

Antipsicóticos y suicidio

Antipsychotics and suicide

Juan Carlos Martínez-Aguayo¹, Hernán Silva², Marcelo Arancibia^{3,4},
Claudia Angulo⁵ y Eva Madrid^{6,7}

The opinions about the relationship between antipsychotics and suicide are controversial due to differences on reported evidence about their specific action. One of the most discussed topics is the increase of depressive symptomatology and the impact of some secondary effects on suicidality, mainly akinesia, akathisia and tardive dyskinesia. Another polemical topic is the paradoxical effect due to the decrease of positive symptoms when increasing insight. We performed a critical review of the available literature concerning to the use of antipsychotics in relation to suicide in the context of psychotic and affective disorders. When appraising psychotic disorders, there was no direct evidence to support a reduction in suicide rates when using first-generation antipsychotics, probably due to methodological issues and multifactoriality of the phenomenon. Nevertheless, second-generation antipsychotics could be protective against suicide risk, specifically clozapine, which is considered as an antisuicidal drug on schizophrenic disorders due to a direct antidepressant action and an indirect effect mediated by an improvement in cognitive functions. On the other hand, when appraising affective disorders, bipolar spectrum has demonstrated the greatest use of antipsychotics drugs, showing effectiveness in the management of suicide not greater than mood stabilizers. It becomes essential to identify the specific mechanism of action of antipsychotic drugs to assess their real effect on suicidality.

Key words: Antipsychotic, suicide, clozapine, schizophrenia.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2016; 54 (2): 141-150

Recibido: 17/12/2015

Aceptado: 18/03/2016

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

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

² Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

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

⁴ Departamento de Humanidades Médicas y Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

⁵ Departamento de Humanidades Médicas y Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

⁶ Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

⁷ Centro de Investigaciones Biomédicas, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

Introducción

El efecto de los antipsicóticos sobre el suicidio ha sido materia de extenso debate, tanto por la complejidad del establecimiento del riesgo suicida en pacientes psicóticos, como por las inconsistencias entre la mayoría de los trabajos de investigación, las que demuestran que los antipsicóticos podrían prevenir, inducir o bien no tener impacto alguno sobre las conductas suicidas¹. El aumento estimado por Kerwin de 13 veces en las tasas de suicidio en portadores de esquizofrenia no se vio modificada con la introducción de los antipsicóticos de primera generación, pese a que los síntomas fundamentalmente positivos logran un adecuado control. Sin embargo, se ha señalado en más de una oportunidad el aumento en algunos síntomas depresivos y el impacto de ciertos efectos secundarios (acinesia y acatisia) sobre las conductas e intentos de suicidio^{2,3}.

A pesar de la progresiva introducción de los llamados antipsicóticos atípicos o de segunda generación, su relación con las conductas suicidas tampoco ha sido clarificada. Teóricamente, al inducir una menor neurolepsia y menos síntomas extrapiramidales, podrían disminuir el riesgo de suicidio tanto por la mejoría sintomática como por el menor perfil de efectos secundarios⁴⁻⁶.

Un análisis objetivo debe contemplar que cada molécula antipsicótica evidencia un perfil diferente, que otras variables interactúan con sus efectos y que éstos cambiarían según el diagnóstico; en este sentido, la clozapina está indicada para el tratamiento de las tendencias suicidas en esquizofrenia y en trastorno esquizoafectivo (incluyendo aparentemente el subtipo bipolar), superando a la olanzapina en la reducción de intentos suicidas y hospitalizaciones producto de ellas, siendo en efecto el único fármaco de este tipo aprobado por la *Food and Drug Administration* para esta indicación⁷⁻⁹.

El objetivo de la presente revisión es entregar una perspectiva amplia de las principales indicaciones para los antipsicóticos en relación al fenómeno del suicidio, fundamentalmente en trastornos psicóticos y afectivos, en orden de establecer los

posibles mecanismos que modulan la relación entre estos fármacos, el trastorno mental a la base y la autolisis. Asimismo, se presentará la evidencia disponible para diversos antipsicóticos en relación al manejo del espectro suicidal. Se enfatizarán los siguientes ejes de análisis: suicidio y esquizofrenia, efectos adversos de los antipsicóticos que mediarían su relación con la suicidalidad, antipsicóticos de primera y segunda generación y antipsicóticos y suicidio en otros desórdenes mentales.

