



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Tesis doctoral

**RIESGO DE SUICIDIO ASOCIADO A
FACTORES CLÍNICOS Y
FARMACOLÓGICOS:**

Estudio de Casos y Controles

Marc Fradera Jiménez

Sabadell, octubre 2020

Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de doctorado en Farmacología

Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología

Caridad Pontes García, profesora asociada y responsable de la Unitat de Farmacologia Parc Taulí del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, como codirectora i tutora,

Victor Pérez Solá, profesor titular del Departament de Psiquiatria i de Medicina Legal, Àrea de Psiquiatria como codirector

Certificamos:

Que la memòria titulada “RIESGO DE SUICIDIO ASOCIADO A FACTORES CLÍNICOS Y FARMACOLÓGICOS: Estudio de Casos y Controles” presentada por Marc Fradera Jimenez para optar al grado de doctor se ha realizado bajo nuestra dirección y tutela, y es conforme para su presentación, lectura y defensa ante el tribunal correspondiente.

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente documento en Barcelona a 4 de octubre del 2020.

Firmas:

Dra. Caridad Pontes García

Dr. Víctor Pérez Solá

"Gewiß, weil wir doch einmal so gemacht sind, daß wir alles mit uns und uns mit allem vergleichen, so liegt Glück oder Elend in den Gegenständen, womit wir uns zusammenhalten, und da ist nichts gefährlicher als die Einsamkeit."

"Sin duda, pues nos han hecho de modo que todo lo que comparamos con nosotros mismos y a nosotros mismos con todo, el bien o el mal está en los objetos que nos sirven para el paralelo y por lo tanto nada me parece más dañino que la soledad."

Johann Wolfgang von Goethe. Die Leiden des jungen Werther

PREFACIO

Contexto y agradecimientos

El estudio de casos y controles motivo de la presente tesis doctoral fue realizado gracias a una colaboración conjunta entre el Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya (IMLCFC), el Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol) y el servicio de farmacología del hospital Parc Taulí de Sabadell, dirigido por Caridad Pontes García y Víctor Pérez-Solá.

Este estudio ha identificado como casos a las personas que murieron por suicidio en la provincia de Barcelona, mediante informes médico forenses. Tanto para los casos como para sus respectivos controles, se han explorado ampliamente factores clínicos y farmacológicos disponibles en los registros electrónicos de atención primaria.

Por ello quiero destacar la labor de todos los investigadores que han sido partícipes de este proyecto. Desde la colaboración de Carles Martín Fumadó para la identificación de los casos, hasta la colaboración de Rosa Morros, Dan Ouchi y Oriol Prat en la gestión y análisis estadístico de la gran base de datos que se ha utilizado en el presente proyecto. Asimismo, quiero agradecer el soporte de Diego Palao, Narcís Cardoner y Víctor Pérez al ofrecer sus conocimientos del ámbito de la salud mental a disposición del proyecto para guiarlo cuando ha sido necesario y para enriquecer la discusión de los resultados obtenidos.

También quiero agradecer a Roser Vives por haberme acompañado y guiado a nivel profesional durante los años que hemos compartido despacho.

Quiero expresar mi agradecimiento a mi familia por el esfuerzo que han dedicado para que pueda desarrollar mi formación académica y por la fuente de motivación que han supuesto para mi. Gracias también a los amigos y compañeros de vida que, de una manera u otra, me han ayudado durante estos años a la consecución de este objetivo.

Por último, quiero expresar mi profunda admiración a Caridad que ha sido (y será) una gran fuente de inspiración. Cualquier frase que escriba quedaría corta para expresar el inmensurable agradecimiento que siento hacia su persona por su constante y excelente soporte tanto académico como vital. Gracias de corazón.

RESUMEN

Se ha realizado un estudio analítico retrospectivo de casos y controles de base poblacional, para identificar y explorar los factores clínicos y farmacológicos asociados a la muerte por suicidio en aquellas personas que han tenido interacción previa con el sistema de salud pública. Los casos se obtuvieron a partir de los registros del Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya para la provincia de Barcelona durante los años 2010 a 2015, y los controles se seleccionaron al azar entre la población atendida por los centros de atención primaria en el mismo periodo, en una razón de 20 a 1 y con una distribución de edad, sexo y lugar de residencia iguales a los casos. Se vincularon y extrajeron datos clínicos de primaria y de facturación de medicamentos, anonimizados para el estudio.

Se han obtenido parámetros clínicos, asistenciales y sociales, que se han analizado en modelos univariable y utilizado para ajustar el modelo estadístico que analizó la relación entre exposiciones farmacológicas y riesgo de suicidio. Se han estudiado distintos grupos de psicofármacos, con énfasis en los subtipos de antidepresivos, y también hipocolesterolemiantes, antihipertensivos y otros fármacos de interés.

Tuvieron interacciones con el sistema sanitario de atención primaria 971 personas de las 2.109 que constaban en los registros de muertes por suicidio. Para estas se seleccionaron 19.420 controles. Entre las 971 personas con algún contacto asistencial previo, un 33% y un 58,5% murieron durante la semana o el el mes siguiente a la consulta, respectivamente. Después de ajustar por otros factores de riesgo no farmacológicos, el antecedente de cualquier exposición a fármacos antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos e hipnosedantes, antiepilépticos y opioides se asoció a un incremento significativo del riesgo de suicidio, con estimadores de riesgo moderados, entre 1,47 y 2,29. Aquellos pacientes con exposiciones a antiepilépticos, antipsicóticos, opioides y antidepresivos que no tuvieron ninguna dispensación de estos medicamentos en los últimos tres meses tuvieron riesgos más elevados. Ninguno de los fármacos no psiquiátricos analizados ha mostrado patrones consistentes de incrementos de riesgo sustancial.

En base a estos resultados se ha confirmado la hipótesis de que determinados factores clínicos, especialmente de salud mental y de frecuentación sanitaria, y la exposición a determinados medicamentos activos sobre el sistema nervioso, se asocian a un mayor riesgo de suicidio. La disponibilidad de datos en los registros médicos electrónicos de atención primaria representa una oportunidad para crear herramientas de detección del riesgo en la historia clínica electrónica que permitan indicar acciones preventivas y un seguimiento individualizado.

RESUM

S'ha realitzat un estudi analític retrospectiu de casos i controls de base poblacional, per identificar i explorar els factors clínics i farmacològics associats a la mort per suïcidi en aquelles persones que han tingut interacció prèvia amb el sistema de salut pública. Els casos es van obtenir a partir dels registres de l'Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya per la província de Barcelona durant els anys 2010 a 2015, i els controls es van seleccionar a l'atzar entre la població atesa pels centres d'atenció primària al mateix període, en una raó de 20 a 1 i amb una distribució d'edat, sexe i lloc de residència iguals als casos. Es van vincular dades clíniques de primària i de facturació de medicaments, que es van extreure i anonimitzar per a l'estudi.

S'han obtingut paràmetres clínics, assistencials i socials, que s'han analitzat en models univariable i utilitzat per ajustar el model estadístic que va analitzar la relació entre exposicions farmacològiques i risc de suïcidi. S'han estudiat diferents grups de psicofàrmacs, amb èmfasi en els subtipus d'antidepressius, i també hipocolesterolemians, antihipertensius i altres fàrmacs d'interès.

D'un total de 2.109 persones que consten en els registres de morts per suïcidi, 971 van interaccionar prèviament amb el sistema sanitari d'atenció primària, i per a aquestes es van seleccionar 19.420 controls. Entre les 971 persones que van tenir algun contacte assistencial previ, un 33% va morir durant la setmana següent i un 58,5% durant el mes següent a la darrera consulta. Després d'ajustar per altres factors de risc no farmacològics, l'antecedent de qualsevol exposició a fàrmacs dels grups d'antipsicòtics, antidepressius, ansiolítics i hipnosedants, antiepilèptics i opioides s'associa a un increment significatiu de el risc de suïcidi, amb estimadors de risc moderats, entre 1,47 i 2,29. Aquells pacients amb exposicions a antiepilèptics, antipsicòtics, opioides i antidepressius sense dispensació d'aquests medicaments en els darrers tres mesos van tenir riscos més elevats. Cap dels grups farmacològics no psiquiàtrics ha mostrat patrons consistents d'increments de risc.

En base a aquests resultats s'ha confirmat la hipòtesi que determinats factors clínics, especialment de salut mental i de freqüentació sanitària, i l'exposició a determinats medicaments actius sobre el sistema nerviós, s'associen a un major risc de suïcidi. La disponibilitat de dades en els registres mèdics electrònics d'atenció primària representa una oportunitat per crear eines de detecció de el risc en la història clínica electrònica que permetin indicar accions preventives i un seguiment individualitzat.

SUMMARY

A retrospective analytical population-based study of cases and controls has been carried out to identify and explore clinical and pharmacological factors associated with death by suicide in those people who have had previous interaction with the public health system. The cases were obtained from the records of the Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya for the province of Barcelona during the years 2010 to 2015, and the controls were randomly selected from the population attended by primary care centers in the same period, in a ratio of 20 to 1 and with a distribution of age, sex and place of residence equal to the cases. Data from primary care registries and drug invoicing were linked, extracted and anonymised for the study.

Clinical, healthcare and social parameters have been obtained, which have been analyzed in univariate models and used to adjust the statistical model that analyzed the relationship between drug exposures and suicide risk. Different groups of psychotropic drugs have been studied, with an emphasis on antidepressant subtypes, as well as cholesterol-lowering drugs, antihypertensive drugs, and other drugs of interest.

971 people out of 2,109 registered in the suicide death registers had interactions with the primary care health system. For these, 19,420 controls were selected. Among the 971 people with some previous healthcare contact, 33% and 58.5% died during the week or the month following system interaction, respectively. After adjusting for other non-pharmacological risk factors, the antecedent of any exposure to either antipsychotic drugs, antidepressants, anxiolytics and hypnotic sedatives, antiepileptics or opioids was associated with a significant increase in the risk of suicide, with moderate risk estimators, between 1.47 and 2.29. Those patients with exposures to antiepileptic drugs, antipsychotics, opioids and antidepressants who did not have any dispensation of these drugs in the last three months had higher risks. None of the non-psychiatric drugs analyzed have shown consistent patterns of substantial increases in risk.

Based on these results, the hypothesis has been confirmed that certain clinical factors, especially mental health and health frequentation, and the exposure to certain drugs active on the nervous system, are associated with an increased risk of suicide. The availability of data in primary care electronic medical records represents an opportunity to create risk detection tools in the electronic medical record that may allow the indication of preventive actions and individualized follow-up.

INDICE

PREFACIO.....	1
Contexto y agradecimientos	3
RESUMEN	5
RESUM	6
SUMMARY	7
INDICE.....	9
INTRODUCCIÓN	14
Antecedentes y contexto	16
Contexto histórico	16
Clasificaciones médicas del suicidio	18
Epidemiología del suicidio	21
Teorías del Suicidio	25
Factores de Riesgo de suicidio	33
Clasificaciones	33
Factores de riesgo no farmacológicos.....	35
Riesgo asociado a la exposición a medicamentos.....	43
Prevención del suicidio.....	54
Justificación del estudio	59
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	62
Hipótesis.....	64
Objetivos.....	64
Objetivo general.....	64
Objetivos específicos	64
MÉTODOS.....	66
Diseño general del estudio.....	68
Obtención de datos	68
Criterios de selección de sujetos.....	69
Selección de casos.....	69
Exclusión de casos	69

Selección de controles.....	70
Exclusión de controles.....	70
VARIABLES ESTUDIADAS.....	70
Variable principal	70
Variables secundarias	72
Farmacovigilancia.....	74
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	75
Gestión y depuración de los datos.....	75
Descripción de los métodos estadísticos	75
Datos demográficos y otras características basales.....	76
Análisis exploratorios.....	76
Consideraciones prácticas	78
RESULTADOS	81
Población estudiada	83
Sujetos identificados, incidencia de suicidio mortal y selección de casos.....	83
Descripción de los casos fallecidos por suicidio.....	86
Descripción de los casos con contacto previo en el sistema sanitario y sus controles.....	89
Exposiciones farmacológicas.....	94
DISCUSIÓN.....	140
Contexto.....	142
Racionalidad de la hipótesis.....	142
Adecuación de los métodos empleados	143
Tipo de diseño	143
Origen de los datos e identificación de los casos.....	147
Resultados observados	148
Población estudiada	148
Interacción con Atención Primaria.....	151
Factores de riesgo de suicidio	152
Consumo de medicamentos asociado al riesgo de suicidio.....	156
Aplicabilidad de los resultados.....	164
Propuestas para investigaciones futuras	166

CONCLUSIONES	168
BIBLIOGRAFÍA.....	172
ANEXO	206
Variables clínicas destinadas al ajuste de los modelos multivariantes.....	1

INTRODUCCIÓN

Antecedentes y contexto

El suicidio es un fenómeno global que sucede en todas las regiones del mundo y durante todos los estadios de la vida (1). En el apartado de epidemiología se describirán más detalladamente datos de incidencia, pero es tan elevada que se estima que cada 40 segundos una persona muere a causa del suicidio en algún lugar del mundo, y que para cada suicidio completado se producen alrededor de 20 intentos de suicidio (2, 3). El comportamiento suicida, pues, es un problema complejo que supone un enorme impacto en la salud pública.

Se entiende por suicidología el estudio científico tanto del comportamiento suicida como de la prevención del suicidio (4). Para comprender la envergadura de dicho fenómeno es importante, en primer lugar, conocer el conjunto de términos asociados al mismo, así como contextualizar el problema con datos epidemiológicos. Una vez comprendida la severidad y el impacto del suicidio en la salud pública de la sociedad, el siguiente paso pasa por entender, desde las distintas teorías sobre el suicidio a los factores de riesgo, qué elementos llevan al individuo a decidir acabar con su vida. Finalmente, analizar las medidas preventivas que se han planteado y aplicado para tratar la prevención del suicidio.

Contexto histórico

El origen de la palabra "suicidio" se encuentra en el siglo XVII, formada por las palabras latinas *sui* (a uno mismo) y *caedere* (matar). Se dice que el primero en acuñar dicho término fue el médico y filósofo Sir Thomas Browne, en su *Religio Medici* (1642). Esta nueva palabra distinguía por primera vez entre matarse a uno mismo y matar a otro (5).

El fenómeno del suicidio ha sido sujeto de estudio desde hace muchos años, pero destaca la obra "*Le Suicide*" publicado en el 1897 por el sociólogo francés Emile Durkheim ya que fue el primer estudio influyente sobre el suicidio (6). En este estudio, el autor ya diferenciaba entre suicidio y tentativa. Según Durkheim, el suicidio son todas aquellas muertes que sean resultado, directo o indirecto, de un acto, positivo o negativo, realizado por la misma víctima, sabiendo ella que iba a producirse ese resultado. Un acto activo, por ejemplo, sería apretar el gatillo del arma que acaba con la vida del mismo



Ilustración 1 Emile Durkheim.
Autor: Anónimo

sujeto que la acciona. Y un acto indirecto hace referencia a la inacción por parte de la víctima, como por ejemplo no apartarse de la trayectoria de un tren o un vehículo y no evitar, por tanto, el choque que provoque la muerte de la víctima. Mientras que, por otro lado, definía las tentativas como el mismo proceso definido para el suicidio, detenido en su camino, antes que resulte en la muerte. Además, el autor también clasificó el suicidio en función de las relaciones entre el individuo y la sociedad:

1. El suicidio egoísta: Este tipo de suicidio, común en individuos poco integrados a los grupos sociales a los que pertenecen, se da en las personas excesivamente individualistas y es propio de las sociedades más avanzadas. La decisión individual de arrebatarse la vida no tiene en cuenta las derivadas consecuencias sociales.

2. El suicidio altruista: Se trata de la versión opuesta a la anterior sucediendo por una excesiva integración del sujeto a la sociedad a la que pertenece. La integración es tal, que la personalidad del individuo tiene menos valor que la del grupo social con el que interactúa. Como ejemplo están las muertes por suicidio colectivo de algunas sectas o también la conocida práctica del *Harakiri* o *Seppuku* en la antigua cultura samurái japonesa. Otro ejemplo serían aquellas culturas en las que las personas mayores se quitan la vida creyendo que dicha muerte es en favor del mantenimiento de la comunidad.

3. El suicidio anómico: Son aquellos suicidios motivados por la falta de normas y leyes que regulan la actividad humana. El individuo no es capaz soportar la desaparición de las leyes que regían su ecosistema y optan por el suicidio. Generalmente se producen en momentos de crisis sociales agudas, como podrían ser un divorcio, la muerte de un ser querido, etc.

4. El suicidio fatalista: Opuestamente al anterior tipo de suicidio, este se caracteriza por suceder en personas que no aceptan las normas y se sienten limitado su futuro. Por ejemplo, en sociedades muy estrictas con excesiva disciplina, ya sea académica o moralmente.

Unos años más tarde, desde 1903, las primeras ediciones de "*International Classification of Diseases and Causes of Death*" (clasificación conocida como ICD, por sus siglas en inglés. A partir de ahora "CIE", por sus siglas en español) incluyen el suicidio en la sección de mortalidad y morbilidad por causas externas. En las primeras revisiones dejan el suicidio como un modo residual utilizado cuando no se puede confirmar la causa en la modalidad de muerte natural, accidental u homicida.

Clasificaciones médicas del suicidio

Desde la versión CIE-6 y hasta la versión CIE-8, la sección que recogía el suicidio era la de “Accidentes, envenenamiento y violencia” y la categoría en cuestión fue renombrada renombrada a “suicidio y lesiones autoinflingidas”. En 1975 (CIE-9), la sección pasó a llamarse “Lesiones y envenenamiento” y la categoría “Suicidio”, aunque una nota aclaraba que dicha categoría incluye intentos de suicidio y lesiones deliberadamente autoinflingidas (7). Pese a que se publicó recientemente la versión CIE-11, la que sigue vigente es la CIE-10, del 1992. Esta versión creó la categoría “Lesión autoinflingida intencionalmente” incluyendo lesiones o envenenamientos intencionalmente autoinflingidos y suicidio (tentativa) (8).

Por otro lado, el *National Institute of Mental Health* (NIMH), en una conferencia nacional en el año 1970 (9), expuso la necesidad de disponer de una nomenclatura estándar y universal. En dicha conferencia esquematizaron el comportamiento suicida en tres amplias categorías: Suicidio completado, intento de suicidio e ideación suicida, considerando que en el suicidio el individuo emprende activamente una acción autoinflingida con el propósito principal de acabar con su vida. El suicidio completado se refiere a la situación en la que los actos deliberados y autoinflingidos resultan en la muerte del individuo; si estos mismos actos no acababan en muerte, sino en lesiones físicas, son considerados intentos de suicidio. Por otro lado, la ideación suicida incluye ideas y actos que denotan una pérdida del deseo de vivir, aunque sin llegar a resultar en ninguna lesión física. La categoría de ideación suicida incluye, también, comportamientos que amenazan la vida del propio individuo, y que pueden ser directamente observados o inferidos. Por ejemplo, realizar el nudo en una soga y luego deshacerlo y guardarlo sería un comportamiento categorizado como ideación suicida. Sin embargo, avanzar en la acción de ahorcamiento supondría calificarlo de intento de suicidio o, en caso de letalidad, de suicidio completado.

Otras clasificaciones como la de *De Leo et al* (7) incluyen la intencionalidad del individuo respecto de la intención última de acabar con su vida en la descripción de las conductas suicidas. Así, a diferencia de la clasificación previa, incluyen también en la definición de conducta suicida la ideación y las acciones en torno a la idea de provocar la propia muerte cuando el individuo no desea realmente acabar con su vida. Estas situaciones pueden resultar o no en lesiones o, incluso en muerte accidental durante la conducta de ideación suicida. Consideradas en conjunto con las conductas motivadas por el deseo de acabar con la propia vida, se identifican 3 tipos de escenarios: Comportamiento suicida con resultado fatal (suicidio completado), comportamiento suicida sin resultado fatal, pero con lesiones

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

(intento de suicidio) y comportamiento suicida sin resultado fatal ni lesiones (ideación suicida). El esquema del comportamiento suicida propuesto por *De Leo et al* se muestra en la Figura 1 (7).

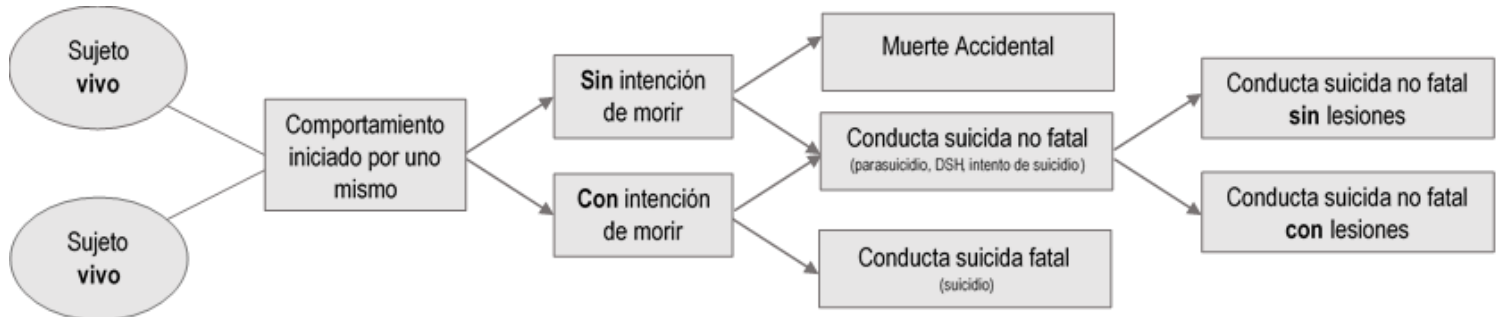


Figura 1. Flujo del comportamiento suicida fatal y no fatal. Adaptación de De Leo 2006 (7)

En el año 2010, la Asociación Americana de Psiquiatría (10) elaboró una “Guía para Valoración y Tratamiento de Pacientes con Conductas Suicidas” donde, en su respectivo apartado, define los principales términos asociados al suicidio:

- Suicidio: muerte autoinflingida con la certeza (explícita o implícita) que la persona tuvo intención de morir.
- Intento de suicidio: conducta autolesiva con un desenlace no fatal acompañada de certeza (explícita o implícita) que la persona tuvo intención de morir.
- Intento de suicidio abortado: conducta potencialmente autolesiva con certeza (explícita o implícita) que la persona tiene intención de morir, pero el intento es frenado antes que ocurra ningún daño físico.
- Ideación suicida: pensamientos de ser el autor de la propia muerte. La severidad de la ideación suicida podrá variar en función de la especificidad de los planes suicidas y del grado de intención suicida.
- Intención suicida: expectativa subjetiva y deseo de actos autodestructivos para acabar en muerte.
- Letalidad de la conducta suicida: peligro objetivo para la vida asociado con un método o acción suicida. Tener en cuenta que la letalidad es distinta y puede que no siempre coincidan con las expectativas de un individuo de lo que es peligroso para la salud.
- Autolesiones intencionales: actos deliberadamente dolorosos, autoinflingidos, destructivos o perjudiciales sin intención de morir.

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

En 2014, la Organización Mundial de la Salud (2) definió el término de suicidio de forma muy concreta y concisa como el acto de matarse deliberadamente.

Más recientemente, en 2016, Turecki y Brent publicaron una revisión de los aspectos más relevantes relativos al suicidio y al comportamiento suicida (11). Uno de los aspectos trabajados fue la nomenclatura del suicidio y de los comportamientos relacionados con la conducta e ideación suicida (Tabla 1).

Tabla 1 Nomenclatura para el suicidio, conductas relacionadas, y con la ideación suicida. Adaptación de Turecki 2016 (11).

	DEFINICIÓN
Suicidio	Acto autolesivo fatal con cierta evidencia de intención de morir.
Intento de suicidio	Conducta autolesiva potencialmente asociada con, como mínimo, alguna intención de morir.
Ideación suicida activa	Pensamientos sobre llevar a cabo una acción que ponga fin a la vida de uno mismo, incluyendo la identificación de un método, tener un plan o la intención de actuar.
Ideación suicida pasiva	Pensamientos sobre la muerte o el deseo de estar muerto sin ningún plan o intención.
Conducta autolesiva no suicida	Conducta autolesiva sin intención de morir.
Eventos suicidas	Inicio o empeoramiento de la ideación o intento de suicidio, derivación de emergencias por ideación, o comportamiento suicida.
Actos preparatorios hacia conductas suicidas inminentes	-
Autolesiones deliberadas	Cualquier tipo de conducta autolesiva, incluidos los intentos de suicidio y las conductas autolesivas no suicidas

Algunos de los términos descritos en la tabla de la nomenclatura para el suicidio, conductas relacionadas, y con la ideación suicida de Turecki, van acompañados de comentarios que destacan diferentes aspectos sobre los mismos. La distinción entre el intento de suicidio y la conducta autolesiva no suicida radica, principalmente, en la motivación del acto. Además, la conducta autolesiva no suicida se observa más frecuentemente en personas jóvenes y entre las motivaciones principales están aliviar el estrés, “sentir algo”, autocastigarse, tener atención o escapar de una situación difícil. El autor también apunta que una ideación suicida activa, como tener un plan o la intención de actuar, está asociado a un riesgo muy elevado de intento de suicidio dentro de los primeros 12 meses. Los eventos suicidas, por su parte, son comúnmente utilizados como variables principales en estudios farmacológicos. La categoría de “autolesiones deliberadas” es necesaria para englobar los intentos de suicidio y las autolesiones no suicidas, ya que, a menudo, resulta complicado distinguir la motivación del acto (11).

La coexistencia de distintas clasificaciones y la falta de una nomenclatura universal y estandarizada relacionada con el suicidio afecta directamente a su descripción

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

epidemiológica, por ejemplo, a las ratios de mortalidad por suicidio, que pueden ofrecer estimaciones distintas según la definición de las situaciones (12, 13). Según Rosenberg, esto es relevante en cuanto una correcta determinación de las muertes por suicidio es necesaria para enfocar mejor la investigación relacionada con los factores de riesgo del suicidio y a determinar mejor los sujetos de alto riesgo (14).

Epidemiología del suicidio

Datos epidemiológicos del suicidio en el mundo

Los informes más recientes de la OMS recogieron que durante el año 2016 se produjeron 793.307 muertes por suicidio en el mundo. La tasa de suicidio cruda y estandarizada por edades fue de 10,6/100.000 y 10,5/100.000 respectivamente. En este mismo informe se identificaban cifras absolutas muy similares en el año 2000 (790.247 muertes por suicidio). No obstante, las tasas de suicidio cruda y estandarizada por edades para el año 2000 (12,9/100.000 y 13,9/100.000 respectivamente) indican que ha habido una leve disminución en la tasa de suicidios por persona en los últimos años. Las casi 800.000 muertes por suicidio implican que, a nivel global, se produce una muerte por suicidio cada 40 segundos. Además, por cada suicidio completado se estima que hay 20 intentos de suicidio (2, 3). Destaca que, en la población entre 15 y 29 años, el suicidio es la segunda causa de muerte a nivel global (después de los accidentes de tráfico), por lo que representa un problema de salud de primer orden (2).

En la **Figura 2**, con datos del año 2016, se pueden observar las diferencias geográficas en las tasas poblacionales de suicidio.

