de psiquiatría: manual de psiquiatría para médicos. Montevideo: Oficina del Libro Fefmur; 2013.
2. Organización Mundial de la Salud. Suicidio. OMS 2017. Obtenido de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs398/es/>
3. De Souza Minayo. Suicídio nas Américas Um problema para a saúde pública e para a sociedade En: Larrobla, C, Hein, P, Novoa, G, Canetti, A, Heuguerot, C, González, V, et al. 70 años de suicidio en Uruguay : 7 disciplinas, 7 entrevistas, 7 encuentros. [Internet]. Montevideo, Uruguay: Universidad de la República ; 2017. Colección Art.2. 15 – 30
4. Pandolfo S, Vázquez M, Más M, Vomero A, Aguilar A, Bello O. Intentos de autoeliminación en menores de 15 años: Experiencia en un Servicio de Urgencias. Arch. argent. pediatr. 2011; 109 (1): 18-23. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752011000100006&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752011000100006&lng=es).
5. Larrobla C, Contino S, Torterolo M. Adolescencia y suicidio: su abordaje como fenómeno complejo desde el Sector Salud. En: Larrobla, C, Hein, P, Novoa, G, Canetti, A, Heuguerot, C, González, V, et al. 70 años de suicidio en Uruguay: 7 disciplinas, 7 entrevistas, 7 encuentros. [Internet]. Montevideo, Uruguay: Universidad de la República ; 2017. Colección Art.2. 31 – 46
6. Martínez A.; Goyeneche N.; Kehyaian V.; Lungo G., Viola. L El intento de autoeliminación en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Revista de APPIA 2009; 18 (2): 92-98.
7. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ: The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. Am J Psychiatry 2006; 163: 1898-904.
8. Brent DA, Perder JA, Goldstein CE, et al: Risk factors for adolescent suicide: a comparison of adolescent suicide victims with suicidal inpatients. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 581-8.
9. Kovacs M, Goldston D, Gatsonis C: Suicidal behaviors and childhood-onset depressive disorders: a longitudinal investigation. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993; 32: 8-20.

10. Viola L, Garrido G, Varela A. Estudio epidemiológico sobre la salud mental de los niños uruguayos. Montevideo: CPP Pediátrica; 2008.
11. Mardomingo M. Uso de antidepresivos en niños. *An Pediatr Contin.* 2008;6(1):39-41 DOI: 10.1016/S1696-2818(08)74850-9
12. Hamand y col. Suicidality in pediatric patients antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007.
13. FDA. Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults. 2016
14. Simon y col. Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications.
15. *Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ*: The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1898-904.
16. Saucedo J. Controversias sobre el uso de psicofármacos en niños y adolescentes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43(5):369-71.
17. Linden S, Bussing R, Kubilis P, Gerhard T, Segal R, Shuster JJ, et al. Risk of Suicidal Events With Atomoxetine Compared to Stimulant Treatment: A Cohort Study. *Pediatrics.* 2016 May;137(5). doi: 10.1542/peds.2015-3199.
18. Termorshuizen F, Palmen SJ, Heerdink ER. Suicide Behavior Before and After the Start with Antidepressants: A High Persistent Risk in the First Month of Treatment Among the Young. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015 Jul 18;19(2). doi: 10.1093/ijnp/pyv081.
19. Cooper WO, Callahan ST, Shintani A, Fuchs DC, Shelton RC, Dudley JA, et al. Antidepressants and suicide attempts in children. *Pediatrics.* 2014. Feb;133(2):204-10. doi: 10.1542/peds.2013-0923.
20. Miller M, Pate V, Swanson SA, Azrael D, White A, Stürmer T. Antidepressant class, age, and the risk of deliberate self-harm: a propensity score matched cohort study of SSRI and SNRI users in the USA. *CNS Drugs.* 2014 Jan;28(1):79-88. doi: 10.1007/s40263-013-0120-8.
21. Findling RL, Robb A, Bose A. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013 Sep; 23 (7): 468-80. doi: 10.1089/cap.2012.0023.

22. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013 Jun 27;346:f3646. doi: 10.1136/bmj.f3646.

23. Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, March JS. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2014 May;24(4):170-9. doi: 10.1089/cap.2013.0096. Epub 2014 May 9.

24. <http://webs.ucm.es/BUCM/med/doc13143.pdf>

25. <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Series/MBE03/5647>