Metodología

Se efectuó una revisión narrativa de artículos disponibles, tanto de revisión como de investigación (58 en total), por medio de las bases de datos Medline/PubMed y SciELO, que contenían diversos aspectos sobre el uso de antipsicóticos y el espectro suicidal en trastornos psicóticos y afectivos, seleccionando artículos publicados en inglés y castellano entre 1964 y 2015. Se emplearon términos de búsqueda como *antipsychotics, suicide, suicidality, clozapine, psychosis, schizophrenia, y affective disorders*.

Suicidio y esquizofrenia

Aunque el uso de los antipsicóticos se ha extendido a los desórdenes bipolares, históricamente han sido utilizados como primera línea en los trastornos esquizofrénicos, donde la mortalidad es mayor a lo observado en la población general, tanto por suicidio como por patologías metabólicas y cardiovasculares¹⁰. En ellos, las cifras de intentos de suicidio fluctúan entre 4% y 30%, y el suicidio consumado entre 4% y 13%^{6,11,12}, muy similar a lo descrito para los trastornos afectivos¹³. Los portadores de esquizofrenia experimentan graves alteraciones psicosociales como aislamiento e incapacidad laboral, y frecuentes temores de origen delirante o paranoide. Existe la idea que el suicidio en la esquizofrenia es un acto impulsivo, como respuesta automática a órdenes alucinatorias o concordantes a una idea delirante, no obstante,

la mayoría expresaría previamente su intención suicida tanto por agobio ante lo delirante como por la adquisición parcial de consciencia de enfermedad que muchas veces conduce a síntomas angustiosos y depresivos¹⁴. Fenómenos como el aplanamiento afectivo y el aislamiento social dificultaría que, el riesgo suicida, pueda ser pesquisado con facilidad¹⁵. En términos generales, dentro de los factores de riesgo para suicidio se encontrarían una pobre adherencia al tratamiento, la existencia de un trastorno afectivo intercurrente, el consumo de sustancias, un elevado coeficiente intelectual, nivel socioeconómico alto, parkinsonismo severo, sintomatología obsesiva, la presencia de productividad psicótica descompensada como pseudoalucinaciones y/o alucinaciones auditivas (sobre todo las que comandan la actividad) y delirios de contenido negativo¹⁴.

Los primeros estudios efectuados con antipsicóticos de primera generación, entregaron resultados inconsistentes respecto a su efecto sobre la conducta suicida¹⁶, pues algunos indicaban que no había impacto alguno mientras que otros señalaban que aumentaban dicho riesgo¹. Esta heterogeneidad podría relacionarse con diversos factores metodológicos como el diseño escogido para el estudio (generalmente retrospectivo), fallas en la identificación de factores confundentes, comorbilidad, polifarmacia y ausencia de aleatorización¹⁷. Tampoco es claro si existe una relación entre la dosis antipsicótica utilizada y el suicidio consumado, ya que algunas exploraciones no hallaron una asociación¹⁸ y otras han establecido una mayor suicidalidad a dosis bajas¹⁹⁻²¹ y otras a dosis altas^{22,23}, lo que podría ser reflejo de un sesgo en la selección de los pacientes y confusión por indicación (los enfermos más graves reciben dosis mayores y/o polifarmacia), o por los efectos adversos asociados a la terapia (dosis mayores se asocian a mayor sintomatología extrapiramidal, incrementando consecuentemente el riesgo de suicidio) y al diagnóstico (los pacientes con más síntomas afectivos pueden haber recibido o tolerado dosis más bajas que los enfermos en quienes era más prominente la clínica de la esfera psicótica)¹⁶. Paralelamente, debe destacarse la posibilidad de que un paciente al mejorar su *insight*

y tomar consciencia de su realidad pueda cometer suicidio desde la angustia, el desespero o desarrollar sintomatología depresiva.

