



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Ideas autolíticas secundarias al empleo de fármacos antiepilépticos

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2020

Autor: Madeleine Nova Andrés

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor/es: D^a Blanca Juana Lumbreras Lacarra y Emilio Pol Yanguas

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	5
1.1. CONCEPTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA DEL SUICIDIO/COMPORTAMIENTO SUICIDA	5
1.2. MEDICAMENTOS Y SUICIDIO.....	8
2. OBJETIVOS	12
3. METODOLOGÍA.....	12
4. RESULTADOS.....	14
4.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS	14
4.2. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	15
4.3. RELACIÓN DE LOS FÁRMACOS CON EL INTENTO SUICIDA	19
5. DISCUSIÓN.....	26
6. CONCLUSIÓN.....	31
7. BIBLIOGRAFÍA.....	32

RESUMEN

Antecedentes: En el año 2008, la FDA (*Foods and Drugs Administration*) emitió una alerta donde advirtió que, los medicamentos antiepilépticos podrían desencadenar conductas suicidas en los pacientes, lo que obligó a las autoridades sanitarias a informar en el prospecto y la ficha técnica de cada medicamento.

Objetivo: Recopilar, analizar y resumir la bibliografía primaria disponible que trate de la relación entre el uso de antiepilépticos y riesgo de ideación o conductas suicidas.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática, de estudios observacionales recogidos en bases de datos especializadas.

Resultados: Se encontró que gran parte de los estudios señalaba una alta prevalencia de conductas suicidas en personas que consumen fármacos antiepilépticos, además de observarse un alto riesgo de suicidio por padecer un trastorno mental.

Conclusión: El suicidio es una de las causas que contribuyen el aumento de la mortalidad de las personas con epilepsia, trastorno bipolar y en poblaciones con dolor crónico. Se pueda afirmar y reflexionar sobre el riesgo potencialmente alto que hay entre los fármacos antiepilépticos y los comportamientos suicidas.

Palabras clave: Antiepilépticos, suicidio, ideación suicida, epilepsia (DeCS).

ABSTRACT

Background: In the year 2008, the FDA (*Foods and Drugs Administration*) issued an alert where it warned that antiepileptic drugs could develop suicidal behaviors in patients, obligating to health authorities to report on the leaflet and the technical specifications of each drug.

Objective: Analyze the current situation of the relationship between suicidal behavior in people who consume antiepileptic drugs.

Methods: A systematic review was carried out, based on scientific articles published in specialized databases.

Results: It was found that majority of the studies indicate a high prevalence of suicidal behavior in people who consume antiepileptic drugs, in addition to observe a high risk of suicide due to a mental disorder.

Conclusions: Suicide is one of the causes that contribute to increase in the mortality in people with epilepsy, bipolar disorder and in people with chronic pain. One can affirm and reflect on the potentially high risk that exists between antiepileptic drugs and suicidal behaviors.

Keywords: Antiepileptics, suicide, suicide ideation, epilepsy (MeSH).

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1. CONCEPTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA DEL SUICIDIO/COMPORTAMIENTO SUICIDA

El suicidio es un problema cada vez más importante, debido al aumento de su frecuencia, aproximadamente cerca de 800 000 personas se quitan la vida y entre 10 y 20 millones de individuos manifiestan conductas suicidas de modo repetitivo a nivel global, por tanto, es una de las 10 causas de muerte más frecuentes ⁽¹⁾.

A lo largo de los años, ha habido múltiples definiciones de este problema. En el año 1986, la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) definió el suicidio como “un acto con resultado letal, deliberadamente iniciado y realizado por el sujeto, sabiendo o esperando su resultado letal y a través del cual pretende obtener los cambios deseados” y el parasuicidio, como “un acto sin resultado fatal mediante el cual, sin ayuda de otros, una persona se autolesiona o ingiere sustancias con la finalidad de conseguir cambios a través de las consecuencias actuales o esperadas sobre su estado físico” ⁽²⁾.

Aunque existe diferencia entre los cuatro términos mostrados a continuación, está demostrada que hay relación entre ellos: ⁽²⁾ ⁽³⁾

1. **Autolesión/gesto suicida:** conducta potencialmente lesiva autoinfligida para la que existe evidencia, implícita o explícita, de que la persona no tiene la intención de matarse. La persona desea utilizar la aparente intencionalidad de morir con alguna finalidad. Este tipo de conducta puede no provocar lesiones, provocar lesiones o provocar la muerte (muerte autoinfligida no intencionada).

2. **Ideación suicida no determinada:** conducta con grado indeterminado de intencionalidad suicida que puede resultar sin lesiones, con lesiones o causar la muerte (muerte autoinfligida con grado indeterminado de intencionalidad).

3. **Intento de suicidio:** conducta potencialmente lesiva autoinfligida y sin resultado fatal, para la que existe evidencia, implícita o explícita, de intencionalidad de provocarse la muerte. Dicha conducta puede provocar o no lesiones, independientemente de la letalidad del método.

4. **Suicidio:** muerte autoinflingida con evidencia implícita o explícita de que la persona tenía intencionalidad de auto provocarse la muerte.

Las tasas de suicidio no presentan una distribución igual en la población general. Entre los marcadores demográficos del riesgo de suicidio, encontramos un aumento con la edad. En personas mayores de 45 años, y actualmente, en los jóvenes entre 15-29 años las tasas han ido aumentando, llegando a grupo de riesgo, debido a que el 30% de las muertes son debido a suicidio ^{(3) (4) (5) (6) (7)}.

Otra de las tasas de suicidio más altas, se da en sectores urbanos, sin embargo, la letalidad en las zonas rurales es más alta, presumiblemente por la lejanía de los servicios de urgencia ⁽⁸⁾.

El estado civil también se ha visto que influye y es que las personas divorciadas presentan mayores tasas de suicidio que las personas viudas, y éstas, a su vez, presentan mayores tasas de suicidio que las personas solteras. Por tanto, son las personas casadas las que presentan las menores tasas de suicidio, sobre todo en los hombres. Para las mujeres, la menor tasa de suicidio la presentan las mujeres con hijos menores de 2 años ^{(8) (9)}.

Respecto a la influencia del nivel socioeconómico y la situación ocupacional, tanto los suicidios como los intentos de suicidio son más frecuentes en personas desempleadas, siendo más relevante la pérdida de estatus social que la propia condición socioeconómica. Las personas con un trabajo u ocupación estable se suicidan menos que las desempleadas. Por otra parte, hay ciertas áreas de ocupación que presentan mayores tasas de suicidio que otras, por ejemplo, el área artística, el área de la salud, el área de gendarmería, entre otras ^{(8) (9)}.

En relación con la etnia, se ha observado que los individuos blancos se suicidan con mayor frecuencia, casi el doble, que los individuos de otras razas ⁽⁸⁾.

En cuanto al género, las tasas de suicidio consumado son cuatro veces superiores en hombres que en mujeres. Aunque las mujeres intentan suicidarse con una frecuencia tres veces mayor ^{(7) (8) (9)}.

Otras de las causas más comunes de sufrir un problema de suicidio o de comportamiento suicida, es haber sufrido un estrés post-traumático, historial de

abuso sexual, físico y emocional, problemas serios a nivel financiero o en las relaciones interpersonales, consumo de drogas o alcohol ⁽⁸⁾.

Destacamos también el padecer trastorno mental, debido a que cerca del 90% de quienes se quitan la vida tiene alguno como: esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión y trastorno límite de la personalidad ⁽⁸⁾ ⁽¹⁰⁾.