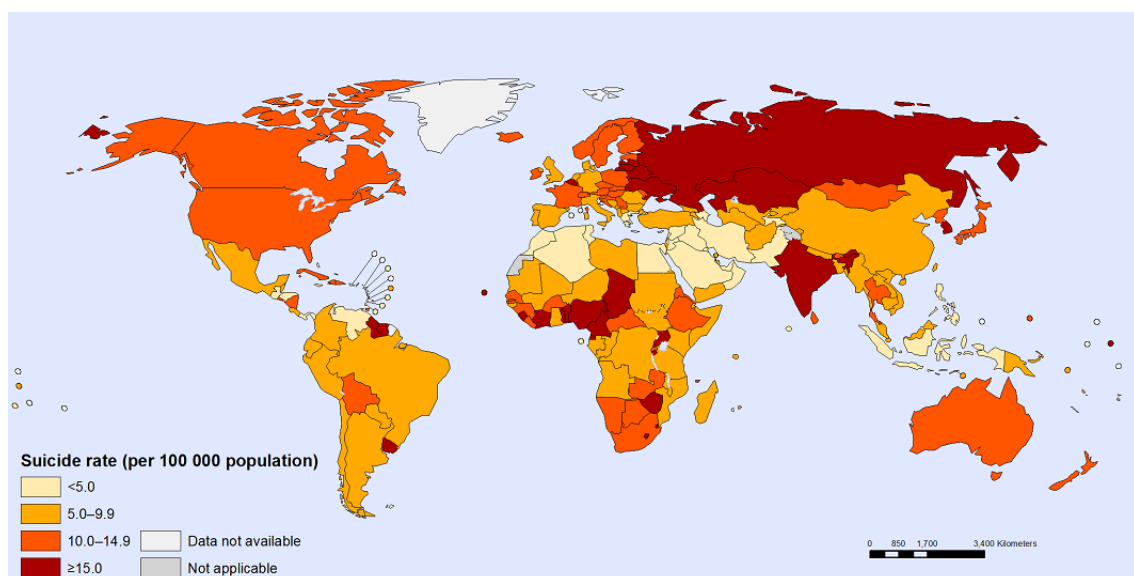


Figura 2. Tasas de suicidio normalizadas según la edad (por 100.000 habitantes), ambos sexos, 2016.

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

Se estima que cerca del 75% de todos los suicidios ocurren en países con ingresos bajos o medianos, ya que la proporción de la población que reside en estos países es mucho mayor a la de los países con ingresos altos. Sin embargo, según las tasas de suicidio normalizadas por edades en el año 2012, los países con ingresos altos tenían ligeramente más suicidios que los países con ingresos bajos o medianos (12,7 y 11,2 por 100.000 personas respectivamente), aunque esta norma no se cumple en todos los casos y diversos países en vías de desarrollo tienen tasas poblacionales muy elevadas de suicidio (2).

Cabe destacar, no obstante, que la calidad de los datos de la mayoría de los Estados Miembros de la OMS es de pobre calidad. Los motivos de la baja calidad de los datos van desde que no se dispone de ningún tipo de dato, o bien no hay registros oficiales, o el registro es muestral y extrapolado para la población nacional, o que los registros vitales tienen baja cobertura, o que una elevada proporción de muertes por suicidio son categorizadas como de causa indeterminada. A este problema de la pobre calidad de los registros y las bases de datos se añade el hecho que el comportamiento suicida se estigmatiza, tiene consecuencias legales o administrativas para los herederos del fallecido, e incluso se considera ilegal en algunos países, lo que agrava los problemas de subnotificación o mala clasificación de las muertes de suicidio (2).

Al analizar los datos de mortalidad por suicidio según sexo a nivel mundial, se observa que el 64% de los muertos por suicidio durante el año 2016 fueron hombres, mientras que el 36% restante fueron mujeres. Esta proporción, no obstante, difiere según el nivel de ingresos. En aquellos países con ingresos bajos o medianos, unos 6 de cada 10 suicidios los cometen hombres, mientras que en países con ingresos altos los hombres cometen el 73,2% de los suicidios (15). Podemos observar la diferencia de ratio según género y nivel de ingresos del país en la **Figura 3**.

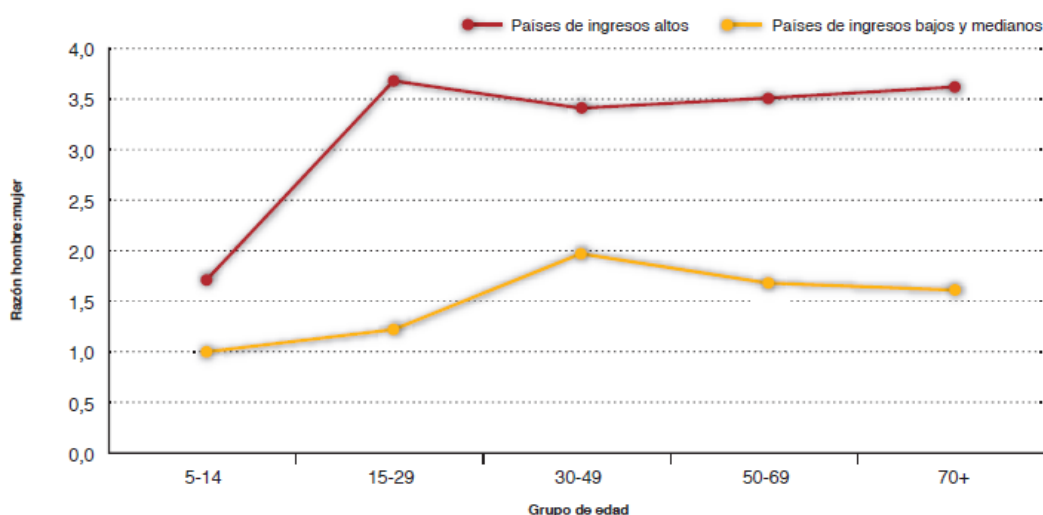


Figura 3. Razón hombre:mujer de las tasas de suicidio normalizadas según la edad, por grupo de edad y nivel de ingresos del país, 2012

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

Estas grandes diferencias en las tasas de suicidio entre hombres y mujeres pueden deberse, entre otros motivos, a las estrategias de afrontamiento de conflicto y del estrés diferentemente aceptadas según el género en nuestra sociedad. El estereotipo del género masculino no permite buscar ayuda, incluso si esta estuviera disponible y fuera necesaria. Mientras que la cultura occidental considera una muestra de debilidad que el hombre busque ayuda, no lo considera así para el género femenino. Aproximadamente el 75% de aquellos que buscan ayuda profesional en instituciones para la prevención del suicidio son mujeres, mientras que el 75% de las muertes por suicidio son en hombres. Además, el consumo de alcohol también se asocia más con los hombres y, a su vez, el consumo de alcohol se ha relacionado con un incremento del comportamiento impulsivo y, por lo tanto, facilitador del suicidio (16).

Respecto a los métodos de muerte más frecuentemente utilizados en el suicidio, se ha descrito que el ahorcamiento se usa en aproximadamente la mitad de las muertes por suicidio en los países de ingresos altos. El segundo método de muerte más utilizado para el suicidio son las armas de fuego, siendo utilizadas en un 18% de los casos en los países de ingresos altos, si bien cabe destacar que este dato viene fuertemente influenciado por el hecho de que, en el conjunto de países de ingresos elevados en el continente Americano, el 46% de las muertes por suicidio son con armas de fuego, mientras que en el conjunto de países con ingresos altos del resto de continentes las armas de fuego se emplean únicamente en menos del 5% de los suicidios (2).

En relación a la epidemiología de los intentos de suicidio, las encuestas mundiales de salud mental de la OMS incluyen preguntas sobre los intentos de suicidio, y a partir de estas se calcula la prevalencia anual de intentos de suicidios en población adulta en 10 países de ingresos altos (n=52.484 personas), 6 países de ingresos medianos (n=25.666 personas), y cinco países de ingresos bajos (n=31.227 personas). La prevalencia anual mundial de intentos de suicidio resultante es de 4/1.000 en población adulta. Comparando esta cifra con la tasa de 15,4/100.000 muertes por suicidio, también en población adulta, se estiman cerca de 26 intentos de suicidio por cada suicidio completado (2). No obstante, hay que destacar que los datos disponibles provienen principalmente de encuestas autoadministradas y, en menor medida, de registros médicos de servicios de urgencias y ambulatorios, y que, no cuentan con ningún método internacionalmente aceptado para estandarizar la recogida de información.

Datos epidemiológicos del suicidio en España

Actualmente, en España el suicidio es la principal causa externa de muerte, suponiendo casi el doble que las muertes por accidentes de tráfico (17). Según el Instituto Nacional de Estadística, durante el año 2016, murieron a causa de suicidio 7,7/100.000 habitantes (17). Durante ese año, el 74,6% de los suicidios fueron en hombres y el 25,4% restante en mujeres (17). Observando los datos por comunidades autónomas, destacan las elevadas tasas de suicidios de Galicia y Asturias (Figura 4, 18).

Los métodos de suicidio referidos como más utilizados en hombres en España son el ahorcamiento y saltar desde un lugar elevado. Según datos del INE (18), durante el año 2017 más de la mitad de los suicidios en hombres fue mediante ahorcamiento (n = 1.412; 51,95%), y el salto desde un lugar elevado supuso casi una de cada cinco muertes por suicidio en hombres (n = 526; 19,35). El primer y segundo método está intercambiados para el género femenino, siendo el salto desde un lugar elevado el método más frecuentemente utilizado (n = 364; 37,88%), seguido del ahorcamiento (n = 272; 28,30%). El tercer método de suicidio más utilizado, el auto envenenamiento, coincide en ambos géneros, destacando un porcentaje más elevado en mujeres (n = 186; 19,35%) que en hombres (n = 265; 9,75%).

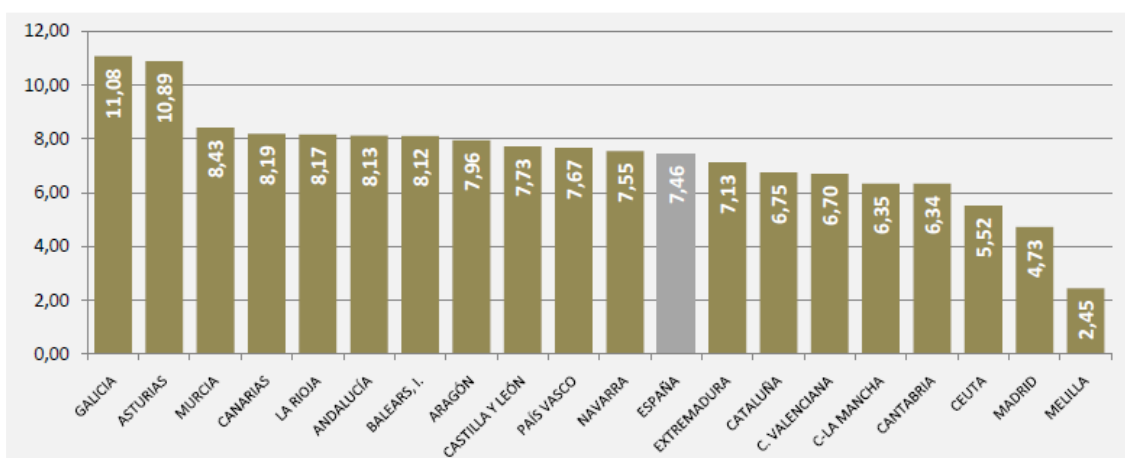


Figura 4. Tasas de suicidios por 100.000 habitantes y comunidades autónomas, 2016.

Datos epidemiológicos del suicidio en Cataluña

El contexto del suicidio en Cataluña es similar al visto en España, representando la principal causa de muerte por causa externa (18). Como se recoge en la Figura 5, por cada muerte en accidente de tráfico se producen 2 por suicidio, por cada muerte por asesinato mueren alrededor de 11 personas por suicidio y por cada muerte causada por violencia de género, hay 85 personas que mueren por suicidio.

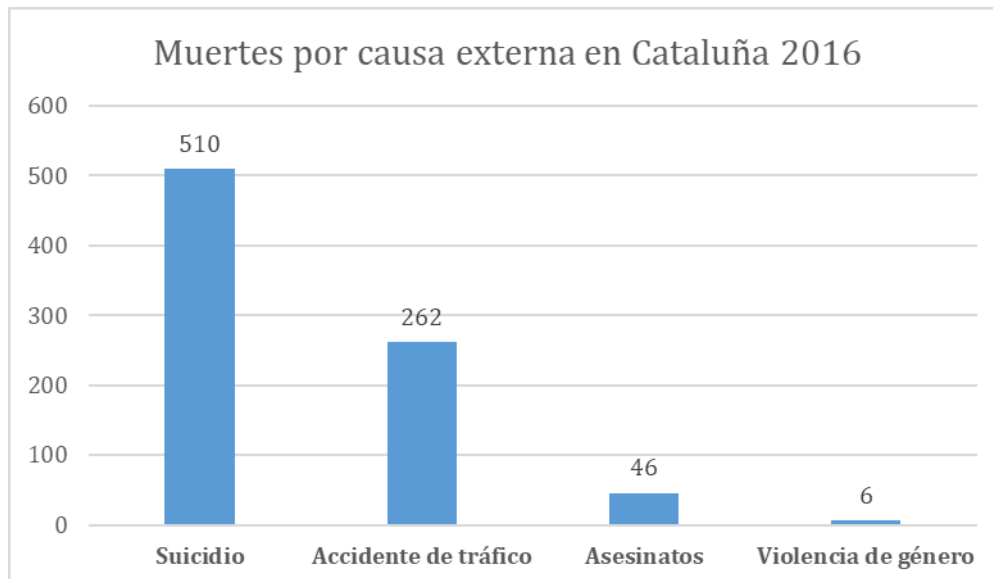


Figura 5 Número de muertes por las principales causas externas en Cataluña durante el año 2016.

Teorías del Suicidio

La necesidad de afrontar el problema de salud que representa el suicidio requiere del análisis de sus causas y la comprensión de los mecanismos por los que el sujeto llega a la situación de daño o muerte autoinflingidos. La necesidad de poder comprenderlo e interpretarlo se ha abordado a través de la elaboración de teorías del suicidio y el análisis de los factores de riesgo del mismo, con objeto de preverlo e identificar los sujetos con un riesgo elevado para poder establecer medidas preventivas.

Durkheim fue el primero en publicar un estudio sobre el suicidio (19), pero ni mucho menos el único. A partir de entonces, el suicidio ha sido investigado en numerosos estudios hasta el día de hoy. Estos estudios han ido evolucionando y han sido abordados por diferentes disciplinas tales como la sociología, la psicología, la psiquiatría y también la neurobiología y la genética, formando por el camino diferentes teorías. A continuación, se resumen algunas de las más destacadas.

Teorías sociológicas

En 1897, Emile Durkheim marcó el inicio del estudio del suicidio con su publicación "*Le Suicide*"(19). Para sus investigaciones, el autor utilizó las estadísticas oficiales de muerte por suicidio disponibles en la época para relacionarlas con variables como la edad, sexo, estado civil, religión, etc. La teoría de Durkheim sobre el suicidio, conocida como la teoría sociocultural, dice que el acto de arrebatarse la vida es el resultado de las alteraciones que se generan en la interacción del individuo con la sociedad. Una de las conclusiones destacables de Durkheim sería la relación del suicidio con la pérdida de la cohesión social,

y la propuesta de que la religión pudiera ofrecer un efecto protector frente al suicidio. Pese a que han pasado más de 100 años de esta primera teoría, los factores de arraigo y conexión sociales siguen siendo de tanto interés como los psicológicos, neurobiológicos y genéticos. De hecho, algunas publicaciones ya apuntan a la necesidad de una "Autopsia Social-Móvil" que estudie los mensajes de móvil y los perfiles en las distintas redes sociales de la persona que ha cometido suicidio con el objetivo de obtener una mayor comprensión social de la motivación de la víctima (20).

Teorías psicológicas y psiquiátricas

A partir de las conocidas como "Autopsias Psicológicas", se ha estimado que en un 90% de los suicidios consumados hay asociada una patología psiquiátrica (21). Además de las patologías psiquiátricas propiamente, se han reconocido múltiples factores psicológicos de especial relevancia en las conductas suicidas, si bien resulta complejo cuantificar y comprender cómo influyen estos factores. Se han propuesto muchas teorías psicológicas y psiquiátricas al respecto.

Litman considera factores determinantes la desesperanza, y los sentimientos de inutilidad y abandono (22). Precisamente la desesperanza es el pilar sobre el que sostiene la teoría cognitiva de Beck (23), quien sugiere que la ideación suicida surge como una expresión extrema del deseo de escapar de la situación negativa en la que se ve envuelto el sujeto, la cual no tiene esperanza de poder revertir. Esta desesperanza, o expectativa negativa del futuro, provoca en el individuo la contemplación del suicidio como única forma de evadir los pensamientos negativos. La visión del suicidio como "medio para escapar" fue la base de la teoría de Baechler, en la que no se contempla el suicidio únicamente como una finalidad, sino como un medio para solucionar problemas (24). También en esta línea, Schneidman postulaba que el riesgo de suicidio era mayor o menor en función del "psychache" (dolor psicológico) del individuo: el suicidio llegaba cuando este dolor psicológico era tan fuerte que la única manera de paliarlo era mediante la muerte de uno mismo (25). En 1990, Baumeister amplió la teoría del escape de Baechler proponiendo seis pasos sucesivos que llevan finalmente al intento de suicidio (26).

Más adelante se planteó el modelo de estrés-diátesis, donde el riesgo de suicidio no proviene únicamente de un trastorno psiquiátrico (estresor), sino que, además, se debe a una tendencia o predisposición individual a tener más ideación suicida o impulsividad (diátesis) (27). Para Joiner, en su teoría interpersonal del suicidio, el riesgo de muerte requiere la presencia simultánea y prolongada del deseo de morir y la capacidad de cometer suicidio; respecto del primero, son determinantes la percepción de representar

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

una carga social y una sensación de escasa pertenencia o alienación social, y respecto a la segunda, requiere perderle el miedo a la muerte y tener tolerancia al dolor físico y la agresión, por exposición repetida personal, o vicariante (28).

Uno de los modelos explicativos del suicidio más actuales es el modelo integrado motivacional-volitivo de la conducta suicida. Este modelo divide en fases la conducta suicida. En la fase pre-motivacional se incluyen los condicionantes predisponentes y las situaciones del entorno que pueden condicionar la aparición de síntomas. En la fase motivacional, la conjunción de desesperanza y atrapamiento y el compromiso de los factores moderadores personales y motivacionales deriva en conductas no letales, como ideación suicida e intentos de suicidio, movidos por el sentimiento de pertenencia alterado y la percepción de carga social. Por otro lado, la conducta suicida se produce en la fase volitiva, cuando intervienen factores como la capacidad, la impulsividad, la planificación, el acceso a los métodos, la exposición a modelos, la pérdida de la sensibilidad al dolor y del miedo a la muerte, y las conductas tentativas previas. (27) (Ver Figura 6, adaptada de O'Connor 2018) (29).

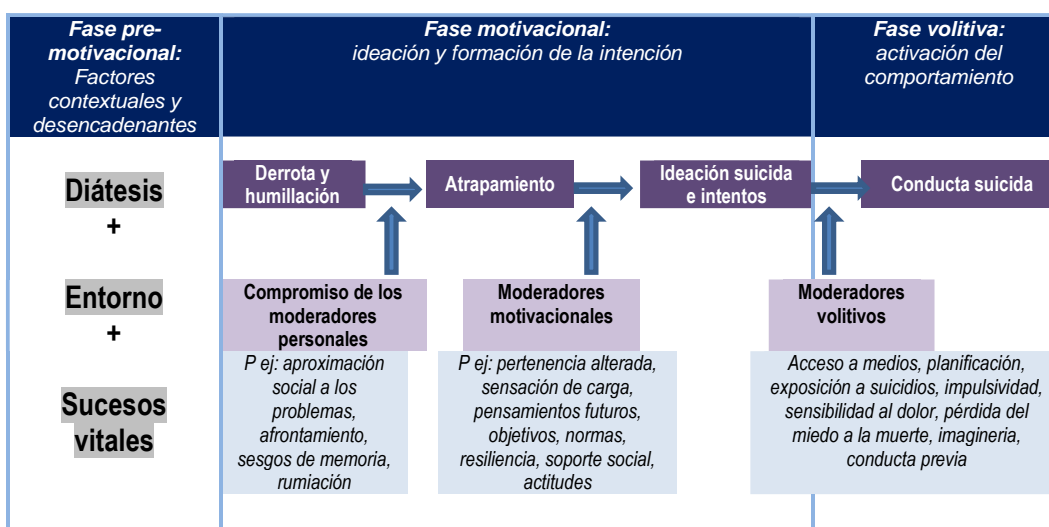


Figura 6. Adaptación de la teoría del suicidio de O'Connor 2018 (29)

Este modelo propone una transición gradual hacia la capacidad de suicidio, más que una situación dicotómica, si bien se ha propuesto que en realidad los intentos de suicidio y la muerte por suicidio completo representan entidades distintas (30).

Las teorías sociológicas y psicológicas son esenciales para comprender el fenómeno del suicidio, pero quedan incompletas. Pese a la cantidad de modelos y teorías que se han planteado hasta la fecha, sigue habiendo sujetos que, pese encajar en los modelos descritos, no cometen suicidio ni ningún tipo de conducta suicida. Este hecho puede

deberse a las diferencias individuales, que también se han intentado recoger en diferentes teorías y modelos neurobiológicos del suicidio.

Teorías neurobiológicas del suicidio

En general los modelos y teorías del suicidio proponen que éste es el resultado de una interacción entre un rasgo o susceptibilidad al comportamiento suicida, independiente de los trastornos psiquiátricos, y el entorno. Los resultados de los estudios post-mortem del cerebro y de los estudios genómicos e in vivo de neuroimagen indican unas bases biológicas para esta predisposición, sugiriendo la importancia de su detección para poder realizar intervenciones neurobiológicas. Así, algunas alteraciones neurofuncionales se han asociado a un control cognitivo deteriorado del estado de ánimo, pesimismo, rasgos reactivos agresivos, problemas de resolución de problemas, sobreactividad a signos sociales negativos, excesivo dolor emocional e ideación suicida, todos ellos factores que conducen a un comportamiento suicida (31).

La identificación de disfunciones o desajustes neurobiológicos es clave para explorar posibles dianas terapéuticas que puedan tener efectos protectores contra el suicidio. En la revisión sobre el suicidio de Turecki (11) resumieron en una figura los principales factores neurobiológicos relacionados con el comportamiento suicida (ver **Figura 7**).

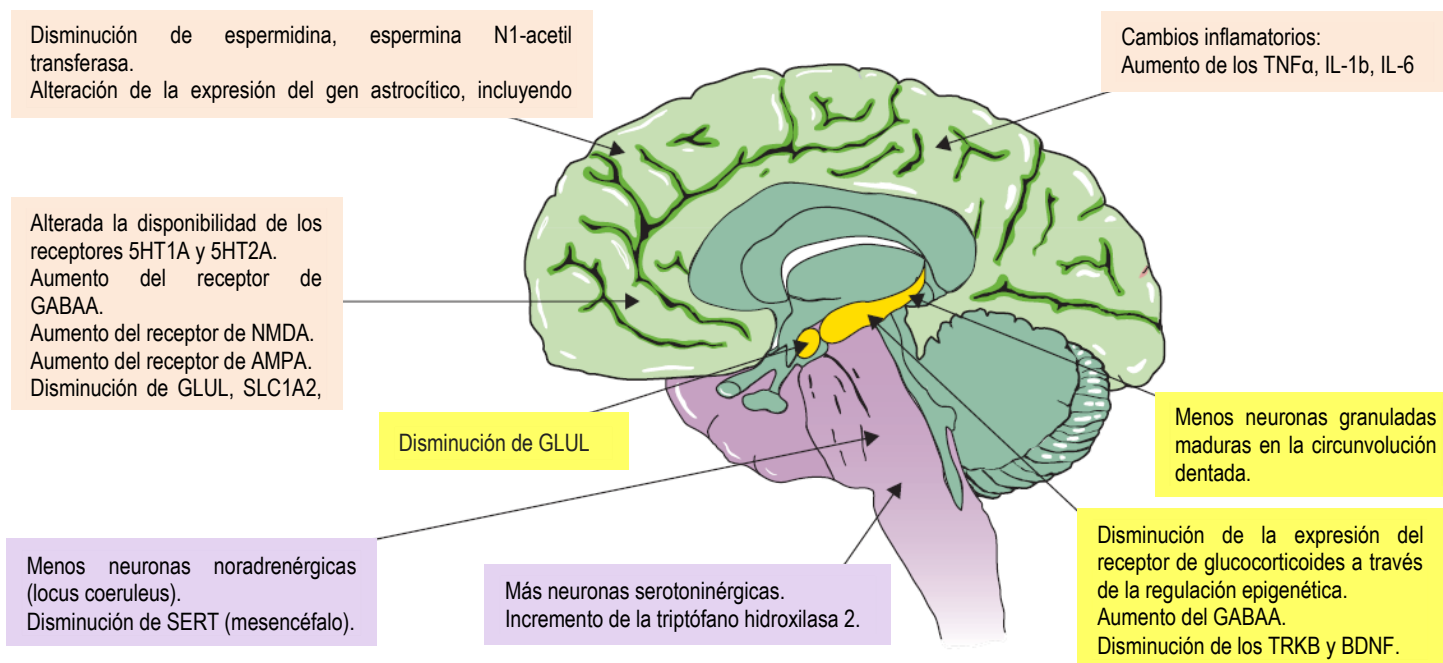


Figura 7. Adaptación de la figura de cambios biológicos en el cerebro de las personas con comportamientos suicidas de Turecki 2016 (11)

5HT = 5-hidroxitriptamina, o serotonina. AMPA = ácido α -amino-3hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico. GLUL = glutamina sintetasa. IL = Interleucina. NMDA = ácido N-metil-D-aspartico. SERT = transportador de serotonina. SLC = transportador de solutos. TNF = factor de necrosis tumoral. TRKB = receptor de tropomiosin quinasa B.

Los principales factores neurobiológicos que se han relacionado con el suicidio incluyen: el sistema serotoninérgico, el sistema noradrenérgico, el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (eje HHA), el factor neurotrófico derivado del cerebro, el ácido γ -aminobutírico (GABA) y el glutamato. Si bien los desencadenantes de la conducta suicida en general se han podido relacionar con factores del entorno del sujeto, la predisposición puede estar asociada a la exposición temprana a estresantes, como las adversidades en la infancia, y también a la predisposición genética. Se ha explorado la heredabilidad de la conducta suicida, mediante estudios de familias, gemelos y adoptados; el papel de las alteraciones epigenéticas podría establecer el nexo entre las exposiciones ambientales y las alteraciones neurobiológicas observadas.

Sistema serotoninérgico

En el año 1976, Asberg y su equipo llevaron a cabo un estudio en el que observaron que aquellos individuos que habían cometido intento de suicidio violento (o completado), tendían a tener niveles bajos del principal metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en el líquido cefalorraquídeo (32). Un meta-análisis posterior (33) identificó un riesgo de morir por suicidio 4,6 veces mayor en aquellos individuos con trastorno del humor que presentaban bajos niveles de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo. Esta relación entre un déficit de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo y comportamiento suicida grave o muerte por suicidio se ha observado también en otros diagnósticos psiquiátricos, como la esquizofrenia y los trastornos de la personalidad, entre otros, lo que refuerza la teoría de una relación entre esta anomalía neurobiológica y el incremento en el riesgo de suicidio (34). Además, se ha relacionado el comportamiento suicida con una baja actividad del transportador de serotonina (SERT) en el córtex prefrontal y el córtex del cíngulo anterior, implicados en los procesos ejecutivos, de recompensa y en el control de impulsos, que podría implicar una reducción de la disponibilidad de serotonina en estas áreas del cerebro (35, 36). La reducción de la actividad de serotonina parece estar asociada con una disfuncionalidad de las neuronas, más que con la densidad de las mismas en la zona del tronco del encéfalo (35). La serotonina tiene una función clave en la regulación de la agresividad y la impulsividad, de modo que cuando hay una baja actividad del sistema serotoninérgico aumentan la impulsividad y conducta agresiva (37-40), siendo la corteza prefrontal la zona cerebral principalmente implicada en el control de este comportamiento (41). Por otra parte, se ha descrito que la impulsividad asociada con la letalidad de la conducta suicida se relaciona con la presencia conjunta de niveles bajos de serotonina y un aumento de la actividad dopaminérgica y noradrenérgica (42).

Sistema noradrenérgico

En estudios post-mortem de sujetos con depresión que murieron por suicidio se han observado señales de baja actividad de las neuronas noradrenérgicas del locus cerúleo (43). Además, en pacientes depresivos tratados con fármacos inhibitorios de la recaptación de noradrenalina y que se encontraban en remisión, una reducción puntual de catecolaminas conllevó un aumento de la sintomatología de desesperanza o depresión (44). En estudios preclínicos se ha descrito una mejoría de los comportamientos relacionados con desesperanza y depresión al aumentar la transmisión de noradrenalina (45). En algunos estudios se ha identificado un ligero aumento de los receptores adrenérgicos alfa-2 en sujetos que cometieron suicidio; puesto que estos receptores juegan un papel de retroinhibición de la estimulación adrenérgica y resultan en reducción de la actividad noradrenérgica, esta observación reforzaría un posible papel protector del aumento de la estimulación adrenérgica (46). Por el contrario, se ha propuesto que un aumento de la estimulación noradrenérgica y dopaminérgica podría aumentar la impulsividad en sujetos con ideación suicida, aumentando la letalidad de la misma (42). La complejidad de las interrelaciones entre los distintos sistemas y la diversidad de situaciones clínicas hacen difícil establecer el papel de un sistema neurobiológico concreto en la conducta suicida.

Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal

El estrés tiene un rol clave en la conducta suicida, y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) es el principal regulador del organismo a la respuesta al estrés. En este eje tienen una importante implicación la hormona hipotalámica liberadora de corticotropina (CRH), la corticotropina hipofisaria (ACTH) y el cortisol suprarrenal. Uno de los primeros estudios que trató de relacionar factores biológicos con la conducta suicida describió elevados niveles de metabolitos del cortisol (17-hidroxicorticoesteroides) en tres sujetos que cometieron suicidio (47). Posteriormente, se describieron niveles elevados de CRH en el líquido cefalorraquídeo de sujetos suicidas (48).

Por otro lado, el eje HHA está bidireccionalmente relacionado con los sistemas serotoninérgico y noradrenérgicos (49-51). La liberación de noradrenalina durante el estrés activa el eje HHA y también el locus cerúleo, principal productor de noradrenalina en el sistema nervioso central (52). La ansiedad severa como respuesta al estrés puede conllevar una hiperactividad del eje HHA y de producción de noradrenalina y, según los autores, aumentar el riesgo suicida (31, 52).

Factor neurotrófico derivado del cerebro

Además de la actividad de los neurotransmisores, se ha propuesto que la regulación de los factores neurotróficos es distinta en las víctimas de suicidio. Los factores neurotróficos influyen no solo en la función, sino también en la estructura del cerebro. Por ejemplo, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés) afecta la neurogénesis, la supervivencia neuronal y la maduración durante el desarrollo de vías neuronales, pero también la plasticidad sináptica, de modo que es un potente modulador sináptico. Una alteración patológica del BDNF puede conducir a defectos en el mantenimiento y la regeneración neuronal, reducir la plasticidad neural y comprometer la capacidad del individuo para adaptarse a situaciones de crisis (53).

Diversos estudios han identificado niveles bajos del BDNF en células sanguíneas y plasma de víctimas que habían cometido suicidio, en estudios cerebrales post mortem en sujetos suicidas con o sin depresión, y en estudios de asociación genética (53-57). La variante Val66Met del gen del BDNF es un polimorfismo funcional asociado con una reducción de la actividad del BDNF (58) que se ha relacionado con un aumento del riesgo de suicidio violento en mujeres, y de suicidio en víctimas expuestas a traumas en la infancia (59).

GABA y glutamato

La actividad GABAérgica es la principal actividad neurotransmisora de tipo inhibitorio; los receptores gabaérgicos cuentan con diversas subunidades cuya expresión se ha vinculado a metilaciones de tipo epigenético. Se ha relacionado el déficit en la transmisión GABAérgica con la depresión (60-63), y se han observado efectos antidepressivos de algunos fármacos que facilitan la acción GABAérgica (64-66). Se han visto alteraciones en la expresión del RNA de las subunidades del receptor GABA, así como en la configuración del receptor en el córtex frontopolar de víctimas de suicidio, en comparación con sujetos de control, que podrían asociarse con alteraciones en la funcionalidad del receptor (67-69). No obstante, no se ha podido establecer su relevancia fisiopatológica, y en estudios de unión de neuroreceptores GABAA y GABAB no se observaron diferencias entre sujetos deprimidos o suicidas en comparación con sujetos sin patología mental (70, 71). Actualmente el papel de la disfunción GABA en el suicidio se considera poco relevante (72).

Por otro lado, el interés sobre la implicación del glutamato en los trastornos depresivos y el suicidio ha ido en aumento. El glutamato está vinculado a la actividad de las neuronas noradrenérgicas del locus cerúleo. El glutamato activa las neuronas del locus cerúleo mediante los receptores NMDA, AMPA y los receptores de kainato (73, 74). La actividad glutamatergica en el locus cerúleo está desencadenada por estresores y moduladores del

dolor (75, 76). El principal avance en este campo está relacionado con el desarrollo del tratamiento de la depresión con derivados de la ketamina (sobre todo la esketamina, su enantiómero), un antagonista no competitivo del receptor de glutamato NMDA. Los resultados en ensayos clínicos de ketamina en depresión han observado una respuesta antidepressiva rápida (77), pero también una mejoría de la ideación suicida de los sujetos (78, 79). Se ha propuesto que este efecto respondería a una acción rápidamente antagonista de la activación del glutamato en el locus cerúleo, contrariamente al efecto de los antidepressivos convencionales que requieren de una exposición continuada durante más de dos semanas para silenciar la actividad del locus cerúleo (80).

Heredabilidad del suicidio

Existe una evidencia creciente acerca de la relación familiar con la conducta suicida, y de que la transmisión familiar de la conducta suicida no se puede explicar únicamente por la transmisión del trastorno psiquiátrico. Las estimaciones indican que la heredabilidad del suicidio puede oscilar entre un 21-50%, y hasta de un 55% si se considera un fenotipo más amplio de conducta e ideación suicida (57, 81).

Para explorar la heredabilidad del suicidio, e identificar el posible componente genético del mismo, se han llevado a cabo estudios en familias, gemelos y adoptados. Hay muchos estudios que han identificado un aumento en la conducta suicida en familiares de víctimas por suicidio, comparados con individuos cuyas familias no habían cometido suicidio (82-86). Este aumento en el riesgo de conducta suicida, según el estudio de Runeson y Asberg (87), no es meramente debido al duelo que supone la muerte de un familiar, ya que no observaron este aumento en los sujetos cuyos familiares habían muerto por accidente u homicidio. Otros autores también identificaron la heredabilidad del suicidio en familias controlando por trastornos psiquiátricos (88-92). Destacando una publicación que estudió a familiares de personas que cometieron suicidio con familiares de personas control (que no cometieron suicidio). Este estudio, después de ajustar por psicopatología, comprobó que los familiares de las personas que cometieron suicidio tenían 10 veces más riesgo suicida que los familiares de las personas del grupo control (93). También los estudios en gemelos han reforzado la hipótesis de la heredabilidad de la conducta suicida. En 1998, Satham llevó a cabo un estudio en el que entrevistó telefónicamente cerca de 6000 individuos europeos y evaluaron el historial de ideación suicida, planificación suicida e intentos leves de suicidio, e intentos graves de suicidio. Cuantificaron la heredabilidad de la ideación suicida en un 43%, de la planificación y los intentos leves en un 44% y de los intentos graves en un 55% (94). Posteriormente otro estudio similar cuantificó la ideación suicida en 36% y el intento de suicidio en 17%, al haber controlado por psicopatología en

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

hombres gemelos. Finalmente, algunos estudios realizados en adopciones han tratado de determinar el efecto del ambiente en la conducta suicida. En 1979, un estudio hizo uso del registro de adopción danés para comparar 269 familiares biológicos de 57 sujetos adoptados que cometieron suicidio con 269 familiares también biológicos de 57 sujetos adoptados que no tenían registro de conducta suicida (95). Ninguna de las familias adoptivas había cometido suicidio. Este estudio identificó que, en el primer grupo, 12 familiares biológicos habían muerto por suicidio mientras que en el grupo control fueron únicamente 2. Además de los factores neurobiológicos y genéticos que pueden hacer que un individuo tenga predisposición para la conducta suicida, se han descrito también muchos factores de riesgo que podrían modular dicho comportamiento.

Factores genéticos

Se han propuesto factores genéticos, epigenéticos o a las interacciones entre la función y expresión génica relacionados con la capacidad de cometer suicidio. La impulsividad o el umbral de agresión del individuo se han asociado con polimorfismos genéticos (42). En estudios genéticos se han descrito asociaciones de la conducta suicida con algunos polimorfismos funcionales que son relevantes principalmente para la neurotransmisión monoaminérgica. Los genes y los mecanismos epigenéticos involucrados en la regulación de otros factores como el BDNF parecen ser aún más relevantes para futuras investigaciones (57).

La experiencia de adversidad y los fenómenos epigenéticos podrían explicar algunos de los vínculos entre el riesgo de suicidio y las anormalidades en las vías neuroquímicas cerebrales (31) Así, las adversidades infantiles, el trauma y la exposición al combate se han asociado con cambios epigenéticos (96). Estos, y otros factores ambientales ocurridos durante la vida del individuo o sus antecesores, pueden modificar estructuras genéticas alterando su funcionalidad. Se han descrito múltiples mecanismos (metilación a nivel neuronal, afectando sistemas gabaérgico, poliamínico, neurotrófico o del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, o la modulación glial, así como alteraciones de las histonas a nivel de los receptores neurotróficos, de los sistemas de poliaminas o de la proteína conexina) por los que las alteraciones se producen y perpetúan (81).

Factores de Riesgo de suicidio

El nivel de riesgo de suicidio aumenta proporcionalmente al número de factores presentes, si bien algunos tienen un peso específico mayor que los otros (10, 97).

Clasificaciones

Los factores de riesgo pueden encontrarse clasificados de distintas formas en la literatura científica. Una de ellas hace distinción entre si éstos son modificables o inmodificables

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

(Tabla 2). Entre los primeros encontramos factores sociales, psicológicos y psicopatológicos que pueden modificarse clínicamente. Los factores inmodificables, por otro lado, son características del propio individuo, o del grupo social al que pertenece, y se caracterizan por su mantenimiento en el tiempo y porque su cambio no depende de la intervención clínica (98).

Tabla 2 Clasificación de factores de riesgo suicida en modificables e inmodificables

Modificables	Inmodificables
Trastorno afectivo	Heredabilidad
Esquizofrenia	Sexo
Trastorno de ansiedad	Edad:
Abuso de sustancias	- Adolescentes y adultos jóvenes
Trastorno de personalidad	- Edad geriátrica
Otros trastornos mentales	Estado civil
Salud física	Situación laboral y económica
Dimensiones psicológicas	Creencias religiosas
	Apoyo social
	Conducta suicida previa

Fuente: elaboración propia a partir del libro "Suicidio y psiquiatría. Recomendaciones preventivas y de manejo del comportamiento suicida"

Esta misma guía también plantea una clasificación más detallada de los factores de riesgo de la conducta suicida, basada en la Guía de la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia (99). Esta clasificación distingue, como vemos en el gráfico, los factores individuales, los factores familiares y contextuales y otros factores (**Figura 8**)(98).

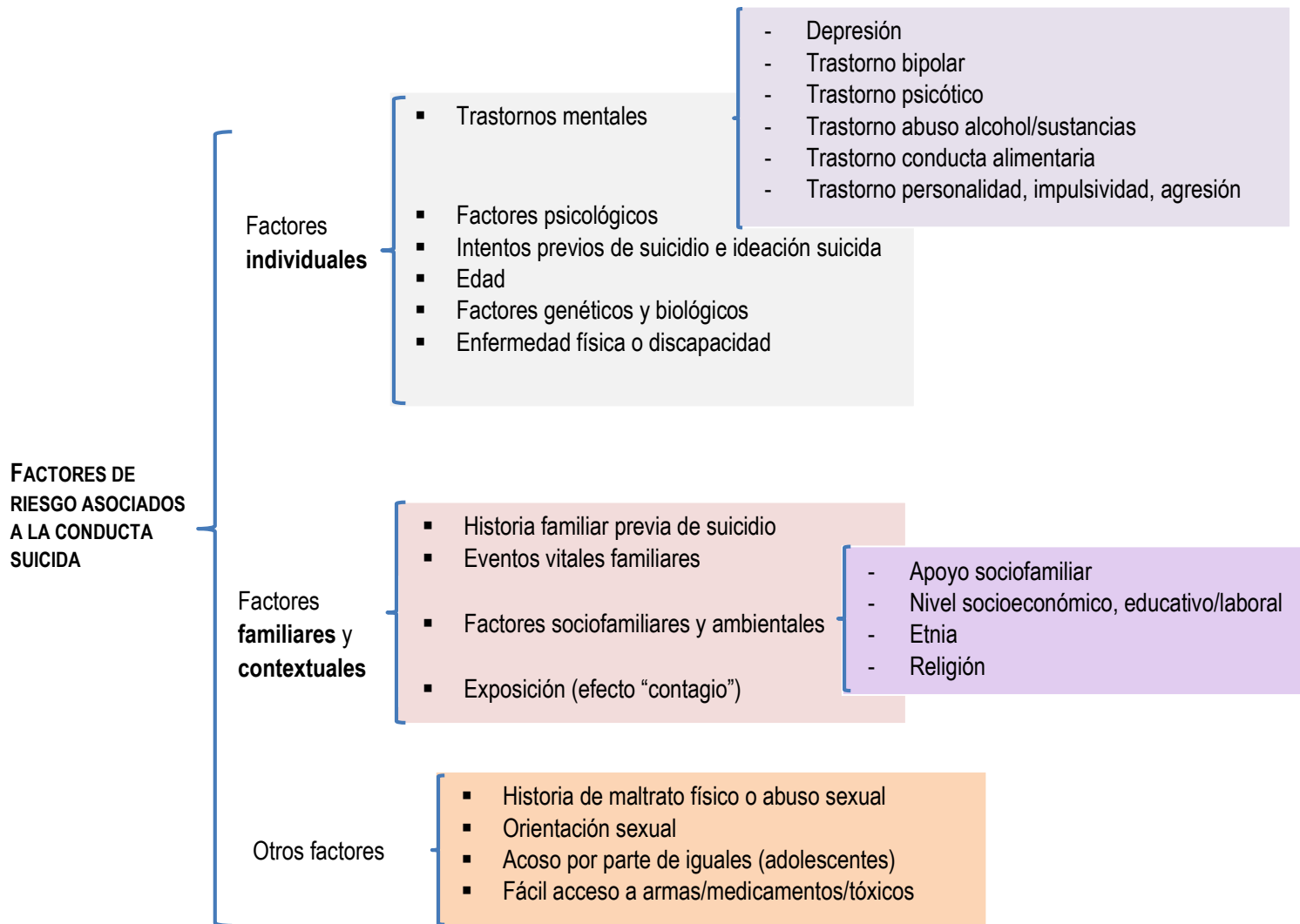


Figura 8. Factores asociados a la conducta suicida

Factores de riesgo no farmacológicos

Factores individuales:

Siguiendo el esquema anterior, dentro de los factores de riesgo individuales se encuentran los trastornos mentales, los factores psicológicos, los intentos previos de suicidio e ideación suicida, la edad, el sexo, los factores genéticos y biológicos y las enfermedades físicas.

Trastornos mentales:

Es especialmente destacable la presencia de trastornos mentales como un potente indicador de riesgo de suicidio (97, 100, 101). Tanto es así que, mediante autopsias psicológicas, se ha descrito que alrededor del 90% de las víctimas por suicidio tenían un

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

diagnóstico psiquiátrico asociado (21, 102, 103). Además, otro estudio determina que el 10% de los suicidios que no tienen un diagnóstico psiquiátrico asociado, seguramente fue por un fallo en la detección de los mismos (104).

Se estima que aquellos que padecen trastorno depresivo mayor tienen un riesgo de suicidio veinte veces mayor respecto a la población general (105). Si bien es cierto que dicho incremento del riesgo se produce en todos los géneros y rangos de edad (97, 100, 101, 106, 107), cabe destacar que se han descrito algunos subgrupos especialmente vulnerables como, por ejemplo, las poblaciones de edad avanzada y las mujeres (108).

El trastorno bipolar también está muy ligado al riesgo de suicidio (109, 110). De hecho, se estima que entre un 25% y un 50% de las personas que sufren trastorno bipolar realizarán algún intento de suicidio a lo largo de su vida. Además, también se ha estudiado que existe mayor riesgo al inicio de la enfermedad y en caso que haya comorbilidades asociadas (97, 105, 111). El riesgo de conducta suicida en personas con trastorno bipolar se ha atribuido a hasta 15 veces más respecto a la población general (10, 105).

En relación a los trastornos psicóticos, la esquizofrenia ha sido identificada como factor de incremento en el riesgo de suicidio en múltiples publicaciones (10, 97, 100, 105, 108, 111, 112, 113). En este caso, los subgrupos más vulnerables descritos han sido los hombres jóvenes durante la primera etapa de la enfermedad, los pacientes con recaídas crónicas y los primeros meses después del alta hospitalaria (10, 97, 106, 111). Además, igual que ocurre con los pacientes con trastorno bipolar, se estima que entre un 25% y un 50% de los pacientes con trastornos psicóticos realizaran alguna tentativa suicida a lo largo de su vida (105).

Por otro lado, los trastornos de ansiedad se han asociado a altas tasas de ideación suicida, tentativas y suicidio consumado (106, 107). No obstante, no se ha acabado de demostrar si los trastornos de ansiedad representan factores de riesgo independientes o si se asocian con otras comorbilidades como la depresión, el abuso de sustancias y los trastornos de la personalidad (105).

La presencia de trastornos de la conducta alimentaria podría multiplicar por cuatro el riesgo de la conducta suicida en la población general femenina (105). De estos trastornos de la conducta alimentaria, la anorexia nerviosa es la que presenta un mayor riesgo de suicidio (97, 107, 114).

Otro factor de riesgo individual que ha sido identificado con un incremento en el riesgo de suicidio es el abuso de alcohol y otras sustancias (115-122). De hecho, según el informe de

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

violencia y salud de la OMS, uno de cada cuatro suicidios se asocia a antecedentes de abuso de alcohol u otras sustancias (106). Algunas estimaciones sugieren que el riesgo de suicidio se multiplica por seis en aquellas personas que presentan abuso de alcohol u otras sustancias respecto a la población general (123).

Además de todos estos trastornos, también se han relacionado el trastorno de personalidad antisocial y el trastorno límite de la personalidad con un incremento en el riesgo suicida (105).

Factores psicológicos:

Dentro de los factores individuales también encontramos el grupo de rasgos psicológicos. Dentro de estos, la impulsividad, la agresividad, la ira, la irritabilidad, la hostilidad, el pensamiento dicotómico, la rigidez cognitiva, la desesperanza, la dificultad en la resolución de problemas, la sobregeneralización en el recuerdo autobiográfico o el perfeccionismo se han relacionado con un incremento del riesgo de suicidio. La desesperanza es el rasgo psicológico más relevante en relación al riesgo de la conducta suicida y se estima que 9 de cada 10 pacientes con conducta suicida expresa desesperanza en la escala de Beck (124). Otros rasgos que también se han relacionado con la conducta suicida son la agresividad, la impulsividad, la ira, la irritabilidad, la hostilidad y la ansiedad (114, 125).

Intentos de suicidio previos e ideación suicida:

Existe consenso sobre que los intentos de suicidio previos son el indicador más fuertemente asociado al riesgo de suicidio (97, 100, 106, 107, 112). Algunas estimaciones sugieren que en los primeros seis meses e incluso durante el primer año tras un intento de suicidio, el riesgo de muerte por suicidio es entre veinte y treinta veces mayor respecto a la población general (106). El subgrupo más vulnerable dentro de este factor de riesgo es el de los ancianos con tentativas de suicidio previas (97, 108).

Edad:

Pese a que el suicidio o la conducta suicida pueden producirse en cualquier rango de edad, los subgrupos más vulnerables, con mayor riesgo de suicidio, son los adolescentes y los ancianos (21, 97, 106, 107, 112, 115, 126). De hecho, los ancianos presentan tasas de suicidio hasta tres veces superior a las de los adolescentes debido a que, entre otros factores, éstos utilizan métodos más letales (106).

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

Género:

El género de las personas también parece jugar un papel fundamental en la conducta suicida. Los hombres cometen más suicidios consumados que las mujeres mientras que ellas realizan más tentativas que los hombres (100, 105, 107, 112, 127, 128).

Enfermedad física o discapacidad:

Otro factor individual que modula el riesgo de comportamiento suicida son las enfermedades físicas o las discapacidades. El hecho de padecer dolor en una enfermedad crónica (129, 130), la pérdida de movilidad, otras discapacidades o un mal pronóstico de la enfermedad (cáncer, sida, etc.), se ha relacionado a lo largo de la literatura científica con un incremento en el riesgo de suicidio (97, 100, 106-108).

Factores de riesgo familiares y contextuales:

Otro grupo de factores que modulan el riesgo de suicidio son los factores familiares y contextuales.

Historia familiar de suicidio:

El hecho de tener antecedentes de suicidios en la familia, incrementa el riesgo de suicidio en el individuo (82-86, 131), incluso ajustando por patología psiquiátrica (88-92). Este aumento del riesgo se produce en ambos géneros, pero especialmente en el género femenino (97, 100).

Acontecimientos vitales estresantes:

Dentro de los factores familiares y contextuales encontramos también una asociación entre los acontecimientos vitales estresantes y el incremento en el riesgo de suicidio. Este tipo de acontecimientos, que pueden ser desde pérdidas personales (divorcio, separación, muerte), pérdidas financieras o problemas legales, pueden desencadenar conducta suicida en personas que presentan también otros factores de riesgo (97, 100, 105, 106, 108, 112).

Factores sociofamiliares y ambientales:

En relación a los factores sociofamiliares, se ha descrito que los solteros, divorciados, gente que vive sola o no tiene apoyo de social, tienen un incremento en el riesgo de la conducta suicida (105-107, 111, 132). Este incremento se ve especialmente en hombres y durante los primeros meses de la pérdida (106). Dentro de los factores ambientales, la OMS en 2012 planteó como factores “situacionales” la pérdida de trabajo, la pérdida de las relaciones sociales, los sucesos estresantes y el fácil acceso a herramientas letales (133). Por un lado, la pobreza y la baja escolarización también se han relacionado con un incremento de suicidio (105, 111, 112, 134), mientras que empleos altamente cualificados y con un elevado nivel de estrés también pueden incrementar el riesgo de conducta suicida (106). Hay también factores sociofamiliares y ambientales que parecen tener un

efecto protector, como es el ejemplo de la religión. La mera afiliación a una actividad religiosa parece proteger contra la muerte por suicidio, ya que las tasas de suicidio son más elevadas en ateos (105).

Exposición (efecto contagio):

El hecho de estar expuesto a conductas suicidas también se ha relacionado con un incremento del riesgo de la conducta suicida. En concreto, la influencia de la comunicación de conductas suicidas dentro de la sociedad y a través de los medios de comunicación, y del tratamiento de esta información, son factores importantes tanto de riesgo como protector. En este sentido se habla de los efectos *Werther* y *Papageno*.

El primero de ellos recibe su nombre por la novela de Goethe “Las penas del joven Werther”, publicada en 1774, en la que el protagonista decide suicidarse de un disparo tras un amor infortunado (135). Después de la publicación de la novela, se contabilizaron varias personas que usaron el mismo método para suicidarse que había utilizado el joven Werther y, además, había menciones a la obra en el lugar de los hechos. Desde referencias al libro en la nota de despedida, hasta la presencia del propio libro o incluso la víctima vistiendo atuendos similares a los descritos en la obra. Estos sucesos, que permitieron establecer una relación causal entre la publicación del libro y un aumento del suicidio, hicieron que varios países de Europa prohibiesen la novela de Goethe. En 1974 se acuñó por primera vez el término “*efecto Werther*”, fue el sociólogo David Phillips quien concluyó que el número de suicidios en Estados Unidos se incrementaba al mes siguiente que la prensa hiciera mención en la portada alguna noticia sobre el suicidio (136). Este fenómeno de contagio es conocido como Efecto Werther o Copycat y se produce más fácilmente si aquél que comete suicidio es una persona célebre (136, 137). Recientemente, los fenómenos relacionados con la difusión del suicidio de personajes famosos (138), la aparición de juegos de rol inductores de suicidio (139) o la popularidad de series televisivas protagonizadas por personajes que cometen suicidio han puesto de manifiesto la importancia creciente del efecto Werther y la necesidad de abordar dentro de la prevención primaria una comunicación de medios responsable. Una publicación reciente ha atribuido una asociación estadísticamente significativa entre la emisión de la serie de Netflix “*13 reasons why*”, con un incremento en las tasas de suicidio al mes inmediatamente posterior a la emisión (Ratio de la tasa de incidencia 1,29; IC95% 1,09-1,53), en los adolescentes de 10 a 17 años estadounidenses (140, 141).

Contrariamente, el “*efecto Papageno*” hace referencia al efecto preventivo sobre la conducta suicida, derivado de publicaciones en prensa de manera responsable y siguiendo unas pautas establecidas. Este efecto debe su nombre al personaje, nombrado Papageno,

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

de “la Flauta mágica” de Mozart, quien desestimó el suicidio después de que tres niños le explicaran todas las alternativas que le ofrecía la vida (136). Así, cabe considerar dentro de las medidas preventivas que no siempre la comunicación de información sobre suicidio destinada al público en general revierte en efectos adversos, sino que, al contrario, una comunicación responsable y asertiva sobre la capacidad de afrontar circunstancias adversas podría tener efectos preventivos (142). Teniendo todo esto en consideración, el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya publicó en 2016 unas recomendaciones sobre el tratamiento informativo de las muertes por suicidio que podían seguir los medios audiovisuales. Una de las recomendaciones es la de evitar la descripción detallada del método ya que, según explican, contribuye a aumentar el número de suicidios entre la población vulnerable mediante imitación del mismo, refiriendo al efecto Werther. También recomiendan evitar asociar valores socialmente positivos a la muerte por suicidio, evitar el tratamiento sensacionalista de la noticia, mencionar los recursos de prevención que se pueden encontrar en la red y evitar hacerlo de las webs o redes que promuevan o contengan un discurso favorable al suicidio, además de otras recomendaciones específicas del lenguaje a utilizar según el escenario ocurrido (143).

Otros factores de riesgo

Historia de abuso físico y sexual:

Además de los factores de riesgo anteriormente descritos, hay otros que también intervienen en el riesgo de conducta suicida. Entre ellos está la historia de abuso físico y sexual, especialmente en las primeras etapas de la vida (97, 105-107, 128). Además, la violencia de género, tanto para el agresor como para las víctimas, también se asocia con un incremento del riesgo de suicidio (144-146).

Orientación sexual:

Pese a que la evidencia es limitada, hay algunos estudios que han identificado una posible asociación entre los adolescentes y jóvenes homosexuales y un incremento en el riesgo de suicidio respecto a la población general (97, 106, 107, 112, 128). El riesgo de ideación suicida aumenta considerablemente en aquellos sujetos que, además de no ser heterosexuales, han sufrido algún tipo de acoso (147).

Acoso por parte de iguales

Se ha descrito que el acoso y la victimización por parte de iguales es un factor de riesgo para la conducta suicida, tanto en niños y adolescentes como en adultos, y que haberlo padecido en algún momento es un factor de riesgo persistente en el sujeto a lo largo de su vida. El acoso secundario a la pertenencia a minorías raciales o culturales, o con motivo de género o identidad sexual, aumenta la frecuencia de conducta suicida. Los tres tipos de

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

acoso descritos (físico, verbal y psicológico) se han relacionado con conductas autolesivas en adolescentes (148). En un estudio llevado a cabo en 48 países distintos, identificaron un riesgo de cometer intento de suicidio tres veces más elevado en adolescentes que habían sufrido acoso en el colegio comparados con aquellos que no fueron acosados (OR 3,06; IC95% 2,73-3,43) (149). Se ha demostrado, por otro lado, que el apoyo de los padres y de los compañeros, reduce significativamente la conducta autolesiva en aquellos sujetos que han sufrido acoso físico y/o psicológico (148).

Además, también se han explorado las consecuencias del acoso por parte de iguales en el entorno laboral, identificando una relación directa con un incremento del riesgo de sufrir depresión y/o de cometer suicidio (150).

Acceso fácil a armas, medicamentos y tóxicos

Se ha descrito que el acceso a medios letales, como armas y tóxicos, se asocia a un aumento de los intentos de suicidio y los suicidios consumados (151). En un estudio llevado a cabo en adolescentes de los institutos de Estados Unidos, aquellos que habían llevado armas al colegio presentaron más del doble del riesgo de cometer intento de suicidio (152) Un estudio evaluó el impacto de las leyes que limitan el acceso a armas, observando una reducción general de las tasas de suicidio mediante la menor proporción de muertes por suicidio empleando armas de fuego (153).