La etiología de la conducta suicida es compleja debido no sólo a los vacíos teóricos desde lo biológico, sino que también por la multifactorialidad psicosocial. Quizás por ello las tasas de suicidio no se vieron significativamente modificadas considerando la era pre y post-neuroléptica^{13,24}. Sin embargo, el uso de antipsicóticos vino acompañado de una masiva des-institucionalización de las personas con esquizofrenia, lo que probablemente impactó en las tasas de suicidio, pero, por otra parte, la buena adherencia al tratamiento disminuía el riesgo, y tal como lo reportan Wilkinson *et al*²⁵ y Altamura *et al*²⁶, la suspensión de antipsicóticos tanto orales como de depósito aumentan las conductas autodestructivas. Enfatizando lo anterior, Barak *et al*²⁷ en un análisis de casos y controles de pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, señalaron que los participantes que habían intentado suicidarse tenían una menor exposición a antipsicóticos de segunda generación, lo que podría sugerir un efecto protector para el riesgo suicida en pacientes portadores de estos trastornos.

La relación entre los efectos adversos y riesgo suicida ha suscitado un creciente interés. En esta línea, el *International Suicide Prevention Trial Study* (InterSePT), investigación prospectiva, multicéntrica y aleatoria de dos años de duración, comparó los efectos de clozapina y olanzapina en 980 pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos con riesgo de suicidio, concluyendo que el parkinsonismo era uno de los riesgos más importantes²⁸. El potencial que tienen los efectos secundarios en los actos suicidas puede ser mediado por varios mecanismos, los que habitualmente conllevan un agravamiento de los síntomas depresivos. En relación a ellos, se citan los de mayor importancia.

Acinesia

Descrita como la dificultad para iniciar o mantener la conducta motora pudiendo aparentar un cuadro depresivo (depresión acinética). El reducido nivel de actividad respondería a anticolinérgicos²⁹. Junto al temblor y la rigidez, forma

parte del síndrome parkinsoniano inducido por antipsicóticos, que en conjunto con la severidad depresiva conformarían dos de las variables que mejor predicen la conducta suicida. No obstante lo anterior, puede también tenerse en consideración que la acinesia podría comportarse como factor protector, ya que si bien no atenúa los pensamientos suicidas, disminuye las conductas de todo tipo, incluyendo a estas últimas³⁰.

Acatisia

Se caracteriza por inquietud motora subjetiva, extremadamente desagradable e incluso desesperante que ha sido vinculada a conductas suicidas y heteroagresivas, tanto en el curso del tratamiento con antidepressivos como con antipsicóticos^{31,32}. Si bien la asociación entre acatisia y suicidio no ha sido bien esclarecida, se presume que la poca adherencia a tratamiento originada por dicho efecto secundario podría relacionarse a la ocurrencia del fenómeno³³.

Disquinesia tardía

Se identifica como un trastorno del movimiento producto del uso crónico de fármacos (por lo menos durante tres meses), entre los cuales se encuentran los antipsicóticos. Incluye manifestaciones como movimientos coreo-atetósicos, acatisia, tics tipo Tourette, temblores, mioclonías y distonías tardías³⁴. Si bien ha sido identificada como un potencial factor de riesgo para suicidalidad en esquizofrenia, no hay evidencias suficientes que lo confirmen³⁵.

Efecto depresiogénico

Se encuentra mayormente vinculado como efecto adverso ante antipsicóticos de primera generación³⁶. Si bien la existencia de una “depresión farmacogénica” es controversial¹, los antipsicóticos típicos podrían afectar la capacidad hedónica al bloquear los receptores dopaminérgicos en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens. Una interacción dinámica entre el receptor dopaminérgico y las propiedades farmacológicas de tales drogas podrían ser las responsables de la variabilidad interindividual de la respuesta disfórica³⁷.