El suicidio, según datos del 2018 del Instituto Nacional de Estadística (INE) un total de 3.539 personas falleció en España por causa de suicidio. La cifra ha disminuido un 3,8% respecto al año 2017, si bien continúa siendo la primera causa de muerte externa en nuestro país. Según él recoge el informe, de las personas fallecidas por esta causa, 2.619 fueron hombres y 920 mujeres, por lo que continúan falleciendo el triple de hombres que, de mujeres por esta razón, si bien las mujeres tienen más intentos de suicidio. Aunque las tasas de suicidio se sitúan entre las más bajas de Europa, hasta el año 2003 parecía existir en nuestro país una evolución ascendente ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾.

La tasa de suicidio con medicamentos psiquiátricos en el año 2018 en España fue de 11,02/1000 suicidios, muy por delante de la tasa de suicidios con narcóticos y psicodislépticos 1,13/1000, o con analgésicos no opiáceos y AINEs 0,85/1000. La tasa de suicidios con el resto de los medicamentos fue 67,25/1000 ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾.

En estos últimos años, se ha visto incrementada la prescripción de medicamentos antiepilépticos, dentro de su indicación terapéutica, para tratar enfermedades como la epilepsia, trastorno bipolar y el dolor neurológico, y fuera de la ficha técnica conocido como “off-label” en otras enfermedades mentales, para reducir algunos síntomas en trastornos como, esquizofrenia o en el trastorno de control de impulsos y otros. Todas estas enfermedades mentales nombradas anteriormente, pueden llevar a los sujetos que la padecen, con mayor prevalencia a experimentar algún comportamiento suicida. En el 2008, la FDA (*Foods and Drugs Administration*) advirtió que los medicamentos antiepilépticos podrían desencadenar conductas suicidas en los pacientes, lo que obligó a las empresas farmacéuticas a informar en el prospecto y la ficha técnica de cada medicamento. La alarma fue consecuencia del resultado de un metaanálisis de ensayos clínicos pivótales con antiepilépticos (FAE), que mostro este aumento

de problemas relacionados con conductas y pensamientos suicidas entre los pacientes de los grupos con tratamiento activo, en comparación con las de los grupos de placebo, y aparecía un “efecto de clase” ^{(11) (12) (13) (14)}.

1.2. MEDICAMENTOS Y SUICIDIO

La relación entre el uso de diversos fármacos y el comportamiento suicida sigue siendo un motivo de complejidad y controversia. Se han prescrito numerosos psicofármacos para indicaciones terapéuticas en enfermedades mentales que cursan con tendencia suicida, como es el caso de la esquizofrenia, psicosis epiléptica, trastorno bipolar o depresión entre otras. Esta farmacoterapia en indicación autorizada reduce a corto y largo plazo la comorbilidad y mortalidad de suicidio ^{(12) (15)}.

Los fármacos que se suelen utilizar son:

1. **Antidepresivos y benzodiacepinas:** Los antidepresivos son prescritos para problemas del estado de ánimo, como la depresión y la ansiedad, ya que en muchas ocasiones suelen ir las dos patologías acompañadas aumentando la suicidalidad. El tratamiento de primera elección en la depresión, son los inhibidores de la recaptación de la serotonina, como la fluoxetina ⁽¹⁶⁾.

2. **Antipsicóticos o neurolépticos:** Son fármacos utilizados para tratar a las personas que tienen psicosis, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar. Se utilizan para reducir la intensidad y frecuencia de los síntomas positivos y negativos. Son fármacos que bloquean las acciones en el receptor serotoninérgico y dopaminérgico, causantes de la suicidabilidad y agresividad ⁽¹⁷⁾.

3. **Litio o agente anti maníaco:** Se utiliza para tratar y prevenir los episodios de manía (ánimo frenético, anormalmente emocionado) en las personas con trastorno bipolar. Algunas veces, también se usa para tratar la depresión, esquizofrenia, trastornos de control de impulsos y ciertas enfermedades mentales en los niños. Su función es reducir la actividad anormal en el cerebro, mediante la inducción reguladora a la baja de NMDA, modulando de esta manera la neurotransmisión de glutamato ⁽¹⁸⁾.

4. **Anticonvulsivantes o antiepilépticos:** Son sustancias destinadas a prevenir o disminuir la frecuencia y la severidad de las crisis epilépticas. Su mecanismo de acción se basa en la acción sobre canales iónicos voltaje-dependientes, activando el sistema GABA inhibitorio o inhibiendo el sistema dependiente de glutamato ^{(19) (20) (21)}.

En varios estudios recientes, se puede comprobar una relación directa entre algunos de estos fármacos con un aumento del riesgo de la “tendencia suicida” y no el riesgo de suicidio, como un efecto o reacción adversa (RAM), ya que la *Food and Drug Administration* (FDA) no afirma que aumenten el riesgo en sí. Hasta que, a principios del año 2008 tras recibir notificaciones de suicidios en pacientes tratados con algunos antiepilépticos, la FDA promovió un metaanálisis de ensayos clínicos los resultados mostraron un aumento del riesgo de ideación y de conducta suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos para la epilepsia, el trastorno bipolar, la migraña y otras situaciones. Se incluyeron 199 ensayos clínicos comparativos con placebo sobre 11 antiepilépticos en diferentes indicaciones ^{(13) (21)}.

Según la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) una *reacción adversa a medicamento* (RAM) se define como, cualquier suceso indeseable que ha sucedido con el paciente mientras estaba utilizando un medicamento y existe la sospecha de que es causado por el medicamento ⁽²²⁾. Esto obligó a los organismos de la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) y la *Agencia Europea de Medicamentos* (EMA) a citar en la ficha técnica, etiquetado y el prospecto de cada uno, en el apartado de reacciones adversas, posibilidad de “tendencia o conducta suicida” ^{(23) (24) (25) (26)}.

Otro de los conflictos con el uso de estos fármacos es que desde la década de los 80 hasta día de hoy, muchos de los fármacos cuyo empleo se ha ido incrementando, carecen de indicación psiquiátrica aceptada en la ficha técnica. Esto se designa por el término de “unlicensed” o “off-label” ^{(13) (27)}.

Según la *Food and Drug Administration* (FDA), al uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas o uso “Off-label”, se define como el “uso de un medicamento para una indicación, forma farmacéutica, régimen de dosificación,

población o cualquier otro parámetro no mencionado en la etiqueta que ha sido aprobado por la entidad reguladora” (23) (27).

En lo relativo a los conflictos vistos anteriormente a estos psicofármacos, cabe destacar, los fármacos anticonvulsivantes o antiepilépticos. Ya que muchos de ellos son empleados “Off-label” en trastornos mentales asociados al suicidio.

La actividad epiléptica es producida cuando los cambios en el tejido cerebral hacen que el cerebro esté demasiado excitable o irritable. Como resultado de esto, el cerebro realiza una transmisión sináptica anormal. Esto ocasiona convulsiones repetitivas e impredecibles. El riesgo de suicidio se ve aumentado poco después del inicio de la epilepsia, debido a que se asocia fuertemente con los comportamientos impulsivos (23) (27).

Los fármacos antiepilépticos, inhiben estas repeticiones convulsivas a través de diferentes mecanismos, como la inhibición gabaérgica, bloqueo de canales de sodio dependientes y disminución de la acción de neurotransmisores excitadores (23).

Sus indicaciones terapéuticas generales, aceptadas en la *Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios* (AEMPS) son las siguientes (24) (25) (26):

1. Crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida de conciencia) con o sin generalización secundaria.
2. Crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas. Epilepsias con crisis epilépticas mixtas.
3. Neuralgia

Sólo algunos antiepilépticos, tienen aceptado su uso en las siguientes indicaciones terapéuticas:

4. Manía y tratamiento profiláctico de la enfermedad maniaco depresiva.
5. Síndrome de abstinencia al alcohol.

Los fármacos antiepilépticos/anticonvulsivantes N03A se clasifican en (23) (28) (29):

1. **Barbitúricos** (N03AA): fenobarbital, primidona y pentobarbital.
2. **Derivados de la hidantoína** (N03AB): fenitoína
3. **Derivados de succinimida** (N03AD): etosuximida

4. **Derivados de benzodiacepinas** (N03AE): clonazepam.
5. **Derivados de carboxamida** (N03AF): carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina
6. **Derivados de ácidos grasos** (N03AG): ácido valproico, valproato sódico y tiagabina
7. **Otros** (N03AX): lamotrigina, topiramato, levetiracetam, felbamato, pregabalina, gabapentina.