Un estudio llevado a cabo en la China rural, identificó el acceso a los pesticidas utilizados en la agricultura como un factor de riesgo de suicidio estadísticamente significativo, destacando el insecticida como el pesticida al que mayor riesgo de suicidio se le atribuye (154). También se ha descrito que el acceso a los medicamentos psicotrópicos que se utilizan con frecuencia para el tratamiento de comorbilidades psiquiátricas, y por tanto con la intención de prevenir el suicidio, se asocia con un incremento de riesgo (155). La constatación de la relación entre el acceso a métodos letales y el aumento de riesgo de suicidio justifica que una de las aproximaciones preventivas considere limitar dicho acceso, aunque esto puede ser complejo desde el punto de vista legal en el caso de las armas, pero también clínicamente cuando los propios medios terapéuticos suponen un riesgo para el sujeto (151, 156).

Clasificación contemporánea de los factores de riesgo

Además de las clasificaciones de los factores de riesgo ya mencionadas, el enfoque de Turecki (11) es la propuesta más reciente y completa hasta la fecha (ver Figura 9).

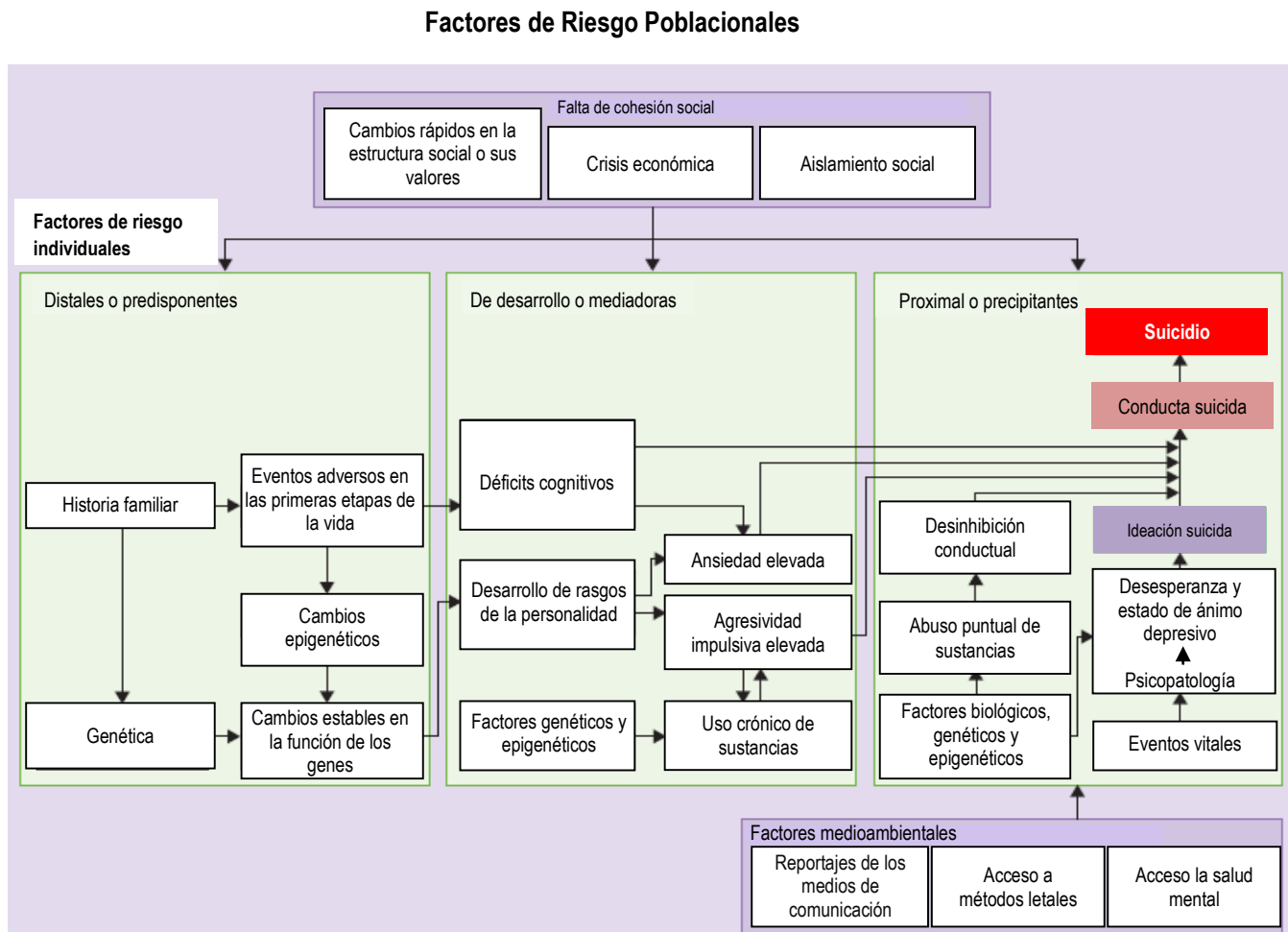


Figura 9. Modelo de riesgo de suicidio, adaptado de Turecki 2016

Factores de riesgo a nivel poblacional

El autor hace mención al reconocimiento que hizo Durkheim al efecto poblacional que tienen los factores sociales y culturales sobre las tasas de suicidio. Las crisis económicas que resultan en desempleo son un buen ejemplo de la influencia que pueden ejercer, a nivel poblacional, los contextos sociales sobre la conducta suicida, aunque todavía no se ha establecido una relación causal directa (157, 158). También se incluyen en esta categoría de factores de riesgo, la influencia que los medios de comunicación ejercen sobre la población, siendo los adolescentes el grupo más susceptible a dicha influencia (159), el acceso a medios letales y un difícil acceso al cuidado médico psicológico. Factores de riesgo individual

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

Dentro de los factores de riesgo individual, el autor distingue entre aquellos predisponentes, mediadores y precipitantes.

En la categoría de factores predisponentes, se identifica la influencia de los antecedentes familiares, los eventos estresores en etapas iniciales de la vida, la influencia genética y epigenética.

Los cambios genéticos y epigenéticos también se encuentran dentro de los factores mediadores. Junto a ellos, están los déficits cognitivos, el desarrollo de los rasgos de personalidad, consumo crónico de sustancias y una elevada ansiedad e impulsividad.

Por último, el grupo de los factores precipitantes, como por ejemplo un comportamiento desinhibido, eventos estresores, factores biológicos, genéticos y epigenéticos, un abuso de sustancias agudo, estado de ánimo desesperanzado o depresivo, sufrir alguna psicopatología y la propia ideación suicida.

El suicidio es, pues, el resultado de la correlación de todos estos factores de riesgo. Dicha correlación está bien representada en la **Figura 9**.

Riesgo asociado a la exposición a medicamentos

Epidemiología del consumo de medicamentos

El uso de medicamentos es una práctica muy extendida en nuestra sociedad. Según datos de la OECD, España es el segundo país del mundo que más ansiolíticos consume en relación a los habitantes (160). El uso de ansiolíticos, además, creció considerablemente en los últimos años hasta 2016, a partir de entonces acumula dos años consecutivos con un ligero decremento (161). No es el único grupo farmacológico que ha experimentado un incremento en su uso, según los informes de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios todos los principales grupos farmacológicos han visto incrementado su uso. Respecto a los psicofármacos, los antiepilépticos crecieron ligeramente entre 2008 (12,9 Dosis Diarias Definidas por 1000 habitantes y día; DHD) y 2016 (18,3 DHD) (162), los opioides pasaron de 10 DHD en 2010 a 18,7 DHD en 2018 (163). Concretamente en el caso de los antidepresivos, el aumento fue de 45,5 DHD en 2005 a 79,6 DHD en 2013, destacando el aumento de los ISRS (de 34,3 DHD en 2005 a 53 DHD en 2013) y de los otros antidepresivos (de 8,3 hasta 23,7 DHD de 2005 al 2013) (164). El uso de medicamentos Antitrombóticos aumentó de 63,2 DHD en 2010 a 70,5 DHD en 2017 (165). En el caso de los hipolipemiantes, hubo un aumento considerable desde el año 2000 (18,9 DHD) hasta el año 2012 (102,6 DHD) (166). Los antihipertensivos, diuréticos y beta bloqueantes, por su parte, mantuvieron una exposición estable en los últimos años (167).

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

Concretamente en Catalunya, según datos de la *Enquesta de salut de Catalunya* (ESCA) (168), el 62,5% de las personas mayores de 14 años han tomado algún medicamento en los últimos dos días (69,8% en las mujeres y 54,8% en hombres). Muchos de los fármacos prescritos en nuestra sociedad son utilizados para mejorar la sintomatología de enfermedades que pueden influir en el riesgo de suicidio. La mayoría de las conductas suicidas suceden en sujetos con depresión, pero el efecto de los antidepresivos en la propia conducta suicida está en entredicho. Mientras que algunos estudios atribuyen un incremento del riesgo de suicidio en la exposición a algunos antidepresivos (169, 170), otros niegan dicha relación (171).

Considerando, pues, que los fármacos se usan ampliamente y que es plausible que algunos de éstos puedan modificar el riesgo de suicidio en aquellas personas que presenten factores de riesgo, se han realizado diversos estudios para tratar de determinar el alcance de dicha influencia.

Estudios que asocian los medicamentos con la conducta suicida

La asociación entre el consumo de medicamentos y la conducta suicida se ha explorado ampliamente en la literatura científica. No obstante, el estudio de esta relación resulta muy complejo debido a, por un lado, la variedad de la conducta suicida (ideación, intento y muerte por suicidio) y, por otro lado, al carácter multifactorial del fenómeno del suicidio. La utilización de metodologías observacionales, en las que la relación causal es compleja de establecer, dificulta adicionalmente el estudio de esta relación.

En una búsqueda bibliográfica hemos identificado 73 publicaciones que estudiaban relaciones entre exposiciones farmacológicas y riesgo de suicidio, que se resumen en forma tabular (Tabla 3) en función de la exposición al grupo farmacológico estudiado y si la asociación observada aumentaba o disminuía significativamente el riesgo de conducta suicida (ideación y/o intento de suicidio y/o suicidio completado), así como de su significación estadística. Cada publicación podía estudiar más de una asociación de distintos grupos farmacológicos con la conducta suicida o, también, dentro de un mismo grupo de medicamentos, distintos tipos de población (según edad o género, por ejemplo). Las distintas asociaciones descritas se resumen en los siguientes apartados por grupos terapéuticos.

Tabla 3 Asociaciones entre medicamentos y el riesgo de conducta suicida

Medicamentos		Asociación con el riesgo de conducta suicida				
Grupo farmacológico	Código ATC	Aumento	Aumento/Disminución	Disminución	NS*	Total de asociaciones
Psicofármacos	N	1	0	0	0	1
Antidepresivos	N06A	17	0	12	24	53
Antiepilépticos	N03A	19	1	0	23	43
Ansiolíticos	N05B	3	0	0	1	4
Hipnóticos	N05C	2	0	0	0	2
Antipsicóticos	N05A	0	0	1	2	3
Opioides	N02A	1	0	0	0	1
Isotretinoína	D10BA01	1	0	1	7	9
Antihipertensivos	C02	2	0	0	6	8
Montelukast	R03DC03	0	0	0	4	4
Corticoesteroides	H02A	0	0	1	1	2
Hipolipemiantes	C10A	0	0	1	2	3
Diuréticos	C03	0	0	1	0	1
Antitrombóticos	B01A	0	0	0	1	1
Antiinflamatorios	M01	0	0	0	1	1
Vareniciclina	N07BA03	0	0	0	1	1
Total		46	1	17	73	137

*NS: Asociación estadísticamente no significativa

Medicación psiquiátrica

El riesgo de conducta suicida se ha relacionado con la medicación psiquiátrica en general (172). Determinados estudios han investigado sobre la asociación entre la conducta suicida y la exposición a ansiolíticos (173-175), hipnóticos (173, 176), antipsicóticos (177-179), opioides (173) e incluso dentro del grupo de fármacos utilizados en desórdenes adictivos como la vareniciclina (180). Aunque sin duda, son los antidepresivos (171, 173, 175, 177-179, 181-207) y los antiepilépticos (174, 178, 208-222) los fármacos que más se han relacionado con la conducta suicida.

Antidepresivos

Los antidepresivos son el grupo farmacológico que más se ha relacionado con la conducta suicida, probablemente debido a que son el tratamiento farmacológico para uno de los factores de riesgo más destacados del suicidio.

En el año 2001, Carlsten y su equipo (185) llevaron a cabo un estudio para explorar la relación entre las ventas de antidepresivos y las ratios de suicidios en diferentes grupos de

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

edades durante los años 1977-1997. Utilizaron el registro de mortalidad de Suecia para identificar las muertes por suicidio y el registro nacional de prescripción para estimar la utilización de antidepresivos, medidas en Dosis Diarias Definida por cada mil habitantes al día (DDD/1000 habitantes/día). Las ventas de antidepresivos aumentaron entre 1977-1979 y 1995-1997 de 4,2 DDD/1000 habitantes/día a 21,8 DDD/1000 habitantes/día en hombres y de 8,8 DDD/1000 habitantes/día a 42,4 DDD/1000 habitantes/día en mujeres, coincidiendo con la introducción en la práctica clínica del grupo terapéutico de los ISRS. Durante el mismo periodo de tiempo, las ratios de suicidio en hombres disminuyeron de 48,2 a 33,3 por 100.000 habitantes y en mujeres de 20,3 a 13,4 suicidios por cada 100.000 habitantes. Los autores concluyeron que la disminución de las ratios de suicidio fue estadísticamente significativa en hombres y mujeres y coincidió con la introducción de los antidepresivos ISRS en Suecia.

Otro estudio estudió la relación entre fármacos antidepresivos, en concreto los ISRS, y el riesgo de suicidio fue el meta-análisis de ensayos clínicos que publicaron Gunnell y colaboradores en el año 2005 (203). En este meta-análisis incluyeron 477 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban ISRS con placebo, sumando un total de más de 40.000 sujetos participantes para los que se exploraba la conducta suicida. Se observaron 16 suicidios consumados, 172 intentos de suicidios y 177 casos de ideación suicida en total. Estos resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los indicadores de riesgo suicida en aquellos pacientes expuestos a ISRS en comparación con aquellos expuestos a placebo, aunque se observó una tendencia al incremento del riesgo de intentos de suicidio (OR 1,57; IC95% 0,99-2,55).

En 2006 se publicó un estudio de casos y controles que pretendía identificar el riesgo de intento de suicidio y muerte por suicidio en niños y adultos con trastorno depresivo mayor tratados con antidepresivos, en comparación con aquellos que no estaban tratados con antidepresivos. En el grupo de adultos no encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en los intentos de suicidio (OR 1,10; IC95% 0,86-1,39), ni en los suicidios completados (OR 0,90; IC95% 0,51-1,55) en los sujetos expuestos. En cambio, en el grupo de menores de edad, encontraron un incremento significativo del riesgo de intentos de suicidio asociado a la utilización de ISRS (OR 1,52; IC95% 1,12-2,07) (184).

Ese mismo año se publicó un estudio que también tenía por objetivo explorar la relación entre los antidepresivos centrándose, esta vez, en niños y adolescentes durante el periodo de 1995-1999, utilizando el registro farmacoepidemiológico de Dinamarca. El total de

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

personas entre 10 y 17 años que habían sido tratados con antidepresivos durante el periodo estudiado (1995-1999) fue de 2.569.

El estudio consistió en tres partes metodológicamente diferenciadas. En la primera parte, compararon las ventas anuales de antidepresivos entre los niños y adolescentes con el número exacto de muertes anuales por suicidio. La segunda parte identificó a todos aquellos niños y adolescentes entre 10 y 17 años que iniciaron su tratamiento con antidepresivos durante el periodo estudiado y que contactaron con el hospital psiquiátrico ante de cometer suicidio. La tercera parte del estudio consistió en comparar la tasa de suicidios en la cohorte de niños y adolescentes en tratamiento con antidepresivos frente una cohorte de 50.000 sujetos sin tratamiento antidepresivo. El uso de ISRS entre los niños y adolescentes se incrementó sustancialmente durante el periodo estudiado, mientras que las tasas de suicidio se mantuvieron estables. Por otro lado, entre los 42 suicidios que hubo, ninguno fue tratado con ISRS durante las dos semanas previas a la fecha de defunción. En la tercera parte del estudio, observaron un estimador de riesgo de suicidio en relación con la exposición a ISRS de 4,5 veces mayor riesgo, aunque sin significación estadística al ajustar por la severidad de la enfermedad (*Rate Ratio* 4,47; IC95% 0,95-20,96) (189).

En 2007, Gibbons y su equipo estudiaron la relación entre la exposición a antidepresivos e intentos de suicidio utilizando datos de registros administrativos de 226.866 individuos atendidos por la administración de salud de veteranos (The Veterans Health Administration) con diagnóstico de depresión entre 2003 y 2004, que no tenían antecedentes de trastorno depresivo y que tuvieron un seguimiento de 6 o más meses. Entre los resultados principales observaron una reducción significativa del riesgo de intentos de suicidio en relación con la utilización de ISRS (OR 0,37; IC95% 0,29-0,47) y también con antidepresivos tricíclicos (OR 0,29; IC95% 0,11-0,78) (171) respecto de los sujetos no expuestos.

Marangell y su equipo publicaron en 2008 un estudio de casos y controles que evaluaba el impacto de la medicación utilizada en sujetos mayores de 15 años con trastornos afectivos sobre la conducta suicida, durante los años de 1998 a 2004. Los fármacos estudiados fueron el litio, el valproato, la carbamazepina, la oxcarbazepina, los antipsicóticos atípicos, los ISRS y la lamotrigina. No se observó ninguna asociación significativa entre el uso de litio, de valproato, de carbamazepina, de lamotrigina ni de antipsicóticos atípicos y el suicidio. En relación a los ISRS, hubo 23 casos con una exposición a ISRS documentada en los 6 meses previos al evento. Entre los controles que se emparejaron con estos casos, solo

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

3 estaban expuestos a ISRS mientras que los 20 restantes no lo estuvieron. Así pues, el uso de ISRS durante un periodo superior a 6 meses, mostró una asociación estadísticamente significativa con un incremento de los eventos de suicidio estudiados ($p < 0,0001$) (178).

También en 2008 se publicó otro estudio de casos y controles para estimar el riesgo relativo de los intentos de suicidio en un grupo de pacientes niños y adultos con depresión mayor que iniciaron un tratamiento con antidepresivos durante el 1999 y el 2000, en comparación con otros que no utilizaron antidepresivos. En población pediátrica encontraron una asociación entre el uso de antidepresivos y un incremento estadísticamente significativo de los intentos de suicidio (OR 2,08; IC95% 1,06-4,10). Esta asociación no fue significativa para el grupo de adultos, de hecho, el uso de antidepresivos en los hombres adultos presentó un efecto protector contra el riesgo de intento de suicidio (182).

Un estudio de casos y controles más reciente, publicado en 2017, comparó el uso de los distintos tipos de antidepresivos (ISRS, IRSN, ATC y otros antidepresivos) con el incremento en el riesgo de muerte por suicidio en una región de Italia. Mientras en el análisis no ajustado todos los distintos tipos de antidepresivos mostraron una asociación significativa de incremento del riesgo de suicidio, solo los ISRS mantuvieron una significación estadística en el modelo ajustado con una estimación de incremento del riesgo del 60% (OR 1,6; IC95% 1,1-2,2) (201).

Antiepilépticos

Después de los antidepresivos, el siguiente grupo farmacológico para el que más se ha estudiado su relación con la conducta suicida son los antiepilépticos.

En 2010 se publicó un estudio que tenía por objetivo evaluar el riesgo de intento de suicidio o muerte por suicidio asociado con la exposición a determinados fármacos antiepilépticos. Para ello estudiaron una cohorte de pacientes mayores de 15 años que iniciaron el tratamiento con antiepilépticos entre julio 2001 y diciembre 2006, comparados con pacientes que iniciaron un antiepiléptico de referencia (topiramato y carbamazepina). Después del análisis con el modelo ajustado, observaron que iniciar el tratamiento en gabapentina (cociente de riesgo [*Hazard Ratio*, HR] 1,42; IC95% 1,11-1,80), lamotrigina (HR 1,84; IC95% 1,43-2,37), oxcarbezapina (HR 2,07; IC95% 1,52-2,80), tiagabina (HR 2,41; IC95% 1,65-3,52) o valproato (HR 1,65; IC95% 1,25-2,19) presentaba un incremento en el riesgo de conducta suicida comparado con el topiramato. En un segundo análisis, haciendo uso del emparejamiento por índice de propensión (*propensity score*), el inicio con gabapentina (*Rate Ratio* [RR] 1,99; IC95% 1,45-2,73),

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

oxcarbamazepina (RR 1,49; IC95% 1,01-2,20) o tiagabina (RR 1,93; IC95% 1,14-3,26) mantuvieron una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de intento de suicidio o muerte por suicidio. Mientras que, por otro lado, el inicio con valproato (RR 0,73; IC95% 0,32-1,67) no mantuvo dicha asociación significativa (208).

Un estudio de cohortes publicado en el año 2012 analizó la asociación entre el uso de antiepilépticos con la conducta suicida en mayores de 64 años usando datos del registro de la administración sanitaria de veteranos (VHA por sus siglas en inglés). Recogieron los datos de 90.263 sujetos adultos mayores de 64 años que habían utilizado de antiepilépticos y de los 2.056.911 sujetos no expuestos a antiepilépticos. Tras ajustar por un índice de propensión de prescripción, la exposición a cualquier antiepiléptico analizados en conjunto como grupo terapéutico mostró una asociación significativa de aumento de riesgo de la conducta suicida (OR 4,10; IC95% 3,85-6,63). El análisis de principios activos por separado mostró asociaciones significativas de aumento de riesgo para la gabapentina, la fenitoína, la lamotrigina, el levetiracetam, el topiramato y el valproato (212).

Un estudio de casos y controles publicado en 2017 exploró el impacto de las indicaciones de la medicación en su asociación con el incremento del riesgo de intentos de suicidios. La información sobre la exposición farmacológica se obtuvo, mediante entrevista telefónica del médico, para los 12 meses previos al evento. Primero estudiaron la asociación entre los antiepilépticos y el intento de suicidio y, posteriormente, replicaron el estudio estratificando por depresión y trastornos neurológicos (epilepsia, migraña y dolor neuropático crónico). La exposición a cualquier antiepiléptico durante el año previo, indicó una asociación estadísticamente significativa con el incremento de intentos de intento de suicidio (OR 3,1; IC95% 2,1-4,5). Esta asociación, no obstante, dejó de ser significativa en el análisis multivariante (OR 1,51; IC95% 0,94-2,40). En aquellos sujetos con trastornos neurológicos, el uso de antiepilépticos durante el año previo no mostró una asociación significativa con el incremento de riesgo de intento de suicidio (OR 1,1; IC95% 0,5-2,4), en cambio sí que la mostró en aquellos sin trastornos neurológicos (OR 1,8; IC95% 1,1-3,0). La asociación entre el uso de antiepilépticos y un incremento del riesgo de intento de suicidio también fue significativa para aquellos pacientes con historial médico (actual o antecedente) de depresión (OR 1,6; IC95% 1,0-2,5). Concluyeron, pues, que la asociación entre el uso de antiepilépticos y el aumento de intentos de suicidio estaba explicada, principalmente, por la presencia de una psicopatología subyacente (219).

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

Finalmente, una cohorte prospectiva de pacientes con trastorno bipolar tipo 1 (European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication; EMBLEM) investigó los factores asociados con los intentos de suicidio en esta población. En esta cohorte se incluyeron 3.390 sujetos con trastorno bipolar tipo 1 con presencia de episodio maníaco o mixto. Los modelos multivariados mostraron que iniciar tratamiento con medicamentos antiepilépticos en pacientes con trastorno bipolar tipo 1 se asoció significativamente con un incremento en los intentos de suicidio durante el seguimiento, tanto en intentos repetidos como en primeros intentos de suicidio (218).

Medicación no-psiquiátrica

Además de los psicofármacos, varios estudios han relacionado la exposición a medicación de otros grupos terapéuticos con un incremento en la conducta suicida.

Así, en un estudio de casos y controles publicado en 2008 que estudió el riesgo de conducta suicida en personas mayores de 65 años, se estudiaron diversos factores médicos y farmacológicos que pudieran modular la conducta suicida. En un primer modelo ajustado por grupos de variables farmacológicas, se observaron incrementos significativos de riesgo de suicidio para las exposiciones a antidepresivos, benzodiazepinas, barbitúricos y opioides, y una reducción significativa del riesgo para la exposición a diuréticos (OR 0,57; IC95% 0,37-0,89). En un segundo modelo de ajuste, que controlaba por factores demográficos, comorbilidad y variables farmacológicas, tanto las benzodiazepinas y los analgésicos opioides mantuvieron una asociación significativa de aumento del riesgo de suicidio (OR 4,46; IC95% 3,25-6,11 y OR 2,57; IC95% 1,71-3,86 respectivamente), como también los diuréticos un efecto protector frente al suicidio (OR 0,49; IC95% 0,31-0,76). Otros grupos farmacológicos que se analizaron y para los que no se observaron asociaciones significativas incluyeron antitrombóticos y antiinflamatorios (173).

A partir de la farmacovigilancia durante el desarrollo clínico de montelukast, un antagonista de leucotrienos utilizado para el tratamiento del asma alérgica, se detectó una mayor incidencia de conducta suicida, asociada a alteraciones psiquiátricas (sueños anormales, sonambulismo, irritabilidad, ansiedad, inquietud, agitación y depresión) que se producían de manera poco frecuente. Existe controversia sobre la asociación ya que diversos estudios y revisiones posteriores no han confirmado de manera robusta la asociación con un aumento de suicidio (223-226), aunque sí con las alteraciones psiquiátricas (227, 228), y que reiteran la necesidad de generar estudios epidemiológicos de calidad que permitan concluir sobre si el riesgo existe. En cualquier caso, el riesgo de suicidio continúa siendo una advertencia de uso en la información de la ficha técnica del medicamento, particularmente para la población pediátrica, y recientemente se han

generado nuevas alertas regulatorias al respecto que mantienen la sospecha de la asociación (229, 230).

La isotretinoína, un medicamento utilizado para el tratamiento del acné, se ha asociado con un aumento de la conducta suicida en varios estudios. Una revisión publicada en el año 2001 (231) manifestaba que la isotretinoína estaba dentro de los 10 fármacos con más notificaciones de depresión e intentos de suicidio en la base de datos de reacciones adversas de la FDA. Distintos estudios de cohortes que se han llevado a cabo no han demostrado ninguna asociación estadísticamente significativa con un incremento en el riesgo de conducta suicida (232-236). Una revisión publicada en 2018 concluye que no hay evidencias sólidas de un aumento del riesgo, pero tampoco puede descartarse, por lo que recomienda que se haga un seguimiento psiquiátrico en los pacientes tratados con isotretinoína que presenten síntomas de depresión (237). Un estudio reciente, publicado en mayo de 2019, siguió durante los años 2009-2016 a una cohorte de pacientes con edades entre 10 y 50 años que fueron tratados con isotretinoína oral; en comparación con la población general, el estudio concluyó que los pacientes expuestos a isotretinoína presentaban un riesgo de intento de suicidio más bajo (238).

El grupo de medicamentos antihipertensivos también se ha estudiado para analizar un posible efecto sobre la conducta suicida en varios trabajos. Un estudio de casos y controles publicado en 2007 en general no encontró asociaciones significativas entre medicamentos usados para el tratamiento de enfermedades o factores de riesgo cardiovasculares y el riesgo de morir por suicidio, salvo para los bloqueadores de los receptores de la angiotensina que se asociaron a un riesgo aumentado (OR 3,52; IC95% 1,33-9,30) (239).

Un estudio de cohortes publicado en el año 2001 usó registros de prescripción de una región de Dinamarca para analizar los riesgos de suicidio asociados al uso de los fármacos del grupo cardiovascular. Se observó una asociación significativa de aumento del riesgo de muerte con la exposición a bloqueadores beta adrenérgicos de liposolubilidad media (metoprolol, pindolol, acebutolol, oxprenolol, timolol, bisprolol y bevantolol) o elevada (propranolol, betaxolol, alprenolol y penbutolol) (240).