Antipsicóticos de primera y segunda generación

Los antipsicóticos atípicos, al poseer menos efectos extrapiramidales, suelen ser mejor tolerados, permitiendo una mejor adherencia al tratamiento, por lo que tendrían un menor impacto favorecedor sobre la conducta suicida. No han sido publicados estudios controlados que categóricamente comparen suicidalidad en el uso de antipsicóticos de primera y segunda generación, sin embargo, una investigación retrospectiva de Altamura et al²⁶, encontró que los pacientes que intentaban suicidio, por lo general, estaban en tratamiento con antipsicóticos de primera generación, mientras que la mayoría de los que no intentaban recibían antipsicóticos atípicos. Otro trabajo conducido por Tran et al³⁸, sugiere que olanzapina reduciría los pensamientos y conductas suicidas al compararse con haloperidol y risperidona. Por su parte, dos metaanálisis que contemplaron risperidona, quetiapina y olanzapina, realizados por Khan et al³⁹ y Storosum et al⁴⁰, no pesquisarón diferencias en intentos y suicidios consumados entre tales fármacos. Estos resultados están limitados por la corta duración del seguimiento y por excluir los casos con mayor riesgo suicida. Considerando los efectos de algunos antipsicóticos atípicos como quetiapina, olanzapina y ziprasidona sobre el estado de ánimo y su menor impacto extrapiramidal, es esperable un mejor efecto sobre la suicidalidad, mas esta presunción precisa de una comprobación empírica.

Clozapina y conducta suicida

La clozapina es un antipsicótico atípico usado principalmente en trastornos psicóticos refractarios a otras drogas. Actúa sobre múltiples neurotransmisores, incluyendo dopamina, acetilcolina, serotonina, histamina, adrenalina/noradrenalina, ácido-gamma-aminobutírico y glutamato. A pesar de su excelencia como antipsicótico, su utilización es restringida, no soliendo ser el fármaco de primera elección, debido a su perfil de efectos secundarios (miocarditis, arritmias ventriculares, descenso del umbral convulsivante) y la necesidad de tener un control frecuente sobre los leucocitos

por el riesgo de agranulocitosis^{41,42}, punto que haría suponer a algunos autores que existiría indirectamente un efecto antisuicida otorgado por los controles periódicos que exige la droga. Este fármaco es relevante más allá de su efecto antipsicótico, al ser el único medicamento con indicación específica dada por la *Food and Drug Administration* como reductor del riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que lo presenten. Varios estudios prospectivos y retrospectivos apoyan el efecto específico de la clozapina en la prevención de conductas suicidas¹⁶. En el estudio InterSePT²⁸ menos pacientes tratados con clozapina necesitaron antidepresivos o ansiolíticos, intentaron suicidarse, se hospitalizaron o requirieron intervenciones para prevenir el suicidio. Un estudio finlandés corroboró que la clozapina a diferencia de la olanzapina, risperidona o quetiapina reduciría el riesgo suicida en esquizofrenia. El grupo con clozapina tuvo una reducción significativa en los intentos de suicidio comparado con el asignado a olanzapina, pero debido al tamaño muestral, los hallazgos no fueron estadísticamente significativos entre ambos grupos en lo que respecta a suicidio consumado (cinco en el grupo con clozapina y tres en el grupo con olanzapina)⁴³.

El mecanismo de acción de la clozapina como antisuicida es desconocido, pero no se relacionaría aparentemente con una mayor eficacia sobre la psicosis refractaria, estando más ligada a una acción antidepresiva directa y a un efecto indirecto mediado por un mejoramiento en las funciones cognitivas⁴⁴. Otras hipótesis ponen el acento en la neurotransmisión y los menores niveles de acatisia y disquinesia tardía¹, pues el fármaco normalizaría la función serotoninérgica, cuya relación con los actos suicidas se encuentra mejor establecida. Tanto su efecto antidepresivo como su especificidad sobre la conducta suicida pueden ser gatilladas por un aumento en la disponibilidad central de noradrenalina y dopamina, junto con la mencionada estabilización de la actividad serotoninérgica central. Esto ocurriría especialmente en la corteza prefrontal, mediante la regulación a la baja de receptores centrales 5-HT_{2A} asociada al aumento central de serotonina. Este *down regulation* de los

receptores 5-HT_{2A} sería común a antipsicóticos y antidepresivos⁴⁵.