Las propias enfermedades para las que se han autorizado la comercialización de antiepilépticos son: la epilepsia ⁽³⁰⁾, el trastorno bipolar ⁽³¹⁾, trastorno de ansiedad ⁽³²⁾ y dolor neurológico, enfermedades que por sí mismas presentan un riesgo aumentado de suicidio. Riesgo que también está aumentado en otras patologías como trastorno de estrés postraumático, trastornos de la personalidad (especialmente personalidad límite), abuso de alcohol, bulimia y obesidad. En ellas, se pueden emplear los antiepilépticos. Además, los estudios de mercado indican un consumo creciente de este grupo de fármacos. Se han planteado dudas de si este tipo de notas de seguridad que emiten las agencias reguladoras de medicamentos previenen el suicidio o impiden el tratamiento de situación que inducen al suicidio ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾ ⁽³³⁾.

Prescribir en condiciones distintas a las que contempla la ficha técnica de estos medicamentos en indicaciones no autorizadas, sería un “Off-label” ⁽¹¹⁾. Se debe hacer hincapié en evaluar la necesidad del mismo, a la luz del fracaso/intolerancia de los agentes con indicación autorizada (si los hay), existir y explicar una base racional o empírica que justifique su empleo, evaluar la beneficio-riesgo para la prescripción de este, respecto a la reacción adversa de “tendencia suicida” entre otros ⁽¹³⁾. La vigilancia y seguimiento de los resultados beneficiosos o adversos, monitorizar las concentraciones de fármaco libre que pueden llegar al cerebro en el tratamiento de trastornos mentales cuyos individuos, tengan riesgo de padecer pensamiento, intento o comportamiento suicidio, y proteger de no producirse el consumado del mismo ⁽²⁷⁾ ⁽³⁰⁾.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es conocer mediante una revisión sistemática:

a) Analizar la evidencia disponible acerca de la relación entre la conducta suicida en personas que consumen fármacos antiepilépticos.

b) El conflicto de una indicación autorizada o no (“Off-label”) de anticonvulsivante con la incidencia de riesgo de “tendencia suicida” como efecto adverso.

3. METODOLOGÍA

1. Diseño del estudio:

Se realizó una revisión sistemática de los estudios existentes con evidencia original acerca de la relación entre los fármacos anticonvulsivantes y el efecto adverso que se puede producir “tendencia suicida” en la población afectada que lo consume.

Para su revisión, se siguieron las recomendaciones contenidas en las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematics Reviews and Meta-analyses*).

2. Estrategia de búsqueda:

Se llevó a cabo una búsqueda de los estudios publicados en revistas científicas de máxima difusión, consultando las siguientes bases de datos especializadas; buscador PubMed, Embase y Google Académico, utilizando como palabras clave o descriptores los términos “anticonvulsivantes”, “antiepilépticos”, “epilepsia”, “ideación suicida”, “intento de suicidio” y “suicidio completo”. Las categorías de términos fueron combinadas con el operador booleano “AND” y los términos dentro de cada categoría utilizando el operador “OR”.

➤ La ecuación utilizada para realizar la búsqueda en PubMed fue la siguiente:

("Anticonvulsants"[Mesh]) AND ("[Epilepsy]" [Mesh]), ("Suicide"[Mesh] OR "Suicide, Attempted"[Mesh] OR "Suicide, Completed"[Mesh])

➤ La ecuación utilizada para realizar la búsqueda en EMBASE fue:

('anticonvulsive agent'/exp OR 'anticonvulsive agent') AND 'suicidal behavior':ti,ab,kw AND suicide:ti,ab,kw AND 'suicide attempt':ti,ab,kw

➤ La ecuación utilizada para Google Académico fue:

(Antiepilépticos) AND (Epilepsia) AND (tendencia suicida).

Las palabras “antiepilépticos” y “anticonvulsivantes” hacen referencia al mismo grupo de fármacos, son sinónimos. La revisión sistemática se ha realizado con ambas para albergar más campo de búsqueda de artículos.

3. Selección de los estudios:

Para elaborar los resultados fueron incluidos los estudios originales, que provengan de series de casos, estudios observacionales, estudios de depósito y ensayos clínicos, realizados sobre humanos de cualquier país y cuyos resultados hubieran sido publicados en revistas científicas de máxima difusión. El idioma es inglés o español. Se seleccionaron especialmente artículos publicados entre 2007 y 2019, dado que la alerta de la FDA fue emitida en 2008 y este evento generó un amplio interés y controversia entre los investigadores.

De los artículos obtenidos tras aplicar los anteriores filtros, fueron asimismo excluidos aquellos relativos a estudios realizados sobre otros medicamentos del tipo antidepresivos, antipsicóticos relacionados con tendencia suicida. Por último, fueron excluidos los folletos de educación para el paciente, artículos de revista o narrativas existentes sobre el tema objeto de estudio.

Mediante la lectura del título y resumen del artículo y, en caso de duda, del texto íntegro del mismo, se eliminaron los duplicados.

4. RESULTADOS

4.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Aplicando los criterios de selección anteriormente referidos, se obtuvieron 866 artículos como resultado de la búsqueda en las bases especializadas;

1. PubMed se encontraron 330 resultados. Después se añadieron los filtros adicionales: especie humana, reporte de casos y revisión sistemática, obteniendo un total de 7 resultados.

2. Embase: Se obtuvieron 52 resultados de búsqueda, de los cuales se aplicaron los filtros adicionales de: human y case report. Se obtuvieron un total de 5 resultados.

3. Google Académico: Se obtuvieron un total de 484 resultados, de los cuales se escogieron 36 artículos.

De los 866, 829 quedaron excluidos y 37 seleccionados. De estos últimos, se extrajeron aquellos referidos únicamente a comportamientos suicidas relacionado con pacientes cuya patología era epilepsia, que ingerían fármacos antiepilépticos o personas que, debido a sufrir un trastorno mental, eran candidatas a la prescripción de los mismos. Tras eliminar duplicidades de un mismo artículo procedente de distintas bases de datos, los estudios seleccionados fueron 8, según resultado del diagrama de flujo contenido en la Figura 1.



FIGURA 1. Diagrama de flujo de la búsqueda realizada en bases de datos de internet.

4.2. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

En la **Tabla 1** se recogen las características principales de los estudios seleccionados: el periodo de publicación se encontraba comprendido entre los años 2007- 2019, la mayoría se corresponde a los años 2010 (⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾, 25%), 2016 (⁽³⁶⁾ ⁽³⁷⁾, 25%) y 2019 (⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾, 25%).

El diseño de los estudios originales que se recogen en la tabla corresponde a tres estudios prospectivos de cohorte (⁽³⁴⁾ ⁽³⁸⁾ ⁽⁴⁰⁾, 37.5%), un estudio retrospectivo de cohortes (⁽³⁹⁾, 12.5%), dos estudios transversales (⁽³⁵⁾ ⁽³⁷⁾, 25%) y dos reportes de casos (⁽³⁶⁾ ⁽⁴¹⁾, 25%).

Fueron diferentes los países donde se llevaron a cabo los estudios, en su mayoría fueron Reino Unido (⁽⁴¹⁾ ⁽³⁴⁾, 25%) y España (⁽³⁶⁾ ⁽³⁷⁾, 25%). Otros países del continente europeo fueron Suecia y Escandinavia. También se encontraron estudios de Chile y Estados Unidos.