En relación a los corticoesteroides, desde que se comercializaron hacia los años 50 ya hubo informes reportando que producían efectos psiquiátricos adversos, y se ha estudiado su asociación con la conducta suicida, ya que existe una preocupación sobre que los pacientes que sufren reacciones psiquiátricas adversas tienen un riesgo de suicidio especialmente elevado (241). En un estudio de casos y controles publicado por Voaklander y colaboradores en el año 2007 no se observó ninguna asociación

estadísticamente significativa del uso de corticoesteroides con la conducta suicida. En dicho estudio, los casos eran sujetos mayores de 65 años que habían muerto por suicidio y fueron emparejados por edad y género a controles con una ratio 1:5 (173).

Un estudio publicado en el año 2012 que utilizó la base de datos THIN de registros clínicos de atención primaria del Reino Unido identificó un incremento sustancial y significativo del riesgo de suicidio o tentativa de suicidio en relación con la exposición a corticosteroides (HR 6,89; IC 95% 4,52-10,5), más pronunciada en pacientes de edad avanzada, en pacientes con patología neuropsiquiátrica previa y en aquellos que recibieron dosis de corticosteroides más elevadas (242). Una publicación de Woo y colaboradores en 2011 (243) identificó una asociación entre el uso de corticosteroides intranasales y una menor mortalidad por suicidio. Para llegar a esta conclusión, que los propios autores destacan como preliminar, evaluaron la relación entre las tasas de suicidio en Estados Unidos (N = 120.076 suicidios) con las prescripciones de corticosteroides intranasales para el periodo de 1999 a 2002.

La relación entre el suicidio y los hipolipemiantes, y en concreto las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa, abreviado como HMG-CoA reductasa) utilizadas para reducir el colesterol, también ha sido explorada en la literatura científica. Un estudio de cohortes prospectivo, publicado en el año 1996, fue llevado a cabo en 6.393 trabajadores de entre 43-52 años en París durante los años 1967-1972 para explorar la asociación entre los niveles de colesterol, y las modificaciones de los mismos, y las muertes por suicidio en hombres. Durante el seguimiento, 32 hombres murieron por suicidio y, después de ajustar por diversos factores, aquellas personas con unos niveles medios de colesterol por debajo de 4,78 mmol/l presentaron más riesgo de suicidio que aquellos con unos niveles de colesterol entre 4,78 y 6,21 mmol/l (RR 3,16; IC95% 1,38-7,22). Además, aunque no fue estadísticamente significativo, los autores destacan que aquellos hombres cuyos niveles de colesterol tuvieron un descenso anual de más de 0,13 mmol/l, presentaban un riesgo relativo ajustado de 2,17 (IC95% 0,97-4,84), en comparación a aquellos cuyos niveles de colesterol se mantuvieron estables (244). En el año 2003 se publicó un estudio de casos y controles que evaluó el efecto de los hipolipemiantes sobre la depresión y la conducta suicida. Los autores utilizaron una base de datos poblacional del Reino Unido y seleccionaron tres grupos de personas entre 40 y 79 años de edad durante el periodo de 1991 a 1999. El primer grupo eran pacientes que recibieron una o más estatinas, fibratos u otro hipolipemiante (n = 30.703). El segundo grupo estuvo compuesto por pacientes con diagnóstico de hiperlipidemia que no tomaron ningún hipolipemiante (n = 13.738). El tercer grupo, finalmente, consistió en una muestra

aleatoria de 50.000 pacientes que ni tuvieron diagnóstico previo de hiperlipidemia ni tampoco una prescripción de hipolipemiantes. La muestra total del estudio fue de 94.441 sujetos. Los casos fueron, por una parte, pacientes diagnosticados de depresión ($n = 458$) y pacientes con conducta suicida ($n = 105$). Cada caso se emparejó aleatoriamente a 4 controles según edad, sexo, y otras variables demográficas. Entre los resultados destacados está la relación entre el uso actual de estatinas (OR 0,4; IC95% 0,2-0,9), comparado con los sujetos con hiperlipidemia que no toman tratamiento para dicha indicación. Ninguna de las demás asociaciones exploradas en este estudio presentó un valor estadísticamente significativo (245). La publicación de Voaklander y colaboradores en 2007, cuya metodología ya se ha descrito anteriormente, no identificó una asociación estadísticamente significativa con la exposición a hipolipemiantes y un incremento del riesgo de muerte por suicidio en población anciana (OR 0,60; IC95% 0,28-1,26) (173). Ese mismo año se publicó otro estudio de casos y controles con el objetivo de explorar la asociación entre los medicamentos cardiovasculares y el suicidio entre los años 1991-1998, utilizando una base de datos poblacional de Dinamarca (239). Los autores identificaron 743 suicidios completados (casos) y se emparejaron a 14.860 sujetos similares en edad y sexo, pero que no murieron por suicidio (controles). El riesgo de muerte por suicidio tampoco se asoció significativamente con una exposición a hipolipemiantes (OR 1,21; IC95% 0,45-3,28). Más recientemente, en 2017, se publicó un estudio danés de base poblacional que tenía por objetivo explorar los beneficios y riesgos de prescribir ISRS en combinación con estatinas, entre los años 1997 y 2012. Los autores identificaron 872.216 sujetos que iniciaban su tratamiento en ISRS, de los cuales 113.108 estaban expuestos a estatinas de manera concomitante. Este grupo de sujetos se comparó con aquellos sujetos que tratados con ISRS pero sin exposición concomitante a estatinas. Los resultados mostraron que la combinación entre ISRS y estatinas estuvo asociada a menos visitas hospitalarias con motivación psiquiátrica (HR 0,75; IC95% 0,69-0,82), a menos visitas hospitalarias con motivación psiquiátrica por depresión (HR 0,64; IC95% 0,55-0,75) y no incrementó la conducta suicida comparado con aquellos que utilizaban únicamente ISRS (HR 0,85; IC95% 0,61-1,18) (246). Así pues, mientras que las primeras publicaciones parecían señalar que el uso de hipolipemiantes y estatinas podían incrementar el riesgo de sufrir psicopatologías y/o aumentar el riesgo de muerte por suicidio, las publicaciones más recientes rechazan esta premisa e incluso dan la vuelta a la asociación, considerando que el uso de estatinas puede estar relacionado con una mejora de los trastornos del estado de ánimo (247).

Prevención del suicidio

Perspectiva del sistema sanitario en relación con la conducta suicida

El modelo de prevención sanitaria clásico desde Salud pública se divide en tres niveles, en función de si ha habido contacto con el agente patógeno o si se padece o no la enfermedad (con presencia o no de sintomatología):

- Prevención primaria: ámbito de actuación a nivel universal, sobre poblaciones generales (ejemplos: vacunaciones infantiles).
- Prevención secundaria: actuaciones dirigidas a grupos de personas que poseen un factor de riesgo identificado que aumenta la probabilidad de desarrollar la enfermedad.
- Prevención terciaria: aquellas acciones que se realizan a nivel individual en personas que ya expresan la enfermedad, para minimizar la sintomatología de la y recuperar el estado de salud previo.

En el caso de la prevención de la conducta suicida, a nivel primario se realizaría una prevención entre la población general, a nivel secundario entre los grupos de riesgo de conducta suicida y a nivel terciario en personas que ya han presentado alguna conducta suicida.

Otra manera de abordar la prevención en sanidad es el modelo conocido como modelo de prevención universal, selectiva e indicada, propuesto inicialmente por Gordon en 1983 (248). Este modelo basa la prevención en torno a la presencia y disminución de factores de riesgo, y la ausencia o promoción de factores de protección frente a la enfermedad. El objetivo de la prevención universal es el de promover factores protectores y minimizar la presencia de factores de riesgo en la población general. Una vez identificados los grupos con alto riesgo, interviene la prevención selectiva (por ejemplo, programas de detección y prevención del riesgo suicida en centros geriátricos) y, finalmente, la prevención indicada será individualizada (por ejemplo, tratamiento de un paciente con depresión que presenta conducta suicida).

Otro modelo que también otorga relevancia a interferir en los factores de riesgo y protectores es el propuesto por Mann en su modelo de diátesis-estrés (249). Este modelo contempla que hay personas que son vulnerables, debido a una predisposición, y que necesitan menos estresores para presentar una conducta suicida que otra gente que, siendo menos vulnerables, necesitan mayor cantidad de estresores (o de mayor intensidad y mayor tiempo de exposición).

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

Por otro lado, la evidencia científica internacional en el ámbito de la prevención de la conducta suicida ofrece unas recomendaciones para elaborar cualquier plan o programa de prevención de la conducta suicida (124). En base a estas recomendaciones, los expertos españoles destacaron diez recomendaciones preventivas de la conducta suicida para España (250):

1. Considerar el abordaje del suicidio una prioridad en salud mental.
2. Incidir en la población más joven.
3. Establecer programas específicos para personas con intentos suicidas.
4. Detectar, diagnosticar y tratar los trastornos mentales que puedan concurrir en la conducta suicida.
5. Promover registros de casos.
6. Sistematizar la evaluación clínica de la conducta suicida.
7. Promover un empoderamiento del individuo desde la atención clínica.
8. Asegurar la continuidad de cuidados y el seguimiento del cumplimiento terapéutico.
9. Formar a los médicos en trastornos mentales y aumentar la coordinación entre atención primaria y especializada.
10. Realizar programas educativos sociales y sectoriales.

Programas de prevención

A nivel mundial

La OMS considera que elaborar programas y planes de intervención para abordar el riesgo de conducta suicida es un imperativo global, y por ello en el año 2000 publicó el Programa SUPRE (251). Este programa tenía por objetivo proporcionar guía y recursos para favorecer que las políticas sanitarias nacionales avanzaran en reducir la morbilidad por conductas suicidas, acabar con el tabú que envuelve al fenómeno del suicidio y concienciar a gobiernos y sociedades sobre la problemática que suponen estas conductas.

Las dos claves más destacables de este programa fueron, por un lado, la identificación, evaluación y eliminación de los factores de riesgo (especialmente en los grupos de alto riesgo) y, por otro lado, la prestación de apoyo psicosocial a personas con comportamiento suicida, así como a sus familiares y amigos cercanos.

Este programa vino acompañado de una serie de documentos operativos que incluían recursos para la prevención del suicidio que pretendían abordar todos los ámbitos:

- Cómo establecer un grupo de supervivientes (252).

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

- Recursos para profesionales de los medios de comunicación (253).
- Recursos para médicos generalistas (254).
- Recursos para trabajadores de atención primaria de salud (255).
- Recursos para docentes y demás personal institucional (256).
- Recursos para consejeros (257).
- Recursos en el lugar de trabajo (258).
- Prevención del suicidio en cárceles y prisiones (259).
- Recursos para bomberos, policías y otros socorristas de primera línea (260).

Asimismo, se produjeron documentos con recursos destinados a mejorar el registro de casos mortales y de los casos no mortales de suicidio, para la gestión de una línea de crisis, recursos para reguladores y control de pesticidas, y para cineastas y otros profesionales del espectáculo (251, 261).

No obstante, parece poco realista creer que un programa de prevención del suicidio sea universal y, por lo tanto, eficaz en todos los países. De hecho, en algunos países en fases de desarrollo pusieron a prueba el programa anteriormente comentado (SUPRE) y comprobaron que no ofrecía mejoras estadísticamente significativas en la prevención de las muertes por suicidio (262). Así pues, la OMS consideró que el abordaje de la prevención del suicidio debía realizarse desde cada país acorde a las necesidades concretas de cada uno de ellos. Por este motivo publicaron en el año 2012 el documento *Public Health Action for the Prevention of Suicide: a Framework*, proporcionando claves y pautas para que cualquier territorio pueda elaborar su propio plan de prevención (133). Según este documento, la prevención del suicidio debe ser encabezada por los gobiernos y la sociedad civil en todo el mundo, ya que es una responsabilidad colectiva.

A nivel europeo

A mediados de 2008, en la Conferencia Europea de Alto Nivel *Juntos por la salud y el bienestar mental*, se aprobó el Pacto Europeo por la Salud y el Bienestar Mental (263). En este pacto se recuerda que en la Unión Europea se registraban 58.000 muertes por suicidio anuales, lo que suponía una muerte cada 9 minutos. En ese contexto, la prevención de la depresión y el suicidio fue una de las cinco áreas prioritarias del Pacto Europeo por la Salud y el Bienestar Mental. Diversos proyectos se centraron en pilotar experiencias específicas.

Uno de los programas financiados por la Comisión Europea más destacables en la prevención de la depresión y el suicidio es el *European Alliance Against Depression* (EAAD)

(264). Este programa propone afrontar la depresión mediante la intervención a diferentes grupos sociales: población general, médicos de familia y centros sociales.

En nuestro medio, la aplicación del programa EAAD se llevó a cabo en Barcelona entre septiembre de 2005 y diciembre de 2008, bajo el nombre de Programa de Prevención de la Conducta Suicida (PPCS). Después de comparar un grupo de pacientes que participaron en el PPCS y otro que no, concluyeron que la detección temprana de las ideas suicidas y la adherencia a la terapia después de una tentativa conseguía disminuir las hospitalizaciones y las recurrencias de conducta suicida, aunque remarcaron que se requieren estudios más prolongados que reduzcan también la mortalidad suicida (265).

Otro proyecto, también financiado con fondos europeos, que incluye 11 regiones europeas (entre ellas Andalucía y Castilla y León), se llevó a cabo de 2012 a 2014. El proyecto, conocido como Euregenas (European Regions Enforcing Actions Against Suicide) (266), tenía por objetivo la prevención del suicidio a través de una estrategia de creación de redes locales y regionales y la identificación de buenas prácticas. Concretamente, el proyecto enumeró 6 estrategias concretas:

1. Promover la salud mental.
2. Proporcionar ayuda telemática, mediante líneas telefónicas de asistencia o basada en web "online".
3. Formar en salud mental a los profesionales, maestros, cuidadores y periodistas.
4. Programas dirigidos a grupos vulnerables (supervivientes y grupos minoritarios).
5. Programas dirigidos a grupos de alto riesgo
6. Restricción del acceso a métodos letales

Entre las recomendaciones de este proyecto, destaca que las intervenciones en la prevención del suicidio deberían ser multimodales, basadas en la evidencia y guiadas por hipótesis comprobadas específicamente. Las conclusiones del proyecto enfatizaron que se requiere enfocar la investigación en relación a la epidemiología de los suicidios e intentos de suicidio, los factores de riesgo y protectores de la conducta suicida, la neurobiología de la conducta suicida, evaluar la eficacia de las estrategias y acciones de prevención y las diferencias socioculturales en la ideación suicida.

Otro proyecto relevante que pretende contribuir a la promoción de la salud mental y a la prevención de las tendencias suicidas a través de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) a nivel europeo es el PREDI-NU (Preventing Depression and Improving Awareness through Networking in the EU) (267). En este proyecto participaron

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

11 países de la Unión Europea (Alemania, Irlanda, Bélgica, Austria, Hungría, Estonia, Portugal, Reino Unido, España y Luxemburgo) y se desarrolló un programa online de autoayuda llamado *iFightDepression* con soporte de profesionales de la salud, destinado a personas con depresión leve-moderada para prevenir el agravamiento de la depresión y la conducta suicida, desde septiembre 2011 hasta agosto 2014. Este programa, ya disponible, dispone de contenido basado en la terapia cognitivo-conductual, además de un módulo destinado a la higiene del sueño, y está adaptado en dos versiones en función de la edad, una para jóvenes de 15 a 24 años y otra para mayores de 24.

A nivel estatal y autonómico

En España, en 2019 aún no existe ningún plan o estrategia de prevención del suicidio estatal. No obstante, a nivel autonómico hace algunos años que se ha empezado a tomar conciencia del problema y se han elaborado programas por ejemplo en Cataluña (*Codi Risc Suïcidi*), Navarra (Protocolo de Colaboración Institucional), la Comunidad de Madrid (Programa de Atención al Riesgo Suicida, ARSUIC), en la Comunidad Valenciana (Vivir es la salida), en Castilla-La Mancha (Estrategias para la prevención del suicidio y la intervención ante tentativas autolíticas), entre otros.

Concretamente en Cataluña, se llevó a cabo un estudio de casos y controles de base poblacional para determinar la efectividad de un programa de seguimiento telefónico durante el año 2008 en pacientes que fueron atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Parc Taulí (Sabadell) por un intento de suicidio. Este programa de seguimiento telefónico fue una de las intervenciones que se llevaron a cabo dentro del proyecto europeo de EAAD, comentado anteriormente. En dicho estudio concluyeron que el programa de seguimiento telefónico en este tipo de pacientes podía ser una estrategia útil para retrasar nuevos intentos de suicidios o incluso evitarlos (268). No obstante, este programa de intervención para la prevención de la conducta suicida no logró mantener los efectos beneficiosos a largo plazo (269).

Codi Risc Suïcidi

El *Codi Risc Suïcidi* (CSR) es el protocolo de prevención de suicidio para la comunidad autónoma de Cataluña. Su ámbito de aplicación son el *Servei Català de la Salut (CatSalut)*, el *Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT)*, y el *Sistema d'Emergències Mèdiques (SEM)*. Los principales objetivos de salud del CRS son disminuir la mortalidad por suicidio, aumentar la supervivencia de la población atendida por conducta suicida y la prevención de la repetición de tentativas suicidas. Para llevar a cabo estos objetivos principales, proponen una serie de objetivos específicos:

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

- Impulsar y asegurar una atención proactiva y adecuada a las personas que presentan un riesgo de suicidio, desde cualquier punto de atención sanitaria.
- Implantar un proceso de actuación específica urgente de todos los agentes sanitarios implicados, sobretodo el uso del número de teléfono 061 (*CatSalut Respon*) y los sistemas de emergencias médicas.
- Asegurar unas condiciones óptimas de seguridad de los pacientes atendidos por conductas suicidas.
- Implementar un procedimiento homogéneo, diferenciado por adultos o menores de edad, para garantizar la continuidad asistencial después del alta en urgencias o después de la hospitalización de los pacientes atendidos por conducta suicida.
- Facilitar el seguimiento sistemático y la vinculación a los centros de salud mental, u hospitales de día, durante el periodo crítico de mayor riesgo de recaída, así como el seguimiento longitudinal por parte de la atención primaria de salud durante 12 meses para prevenir repeticiones.

Así pues, el CRS contempla tres fases distintas. La primera de ellas se basa en la detección, sospecha de riesgo elevado y primera atención. Es en esta fase cuando se activa el CRS. En la siguiente fase se realiza un seguimiento proactivo (mínimo 30 días) después del alta. Y la última fase consiste en un seguimiento preventivo de 12 meses.

Se implementó en el año 2015 y, actualmente, se están evaluando los primeros resultados del programa de prevención del suicidio. En este entorno, resulta apropiado explorar si es posible mejorar el ámbito de aplicación de las medidas preventivas, mejorando la identificación de poblaciones que tengan un riesgo potencial elevado.

Justificación del estudio

El suicidio es un grave problema de salud pública que afecta a todo el mundo ya todas las edades. En los últimos años este fenómeno está empezando a cobrar importancia y su prevención está siendo una prioridad. Es por ello que han surgido distintos programas de intervención para la prevención del suicidio. Algunos de estos programas, no obstante, anuncian la necesidad de más investigación sobre el fenómeno con el objetivo de abordar la prevención del mismo de la manera más óptima posible. Además, los factores de riesgo más destacablemente asociados al suicidio son condiciones adversas que, a menudo, comportan el uso de medicamentos para sobrellevarlas.

Considerando, pues, que los medicamentos se utilizan ampliamente y que es plausible que algunos de estos puedan modificar el riesgo de suicidio en aquellas personas que

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos - INTRODUCCIÓN:

presenten factores de riesgo, resulta pertinente, en aquellos fármacos propuestos como moduladores de riesgo (positivo o negativo), determinar el alcance de dicha influencia.

Conviene destacar que las investigaciones más recientes sobre el riesgo de suicidio apuntan a que el 80% de las personas que cometen suicidio han visitado centros de atención primaria durante el año previo al acto, y cerca del 50% lo hicieron durante el mes previo (270). La mayoría de estos modelos de prevención del suicidio se basan en medidas para formar a personal sanitario en la detección del potencial riesgo de suicidio y así poder abordarlo. No obstante, según revisiones y meta-análisis recientes, parece que el uso de estas medidas de prevención no acaba de tener la eficacia esperada (271-275).

La disponibilidad de bases de datos poblacionales vinculadas con los registros de dispensación de medicación, es una oportunidad para identificar desde el ámbito de la atención primaria de salud factores de riesgo, clínicos o farmacológicos, asociados al riesgo de suicidio, lo cual posibilita la propuesta de nuevas medidas preventivas o la modificación/actualización de las ya existentes.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

La hipótesis de trabajo es que determinados factores clínicos y/o la exposición a medicamentos de uso habitual pueden asociarse a un mayor o menor riesgo de suicidio.

Objetivos

Objetivo general

1. Describir el riesgo de suicidio asociado a distintos factores clínicos y a la exposición a distintos medicamentos en sujetos con interacciones previas con el sistema público de salud de atención primaria.

Objetivos específicos

1. Comparar el número de casos de suicidio identificados con las tasas de incidencia de muerte por suicidio en nuestro entorno.
2. Identificar la cohorte de casos fallecidos por suicidio que han tenido contacto previo con el sistema público de atención primaria.
3. Comparar las características de la cohorte de sujetos que han cometido suicidio y que han tenido contacto previo con el sistema público de atención primaria con un grupo de control, y describir los riesgos asociados a los factores de riesgo conocidos.
4. Describir las características de la cohorte de sujetos que han cometido suicidio y la prevalencia de los factores de riesgo conocidos en dicha cohorte.
5. Comparar la utilización de fármacos en la cohorte de pacientes que han tenido contacto previo con el sistema público de atención primaria y que han cometido suicidio con la de sus controles, con especial énfasis en antidepresivos (ISRS, antidepresivos tricíclicos y otros), otros psicofármacos, antiepilépticos, hipocolesterolemiantes y montelukast, y describir la magnitud de las asociaciones de riesgo relacionadas con las exposiciones farmacológicas.
6. Analizar la relación dosis-respuesta de las asociaciones farmacológicas que muestren significación estadística, en términos de duración de la exposición.

MÉTODOS

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos -MÉTODOS

Diseño general del estudio

Se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles en una cohorte de base poblacional.

Obtención de datos

Para la identificación y confirmación de los casos se emplearon el registro de causas de muerte del Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses (IMLCF) de Catalunya y se verificaron en los informes medicoforenses definitivo de autopsias de los sujetos fallecidos. Para ellos, la información médica se obtuvo a partir de registros sanitarios de atención primaria de salud del Institut Català de la Salut (ICS), el principal proveedor de servicios de atención primaria de Catalunya.

Los controles se seleccionaron por muestreo al azar de los registros sanitarios de atención primaria del ICS.

Se utilizó la base de datos del *Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària* (SIDIAP) para extraer variables demográficas (edad, género, IMC, índice socioeconómico acorde con el área de residencia, situación laboral, uso de servicios sociales), variables clínicas (enfermedades psiquiátricas y no-psiquiátricas relevantes, presentes en fecha índice o antecedentes, codificadas según CIE-9 y CIE-10), tipo y número de interacciones en centros de salud, y los datos de dispensación de fármacos para medicamentos financiados públicamente. La base de datos de SIDIAP incluye registros electrónicos de la historia clínica (e-CAP) del *Institut Català de la Salut* (ICS), y otras fuentes de datos como el registro del Servei Català de la Salut (CatSalut) de la facturación de recetas dispensadas a cargo del sistema público las oficinas de farmacia. Esta base de datos contiene información longitudinal desde el año 2006 procedente del programa e-CAP (sistema de registros médicos informatizados utilizado por el ICS en atención primaria) de 287 equipos de atención primaria de Cataluña, con una población asignada de 5.605.293 habitantes (76,3% de la población catalana); en la provincia de Barcelona, la población asignada es de 4.189.554 habitantes (76,4% de la población de Barcelona) (276).

Para la información sobre exposiciones farmacológicas, se vincularon los datos correspondientes a los pacientes seleccionados a partir del registro de la facturación de recetas dispensadas a cargo del sistema público por las oficinas de farmacia en el ámbito del ICS. Los datos de este registro proceden del registro de receta electrónica del Servei Català de la Salut (CatSalut), y se vincula como fuente de información complementaria a la historia de atención primaria.

Criterios de selección de sujetos

Selección de casos

Los casos potenciales se identificaron a partir del código CIE 10 correspondiente a la causa básica de defunción, indicada en el informe medicoforense definitivo de autopsia del *Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses* (IMLCF) de Catalunya correspondiente a los fallecidos en la provincia de Barcelona durante el periodo de 2010 a 2015. Se seleccionaron aquellos sujetos en cuyo certificado de defunción constaba el código "Suicidio y lesiones autoinfligidas" (X60-X84) como causa de muerte.

Para obtener información de los casos potenciales se utilizó el Código de Identificación Personal (CIP). El CIP es un código alfanumérico compuesto por 4 letras de los apellidos, género y fecha de nacimiento, además de otros elementos adicionales (277), e identifica inequívocamente a un sujeto en muchas bases de datos del sistema sanitario de Catalunya, incluyendo SIDIAP, pero el IMLCF no hace uso de dicho código. Dado que ambas bases de datos no comparten un identificador único, y que algunos de los casos no tenían registros médicos electrónicos en la base de datos utilizada, la selección final de los casos fue llevada a cabo en un proceso que constó de tres fases:

En primer lugar, se creó automáticamente un CIP para los sujetos de la base de datos de mortalidad basado en sus apellidos, género y fecha de nacimiento (o edad, en caso que la fecha de nacimiento no estuviera disponible). En caso de datos faltantes se creó manualmente dicho código utilizando el enfoque más probable para cada caso.

Posteriormente, el CIP obtenido para los sujetos de la base de datos de mortalidad se buscó en la base de datos de SIDIAP mediante modelos probabilísticos. Para cada caso en la base de datos de mortalidad, se obtuvieron ninguno, uno o más de un candidato posible.

La siguiente fase consistió en una revisión manual, realizada por una tercera persona independiente al equipo investigador que desconocía el propósito del estudio, con el objetivo de seleccionar el candidato más probable de entre los posibles.

Definición de fecha índice

Se definió como fecha índice la fecha de defunción certificada de los casos.

Exclusión de casos

Para obtener un conjunto de casos identificables que hubiesen tenido una interacción previa con el sistema sanitario de atención primaria, se excluyeron del estudio aquellos sujetos no residentes en la provincia de Barcelona puesto que no estaban adscritos a ningún equipo de atención primaria, y aquellos residentes que carecían de como mínimo

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos -MÉTODOS

un registro sanitario en un centro de salud de atención primaria o que no tuvieron registros médicos disponibles en la base de datos utilizada durante el periodo del estudio. También se excluyeron los pacientes duplicados, aquellos sujetos que no fueron identificables o, y aquellos con diversas visitas o variables recogidas a partir de dos semanas después de la fecha de defunción.

Selección de controles

Los controles se identificaron, y su información médica se obtuvo, a partir de registros sanitarios de atención primaria, utilizando el SIDIAP de manera análoga a los casos. Se eligieron 20 controles por cada caso.

Para la selección de los controles, se muestrearon al azar sujetos que estuvieran vivos en la fecha índice del caso con objeto de obtener una distribución similar a la de los casos en cuanto a edad, sexo, y área de residencia.

Definición de fecha índice

Se definió como fecha índice la fecha de defunción certificada de los casos.

Exclusión de controles

Se excluyeron del estudio aquellos sujetos que no tuvieron registros médicos disponibles en la base de datos utilizada durante el periodo del estudio. Los datos se extrajeron de manera anonimizada por personal independiente del equipo investigador, empleando un identificador que permitió emparejar cada grupo de controles con su caso correspondiente.

VARIABLES ESTUDIADAS

Variable principal

Suicidio consumado

La variable principal del estudio fue el suicidio consumado. Se recogió mediante los registros de mortalidad en los que constaba una muerte codificada en el grupo de “Suicidio y lesiones autoinfligidas” (X60-X84) (ver Tabla 4).