En el estudio de la clozapina se han considerado otros múltiples mecanismos que podrían dar cuenta de su acción alternativamente a los mecanismos conocidos relacionados con el alivio de la sintomatología psicótica, a saber, mecanismos hormonales asociados a la pregnenolona y el cortisol⁴⁶, cascadas intracelulares como las ligadas al AMPc y al ácido araquidónico dependientes de la expresión del receptor N-metil-D-aspartato y la regulación de factores neurotróficos como el BDNF^{47,48}.

Suicidio y antipsicóticos en otros trastornos psiquiátricos

Los antipsicóticos han sido empleados durante décadas en el manejo de los trastornos bipolares, y así lo han recomendado las guías clínicas; los de primera generación mayormente en la fase maníaca aguda, considerando su rápida acción y efecto sedante por sobre los estabilizadores de ánimo, y los de segunda tanto en fase maníaca como depresiva, profilácticamente o como mantención. En una revisión retrospectiva, 72,2% había recibido antipsicóticos en algún momento de su enfermedad⁴⁹, en tanto que en un seguimiento más reciente 45% había sido prescrito con alguno de estos fármacos⁵⁰. Así, la *Food and Drug Administration* ha avalado antipsicóticos como olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol para el tratamiento de la manía, quetiapina y la combinación olanzapina-fluoxetina para la fase depresiva del desorden y tanto aripiprazol como olanzapina para mantenimiento⁵¹. En efecto, utilizando la escala de Hamilton para depresión, Houston *et al* encontraron una mayor reducción en el ítem de suicidalidad (ideación suicida) tras una a dos semanas de adicionada olanzapina al compararse con placebo en 58 bipolares tipo I con episodios mixtos tratados previamente con litio o divalproato⁵². Empero, existen quienes preconizan un incremento tanto de la ideación como de los intentos de suicidio, lo que ha sido indicado para el aripiprazol, quizás por inducir acatisia⁵³.

Por su parte, Yerevanian et al⁵¹ evaluaron a 405 pacientes durante 3 años, informando una tasa de intentos de suicidio 9,4 veces más alta durante la monoterapia con antipsicóticos que con estabilizadores del ánimo (litio, carbamazepina y ácido valproico). Al mismo tiempo, la tasa de intentos de suicidio con estabilizadores combinados con antipsicóticos fue 3,5 veces mayor al contrastarse con estabilizadores en monoterapia. El tratamiento antipsicótico se asoció a un marcado incremento en la tasa de intentos de suicidio, no obstante, una de las importantes limitaciones de este estudio es que no evaluó la severidad clínica, que debió considerarse por ejemplo al optar o no por una terapia asociada de antipsicóticos y estabilizadores del ánimo y también al mensurar el riesgo autolesivo. En esta línea, Ahearn et al⁵⁴, analizaron retrospectivamente datos aportados por cinco centros hospitalarios de portadores de trastorno bipolar tipo I o II. La mayoría de los pacientes (89%) experimentaron al menos un período durante el cual recibieron fármacos diferentes al litio, divalproato o antipsicóticos atípicos, siendo el divalproato el medicamento más prescrito y el litio el menos indicado, mientras que 57% fue prescrito en algún momento con algún antipsicótico atípico. Al considerar las combinaciones medicamentosas, 63% experimentaron al menos un período de toma exclusiva con divalproato, mientras que 11% pasó un período tanto con litio y divalproato, 36% utilizó divalproato más antipsicóticos atípicos y 8% recibió los tres fármacos en forma asociada. Se observaron 117 intentos de suicidios durante los 6 años que consideró la exploración, ocurriendo aproximadamente 60% durante el período en ausencia de medicación, 15% mientras tomaban litio, 21% divalproato y 24% con antipsicóticos atípicos, drogas que evidenciaron las tasas de suicidio más altas (26,1 por 10.000 meses de exposición). Tras ajustar variables indicadoras de severidad como edad de inicio de la enfermedad y tiempo transcurrido desde realizado el diagnóstico, se observó un *odds ratio* para intento de suicidio 2,5 veces mayor en usuarios de antipsicóticos comparado con quienes no utilizaban dichas drogas, resultados congruentes con los de Yerevanian et al. Por