El ámbito de estudio fue mayoritariamente en urgencias (⁽³⁴⁾ ⁽³⁶⁾ ⁽⁴¹⁾, 37.5%) y hospitales (⁽³⁵⁾ ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾, 50%), destacando un estudio que utilizó datos forenses obtenidos en el instituto de Medicina Legal para obtener información de los suicidios consumados (⁽³⁷⁾, 12.5%).

En relación con el tamaño de la muestra incluida en los estudios, el rango iba desde aquellos estudios de reporte de casos que solo analizaron un único paciente (⁽³⁶⁾ ⁽⁴¹⁾, 25%) frente al estudio de Arana et al. (2010) ⁽³⁴⁾ cuyo número asciende a 5.130.795. La media de pacientes incluidos en los estudios que no fueron reporte de casos fue de 198.063 pacientes.

La población objeto de estudio fue principalmente, adultos mayores de 18 años hasta 65 años. Se produjeron varias excepciones, la primera fue en un reporte de casos de una mujer de 71 años (⁽³⁶⁾, 12.5%) y la segunda fue en otro estudio Gómez Durán et al. (⁽³⁷⁾, 2016), donde participaron dos menores de edad.

Entre los criterios de selección, se incluyeron personas diagnosticadas de trastornos mentales como epilepsia, trastorno bipolar y depresión (⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁷⁾ ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁴¹⁾, 75%). El dolor neurológico crónico también fue incluido en uno de los estudios (⁽³⁶⁾, 12.5%). Otro criterio que se tuvo en cuenta (100%) es tener prescrito o consumir algún fármaco antiepiléptico.

	AUTOR/ FECHA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO	OBJETIVO	PAÍS	TAMAÑO MUESTRAL	CRITERIOS DE SELECCIÓN
(41)	Braga, A.J et al. 2007	Reporte de un caso.	Estudiar los efectos de las dosis altas de dos antiepilépticos nuevos FAE lamotrigina y pregabalina en un paciente que intentó suicidarse con sobredosis de los mismos.	Reino Unido	1	Varón 29 años con epilepsia.
(34)	Arana, A et al 2010	Estudio observacional	Examinar la asociación entre el uso o no de fármacos antiepilépticos y los eventos relacionados con el suicidio (intentos de Suicidio y suicidios consumados) en pacientes con epilepsia, depresión o trastorno bipolar.	Reino Unido	5.130.795	Incluidos en el estudio pacientes con epilepsia, depresión o Trastorno bipolar, con o sin el uso de fármacos antiepilépticos. Estar inscritos en una práctica clínica durante al menos 6 meses durante el período de estudio. Excluidos los pacientes con antecedentes familiares de suicidio y antecedentes personales de uno o más intentos de suicidio.
(35)	González S. et al. Julio 2010	Estudio descriptivo	Indicar la presencia de ideas suicidas y demostrar factores de riesgo, socio demográficos, biológicos, psicopatológicos, psicosociales y medicamentosos que influyan en estas.	Chile	200	Adultos con epilepsia diagnosticada.
(36)	Cortés Durán, P.M. 322016	Reporte de caso	Estudiar la relación de una paciente con altas dosis de gabapentina (antiepiléptico) y efecto de ideas autolíticas con alucinaciones auditivas, y su posterior desaparición	España	1	Mujer 71 años con estenosis del canal lumbar.

			de esa sintomatología una vez se suspende el tratamiento de gabapentina.			
(37)	Gómez-Duran, E.L et al. 2016	Estudio descriptivo	Utilizar los datos forenses obtenidos en el Instituto de Medicina Legal de Cataluña y los datos clínicos a partir de la revisión de las historias clínicas para evaluar el impacto y las causas del suicidio consumado.	España	79	Suicidios consumados acontecidos en una región concreta de un hospital psiquiátrico entre 2007 y 2010, que dispusieran de un trastorno mental o toxicomanía
(40)	Bellivier F. et al. 2017	Estudio observacional prospectivo	Identificar factores de riesgo de intentos de suicidio AS en individuos que inician tratamiento por episodio maniaco o mixto.	Escandinavia	3390	Personas maníacas o mixtas con TB tipo I reclutadas en 14 países europeos.
(38)	Molero Y. et al. 2019	Estudio de cohorte poblacional, utilizó un diseño intraindividual.	Examinar las asociaciones entre los gabapentinoides y los resultados adversos relacionados con las alteraciones de la coordinación (lesiones en la cabeza o el cuerpo, o ambos, e incidentes u ofensas de tránsito), salud mental (comportamiento suicida, sobredosis involuntaria) y criminalidad.	Suecia	191973	Personas que tenían prescritas los fármacos pregabalina o gabapentina del Registro Sueco de Medicamentos Recetados durante enero 2006 a diciembre 2013.
(39)	Leith WM et al. 2019	Estudio observacional retrospectivo	Evaluar la asociación entre gabapentina y tendencias suicidas en pacientes diagnosticados de trastorno bipolar (TB) y determinar si el riesgo es mayor en relación con los pacientes a los que se les prescribe litio.	EE. UU.	47918 (2421 con gabapentina y 3101 con litio)	Personas que inician nueva prescripción en monoterapia con gabapentina o litio.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

4.3. RELACIÓN DE LOS FÁRMACOS CON EL INTENTO SUICIDA

En la **Tabla 2** se recogen las principales variables de los distintos tipos de estudio correspondientes a estudios transversales, observacionales y estudio de reporte de casos.

Las patologías que se eligieron en los estudios fueron la epilepsia (⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁷⁾ ⁽³⁸⁾, 50%), el trastorno bipolar (⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾, 25%) y el dolor crónico (⁽³⁶⁾, 12.5%).

Para analizar los fármacos antiepilépticos que predominan en los estudios, diferenciamos cuando se estudiaron individualmente: pregabalina (⁽³⁸⁾ ⁽⁴¹⁾, 25%), gabapentina (⁽³⁶⁾ ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾, 37.5%) y lamotrigina (⁽⁴¹⁾, 12.5%) o en estudios de grupos de fármacos combinados (⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁷⁾, 37.5%) como es el caso del estudio de fármacos aprobados en Reino Unido Arana et al (2010) ⁽³⁴⁾, González et al (2010) ⁽³⁵⁾ y Bellivier et al. (2017) ⁽⁴⁰⁾.

En los resultados se han podido encontrar diferencias: en el estudio de Arana et al. (2010) ⁽³⁴⁾ es el único en el que el uso de fármacos antiepilépticos no se asoció con un mayor riesgo de eventos relacionados con el suicidio entre los pacientes que sufrían epilepsia, cuya razón de probabilidad fue de 0.59 (IC 95% 0,35 a 0,98), ni en pacientes con trastorno bipolar donde la razón de probabilidad fue de 1.13 (IC 95% 0,35 a 3,61), no obstante sí que se asoció significativamente con un mayor riesgo entre pacientes con depresión en una razón de probabilidad de 1.65 (IC 95% 1,24 a 2,19). El uso de fármacos fuera de estos trastornos mentales se asoció con un riesgo mayor de eventos suicidas, cuya razón de probabilidad fue de 2.57 (IC 95% 1,78 a 3,71).

Los resultados de los demás estudios seleccionados, sí que demostraron un mayor riesgo con el uso de fármacos antiepilépticos. En los estudios de reporte de casos se analizaron lamotrigina, pregabalina y gabapentina. En ambos, pacientes con epilepsia y la reducción o suspensión del tratamiento farmacológico con los mismos, permitió observar un riesgo bajo de futuros intentos de suicidio.

En los estudios de González et al. (2010) ⁽³⁵⁾ también se asoció un riesgo mayor de intentos e ideas suicidas con el uso de la fenitoína en el 22.5% de los pacientes con epilepsia. En Molero et al. (2019) ⁽³⁸⁾ el tratamiento con pregabalina y gabapentina, es decir los gabapentinoides, están asociados con un mayor riesgo de comportamiento y muerte por suicidio en un 1.26 (IC 95% 1,20 a 1,32). Aunque al analizar los fármacos por separado, la gabapentina se pudo asociar con una disminución o ningún riesgo estadísticamente significativo.