Tabla 4 Códigos CIE-10 para causas de muerte por suicidio y agrupador para la presentación de los resultados

Agrupador	Código CIE-10	Descripción
Autoenvenenamiento	X60	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a analgésicos no narcóticos, antipiréticos y antirreumáticos
Autoenvenenamiento	X61	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a drogas antiepilépticas, sedantes, hipnóticas, antiparkinsonianas y

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos -MÉTODOS

		psicotrópicas, no clasificadas en otra parte
Autoenvenenamiento	X62	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a narcóticos y psicodislépticos [alucinógenos], no clasificados en otra parte
Autoenvenenamiento	X63	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a otras drogas que actúan sobre el sistema nervioso autónomo
Autoenvenenamiento	X64	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a otras drogas, medicamentos y sustancias biológicas, y los no especificados
Autoenvenenamiento	X65	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición al alcohol
Autoenvenenamiento	X66	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a disolventes orgánicos e hidrocarburos halogenados y sus vapores
Autoenvenenamiento	X67	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a otros gases y vapores
Autoenvenenamiento	X68	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a plaguicidas
Autoenvenenamiento	X69	Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición a otros productos químicos y sustancias nocivas, y los no especificados
Ahorcamiento	X70	Lesión autoinfligida intencionalmente por ahorcamiento, estrangulamiento o sofocación
Ahogamiento o sumersión	X71	Lesión autoinfligida intencionalmente por ahogamiento y sumersión
Armas de fuego	X72	Lesión autoinfligida intencionalmente por disparo de arma corta
Armas de fuego	X73	Lesión autoinfligida intencionalmente por disparo de rifle, escopeta y arma larga
Armas de fuego	X74	Lesión autoinfligida intencionalmente por disparo de otras armas de fuego, y las no especificadas
Otro	X75	Lesión autoinfligida intencionalmente por material explosivo
Otro	X76	Lesión autoinfligida intencionalmente por humo, fuego y llamas
Otro	X77	Lesión autoinfligida intencionalmente por vapor de agua, vapores y objetos calientes
Corte o laceración	X78	Lesión autoinfligida intencionalmente por objeto cortante
Otro	X79	Lesión autoinfligida intencionalmente por objeto romo o sin filo
Salto desde un lugar elevado	X80	Lesión autoinfligida intencionalmente al saltar desde un lugar elevado
Salto a un objeto en movimiento	X81	Lesión autoinfligida intencionalmente por arrojar o colocarse delante de objeto en movimiento
Otro	X82	Lesión autoinfligida intencionalmente por colisión de vehículo de motor
Otro	X83	Lesión autoinfligida intencionalmente por otros medios especificados
Otro	X84	Lesión autoinfligida intencionalmente por medios no especificados

CIE-10: Clasificación Internacional de enfermedades, 10ª edición

Variables secundarias

Características demográficas

Se describieron las características demográficas de la población estudiada, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal, índices socioeconómicos como el lugar de residencia (urbano o rural) y, para aquellos pacientes residentes en zona urbana, el índice MEDEA.

Factores de riesgo de suicidio

Con objeto de permitir el ajuste por potenciales factores de confusión, y para permitir el estudio de subgrupos en los que las indicaciones más frecuentes de las exposiciones de interés sean fácilmente acotables, se estudiaron los siguientes factores de riesgo de suicidio conocidos:

- Hábito tabáquico
- Baja laboral y su respectiva causa
- Número de visitas al asistente social (condicionado a la disponibilidad de los datos)
- Diagnósticos psiquiátricos previos, incluyendo trastornos afectivos, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastornos de personalidad, abuso de sustancias y otros (ver Anexo).
- Intento de suicidio previo
- Número de fármacos distintos dispensados en los tres meses previos
- Número de consultas e ingresos hospitalarios en salud mental
- Número de visitas a urgencias y tiempo desde la última visita a urgencias
- Salud física: Índice de Charlson y diagnósticos de enfermedades no psiquiátricas (Ver Anexo), y frecuentación de servicios sanitarios.

Exposiciones a medicamentos

- Definición de exposición

Se estudiaron las dispensaciones farmacológicas a cargo de la seguridad social en los últimos 12 meses de los medicamentos incluidos dentro de los siguientes códigos ATC:

- ATC C07A (agentes beta-bloqueantes)

- ATC C10A (agentes modificadores de los lípidos, monofármacos)
- ATC D10B (preparados antiacné para uso sistémico)
- ATC N02A (opioides)
- ATC N03A (antiepilépticos)
- ATC N04B (agentes dopaminérgicos)
- ATC N05A (antipsicóticos)
- ATC N05B (ansiolíticos)
- ATC N05C (Hipnóticos y sedantes)
- ATC N06A (antidepresivos)
 - N06AA (Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas)
 - N06AB (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)
 - N06AX (Otros antidepresivos)
- ATC N06B (psicoestimulantes, agentes utilizados para el TDAH y nootrópicos)
- ATC N07B (fármacos usados en desórdenes adictivos)
- ATC R03D (otros agentes sistémicos contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias)

Para permitir el ajuste de las posibles asociaciones observadas, se recogieron también información sobre la dispensación de un envase para los siguientes fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades crónicas más prevalentes, así como los fármacos para los que se ha descrito algún tipo de asociación con el riesgo de suicidio ya sea preventiva o de incremento (173), y que no están incluidos en la lista anterior:

- ATC M01 (Productos antiinflamatorios y antirreumáticos)
- ATC H02A (Corticosteroides para uso sistémico, monodrogas)
- ATC B01A (Agentes antitrombóticos)
- ATC C02 (Antihipertensivos)

- ATC C03 (Diuréticos)

- Duración de la exposición

Cualquier dispensación se tuvo en consideración para la extracción de datos.

No obstante, de cara al estudio de la duración, se limitaron las exposiciones a aquellas dispensaciones de un mínimo de tres envases de un mismo principio activo durante el periodo estudiado.

La duración de la exposición se consideró en base a los registros médicos de prescripción. Por las características de la base de datos no pudo realizarse una estimación cuantitativa de la duración de la exposición ni de la magnitud de la misma, pero sí una estimación del momento en el que esta se produjo por última vez respecto de la fecha índice.

Para la definición de las ventanas de exposición se consideraron los siguientes criterios:

Exposición actual: el paciente ha recibido al menos una dispensación en el periodo entre 1-3 meses previos a la fecha índice.

Exposición reciente: el paciente ha recibido su última dispensación en el periodo entre 4-12 meses previos a la fecha índice.

Exposición remota: el paciente ha recibido su última dispensación más de 12 meses posterior a la fecha índice.

Los datos que aparecen en las categorías de actual/reciente/remota son excluyentes y jerárquicas. Es decir, un individuo únicamente se contabilizó en un tipo de exposición para cada fármaco actual, reciente o remota; y, además, se le asigna una categoría priorizando actual sobre reciente/remota y reciente sobre remota.

Farmacovigilancia

De acuerdo con la normativa vigente, el diseño del presente estudio se encuentra entre aquellos en los que no es posible o apropiado hacer una evaluación individual de la relación de causalidad entre los acontecimientos clínicos y los medicamentos de interés. Por este motivo, la notificación individual de sospechas de reacciones adversas no fue necesaria.

Análisis estadístico

Gestión y depuración de los datos

Se identificaron y extrajeron los datos correspondientes a los casos y los controles. Se revisó la calidad y compleción de los datos extraídos respecto de las fechas y causas de defunción, de la disponibilidad de información sobre las variables clínicas y farmacológicas y de la viabilidad del emparejamiento de los controles por los parámetros previstos.

La vinculación de registros, la gestión y depuración de datos fue llevada a cabo por personal independiente del equipo investigador.

Descripción de los métodos estadísticos

El análisis estadístico se realizó empleando los paquetes estadísticos de R (versión vigente) (278) y con un nivel de significación de 0,05.

Se presenta un resumen del enfoque general del análisis estadístico.

- Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron métodos estadísticos descriptivos, incluyendo número de valores perdidos, número de valores válidos, su rango observado, su rango intercuartílico, media, mediana, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% para la media.
- Para la descripción de las variables cualitativas se presentaron el número de valores perdidos y válidos, la frecuencia y el porcentaje de cada nivel de la variable.
- Las variables ordinales se describieron a la vez como cualitativas y cuantitativas.

Los análisis inferenciales del riesgo absoluto en el estudio de cohorte y de la razón de riesgos en el estudio anidado de casos y de controles se detalla en los apartados siguientes. Para el resto de variables se aplicó la siguiente estrategia:

- Las *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza se calcularon comparando los casos con los controles en cada una de las diferentes categorías utilizando el método *mid-p*.
- Para las variables politómicas, las *ratios* se muestran respecto a un nivel de referencia asignado.
- Para los datos cualitativos (datos categóricos o nominales), los tratamientos se compararon con la prueba exacta de Fisher.

- Para variables cuantitativas con distribución gaussiana se usó la prueba de la t de Student
- Para variables ordinales y continuas no gaussianas se usó la prueba U de Mann-Whitney.

Datos demográficos y otras características basales

Se realizó una estadística descriptiva de las características basales de los dos grupos de casos y controles, conforme a lo descrito en el apartado de métodos estadísticos.

Análisis exploratorios

Análisis principal

La evaluación de los riesgos de suicidio en la población catalana se realizó mediante modelos multivariantes de regresión logística incluyendo los parámetros clínicos y antecedentes personales, excluyendo las exposiciones farmacológicas que se estudiaron posteriormente.

Primeramente, se efectuó un análisis descriptivo univariante comparando casos con controles. La medida del efecto para las variables categóricas fue la Odds ratio (OR), el cual se estimó por el método 'median-unbiased estimation (mid-p)'. Para las variables categóricas con más de dos niveles, las Odds ratio se estimaron respecto un mismo nivel de referencia.

Para el análisis avanzado se usaron modelos multivariantes de regresión logística tomando el evento suicidio como la variable dependiente de distribución binomial. Para minimizar posibles efectos de multicolinealidad así como estimadores sesgados debido al desbalanceo existente entre los casos y controles, se decidió llevar a cabo un proceso estándar descrito a continuación:

- Selección de factores relevantes mediante Random Forest (279), algoritmo de aprendizaje automático (o Machine learning) supervisado, especialmente utilizado en problemas de clasificación.
- Obtención de un primer grupo de 15 variables relevantes para detectar diferencias entre casos y controles usando como criterio el índice de Gini.
- Ajuste de un modelo de regresión logística inicial con las variables seleccionadas anteriormente.
- Elección del modelo final a partir del algoritmo step-wise basado en el criterio de Akaike (AIC)

- Cálculo de la bondad de ajuste del modelo final mediante curvas ROC.

Finalizado el proceso, aquellas variables significativas incluidas en el modelo final fueron consideradas factores de riesgo asociados al evento suicidio.

Este modelo se utilizó adicionalmente para el ajuste de los riesgos asociados a las exposiciones farmacológicas estudiadas.

Tamaño previsto de la muestra

En base a los registros de mortalidad recogidos por el Instituto de Medicina Legal, entre los años 2010 y 2015 en la provincia de Barcelona se produjeron concretamente de 2109 registros de muerte a causa de suicidio.

Con los datos disponibles, se realizó una aproximación probabilística para la identificación de los casos. Después de unas fases de cribado, se pudieron identificar un 46% de estos casos quedando una muestra definitiva de 971 casos por 19420 controles. Esta muestra permitiría detectar, con una protección frente el error de tipo 1 del 5% y un poder del 80%, incrementos de riesgo de suicidio consumado de 2,07 o mayores para prevalencias de uso entre los controles de un 1%, de 1,73 o mayores para prevalencias de uso entre los controles de un 2%, y de 1,59 o mayores para prevalencias de uso entre los controles de un 3%.

Nivel de significación

El nivel de significación usado fue de $\alpha=0,05$ para todas las pruebas.

No obstante, buena parte de los análisis fueron de tipo exploratorio, buscando asociaciones desconocidas. En este tipo de estudios con comparaciones múltiples, la probabilidad de encontrar asociaciones significativas que en realidad sean debidas al azar suele ser superior al estándar del 5%. La credibilidad de los hallazgos, sin embargo, depende no sólo de la significación, sino también de la magnitud de la asociación y de la plausibilidad biológica.

Al tratarse de un estudio exploratorio se calculó la probabilidad de un resultado falso positivo (FDR, por sus siglas en inglés) en función de los múltiples análisis realizados.

Procedimiento de gestión de los datos faltantes

No se ha realizado ninguna asignación de datos para la gestión de datos perdidos o faltantes.

Consideraciones prácticas

Aspectos éticos

El proyecto fue evaluado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del IDIAP Jordi Gol. Al utilizar un registro de datos ya existente y totalmente anonimizado no se consideró necesaria la solicitud de un consentimiento informado a los participantes. En todo momento se respetarán las normas de confidencialidad según el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal. Los resultados del estudio solamente han sido utilizados con los fines científicos detallados en este proyecto.

Conducción ética del estudio

Todo el personal participante en el presente estudio se comprometió a llevarlo a cabo respetando estrictamente los principios éticos de la investigación biomédica y la legislación vigente en España.

Autorizaciones

Antes de iniciar el estudio, se solicitó la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (con dictamen favorable en fecha 18 de febrero de 2016) y de la Comisión de Docencia e Investigación del Institut de Medicina Legal de Catalunya (con dictamen favorable en fecha 26 de abril de 2016). Se solicitó, también, la clasificación como estudio postautorización "otros diseños" de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El investigador principal fue el interlocutor del CEIC en todo lo referente al presente estudio. Mantuvo informado al CEIC de la evolución del estudio y de las posibles incidencias y modificaciones menores que acontezcan, conforme a los requerimientos de éste.

No hubo ninguna modificación relevante del protocolo.

Control de calidad

Se realizó una depuración de los datos recogidos para detectar registros duplicados, incompletos o contradictorios, que se excluyeron.

Mantenimiento de registros y archivo

Toda la documentación esencial del estudio fue archivada en un archivo cuya conservación segura e íntegra se asegurará durante al menos cinco años tras la finalización del mismo y a disposición de la autoridad que lo solicite. Esta documentación incluye:

- Protocolo de trabajo (versión definitiva) y enmiendas.

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos -MÉTODOS

- Autorización del CEIC
- Clasificación de las Autoridades Sanitarias
- Curriculum vitae de todo el personal participante en el estudio
- Documentación de la base de datos del estudio y base de datos definitiva.
- Documentación de la gestión de datos.
- Análisis estadístico.
- Notificaciones de Acontecimientos Adversos
- Informe final
- Certificados de auditorías, si aplica
- Financiación del estudio y pagos
- Correspondencia

Confidencialidad de los datos

El investigador asegura el derecho a la intimidad de los pacientes y protege su identidad frente a terceras partes no autorizadas. Para ello en el presente estudio se emplearon exclusivamente datos disociados en los que, por procedimientos de encriptación, fuera imposible trazar la identidad de los sujetos estudiados una vez extraídos los registros de la base de datos.

Todos los participantes en este proyecto de investigación se comprometieron expresamente a no divulgar la identidad de los sujetos incluidos y a respetar las reglas de la confidencialidad referente a los datos e información a los que tienen acceso al participar en el ensayo.

Los datos personales recogidos y almacenados con motivo del presente estudio fueron tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Financiación

Este estudio fue parcialmente financiado con subvenciones del Ministerio de Economía y Consumo (MINECO) – Instituto de Salud Carlos III – Subdirección General de Evaluación y con el *European Fund for Regional Development*, con las subvenciones número PI17/01205 (Narcís Cardoner i Diego Palao) y PI19/00236 (Víctor Pérez y Maite Campillo).

RESULTADOS

Población estudiada

Sujetos identificados, incidencia de suicidio mortal y selección de casos

Durante el periodo de estudio (2010-2015) se registraron un total de 2.109 muertes por suicidio en la provincia de Barcelona, según los registros de mortalidad del IMLCF de Catalunya; de estas, 3 correspondieron a registros duplicados.

Las incidencias anuales, considerando el denominador del instituto nacional de estadística (17), fueron de entre 5,90 y 6,80. En el caso de los hombres, las incidencias anuales oscilaron entre 9,38 y 10,08, mientras que, en el caso de las mujeres, los valores oscilaron entre 2,39 y 3,95. Considerando todo el periodo estudiado, ha habido una media de 6,36 muertes por suicidio por cada 100.000 habitantes en la provincia de Barcelona (9,70 para hombres y 3,14 para las mujeres) (Figura 10, Tabla 5 y Tabla 6).

Tabla 5 Incidencia de muertes por suicidio total anual en la provincia de Barcelona

Año	Número de suicidios	Población	Incidencia por 100.000 habitantes
2010	325	5.511.147	5,90
2011	376	5.529.099	6,80
2012	361	5.552.050	6,50
2013	344	5.540.925	6,21
2014	366	5.523.784	6,63
2015	337	5.523.922	6,10
Promedio	352	5.530.155	6,36

Tabla 6 Incidencia de muertes por suicidio anual en la provincia de Barcelona por género

Año	Suicidios (hombres)	Población (hombres)	Incidencia por 100.000 habitantes (hombres)	Suicidios (mujeres)	Población (mujeres)	Incidencia por 100.000 habitantes (mujeres)
2010	258	2.710.304	9,52	67	2.800.843	2,39
2011	265	2.715.628	9,76	111	2.813.471	3,95
2012	269	2.722.394	9,88	92	2.829.656	3,25
2013	260	2.711.403	9,59	84	2.829.522	2,97
2014 ^a	272	2.699.040	10,08	93	2.824.744	3,29
2015	253	2.696.360	9,38	84	2.827.562	2,97
Promedio	263	2.709.188	9,71	89	2.820.966	3,15

^a Se ha descartado un registro cuyo género no estaba especificado.

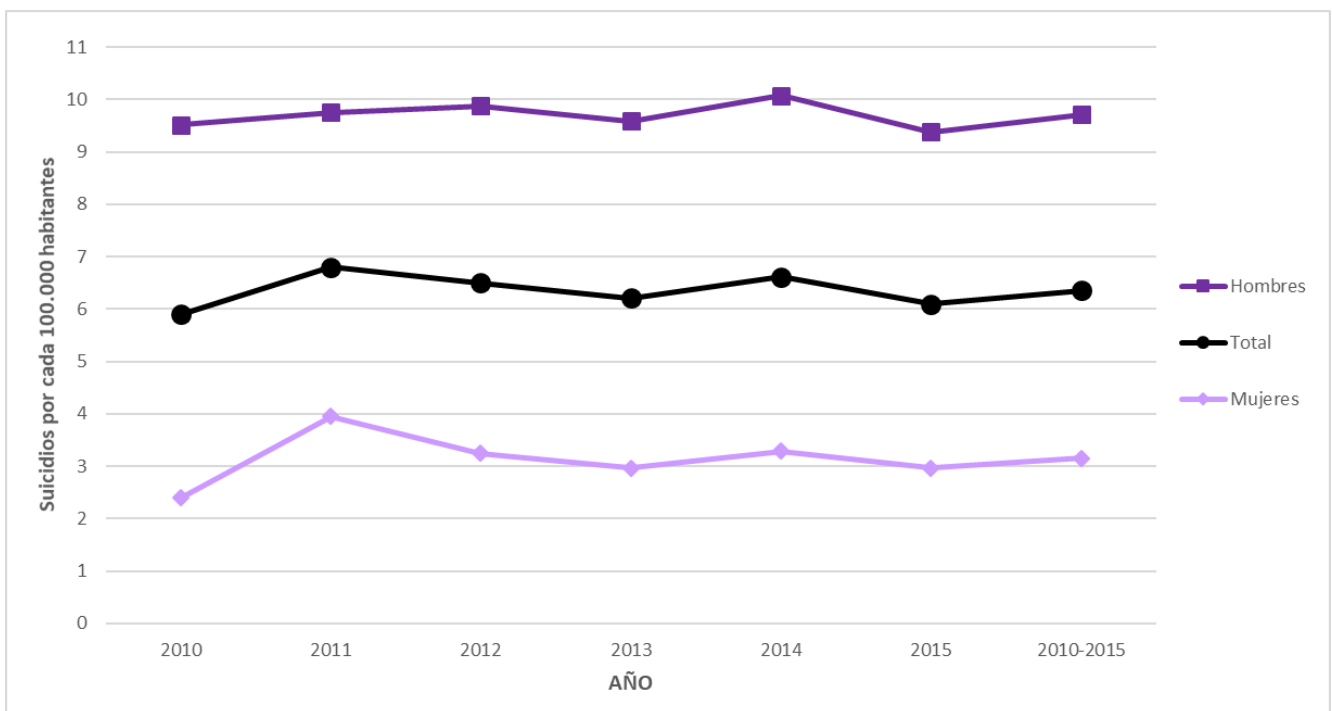


Figura 10 Prevalencia de muertes por suicidio por cada 100.000 habitantes en la provincia de Barcelona

Al analizar cuantos fallecidos por suicidio habían tenido contacto con el sistema sanitario de atención primaria, 825 sujetos no fueron identificables o no tenían Código de Identificación Personal (CIP) en la provincia de Barcelona, y 274 no contaban con ningún registro médico en la base de datos de SIDIAP durante el periodo de estudio.

Finalmente, excluimos del estudio a 36 sujetos que disponían de visitas o variables recogidas semanas después de la fecha oficial de defunción.

Para cada caso que contaba con contactos previos con el sistema de atención primaria, se buscaron 20 controles resultando en una muestra total de 20.391 (971 casos y 19.420 controles). Un resumen de la selección de casos se muestra en la Figura 11.

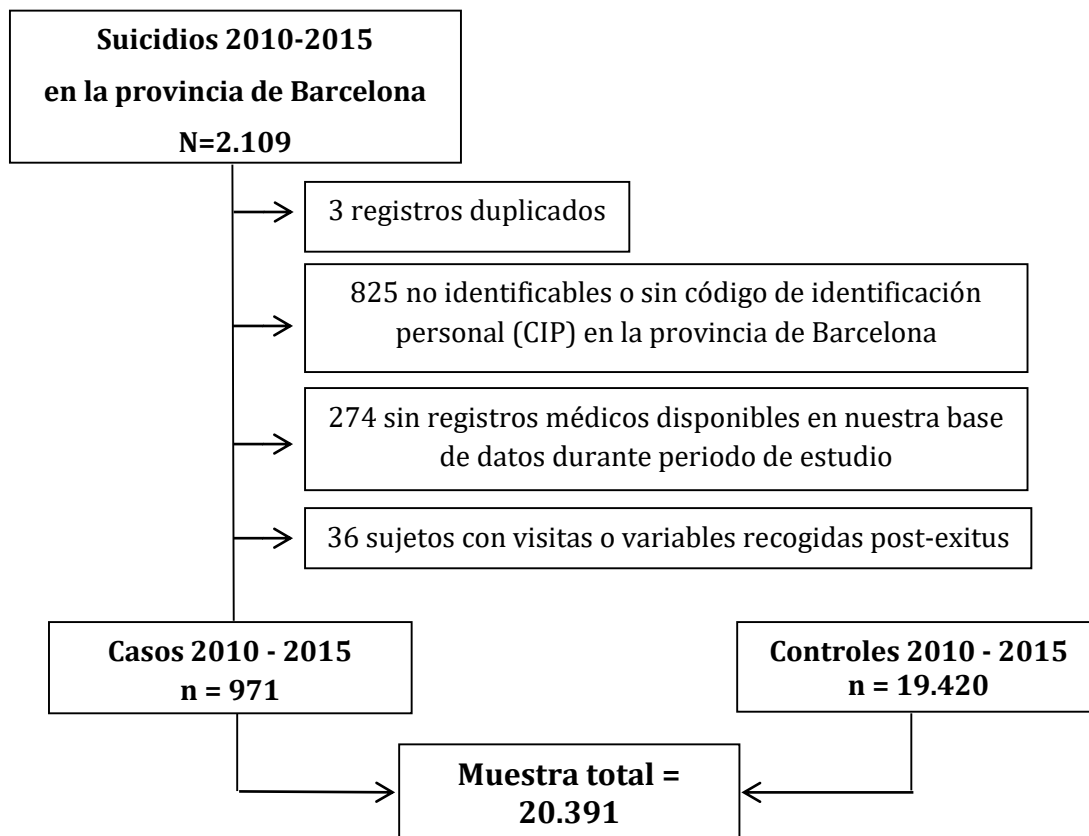
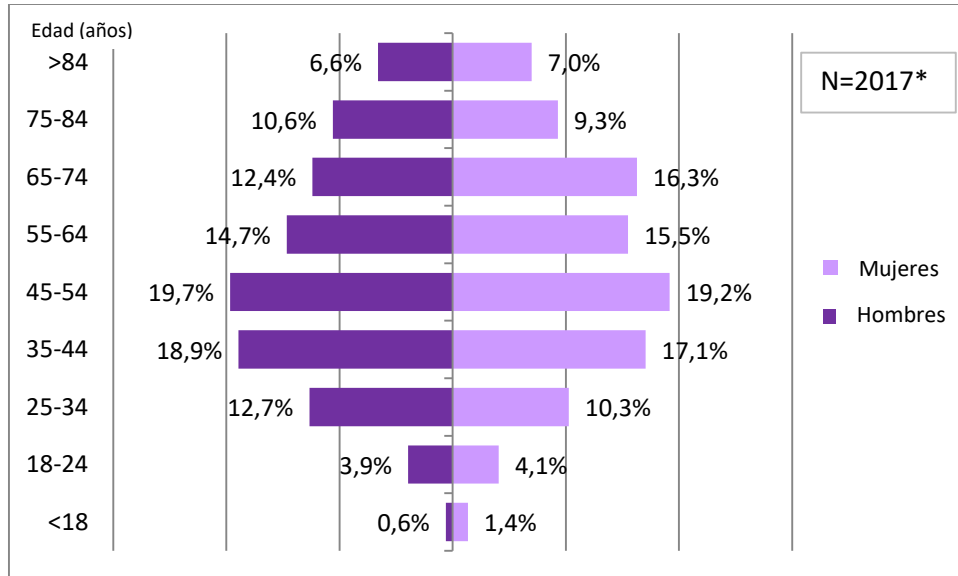


Figura 11 Tamaño y obtención de la muestra.

Descripción de los casos fallecidos por suicidio

La distribución de edad de todos los sujetos que murieron por suicidio y de aquellos finalmente incluidos en el estudio se muestran en la Figura 12, respectivamente. La proporción de mujeres entre 65 y 74 años de edad fue de 21,4% en la cohorte incluida y de 16,3% en el total de sujetos. Las características principales de los sujetos identificados y de los incluidos en el estudio fueron similares, y se han resumido en la Tabla 7.

A. Total de suicidios identificados y distribución por edad y sexo



* El número total de suicidios fue de 2109, pero hubo 92 casos para los que no disponíamos de la edad.

B. Casos con contacto previo con el sistema sanitario y distribución por edad y sexo

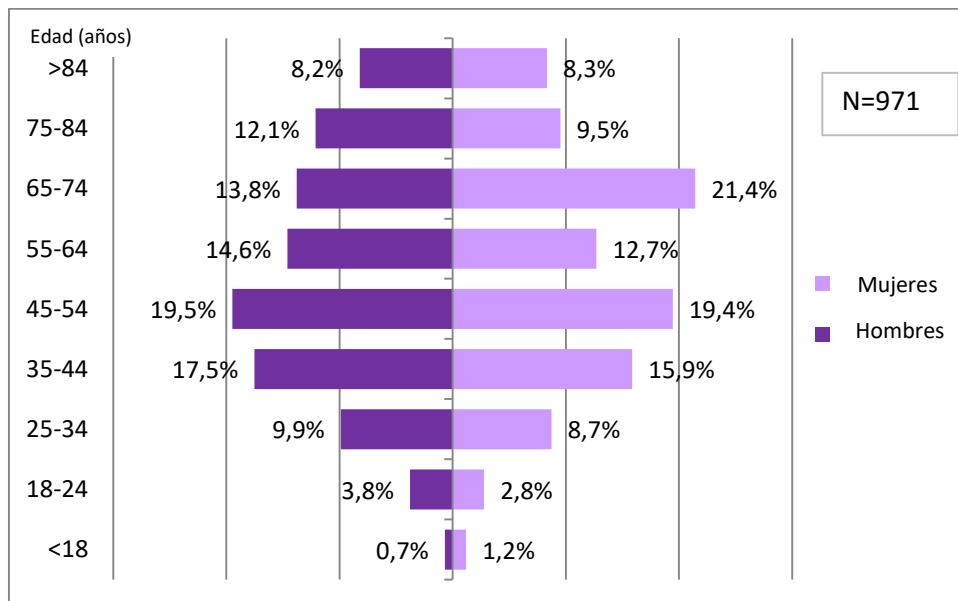


Figura 12. Pirámide poblacional.