otro lado, Tohen et al⁵⁵, realizaron un estudio randomizado comparando litio y olanzapina como tratamiento de mantenimiento en bipolares tipo I que remitían después de 12 semanas con tratamiento combinado con ambos agentes. Uno de 214 pacientes con litio cometió suicidio y ninguno de los 217 que recibieron olanzapina, sin reportarse otros comportamientos suicidas. Asimismo, en un ensayo a corto plazo en pacientes bipolares, Calabrese et al⁵⁶ señalan una mayor reducción en los índices de suicidio con quetiapina en contraste a lo observado con placebo.

En un estudio prospectivo a largo plazo, Vieta et al⁵⁷, no encontraron un efecto positivo sobre los eventos suicidas con risperidona inyectable de depósito en un pequeño grupo de pacientes bipolares (n = 28), lo que limita la posibilidad de obtener conclusiones respecto a este tipo de administración. En otra investigación que enroló a portadores de trastorno depresivo mayor, se evaluó la estrategia farmacológica de antidepresivos más risperidona *versus* antidepresivos más placebo en ideación suicida. En el grupo con risperidona se observó un efecto significativo sobre la ideación suicida en un seguimiento breve de 8 semanas, sin embargo, sólo se evaluó la ideación suicida y no se consideraron otros comportamientos relacionados⁵⁸.

Conclusiones

Los estudios sobre el efecto de los antipsicóticos en las conductas suicidas se refieren mayoritariamente a pacientes con trastornos esquizofrénicos, al ser la primera línea farmacológica para este espectro. El análisis de los estudios debe tomar en cuenta una serie de limitaciones metodológicas, como el carácter retrospectivo de muchas de ellas, lo esporádico de las conductas suicidas, las diferencias entre los diversos antipsicóticos, los criterios de elegibilidad de los sujetos, entre otras, lo que dificulta la obtención de conclusiones sólidas. En esta línea, no se clarifica del todo si la introducción de estos fármacos se asocia a aumento o disminución de los comportamientos suicidas en pacientes esquizofrénicos, y si bien los antipsicóticos pueden

reducir síntomas de riesgo suicida, como la agresividad o las órdenes alucinatorias, efectos secundarios como acatisia, acinesia y aplanamiento general pueden agravar o inducir tendencias autolíticas. Es así como los antipsicóticos de segunda generación por sus menores efectos extrapiramidales serían más seguros desde este punto de vista, pero hasta ahora sólo la clozapina parece poseer un claro efecto en la reducción de las conductas suicidas, cuyo mecanismo de acción neuroquímico no es claro,

pero podría vincularse a su acción sobre receptores serotoninérgicos. En otras indicaciones, como los trastornos bipolares y la depresión mayor, los estudios son escasos y poco consistentes. Por último, es necesario distinguir caso a caso los reales efectos de cada indicación farmacológica, pues algunos antipsicóticos podrían disminuir indirectamente la suicidalidad mediante la atenuación de la sintomatología maniforme, depresiva, psicótica, externalizante y/o psicomotora.

Resumen

La relación entre antipsicóticos y suicidio es controversial debido a las diferencias expuestas en la literatura acerca de su acción específica. Uno de los puntos de discusión ha sido el aumento de la sintomatología depresiva y el impacto de algunos efectos secundarios sobre la suicidalidad, principalmente acinesia, acatisia y disquinesia tardía. Otro elemento controvertido es el efecto paradójico producto de la aminoración de los síntomas positivos al incrementar paralelamente la introspección. Se revisará críticamente la principal evidencia disponible en torno al uso de antipsicóticos en relación al suicidio en el contexto de trastornos psicóticos y afectivos. No existe evidencia directa que avale una disminución en las tasas de suicidio con el uso de antipsicóticos de primera generación en trastornos psicóticos, probablemente por fallas metodológicas y por la multifactorialidad del fenómeno. En relación a los de segunda generación, podrían participar como protectores frente al riesgo suicida. En los trastornos esquizofrénicos se ha considerado a la clozapina como un fármaco antisuicida, debido a una acción antidepresiva directa y un efecto indirecto mediado por un mejoramiento en las funciones cognitivas. El mayor uso de antipsicóticos en los trastornos afectivos se observa en el espectro bipolar, sin reportarse mayor efectividad en el manejo del suicidio al compararse con estabilizadores del ánimo. Es crucial identificar el mecanismo de acción específico de los antipsicóticos para evaluar su real efecto sobre la suicidalidad.