Respecto a los resultados en pacientes únicamente con trastorno bipolar, analizamos dos estudios: El de Leith et al. (2019) ⁽³⁹⁾ en el que los pacientes fueron tratados con gabapentina (43.8%) y litio (56.2%). Además de tener en cuenta factores como la edad, el sexo y la probabilidad de recibir prescripciones concomitantes de antidepresivos, antipsicóticos y más antiepilépticos, se asoció un riesgo significativamente mayor de suicidio y suicidio consumado, no habiendo diferencias entre los usuarios de gabapentina 1.3% y de litio 1.4%, $P=0.82$. En Bellivier et al. (2017) ⁽⁴⁰⁾ estudió los riesgos de repetición de suicidio con el inicio de un anticonvulsivo.

Respecto al conflicto de intereses, un 75% de los estudios declara el no haber tenido. El otro 25% restante correspondiente a dos estudios ^{(35) (40)}, uno de ellos declara si tener conflicto de interés con una empresa farmacéutica y el otro estudio no detalla información sobre ello.

	AUTOR/ FECHA DE PUBLICACIÓN	PATOLOGÍA	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
(41)	Braga, A.J et al. 2007	Epilepsia	Lamotrigina y pregabalina	Sufrió movimientos hemibalísticos atípicos, muecas faciales, agresividad, convulsiones y el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Tras la extubación satisfactoria y la suspensión de lamotrigina y pregabalina, se le pautó fenitoina y carbamazepina, se le dio de alta con un riesgo bajo de futuros intentos de suicidio	Las poblaciones a las que se les prescribe lamotrigina y pregabalina tienen un alto riesgo de sobredosis. Se considera que el suicidio es una de las causas más importantes de muerte que contribuye al aumento de la mortalidad de las personas con epilepsia. Un tercio de las personas con trastorno bipolar admiten al menos un intento de suicidio y la ideación suicida, los intentos de suicidio y la consumación del suicidio se encuentran comúnmente en poblaciones con dolor crónico.
(34)	Arana, A et al 2010	<u>Grupo:</u> sin epilepsia <u>Grupo:</u> sin depresión <u>Grupo:</u> sin trastorno bipolar <u>Grupo:</u> epilepsia <u>Grupo:</u> depresión	Tratamiento con fármacos antiepilépticos o sin tratamiento farmacológico. <u>Los fármacos aprobados en Reino Unido:</u> carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina,	El uso de fármacos antiepilépticos no se asoció con un mayor riesgo de eventos relacionados con el suicidio entre los pacientes con epilepsia (razón de probabilidades, 0,59; IC del 95%, 0,35 a 0,98) o trastorno bipolar (1,13; 95%). % IC, 0,35 a 3,61) pero se asoció significativamente con un mayor riesgo entre los pacientes con depresión (1,65; IC del 95%, 1,24 a 2,19) y aquellos que no tenían epilepsia o depresión.	El uso actual de fármacos antiepilépticos no se asoció con un mayor riesgo de eventos relacionados con el suicidio entre los pacientes con epilepsia, pero se asoció con un mayor riesgo de tales eventos entre los pacientes con depresión y entre aquellos que no tenían epilepsia, depresión o trastorno bipolar.

		Grupo: epilepsia y depresión	topiramato, valproato y zonisamida.		
(35)	González S. et al. Julio 2010	Epilepsia	Fenitoina, lamotrigina, ácido valproico y carbamazepina	Las ideas suicidas se presentaron en el 22.5% de los pacientes. La variable medicamentosa que influyó en las ideas suicida fue el uso de la fenitoina ($p < 0.0001$)	Las ideas suicidas tienen una elevada prevalencia en los pacientes adultos con epilepsia. Se relacionan estas ideas de una forma u otra con los tres grupos de factores estudiados.
(36)	Cortés Durán, P.M. 2016	Dolor crónico	Gabapentina	Para la analgesia se necesitó pautar gabapentina subiendo durante dos años la dosis hasta 800-800-800mg. Un mes después, se deriva a urgencias por patología de ideas de muerte, pensamiento de suicidas junto con cuadro de ansiedad reactiva y síndrome ansioso depresivo. Al disminuir la dosis de gabapentina 0-0-100 mg la sintomatología desaparece, no así los síntomas de ansiedad, por lo que se sube el cloracepato, resolviéndose el cuadro. Al cabo de algunas semanas de haber suspendido la gabapentina, los síntomas de ansiedad y tristeza volvieron a aumentar, no así las ideas autolíticas.	No debemos olvidar que el 19,4% de los ingresos hospitalarios son consecuencia directa de reacciones adversas a fármacos, siendo inevitables el 65%. En un estudio realizado en España, las reacciones adversas a fármacos son más frecuentes en los mayores de 75 años, que por otra parte es el rango de edad de la polifarmacia; las más vulnerables son las mujeres, que además son la población que más usa el sistema sanitario. Los medicamentos relacionados con el sistema nervioso ocupan un 9,6% de los problemas relacionados con fármacos.
(37)	Gómez-Duran, E.L et al. 2016	Un 26.0% (IC 15.6%-36.4%) se encontraba diagnosticado de varios trastornos psiquiátricos y un 19.5% (IC 11.7%-28.6%) existía	Antiepilépticos	El 45,5%(IC33,8%-57,1%) (35 de 77) de los fallecidos disponía de historia en el circuito de salud mental y/o toxicomanías de la zona, desconociéndose los antecedentes de dos de los fallecidos por tratarse de menores de edad. De los 35 individuos con historia en el circuito de salud mental, el 54.3% IC37,1%-71,4%) presenta un trastorno afectivo (37,1%	Las características psiquiátricas y forenses del fenómeno del suicidio consumado en nuestro entorno confirman los datos internacionales sobre una tasa elevada de patología psiquiátrica y un patrón característico en cuanto a metodología suicida.

		comorbilidad con trastornos relacionados con tóxicos.		IC22,9%-51,4%) trastorno depresivo; 14,3%(IC2,9%-25,7%) trastorno bipolar y el 17,1%(IC5,7%-31,4%) un trastorno del espectro psicótico. Además, el 48, 6% presentaba comorbilidad psiquiátrica no relacionada con tóxicos y el 42,9%(IC25,7%-60,0%) comorbilidad con trastornos relacionados con sustancias.	
(40)	Bellivier F. et al. 2017	Trastorno bipolar tipo I, MANIACO O MIXTO.	Tratamiento con fármaco antiepiléptico	Se registraron un total de 302 SA. En los casos con antecedentes de SA, el riesgo de repetición de SA se asoció con una edad más temprana del primer episodio maniaco ($p=0.03$), ciclo rápido ($p=0.001$), antecedentes de trastorno por consumo de alcohol y o sustancias $p<0.001$), número de psicofármacos prescritos ($p<0.001$), y el inicio de un anticonvulsivo al inicio del estudio ($p<0.001$). en los casos sin EA previa, el primer evento de EA se asoció con ciclos rápidos ($p=0.02$), historial de por vida de trastorno por consumo de alcohol ($p=0.02$) y el inicio de un anticonvulsivo al inicio del estudio ($p=0.002$)	La introducción de anticonvulsivos para un episodio maniaco o mixto de inicio reciente puede asociarse con un mayor riesgo de SA. Los estudios adicionales de BD deben determinar si este vínculo es causal.
(38)	Molero Y. et al. 2019	Epilepsia	Pregabalina y gabapentina	El tratamiento con gabapentinoide se asoció con un mayor riesgo de comportamiento suicida y muertes por suicidio (índice de riesgo ajustado por edad 1,26, intervalo de confianza del 95% 1,20 a 1,32), sobredosis involuntarias (1,24, 1,19 a 1,28), lesiones en la cabeza / cuerpo (1,22, 1,19 a 1,25) e incidentes e infracciones de tráfico (1,13, 1,06 a 1,20.	Gabapentinoides están asociados con un mayor riesgo de comportamiento suicida, sobredosis involuntarias, lesiones en la cabeza/cuerpo e incidentes y delitos de tránsito. La pregabalina se asoció con mayores riesgos de estos resultados que la gabapentina. El tratamiento con gabapentinoides en personas de 55 años o