Tabla 7 Características principales del total de los casos y de los casos incluidos

	Total casos (N=2.109)	Casos incluidos (N=971)
	n (%)	n (%)
Género ^a		
Mujer	531 (25,2)	252 (26,0)
Hombre	1.577 (74,8)	719 (74,0)
Edad (años) ^b		
Media en mujeres (DE)	54,37 (18,74)	57,36 (18,82)
Media en hombres (DE)	53,51 (18,78)	56,17 (18,99)
Media total (DE)	53,73 (18,77)	56,48 (18,94)
<18	16 (0,8 %)	8 (0,8 %)
18-24	80 (4,0 %)	34 (3,5 %)
25-34	243 (12,0 %)	93 (9,6 %)
35-44	372 (18,4 %)	166 (17,1 %)
45-54	394 (19,5 %)	189 (19,5 %)
55-64	300 (14,9 %)	137 (14,1 %)
65-74	270 (13,4 %)	153 (15,8 %)
75-84	207 (10,3 %)	111 (11,4 %)
>84	135 (6,7 %)	80 (8,2 %)
Mecanismo de suicidio		
Ahorcamiento	787 (37,3)	358 (36,9)
Salto de un lugar elevado	598 (28,4)	266 (27,4)
Envenenamiento ^c	297 (14,1)	146 (15,0)
Salto a un objeto en movimiento	181 (8,8)	78 (8,0)
Objeto cortante	75 (3,6)	44 (4,5)
Armas de fuego ^d	80 (3,8)	41 (4,2)
Ahogamiento y sumersión	32 (1,5)	16 (1,6)
Otros ^e	59 (2,8)	22 (2,3)

^a Basado en 2.108 total de casos, debido a datos faltantes.

^b Basado en 2.017 total de casos, debido a datos faltantes.

^c Incluye los códigos CIE-10 X61, X62, X64, X67 y X69.

^d Incluye los códigos CIE-10 X72, X73 y X74.

^e Incluye los códigos CIE-10 X76, X82, X83, X84 y otros medios no especificados.

Métodos de suicidio empleados

Los mecanismos empleados para cometer el suicidio, fueron distintos según género (ver Figura 13). Por un lado, casi la mitad de los hombres (42,8%) emplean el ahorcamiento como método de suicidio, cerca de uno de cada cuatro hombres (23,9%) comete suicidio saltando desde un lugar elevado, y el tercer mecanismo más frecuente es el autoenvenenamiento (11,1%). En el caso de las mujeres, el método más frecuente es el salto desde un lugar elevado (37,3%), seguido del autoenvenenamiento (26,2%) y del ahorcamiento (19,8%).

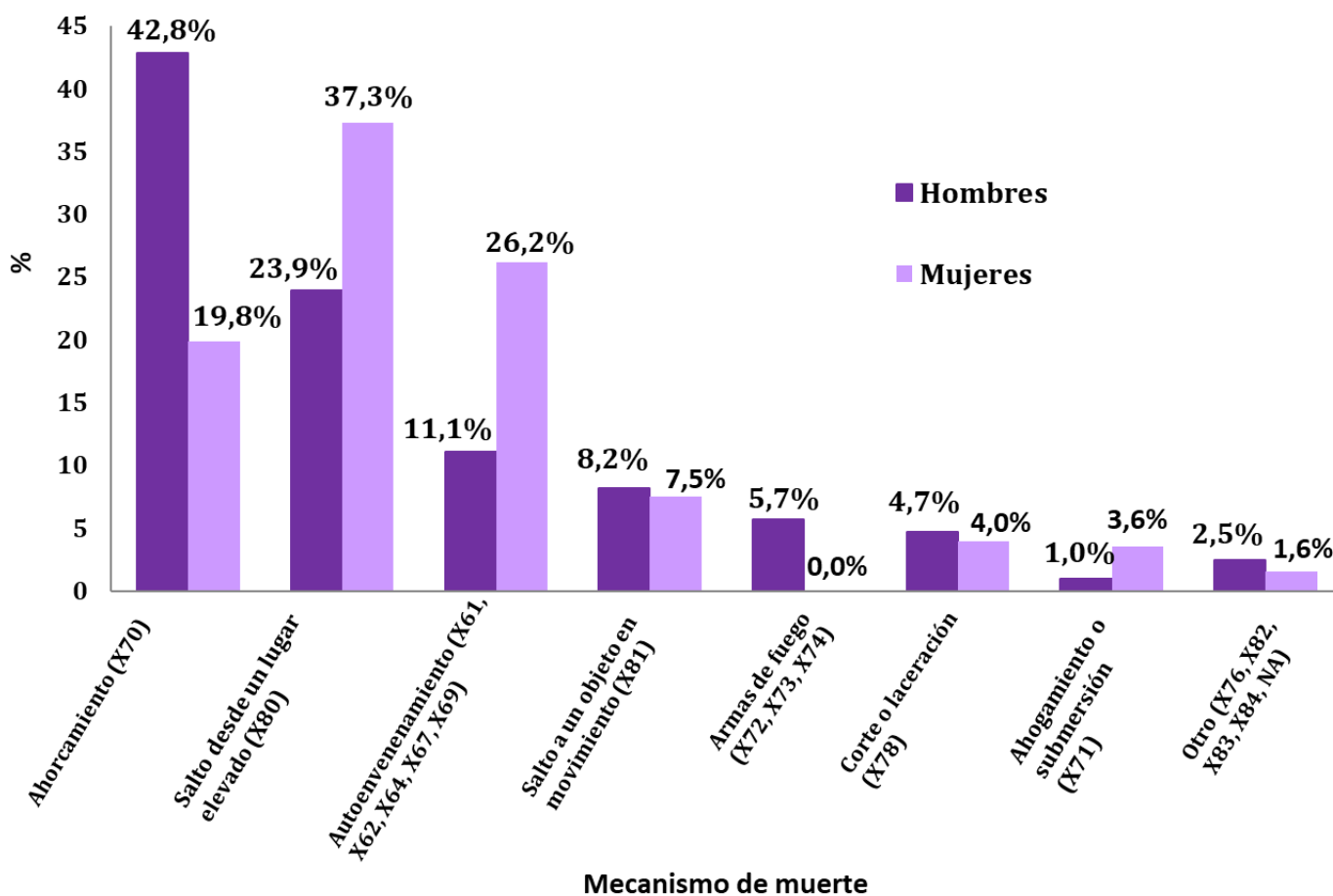


Figura 13 Mecanismos empleados para el suicidio en la provincia de Barcelona según género durante 2010-2015.

Último contacto con el sistema sanitario

La proporción de sujetos a los que se les identificó alguna interacción con el sistema sanitario previa a la fecha de su defunción fue del 46%. En general, el 35,9% de las personas que murieron por suicidio durante el periodo de estudio tuvieron contacto durante los tres meses antes del suicidio, un 26,9% contactó durante el mes previo, y un 15,1% lo hizo durante la semana previa (Tabla 8).

Tabla 8 Último contacto con el sistema sanitario

Periodo	Frecuencia	% (N=2.109)	% Acumulado (N=2.109)	% (N=971)	% Acumulado (N=971)
1 semana	319	15,1	15,1	32,9	32,9
1 semana - 1 mes	249	11,8	26,9	25,6	58,5
1 mes - 3 meses	189	9,0	35,9	19,5	78,0
Más de 3 meses	214	10,1	46,0	22,0	100,0
Sin contacto identificado	1.138	54,0	100,0	-	-
Total	2.109	100,0		-	-

Descripción de los casos con contacto previo en el sistema sanitario y sus controles

Las principales características de los casos y los controles se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9 Características sociodemográficas de los casos y los controles

	Casos (N=971)	Controles (N=19.420)	p ^a	Odds ratio (95%CI) ^a
	n (%)	n (%)		
Género				
Mujer	252 (26,0)	5.040 (26,0)	-	-
Hombre	719 (74,0)	14.380 (74,0)	-	-
Edad (años)				
<25	42 (4,3)	817 (4,2)	REF	1
25-44	259 (26,7)	5.262 (27,1)	0,79	0,95 (0,69-1,35)
45-65	342 (35,2)	6.835 (35,2)	0,86	0,97 (0,71-1,37)
>65	328 (33,8)	6.506 (33,5)	0,89	0,98 (0,71-1,38)
IMC^b				
18-25	136 (30,6)	2.977 (29,8)	REF	1
<18	3 (0,7)	83 (0,8)	0,75	0,83 (0,20-2,26)
26-35	281 (63,2)	6.325 (63,3)	0,79	0,97 (0,79-1,20)
>35	25 (5,6)	604 (6,1)	0,67	0,91 (0,58-1,38)
Missing	526 (54,2)	9.431 (48,6)	NA	NA
Área geográfica^c				
Rural	134 (13,8)	3.010 (15,5)	REF	1
Urbana	837 (86,2)	16.387 (84,5)	0,15	1,15 (0,95-1,39)

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

^a Para diferencias entre los casos y los controles (regresión logística) comparados con un grupo de referencia indicado con "REF". NA: No aplica.

^b Basado en 445 casos y 9.989 controles debido a las respuestas faltantes.

^c Basado en 971 casos y 19.397 controles debido a las respuestas faltantes.

En general, el 74% de los sujetos fueron hombres. La media de edad para la muestra fue de 56,37 (DE 18,9) años [57,27 (DE 18,75) años para las mujeres y 56,02 (DE 18,94) años para los hombres]. La mayoría de los sujetos vivían en áreas urbanas. No hay diferencias significativas en el índice de masa corporal (IMC) entre los casos y los controles; la mayoría de los sujetos tenían sobrepeso o bien eran obesos (68,8%).

A continuación, se muestran los indicadores generales de salud para casos y controles (Tabla 10). Los antecedentes de "haber fumado" (obtenidos desde registros clínicos específicos y también de los códigos CIE-10) fue afirmativo en un 54% de los casos y en un 39% de los controles.

Tabla 10 Indicadores generales de salud para casos y controles

	Casos (N=971)	Controles (N=19.420)	p ^a	Odds ratio (95%CI) ^a
	n (%)	n (%)		
Hábito tabáquico				
No fumador	445 (45,8%)	11.856 (61,1%)	REF	1
Haber fumado	526 (54,2)	7.564 (38,9%)	<0,01	1,85 (1,63-2,11)
Índice Charlson				
0-1	756 (77,9)	15.883 (81,8)	REF	1
2	111 (11,4)	1.775 (9,1)	0,01	1,32 (1,07-1,61)
>2	104 (10,7)	1.762 (9,1)	0,05	1,24 (1,00-1,53)
Intento de suicidio previo				
No	916 (94,3)	19.406 (99,9)	REF	1
Si	55 (5,7)	14 (0,1)	<0,01	82,5 (46,95-155,38)
Baja laboral				
Sujetos con algún registro de baja laboral	397 (40,9)	7.099 (36,6)	0,01	1,20 (1,05-1,37)
Sujetos con baja laboral en el año previo	123 (12,7)	1.800 (9,3)	<0,01	1,42 (1,16-1,72)
Sujetos con baja laboral en la fecha índice	28 (2,9)	247 (1,27)	<0,01	2,32 (1,52-3,38)
Sujetos de baja laboral con diagnóstico de interés durante el año previo ^b	67 (6,9)	146 (0,75)	<0,01	9,79 (7,24-13,13)

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

	Casos (N=971)	Controles (N=19.420)	p ^a	Odds ratio (95%CI) ^a
	n (%)	n (%)		
Visitas al médico de cabecera durante el año previo				
<3	243 (25,0)	9.027 (46,5)	REF	1
3-10	466 (48,0)	8.378 (43,1)	<0,01	2,07 (1,77-2,42)
>10	262 (27,0)	2.015 (10,4)	<0,01	4,83 (4,03-5,79)
Alguna visita a trabajo social durante el año previo				
No	859 (88,5)	18.637 (96,2)	REF	1
Si	112 (11,5)	747 (3,9)	<0,01	3,26 (2,63-4,01)
Número de fármacos prescritos				
0	233 (24,0)	8.193 (42,2)	REF	1
1-3	206 (21,2)	4.970 (25,6)	<0,01	1,46 (1,20-1,76)
4-8	321 (33,1)	4.257 (21,9)	<0,01	2,65 (2,23-3,15)
>8	211 (21,7)	2.000 (10,3)	<0,01	3,71 (3,06-4,50)
Cualquier exposición a psicofármacos ^c				
No	339 (34,9)	14.907 (76,8)	REF	
Si	632 (65,1)	4.513 (23,2)	<0,01	6,16 (5,38-7,06)

^a Para diferencias entre los casos y los controles (regresión logística) comparados con un grupo de referencia indicado con "REF". NA: No aplica.

^b Diagnóstico de interés incluye cualquier código CIE10 relacionado con trastornos psiquiátricos.

^c Definido como un mínimo de una dispensación de cualquier psicofármaco durante el año previo a la fecha índice.

Los casos y los controles difirieron significativamente en la proporción de sujetos con intento de suicidio previo registrado (5,66% en casos y 0,1% en controles), y en la proporción de sujetos con al menos un registro de baja laboral en el año previo a la fecha índice y en la proporción de sujetos que se encontraban de baja durante la fecha índice; la baja laboral relacionada con los trastornos mentales fue más frecuente entre los casos. Además, los casos también utilizaron los servicios de atención primaria más frecuentemente que los controles (75% de los casos tuvieron 3 o más visitas registradas durante el año anterior al suicidio consumado), y también atendieron a más visitas de trabajo social que los controles. La prevalencia de exposición a cualquier fármaco fue mayor entre los casos, especialmente la exposición a al menos un psicofármaco. En

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

relación a la comorbilidad, los casos tuvieron un índice de Charlson significativamente mayor que los controles, además de presentar diagnósticos psiquiátricos más frecuentemente.

Los diagnósticos psiquiátricos más prevalentes entre los casos en nuestra muestra fueron los desórdenes por abuso de sustancias, trastornos de ansiedad y trastornos afectivos del estado de ánimo (40,5%, 36,3% y 32,8% respectivamente). Un análisis más detallado de la comorbilidad de los casos y los controles se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11 Comorbilidad psiquiátrica y no-psiquiátrica

	Casos (N=971)	Controles (N=19.420)	p ^a	Odds ratio (95%CI) ^a
	n (%)	n (%)		
Trastornos psiquiátricos				
Esquizofrenia	84 (8,7)	159 (0,8)	<0,01	11,48 (8,70-15,04)
Trastornos alimentarios	7 (0,7)	42 (0,2)	0,01	3,41 (1,39-7,17)
Trastornos de ansiedad	352 (36,3)	2.738 (14,1)	<0,01	3,47 (3,02-3,97)
Trastornos de manía y bipolar	42 (4,3)	65 (0,3)	<0,01	13,48 (9,02-19,91)
Depresión	288 (29,7)	1.464 (7,5)	<0,01	5,17 (4,46-5,99)
Trastornos de la conducta y personalidad	61 (6,3)	99 (0,5)	<0,01	13,09 (9,40-18,08)
Trastornos del sueño no-orgánicos	103 (10,6)	816 (4,2)	<0,01	2,71 (2,17-3,35)
Alzheimer	11 (1,1)	215 (1,1)	0,91	1,04 (0,53-1,82)
Demencia sin especificar	15 (1,5)	182 (0,9)	0,08	1,67 (0,94-2,75)
Trastornos por el consumo de sustancias ^b	174 (17,9)	881 (4,54)	<0,01	4,60 (3,84-5,48)
Alcohol	151 (15,6)	786 (4,1)	<0,01	4,37 (3,61-5,26)
Cannabinoides	14 (1,4)	50 (0,26)	<0,01	5,71 (3,02-10,10)
Cocaína	20 (2,1)	62 (0,3)	<0,01	6,60 (3,87-10,79)
Opioides	10 (1,0)	24 (0,12)	<0,01	8,49 (3,84-17,38)
Hipnosedantes	7 (0,7)	17 (0,1)	<0,01	8,40 (3,20-19,66)
Trastornos no-psiquiátricos				
Osteoartritis	155 (16,0)	2.626 (13,5)	0,03	1,22 (1,02-1,45)
Hernia discal	23 (2,4)	364 (1,9)	0,28	1,28 (0,81-1,91)
Fibromialgia	21 (2,2)	145 (0,8)	<0,01	2,96 (1,81-4,59)
Dorsalgia	26 (2,7)	516 (1,9)	0,95	1,01 (0,66-1,48)
Trastornos cerebrovasculares	41 (4,2)	724 (3,7)	0,43	1,14 (0,82-1,56)
Hipertensión	313 (32,2)	6.191 (31,9)	0,81	1,02 (0,88-1,17)
Asma	37 (3,8)	802 (4,1)	0,64	0,92 (0,65-1,27)

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

EPOC	61 (6,3)	1.067 (5,5)	0,3	1,16 (0,88-1,50)
Hipercolesterolemia	299 (30,8)	5.507 (28,4)	0,1	1,12 (0,98-1,29)
Vértigo	125 (12,9)	1.735 (8,9)	<0,01	1,51 (1,24-1,82)
Epilepsia	23 (2,4)	187 (1,0)	<0,01	2,51 (1,58-3,81)
Migraña	30 (3,1)	411 (2,1)	0,05	1,48 (1,00-2,12)
Diabetes mellitus	135 (13,9)	2.562 (13,2)	0,52	1,06 (0,88-1,28)
Cáncer	95 (9,8)	1.707 (8,8)	0,29	1,13 (0,90-1,39)

^a Para diferencias entre los casos y los controles (regresión logística) comparados con un grupo de referencia indicado con "REF".

^b Como grupo. Incluye todos los trastornos por consumo de sustancias excepto el tabaco, que se ha descrito por separado.

Modelo multivariable

El modelo multivariado identificó un número de factores de riesgo significativamente relevantes. Aquellos con asociaciones más intensas fueron: intento de suicidio previo y diferentes psicopatologías tales como la esquizofrenia, los trastornos de manía y bipolar, trastornos del comportamiento y de la personalidad, depresión, trastornos relacionados con el consumo de alcohol y trastornos de ansiedad. Cualquier derivación a especialidad psiquiátrica por parte del médico de cabecera, haber fumado, estar de baja o haber estado de baja por un diagnóstico psicopatológico, y el número de fármacos dispensados fueron también identificados como factores de riesgo significativos (Tabla 12, Figura 14).

Tabla 12 Factores con asociaciones significativas en el modelo

Variable	OR* (IC95%)	P value*
Intento de suicidio previo	30,38 (15,81 - 58,37)	<0,001
Esquizofrenia	7,68 (5,63 - 10,48)	<0,001
Trastornos de manía y bipolar	5,60 (3,50 - 8,96)	<0,001
Trastornos de la conducta y personalidad	3,72 (2,51 - 5,52)	<0,001
Depresión	2,67 (2,24 - 3,19)	<0,001
Trastornos del consumo de alcohol	2,55 (2,03 - 3,20)	<0,001
Trastornos de ansiedad	1,98 (1,68 - 2,34)	<0,001
Cualquier derivación del médico de cabecera relacionada con salud mental	1,83 (1,59 - 2,10)	<0,001
Haber fumado	1,29 (1,11 - 1,49)	<0,001
Baja laboral con diagnóstico psiquiátrico	1,11 (1,01 - 1,21)	<0,05
Número de fármacos prescritos	1,09 (1,07 - 1,11)	<0,001
Edad	0,99 (0,986 - 0,996)	<0,001
Hipercolesterolemia	0,83 (0,71 - 0,98)	<0,05

* Valores ajustados por el modelo multivariable

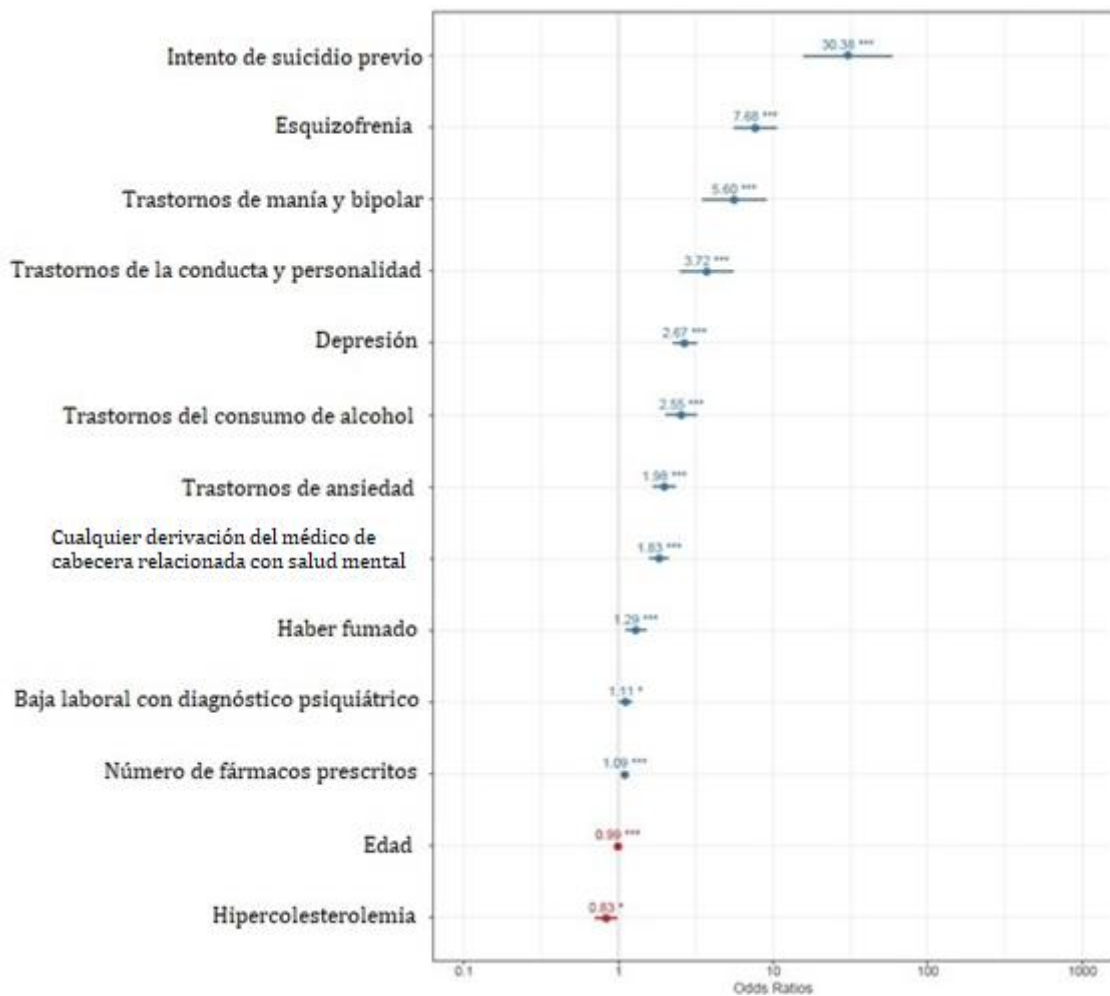


Figura 14 Factores de riesgo identificados

Exposiciones farmacológicas

La relación entre las exposiciones a diferentes fármacos y el riesgo de suicidio se analizó utilizando el modelo multivariante expuesto anteriormente (Tabla 12, Figura 14). De acuerdo con lo expresado en la sección de métodos, los datos se presentan en 4 categorías de exposición diferentes:

- **Exposición total** (cualquier exposición, independientemente del momento en el que se produjo)
- **Exposición actual** (por lo menos una dispensación del principio activo durante los 3 meses previos a la fecha índice),
- **Exposición reciente** (la última dispensación del principio activo fue entre el mes 4 y 12 previos a la fecha índice) y

- **Exposición remota** (la última dispensación fue más de un año antes de la fecha índice).

Los porcentajes de exposición que se presentan son siempre en relación al número total de casos y de controles y pueden superar el 100% debido a la polimedicación.

Psicofármacos (grupos terapéuticos)

Total

Los ansiolíticos e hipnosedantes son los psicofármacos más utilizados. Destaca, por un lado, que el 70% de los casos estaba expuesto a por lo menos un ansiolítico o hipnosedante pero, además, cerca de un 40% de los controles también han hecho uso de este grupo de medicamentos. La exposición a los principales grupos de psicofármacos se asocia a un aumento de riesgo de suicidio, siendo el grupo de antipsicóticos el que presenta el mayor riesgo (OR 2,29; IC95% 1,89-2,78) (Tabla 13 y Figura 15).

Tabla 13 Exposición a psicofármacos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Exposición (Total) - Psicofármacos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N05A	Antipsicóticos	324	33,37%	1437	7,40%	2,29	1,89-2,78
N06A	Antidepresivos	558	57,47%	4096	21,09%	1,99	1,67-2,38
N05B.N05C	Ansiolíticos e hipnosedantes	680	70,03%	7297	37,57%	1,98	1,67-2,35
N03A	Antiepilépticos	338	34,81%	2246	11,57%	1,77	1,49-2,11
N02A	Opioides	229	23,58%	2554	13,15%	1,47	1,22-1,77

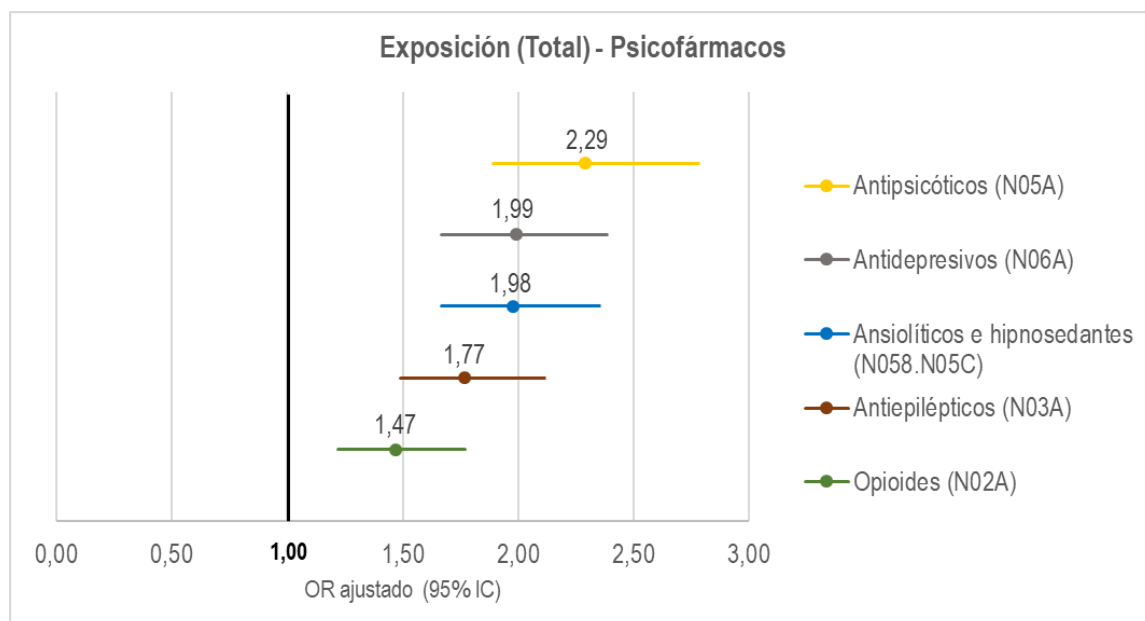


Figura 15 Exposición a psicofármacos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Actual

Más del 40% de los casos tuvieron una dispensación de ansiolíticos e hipnosedantes en el último mes y más del 30% de antidepresivos. La exposición actual (en el último mes) a estos grupos de fármacos presentó la mayor asociación con el riesgo de suicidio. Los antiepilépticos, antipsicóticos y opioides, con porcentajes de exposición similares, también mostraron esta asociación, mostrando un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de suicidio (Tabla 14 y Figura 16).