Palabras clave: Antipsicótico, suicidio, clozapina, esquizofrenia.

Referencias bibliográficas

1. Aguilar EJ, Siris EG. Do antipsychotic drugs influence suicidal behavior in schizophrenia? *Psychopharmacol Bull* 2007; 40: 128-42.
2. Kerwin R. Preventing suicide. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 366.
3. McElroy SL, Kotwal R, Kaneria R, Keck PE. Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 596-617.
4. Bermejo J, García S. Antipsicóticos típicos. *Antipsicóticos atípicos*. FMC 2007; 14: 637-47.
5. Rodríguez H, González H, Meneses J. Síntomas de discontinuación luego de suspensión abrupta de olanzapina. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2012; 50: 100-5.

6. Gupta S, Black DW, Arndt S, Hubbard WC, Andreasen NC. Factors associated with suicide attempts among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 1353-5.
7. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, *et al.* Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82-91.
8. Modestin J, Dal Pian D, Agarwalla P, Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 73: 139-45.
9. Modestin J, Dal Pian D, Agarwalla P. Clozapine diminishes suicidal behavior: a retrospective evaluation of clinical records. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 534-8.
10. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 873-9.
11. Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 35-7.
12. Caldwell CE, Gottesman II. Schizophrenic kills themselves too: a review of risk factors of suicide. *Schizophr Bull* 1990; 16: 571-89.
13. Winokur G, Tsuang M. The Iowa 500: suicide in mania, depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 650-1.
14. Kim CH, Jayathilake K, Meltzer HI. Hopelessness, neurocognitive function, and insight in schizophrenia: relationship to suicidal behavior. *Schizophr Res* 2003; 60: 71-80.
15. Hunt IM, Kapur N, Windfuhr K, Robinson J, Bickley H, Flynn S, *et al.* Suicide in schizophrenia: findings from a national clinical survey. *J Psychiatr Pract* 2006; 12: 139-47.
16. Ernst CL, Goldberg JF. Antisuicide properties of psychotropic drugs: a critical review. *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12: 14-41.
17. Meltzer HY. Treatment of suicidality in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2001; 932: 44-58.
18. Cohen S, Leonhard CV, Farberow NL, Shneidman ES. Tranquillizers and suicide in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1964; 11: 312-21.
19. Warnes H. Suicide in schizophrenics. *Dis Nerv Sis* 1998; 29: 35-40.
20. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 171-7.
21. Taiminen TJ. Effect of psychopharmacotherapy on suicide risk in psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 45-7.
22. Hogan TP, Awad AG. Pharmacotherapy and suicide risk in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1983; 28: 277-81.
23. Cheng KK, Leung CM, Lo WH, Lam TH. Risk factors of suicide among schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 220-4.
24. Ciompi L. Late suicide in former mental patients. *Psychiatr Clin* 1976; 9: 59-63.
25. Wilkinson G, Bacon NA. A clinical and epidemiological survey of parasuicide and suicide in Edinburgh schizophrenics. *Psychol Med* 1984; 14: 899-912.
26. Altamura AC, Bassetti R, Bignotti S, Pioli R, Mundo E. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study. *Schizophr Res* 2003; 60: 47-55.
27. Barak Y, Mirecki I, Knobler HY, Natan Z, Aizenberg D. Suicidality and second generation antipsychotics in schizophrenia patients: a case-controlled retrospective study during a 5-year period. *Psychopharmacology* 2004; 215-9.
28. Meltzer HY. Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. *International Clozaril/Leponex Suicide Prevention Trial*. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 12: 47-50.
29. Van Putten T, May RP. "Akinetic depression" in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 1101-7.
30. Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 127-35.
31. Van Putten T. The many faces of akathisia. *Compr Psychiatry* 1975; 16: 43-7.
32. Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF. Antidepressant related akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 254-7.
33. Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 67-72.
34. Venegas P, Millán M, Miranda M. Disquinesia tardía. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*; 41: 131-8.