				<p>Cuando los fármacos se examinaron por separado, la pregabalina se asoció con un aumento de los riesgos de todos los resultados, mientras que la gabapentina se asoció con una disminución o ningún riesgo estadísticamente significativo. Al estratificar por edad, el aumento de los riesgos de todos los resultados se asoció con los participantes de 15 a 24 años.</p>	<p>más se asoció con una disminución de los peligros o sin asociaciones claras con conductas suicidas, sobredosis involuntarias, lesiones en la cabeza /cuerpo, incidentes u ofensas de tránsito y arrestos por delitos violentos. Sin embargo, las asociaciones aumentaron para todos los resultados entre los miembros más jóvenes de la cohorte (15-24 años). Los participantes de las otras franjas de edad mostraron asociaciones heterogéneas, con un mayor riesgo de comportamiento suicida, sobredosis no intencionales y lesiones en la cabeza / cuerpo, y ninguna asociación con incidentes u delitos de tráfico y detenciones por delitos violentos. Al analizar los gabapentinoides por separado, el uso de pregabalina.</p>
(39)	Leith WM et al. 2019	Trastorno bipolar	Monoterapia gabapentina o litio	<p>Identificamos a 5522 pacientes que iniciaron una nueva prescripción de gabapentina o litio. De estos, 2421 (43.8%) fueron tratados con gabapentina y 3101 (56.2%) con litio. En promedio, los pacientes con gabapentina eran mayores (43.5 frente a 40.6 años, $P < 0.001$), y es más probable que sean mujeres (63.7 frente a 58.7%, $P < 0.001$). Los pacientes con gabapentina eran más propensos a tener epilepsia comorbida, trastorno por dolor, TDM, otros trastornos psicológicos y VIH. Mientras que los pacientes con litio tenían más probabilidades de tener esquizofrenia comorbida. En consecuencia, los pacientes</p>	<p>(Off-Label). Teniendo en cuenta que la gabapentina no tiene una eficacia demostrable en el control de los síntomas de la EB y que los principales expertos la han señalado específicamente como no eficaz y no recomendada, podemos preguntarnos porque la gabapentina sigue utilizándose como tratamiento para la EB. Los pacientes con TB tienen un riesgo significativamente mayor de suicidio y suicidio consumado, con más o menos 25-50% de los pacientes con TB que intentan suicidarse en su vida. La tasa anual de suicidio consumado en la población bipolar es de 1%. Más de 66 veces</p>

			<p>con gabapentina tenían más probabilidades de recibir prescripciones concomitantes de antidepresivos (78.9 frente 61.2%, $P < 0.001$) y anticonvulsivos (18.7 vs 14%, $P < 0.001$). Los pacientes con litio tenían más probabilidades de recibir antipsicóticos concomitantes (35.4 frente a 27.9%, $P < 0.001$). No hubo diferencias en el riesgo de intento previo de SA/SH (1.3% entre los usuarios de gabapentina frente al 1.4% entre los usuarios de litio, $P = 0.82$).</p>	<p>mayor que la tasa en la población general (estimación 0.015%) (fountoulakis et al 2009). Es imperativo que la situación no se agrave con el uso de medicamento que pueden inducir el suicidio. Ya sea que el aumento del riesgo mostrado en nuestro estudio se deba a una enfermedad no tratada o debido a un efecto fisiológica de la gabapentina. Creemos que la evidencia respalda que la gabapentina aumenta el riesgo de tendencias suicidas en pacientes con TB. Sin embargo, para las indicaciones aprobadas por la FDA, los riesgos asociados con no recibir tratamiento pueden superar los riesgos asociados con la gabapentina (Mula et al 2013). Por tanto, es de suma importancia vigilar de cerca a cualquier paciente que tome gabapentina.</p>
--	--	--	---	--

TABLA 2: PRINCIPALES VARIABLES DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

5. DISCUSIÓN

La ideación suicida, los intentos de suicidio y el suicidio consumado son un problema complejo de estudiar, además de difícil de prever y de evitar. Se considera que el suicidio es una de las causas que contribuyen el aumento de la mortalidad de las personas con epilepsia, trastorno bipolar y en poblaciones con dolor crónico. Es posible identificar algunos factores relacionados con el suicidio consumado, como el inicio temprano, antecedentes familiares de suicidio entre familiares de primer grado, intentos de suicidio previos, comorbilidades y tratamiento.

Fue en enero del 2008 cuando la FDA, lanzó una alerta acerca de la asociación entre los fármacos antiepilépticos y la probabilidad de tener ideas suicidas. En concreto, y de acuerdo con los resultados de un metaanálisis sobre datos de ensayos clínicos controlados, comparados con placebo en una serie de indicaciones (pacientes tratados por epilepsia, desórdenes psiquiátricos y dolor) durante 24 semanas que incluye datos de 199 estudios clínicos aleatorios se encontró una asociación superior a 1.8 veces. Los fármacos en estudio fueron 11: carbamazepina, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetirazepam, oxcarbamazepina, pregabalina, tiagabina, topiramato, valproato y zonizamida (21).

Han pasado casi doce años y aún faltan pruebas a favor o en contra de esta afirmación, debido a que el suicidio, es un problema de gran complejidad y además multifactorial porque contribuyen variables biológicas, psicológicas, cognitivas, socioeconómicas y ambientales. Específicamente se deberían tener en cuenta factores como el género, la edad, la inactividad laboral, el estado civil, la existencia de antecedentes psiquiátricos y en especial, el trastorno depresivo, epilepsia y trastorno bipolar.

Después de esta revisión sobre el tema, se han encontrado estudios que no confirman la alerta realizada por la FDA sobre algunos de los fármacos descritos como es el estudio de González et al. (2010) (35) donde no se obtuvieron resultados positivos en relación con ideas suicidas, pero se encontró evidencia

clínica significativa sobre otro fármaco no incluido por la FDA (fenitoína) y el de Arana et al. (2010) ⁽³⁴⁾ donde sólo confirmó la relación creciente entre el comportamiento suicida en personas que padecían epilepsia, depresión y trastorno bipolar, pero no confirman los hallazgos informados por la FDA, es decir, no hay riesgo adicional de suicidio por el tratamiento con fármacos antiepilépticos.

Por el contrario, hay un 87.5% de estudios que apoyan la alerta fundada por la FDA entre los que destacamos el de Molero et al. (2019) ⁽³⁸⁾ centrado principalmente en fármacos gabapentinoides (pregabalina y gabapentina), cuyo resultado concluyo que sí se observó el aumento de las asociaciones entre gabapentinoides y conductas suicidas entre los miembros más jóvenes de la cohorte (15-24 años), pero no se pudo encontrar una asociación clara con él en personas de 55 años o más.

En los estudios de Bellivier et al. (2017) ⁽⁴⁰⁾ y Leith et al. (2019) ⁽³⁹⁾, sobre la gabapentina y otros fármacos antiepilépticos, observaron que de manera creciente gran parte de estos, son prescritos en enfermedades fuera de indicación terapéutica o el llamado "Off-label", en los casos de trastorno bipolar tipo I, maníaco o mixto. También, se pudo comprobar como los pacientes bipolares tratados con gabapentina tienen aproximadamente el doble de riesgo de suicidio que los tratados con litio, a diferencia del metaanálisis llevado a cabo por la FDA, que a pesar de que ambos estudios se asemejan en cuanto a tamaño muestral, en este último el grupo activo lo compararon con el placebo.

Cortés Durán et al. (2016) ⁽³⁶⁾ y el de Braga et al. (2007) ⁽⁴¹⁾ relataron reportes de casos, en donde encontraron que gabapentina, lamotrigina y pregabalina, sí que se relacionan con un aumento en dosis tóxicas y terapéuticas de aparición de comportamiento suicida. Por tanto, no solo se han visto estudios centrados en buscar si hay o no relación, sino que hay notificaciones de reacción adversa como tal.

Por último, sólo se pudo encontrar un estudio que permite una aproximación integral del fenómeno del suicidio, ya que analiza las características clínicas y forenses de la totalidad de pacientes fallecidos por suicidio, el de Gómez-Durán et al. (2016) ⁽³⁷⁾. El análisis no sólo permitió demostrar la relación creciente entre

el uso de diferentes medicamentos, destacando datos de los fármacos antiepilépticos, sino que, además los hallazgos de los datos sociodemográficos, farmacológicos y de patologías de trastornos mentales corroboraron gran parte de los datos clínicos conocidos hasta el momento.

Tras la recopilación de estos datos, en los que se ha visto la asociación entre estos fármacos y el aumento de tendencia suicida, valoramos también otros aspectos en la práctica clínica actual que pueden hacer que este problema se agrave:

1. Aumento de la prescripción de fármacos antiepilépticos. En España, el consumo de estos fármacos se ha visto incrementado desde el 2008 hasta 2016 del 41,52 %, según los datos más actuales ⁽²³⁾.
2. El problema del “Off-label”. El uso de medicamentos fuera de prospecto es un hecho frecuente, que forma parte de los hábitos de prescripción de muchos profesionales y algunas empresas farmacéuticas buscan ampliar su mercado con nuevas indicaciones terapéuticas pese a tener un menor respaldo científico, por lo que sus condiciones de uso son más limitadas ⁽²⁷⁾ ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾.
3. Sesgo de publicación de ensayos clínicos. La tendencia a publicar sólo los ensayos favorables al fármaco, hacen que los resultados muestren una menor fiabilidad en cuanto a la eficacia y tolerabilidad de estos ya que la mayoría se compara fármaco con placebo. Además, los efectos adversos no siempre se describen de manera adecuada en las publicaciones ⁽¹³⁾ ⁽²³⁾.
4. En cuanto a la investigación, la poca literatura, el tamaño muestral reducido y la necesaria monitorización de fármacos antiepilépticos en largos periodos de tiempo hacen complicada la tarea de búsqueda de información ⁽¹⁵⁾ ⁽³⁸⁾.
5. Las poblaciones con dolor crónico y trastorno bipolar se les atribuye una asociación directa con la ideación suicida, los intentos suicidas y consumación del suicidio ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾.
6. Sospecha de sesgo en base a la edad. En varias publicaciones resaltaron que, las personas más jóvenes podrían consumir gabapentinoides con alcohol u otras drogas. Aparte de las diferencias farmacodinámicas relacionadas con la edad, ya que los fármacos pueden presentar mayor

potencia, mayor biodisponibilidad, una absorción más rápida y mayor probabilidad de síntomas de abstinencia ⁽³⁶⁾ ⁽³⁸⁾.

La información emergente de este estudio, sí que hace que, se pueda afirmar y reflexionar sobre el riesgo potencialmente alto que hay entre los fármacos antiepilépticos y los comportamientos suicidas. No obstante, son numerosas las limitaciones debido a que es un efecto adverso difícil de medir y hay numerosos factores de confusión, como las enfermedades que ya van relacionadas con riesgo suicida, toma de medicamentos concomitantes, indicaciones fuera de ficha técnica “Off-label” y factores interindividuales e intraindividuales.

Fortalezas y limitaciones de este estudio

Las fortalezas de este estudio incluyen una revisión sistemática basada en un grupo único de fármacos, lo que permite una búsqueda mucho más concreta. La inclusión de resultados clínicos de registros nacionales como el de Cataluña e información proveniente de varias bases de datos especializados, han permitido encontrar informes de cualquier país. Además, permiten conocer lo que ocurre en la práctica clínica mediante estudios observacionales y de esta manera, el riesgo se ve reducido en comparación a los ensayos clínicos. Por último, proporciona una detección precoz sobre el comportamiento suicida para actuar en el campo de prescripción de medicamento y no recetar en personas que por otros factores ya tienen riesgo de padecerlo y así, poder evitar en un futuro que acabe en un suicidio consumado.

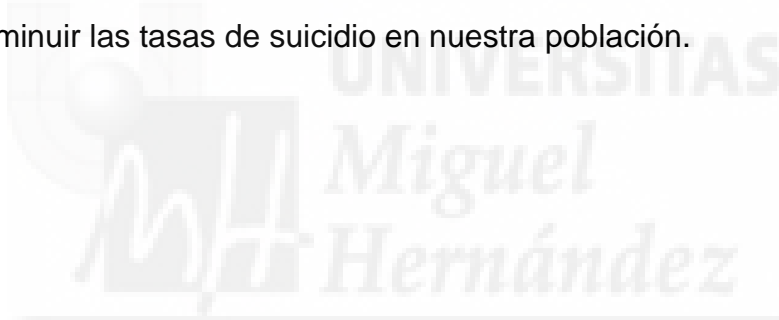
Sin embargo, este informe tiene varias limitaciones. Como sólo examinamos bases de datos, no es un estudio observacional de pacientes en donde hayamos podido comprobar en la práctica clínica la alerta de la FDA. También carecemos de información a la hora de la búsqueda debido a la escasa literatura que hay sobre el tema. No se suele hacer estudios en los que se compara la medicación con placebo, en personas que tienen trastornos psiquiátricos con pensamientos suicidas debido a no ser ético. Otra gran limitación es la reducción del estudio a únicamente fármacos antiepilépticos, a pesar de que la alerta fue de estos

medicamentos. Al realizar la revisión se puede ver que en este campo hay muchos factores que pueden relacionar la tendencia suicida, como otros fármacos u otras enfermedades concomitantes, el tiempo de enfermedad, factores psicosociales y factores económicos.



6. CONCLUSIÓN

Cualquier fármaco y más si es uno que actúe a nivel cerebral debería ser estudiado si produce o no este cambio conductual que lleve a tener pensamientos suicidas. Preocupa que siga siendo un tema tabú pese a que los casos de suicidio aumenten exponencialmente en los últimos años, sobre todo en edades tempranas, muchas más lo intenten y como consecuencia sufran secuelas psíquicas y físicas. Anticipar y prevenir es clave en estas situaciones, para que no termine en un suicidio consumado. Además, sería necesario promover y potenciar los esfuerzos en la investigación sobre este grave problema de salud, así como mejorar la coordinación de todos los servicios de salud pública y conocer los efectos adversos de las dosis terapéuticas y tóxicas de todos los fármacos utilizados en el tratamiento de estas afecciones para intentar disminuir las tasas de suicidio en nuestra población.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro-Gómez N. El suicidio en jóvenes en España: cifras y posibles causas. Análisis de los últimos datos disponibles. Clínica y salud. 2017 Marzo; 28(1): p. 25-31.
2. Bille Brahe U. World Health Organization. [Online]. Copenhagen.; 1998 [cited 2020 Septiembre 10. Available from: <http://selvmord.wnm.dk/filecache/31137/1277884104/e60709whopublicationsuicidalbehaviourineuropebille-brahe1998.pdf>.
3. Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. [Online]. Galicia: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2012 [cited 2020 Septiembre 19. Available from: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/GPC_481_Conducta_Suicida_Avaliat_compl.pdf.
4. Agerbo E, Gunnell D, Bonde JP, Mortensen PB, y Nordentoft M. Suicide and occupation: the impact of socio-economic, demographic and psychiatric differences. Psychol. Med. 2007; 37: p. 1131-40.
5. Agerbo E, Nordentoft M, y Mortensen PB. Familial, psychiatric, and socioeconomic risk factors for suicide in young people: nested case-control study. 325:74. B.M.J. 2002;; p. 325-74.
6. Castellvi-Obiols P, Piqueras Rodríguez JA. El suicidio en la adolescencia: un problema de salud pública que se puede y debe prevenir. [Online].; 2019 [cited 2020 Octubre 30. Available from: http://www.injuve.es/sites/default/files/adjuntos/2019/06/3.el_suicidio_en_la_adolescencia_un_problema_de_salud_publica_que_se_puede_y_debe_prevenir.pdf.
7. Medline. Suicidio y comportamiento suicida. [Online]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001554.htm>.
8. Pemjean Gallardo A, Caprile Araneda MA, Gomez Chamorro A, Opazo Pacheco R, Valderrama Rojas S, y Rodríguez Arancibia J. Psicólogos Emergencias Baleares. [Online]. Chile: MINSAL; 2013 [cited 2020 Julio. Available from:

https://psicologosemergenciasbaleares.files.wordpress.com/2017/08/programa_nacional_prevenccion.pdf.

9. FEAFES Andalucía. Salud Mental. [Online].; 2019 [cited 2020 Septiembre 3. Available from:
<https://feafesandalucia.org/prensa/noticias/suicidio-ine/>.
10. El suicidio se mantiene como la principal causa externa de muerte en España, según el INE. Infocoponline. Enero 2020. [Online].: Consejo general de la psicología en España.; 2020 [cited 2020 Agosto 20. Available from:
http://www.infocop.es/view_article.asp?id=8491.
11. Pol Yanguas E, y Nova Andrés M. Blog de psicofarmacología crítica y otras terapias farmacológicas. TecnoRemedio. [Online].; 2020 [cited 2020 Noviembre. Available from:
<http://www.tecnoremedio.es/2020/10/medicamentos-como-inductores-al.html>.
12. Palacios-Espinosa X, y Palacios Sánchez L. Epilepsia y suicidio: una revisión del tema. Acta Neurol Colomb.. 2016; 32(3): p. 260-271.
13. Aguilar C, Agusti A, Bosch M, Danes I, y Llop R. Antiepilepticos y riesgo de suicidio: un problema complejo.. Fundació Institut Català de Farmacologia. 2010 Octubre-Diciembre; 23(4).
14. Mentari E, Hughes A, Feeney J, Stone M, Ware J, Levenson M, et al. Food and Drugs Administration. [Online].; 2008 [cited 2020 Septiembre. Available from:
<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Statistical-Review-and-Evaluation--Antiepileptic-Drugs-and-Suicidality.pdf>.
15. López González R. Epilepsia, tratamiento farmacológico y su monitoreo. Revista Cúpula. 2016; 30(2): p. 44-53.
16. MedLinePlus. Instituto Nacional de Salud. [Online].; 2020 [cited 2020 Octubre 2. Available from:
<https://magazine.medlineplus.gov/es/art%C3%ADculo/los-antidpresivos-mas-recetados-y-como-actuan>.
17. Morillas Fernández M, Simao Aiex L, y Pineda Tenor D. Fármacos antipsicóticos. Medicina familiar Andaluza. 2018; 19(1): p. 48-52.

18. MedLinePlus. [Online].; 2017 [cited 2020 Octubre 2. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a681039-es.html>.
19. León Serpa MV. Fármacos anticonvulsivantes. [Online].; 2017 [cited 2020 Septiembre. Available from: <https://cmapspublic2.ihmc.us/rid=1RT1XGJPT-QS712N-QP/F%C3%A1rmacos%20anticonvulsivantes%202017-2.pdf>.
20. Zaforteza C, Nicolau J. UIB virtual. [Online]. [cited 2020 Septiembre. Available from: <http://ocw.uib.es/ocw/infermeria/farmacologia/m3-tema1>.
21. FDA. Antiepileptic drugs and suicidality. [Online].; 2008 [cited 2020 Octubre 2. Available from: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100200.htm
www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA.pdf.
22. Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. [Online]. [cited 2020 Julio 25. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/#:~:text=Una%20reacci%C3%B3n%20adversa%20es%20una,podemos%20disponer%20de%20es>.
23. INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS U/EPILEPSIA/11/09/2017. AEMPS. septiembre de 2017. [Online].; 2017 [cited 2020 Octubre 22. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos-periodo-2008-2016.pdf>.
24. Anónimo. Ficha técnica carbamazepina. Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario. .
25. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Online]. [cited 2020 Julio 25. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/61875/FichaTecnica_61875.html.

26. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Online]. [cited 2020 Julio 22. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/79804/FichaTecnica_79804.html.
27. Speranza N, and Tamousinas G. Boletín farmacológico. [Online]. Montevideo [cited 2020 Octubre. Available from: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=185&Itemid=1.
28. Descripción de los distintos fármacos que se emplean como antiepilépticos (FAE). La Epilepsia.es. [Online]. [cited 2020 Septiembre 16. Available from: <https://www.apicepilepsia.org/tratamiento-de-la-epilepsia/farmacos-anti-epilepticos-fae/>.
29. BotPlus. [Online]. [cited 2020 Septiembre 14. Available from: https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/Introducciones%20Farmacologicas/N03_Antiepilepticos_.pdf.
30. Abraham N, Buvanawari P, Rathakrishnan R, Tran B, Vu Thu G, Nguyen L, et al. A Meta-Analysis of the Rates of Suicide Ideation, Attempts and Deaths in People with Epilepsy. Int J Environ Res Public Health. 2019 Abril; 24(16): p. 1451.
31. Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. Medicina Kaunas. 2019 Julio; 24(55): p. 403.
32. Buckner J, Lemke AW, Jeffries E, Shah S. Social anxiety and suicidal ideation: Test of the utility of the interpersonal-psychological theory of suicide. J Anxiety Disord. 2017 Enero; 45(60): p. 60-63.
33. Wiener C, Moreira F, Zago A, Souza L, Branco J, Oliveira J, et al. Mood disorder, anxiety, and suicide risk among subjects with alcohol abuse and/or dependence: a population -based study. Braz J Psychiatry. 2018 Marzo; 40(1): p. 1-5.
34. Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, and Arellano FM. Suicide-Related Events in Patients Treated with Antiepileptic Drugs. N Eng J Med. 2010 Agosto; 363(542-51).

35. González S, Fabelo R, Gonzalez E, Iglesias S, Fuentes L. Ideas suicidas en pacientes adultos con epilepsia 91-101. Chile. Rev. chil. Neuropsicol. 2010; 5(2).
36. Cortés Durán PM, y López Serrano B. Un paciente con Ideas autolíticas secundarias a gabapentina. Rev Clín Med Fam. 2017; 10(51-53).
37. Gómez-Durán E, Azul Forti-Burattia M, Gutiérrez-López B, Belmonte-Ibáñez A, Martín-Fumadó C. Trastornos psiquiátricos en los casos de suicidio consumado en un área hospitalaria entre 2007-2010. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2014 JULIO.
38. Molero Y, Larsson H, D`Onofrio B, Sharp D, Fazel S. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. 365:12147. BMJ. 2019 Abril; 365.
39. Leith W, Lambert W, Boehnlein J, Freeman M. The association between gabapentin and suicidality in bipolar patients. Int Clin Psychopharmacology. 2019 Enero; 34(27-32).
40. Bellivier F, Belzeaux R, Scott J, Courtet P, Golmard J, Azorin J. Anticonvulsants and suicide attempts in bipolar I disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2017 Enero.
41. Braga AJyCK. Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin. Department of Anaesthetics and Intensive Care, Gloucestershire Royal Hospital. 2007 Noviembre; 62(524-27).