35. Yassa R, Jones BD. Complications of tardive dyskinesia: a review. *Psychosomatics* 1985; 26: 305-13.
36. Roy A. Suicide and psychiatric patients. *Psychiatr Clin North Am* 1985; 8: 227-41.
37. Möller HJ. Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: a review of the clinical data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 83-93.
38. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C, *et al.* Double-blind comparison of olanzapine *versus* risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 407-18.
39. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1449-54.
40. Storosum JG, van Zwieten BJ, Wohlfarth T, de Haan L, Khan A, van den Brink W. Suicide risk in placebo vs active treatment in placebo-controlled trials for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 365-8.
41. Olfson M, Gerhard T, Crystal S, Stroup TS. Clozapine for Schizophrenia: State Variation in Evidence-Based Practice. *Psychiatr Serv* 2015; Nov 2 [Epub ahead of print]
42. Elizondo JJ. Clozapina: una visión histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Ars Pharm* 2008; 49: 135-44.
43. Haukka J, Tiihonen J, Harkanen T, Lonnqvist J. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nation wide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 686-96.
44. Meltzer HY. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4: 279-83.
45. Van Oekelen D, Luyten VH, Leysen JE. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors and their atypical regulation properties. *Life Sci* 2003; 72: 2429-49.
46. Meltzer HY, Anand R, Alphs L. Reducing suicide risk in schizophrenia: focus on the role of clozapine. *CNS Drugs* 2000; 14: 355-65.
47. Marx CE, Shampine LJ, Duncan GE, van Doren MJ, Grobin AC, Massing MW, *et al.* Clozapine markedly elevates pregnenolone in rat hippocampus, cerebral cortex, and serum: candidate mechanism for superior efficacy? *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 84: 598-608.
48. Leveque JC, Macías W, Rajadhyaksha A, Carlson RR, Barczak A, Kang S, *et al.* Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. *J Neurosci* 2000; 20: 4011-20.
49. Brotman MA, Fergus EL, Post RM, Leverich GS. High exposure to neuroleptics in bipolar patients: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 68-72.
50. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, Ganoczy D, Ignacio RV. Treatment adherence with antipsychotic medication in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 232-41.
51. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior part 3: impact of antipsychotics. *J Affect Disord* 2007; 103: 23-8.
52. Houston JP, Ahl J, Meyers AL, Kaiser CJ, Tohen M, Baldessarini RJ. Reduced suicidal ideation in bipolar I disorder mixed-episode patients in a placebo-controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1246-52.
53. Holzer L, Eap CB. Aripiprazole and suicidality. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 125-6.
54. Ahearn EP, Chenc P, Hertzberg M, Cornette M, Suvalsky L, Cooley-Olson D, *et al.* Suicide attempts in veterans with bipolar disorder during treatment with lithium, divalproex, and atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 2013; 145: 77-82.
55. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, *et al.* Olanzapine *versus* lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1281-90.
56. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351-60.
57. Vieta E, Nieto E, Autet A, Rosa AR, Goikolea JM,

- Cruz N, *et al.* A long-term prospective study on the outcome of bipolar patients treated with long-acting injectable risperidone. *World J of Biol Psychiatry* 2008; 9: 219-24.
58. Reeves H, Batra S, May RS, Zhang R, Dahl DC, Li X. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1228.

Correspondencia:
Juan Carlos Martínez
Psiquiatra de niños y adolescentes,
Profesor Asociado, Departamento de Pediatría,
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso,
Valparaíso, Chile.
E-mail: juancarlosmartineza@gmail.com