Tabla 14 Exposición a psicofármacos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Actual - Psicofármacos								
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%	
		n	%	n	%			
N05B.N05C	Ansiolíticos e hipnosedantes	423	43,56%	2548	13,12%	3,00	2,53-3,56	
N06A	Antidepresivos	328	33,78%	1622	8,35%	2,35	1,94-2,84	
N03A	Antiepilépticos	141	14,52%	686	3,53%	1,69	1,33-2,15	
N05A	Antipsicóticos	132	13,59%	475	2,45%	1,61	1,23-2,1	
N02A	Opioides	74	7,62%	594	3,06%	1,60	1,19-2,15	

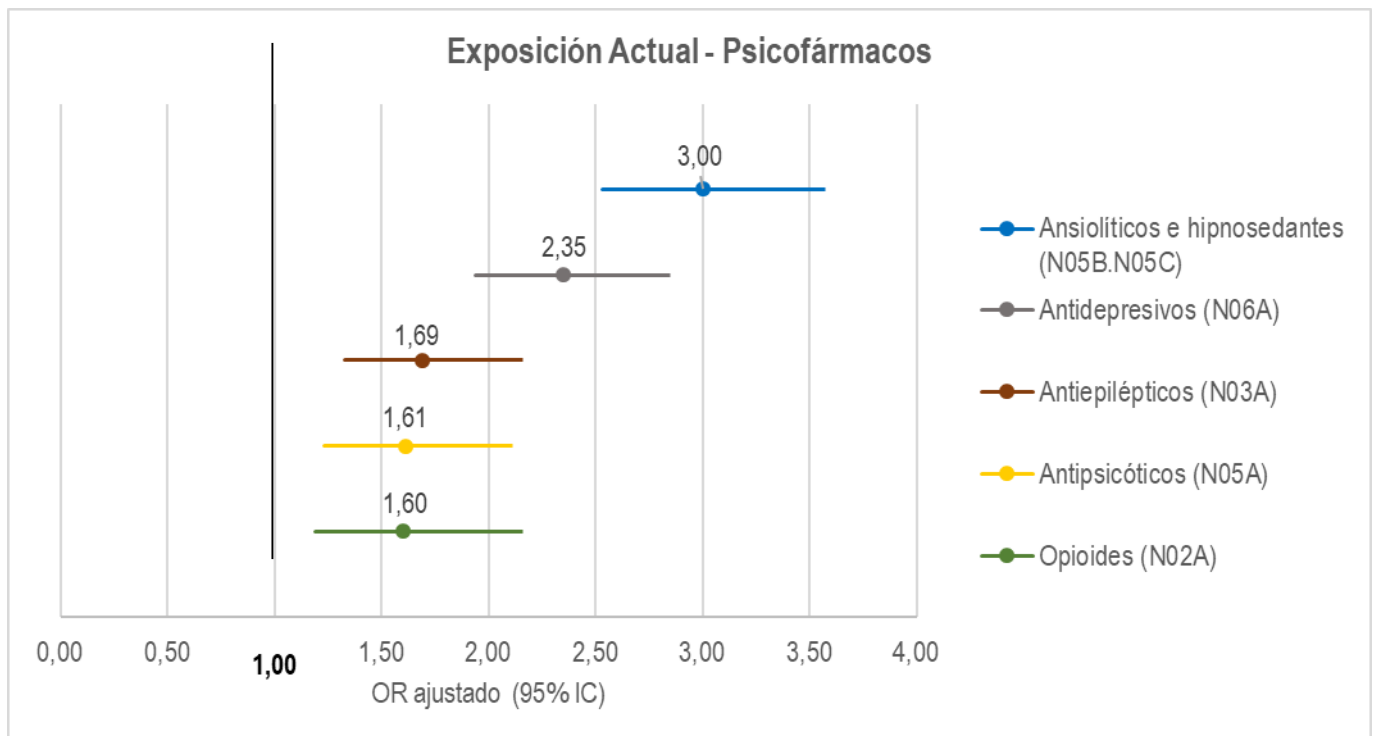


Figura 16 Exposición a psicofármacos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Reciente

En la categoría de exposición reciente (es decir, la última dispensación del principio activo fue entre los 4 y 12 meses previos a la fecha índice), los grupos psicofarmacológicos que presentan mayor asociación con el riesgo de suicidio son los antiepilépticos (OR 2,79; IC95% 2,03-3,84), los antipsicóticos (OR 2,65; IC95% 1,81-3,88) y los opioides (OR 2,25; IC95% 1,59-3,19) y, en menor medida los antidepresivos (OR 1,59; IC95% 1,19-2,13). La exposición reciente a ansiolíticos e hipnosedantes, por su parte, no se asoció a un incremento del riesgo de suicidio (ver Tabla 15 y Figura 17).

Tabla 15 Última exposición a psicofármacos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Reciente - Psicofármacos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N03A	Antiepilépticos	72	7,42%	279	1,44%	2,79	2,03-3,84
N05A	Antipsicóticos	59	6,08%	167	0,86%	2,65	1,81-3,88
N02A	Opioides	45	4,63%	347	1,79%	2,25	1,59-3,19
N06A	Antidepresivos	84	8,65%	453	2,33%	1,59	1,19-2,13
N05B.N05C	Ansiolíticos e hipnosedantes	93	9,58%	908	4,68%	1,22	0,94-1,59

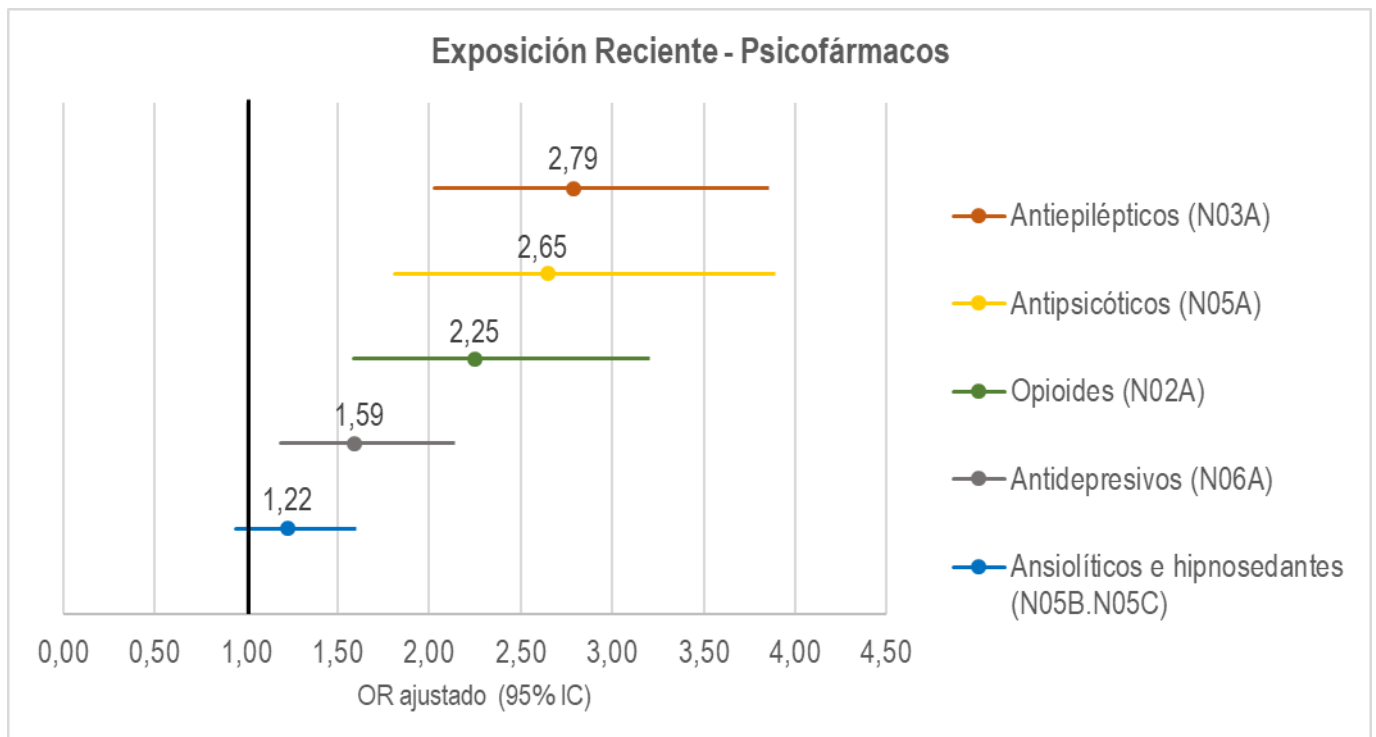


Figura 17 Última exposición a psicofármacos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Remota

En el caso de exposiciones remotas (la última dispensación fue hace más de un año), los antipsicóticos son el único grupo de psicofármacos que incrementa el riesgo de suicidio (OR 1,65; IC95% 1,31-2,08). Contrariamente, la exposición remota a antidepresivos y a ansiolíticos e hipnosedantes (OR 0,79; IC95% 0,64-0,97 y OR 0,63; IC95% 0,53-0,76 respectivamente) fueron factores protectores de suicidio. Por su parte, no se observó ninguna asociación entre la exposición remota a antiepilépticos y a opioides y el riesgo de suicidio (ver Tabla 16 y Figura 18).

Tabla 16 Última exposición a psicofármacos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Remota - Psicofármacos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N05A	Antipsicóticos	133	13,70%	795	4,09%	1,65	1,31-2,08
N03A	Antiepilépticos	125	12,87%	1281	6,60%	1,09	0,87-1,37
N02A	Opioides	110	11,33%	1613	8,31%	1,03	0,81-1,29
N06A	Antidepresivos	146	15,04%	2021	10,41%	0,79	0,97-0,64
N05B.N05C	Ansiolíticos e hipnosedantes	164	16,89%	3841	19,78%	0,63	0,53-0,76

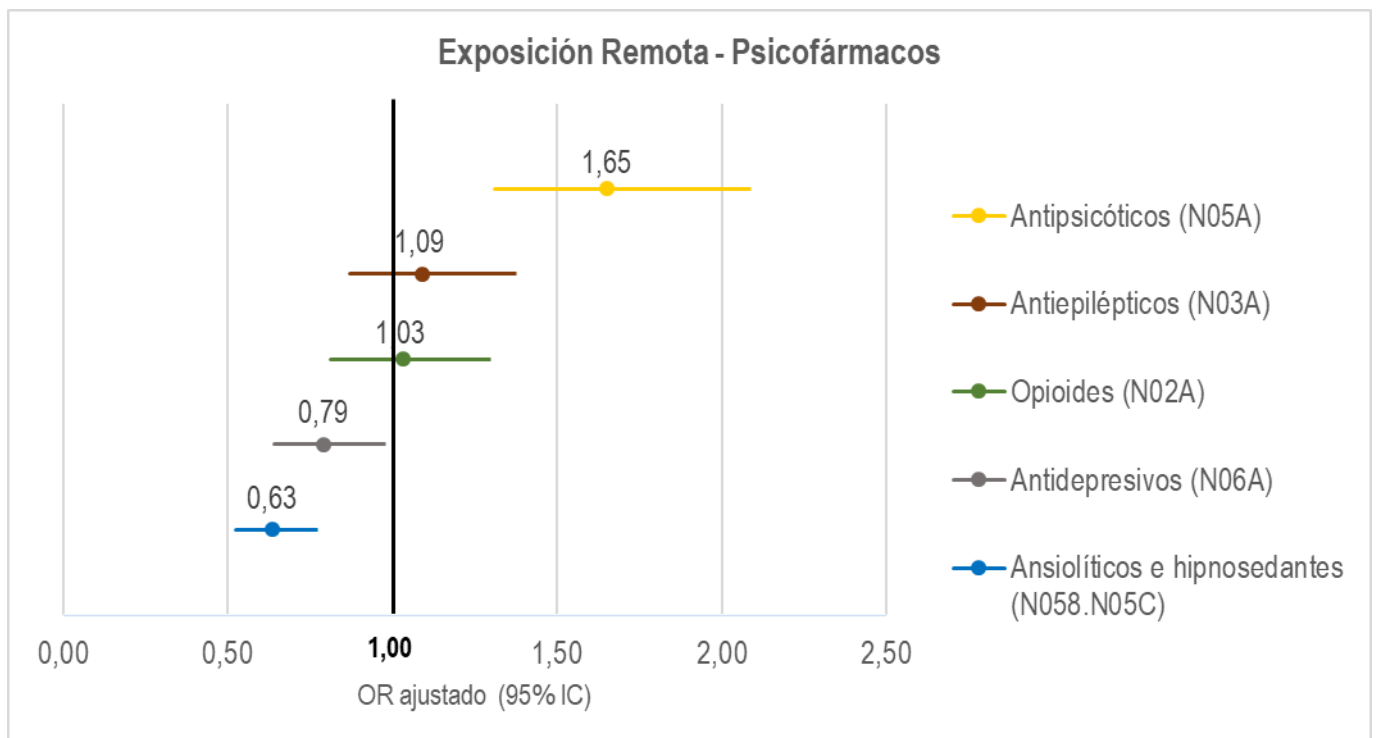


Figura 18 asociación entre la última exposición a psicofármacos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Fármacos antipsicóticos

Total

Los fármacos antipsicóticos más frecuentemente dispensados entre los casos fueron la quetiapina (n=120; 12,36%), la olanzapina (n=116; 11,95%), la risperidona (n=81; 8,34%) y la sulpirida (n=64; 6,59%). La exposición a estos principios activos entre los controles fue mucho menor (tabla 17). La OR de los casos y los controles mostró que todos los principios activos eran factor de riesgo de suicidio, siendo la olanzapina la que mostró mayor asociación (OR 2,38; IC95% 1,74-3,26), mientras que la risperidona es el que menos incrementa el riesgo de suicidio (OR 1,45; IC95% 1,05-1,99) (Tabla 17 y Figura 19).

Tabla 17 Exposición a antipsicóticos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Exposición (Total) - Antipsicóticos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N05AH03	Olanzapina	116	11,95%	199	1,02%	2,38	1,74-3,26
N05A	Antipsicóticos	324	33,37%	1437	7,40%	2,29	1,89-2,78
N05AH04	Quetiapina	120	12,36%	307	1,58%	1,79	1,33-2,40
N05AL01	Sulpirida	64	6,59%	571	2,94%	1,61	1,19-2,17
N05AX08	Risperidona	81	8,34%	347	1,79%	1,45	1,05-1,99

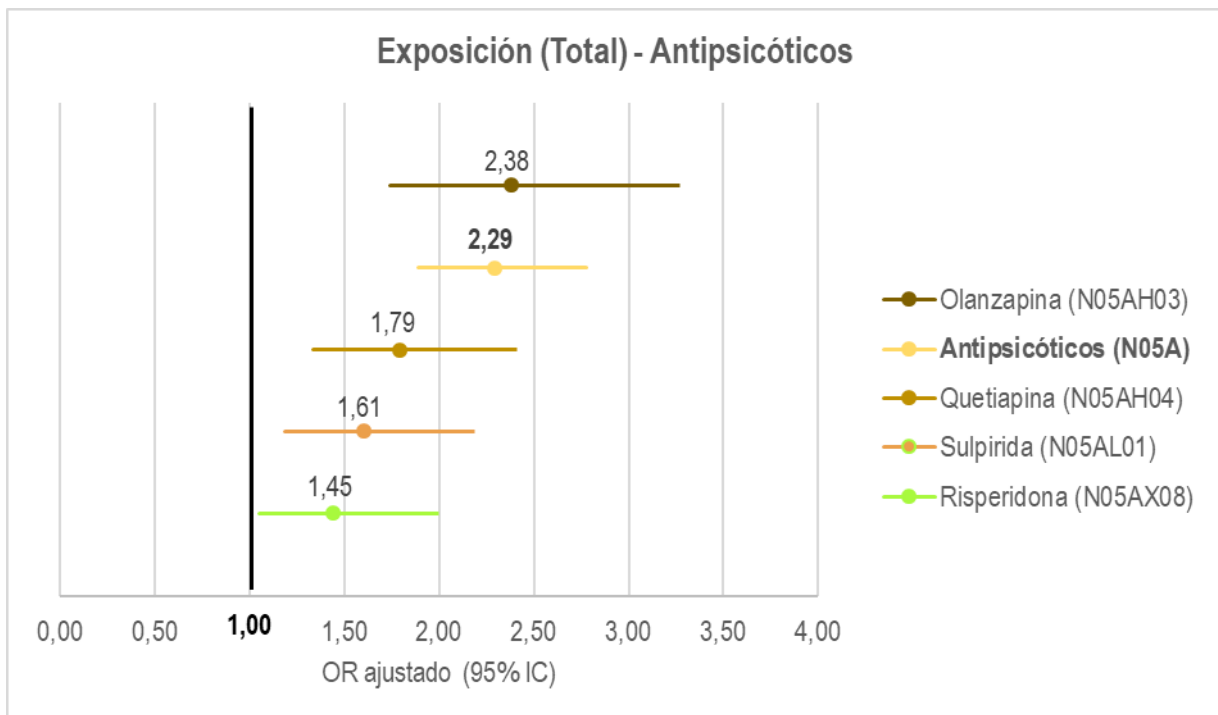


Figura 19 Exposición a antipsicóticos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Actual

Cuando la última exposición al principio activo fue durante los tres meses previos a la fecha índice, la olanzapina y la quetiapina presentaron asociación con un incremento en el riesgo de suicidio estadísticamente significativo, mientras que, en el caso de la sulpirida y la risperidona, dicha asociación no fue significativa (Tabla 18 y Figura 20).

Tabla 18 Exposición a antipsicóticos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Actual - Antipsicóticos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N05AH03	Olanzapina	27	2,78%	52	0,27%	1,97	1,13-3,45
N05AH04	Quetiapina	55	5,66%	155	0,80%	1,79	1,20-2,66
N05A	Antipsicóticos	132	13,59%	475	2,45%	1,61	1,23-2,10
N05AL01	Sulpirida	7	0,72%	81	0,42%	1,36	0,61-3,01
N05AX08	Risperidona	23	2,37%	112	0,58%	1,12	0,65-1,94

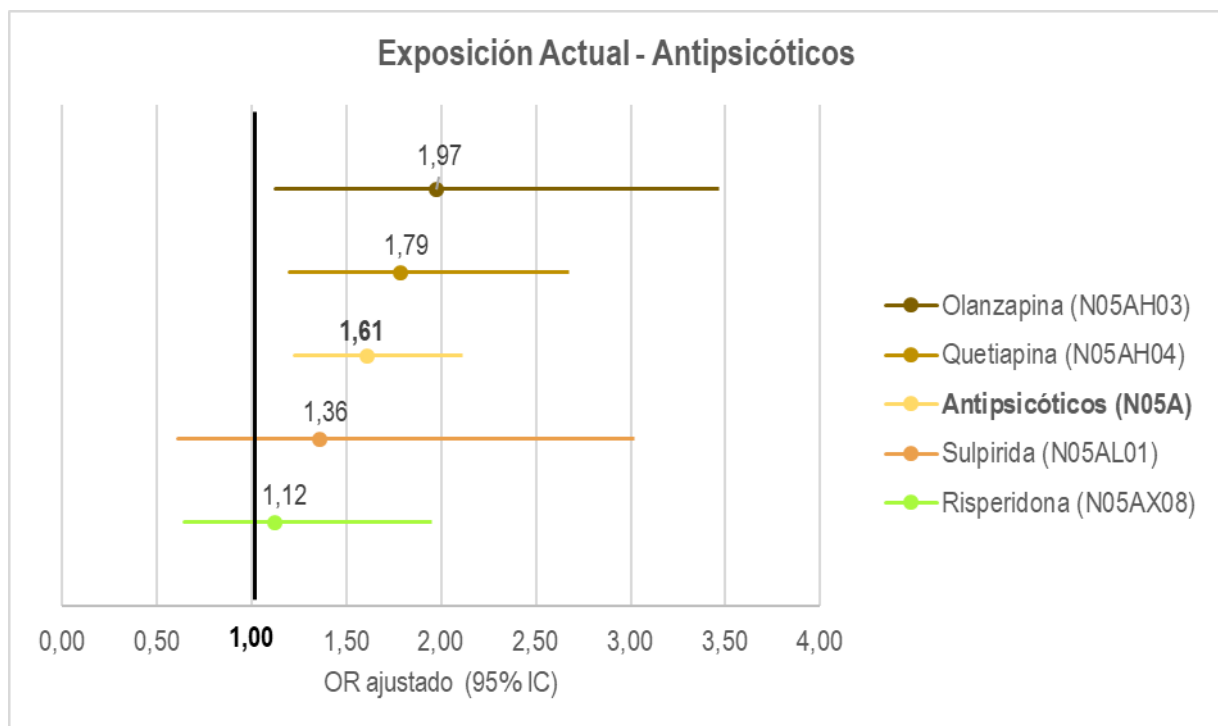


Figura 20 Exposición a antipsicóticos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Reciente

En el caso de las exposiciones recientes (última dispensación entre los 3 y los 12 meses previos a la fecha índice) la olanzapina, la risperidona y la quetiapina muestran asociación con un incremento del riesgo de suicidio estadísticamente significativa junto con valores de *Odds Ratio* superiores a 2, mientras que, en esta categoría de exposición, la sulpirida sigue sin mostrar relación con la variable principal del estudio (ver Tabla 19 y Figura 21).

Tabla 19 Última exposición a antipsicóticos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Reciente - Antipsicóticos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N05AH03	Olanzapina	18	1,85%	14	0,07%	5,96	2,51-14,11
N05AX08	Risperidona	20	2,06%	40	0,21%	3,68	1,95-6,95
N05AH04	Quetiapina	23	2,37%	39	0,20%	2,78	1,42-5,44
N05A	Antipsicóticos	59	6,08%	167	0,86%	2,65	1,81-3,88
N05AL01	Sulpirida	8	0,82%	62	0,32%	1,91	0,82-4,42

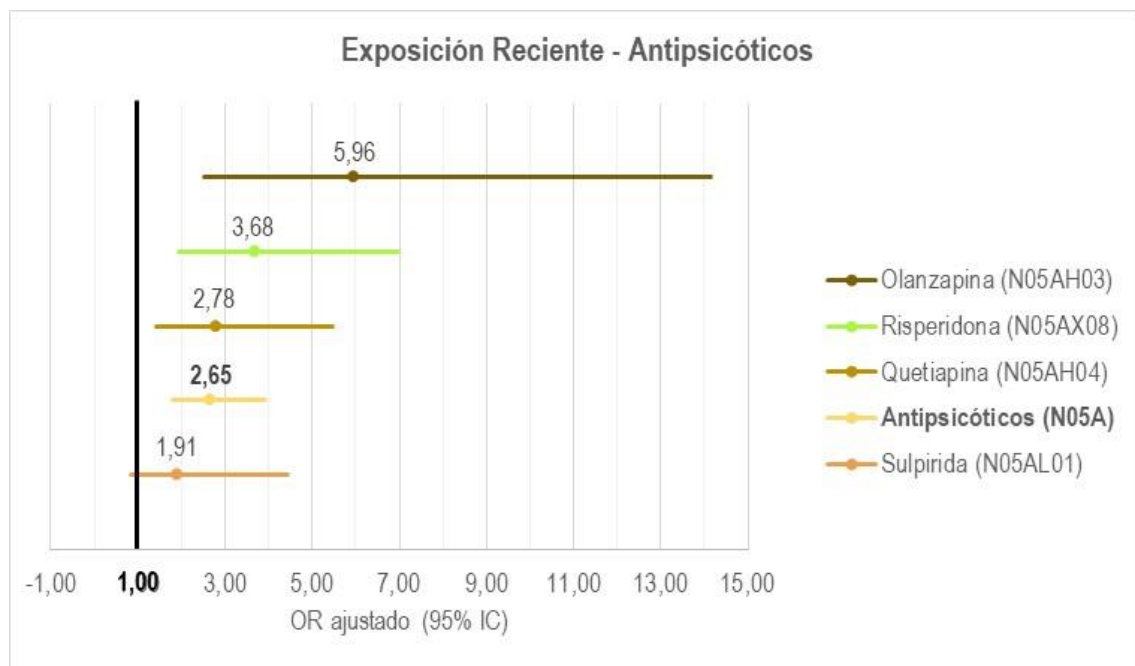


Figura 21 Última exposición a antipsicóticos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Remota

Cuando la exposición al principio activo fue más de un año después de la fecha índice (exposición remota), la olanzapina y, esta vez sí, la sulpirida mostraron un incremento estadísticamente significativo de la asociación al riesgo de suicidio, mientras que la quetiapina y la risperidona no presentaron asociación estadísticamente significativa con el incremento del riesgo de suicidio (ver Tabla 20 y Figura 22).

Tabla 20 Última exposición a antipsicóticos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Remota - Antipsicóticos								
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%	
		n	%	n	%			
N05AH03	Olanzapina	71	7,31%	133	0,68%	1,80	1,23-2,64	
N05A	Antipsicóticos	133	13,70%	795	4,09%	1,65	1,31-2,08	
N05AL01	Sulpirida	49	5,05%	428	2,20%	1,58	1,12-2,23	
N05AH04	Quetiapina	42	4,33%	113	0,58%	1,21	0,76-1,95	
N05AX08	Risperidona	38	3,91%	195	1%	1,08	0,69-1,67	

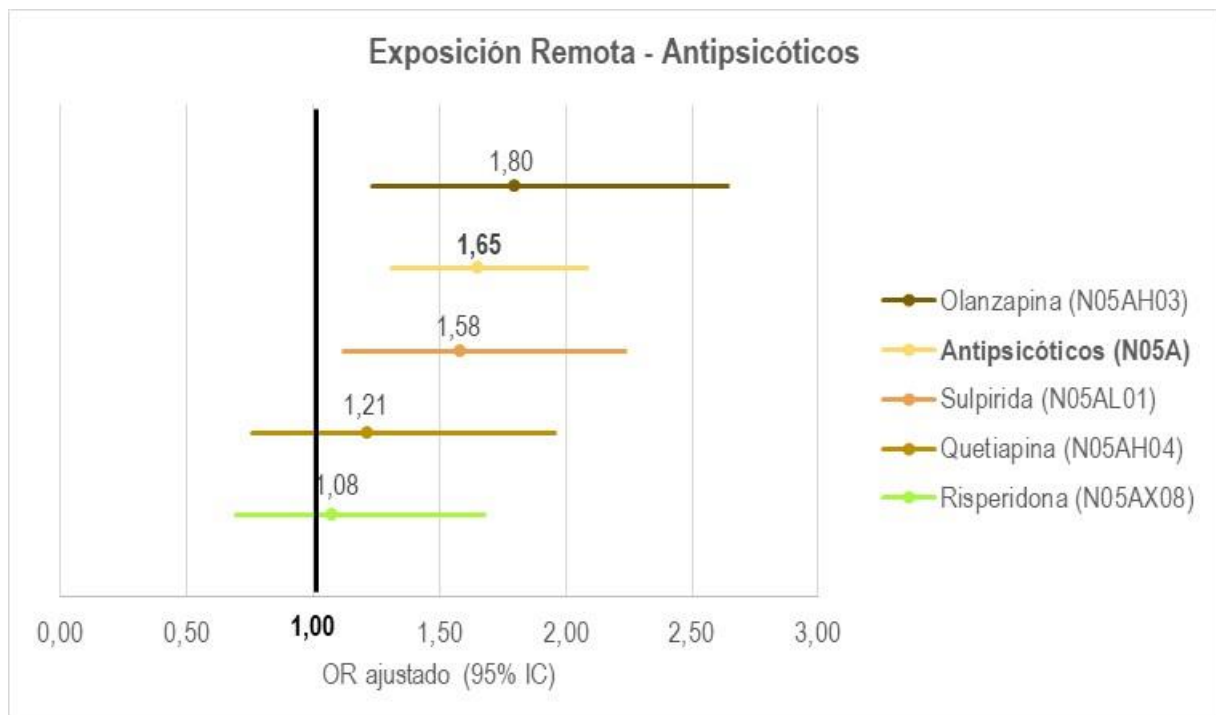


Figura 22 Última exposición a antipsicóticos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Opioides

Total

Exceptuando la metadona, cuya dispensación no está recogida en la receta electrónica ya que se hace desde el Centro de Atención y Seguimiento a las Adicciones (CAS), el opioide más frecuentemente dispensados entre los casos fue el tramadol (n=206; 21,22%). Aunque su uso fue mucho menos frecuente, también se presentan los datos de exposición a fentanilo, buprenorfina y oxycodona. La oxycodona, junto con el tramadol, mostraron una asociación con el incremento del riesgo de suicidio estadísticamente significativa (OR 3,50; IC95% 1,68-7,27 y OR 1,33; IC95% 1,10-1,65 respectivamente). Por su parte, la buprenorfina (OR 1,33; IC95% 0,76-2,32) y el fentanilo (OR 1,25; IC95% 0,78-2,00) no presentan relación significativa con el suicidio (Tabla 21 y Figura 23).

Tabla 21 Exposición a opioides en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Exposición (Total) - Opioides							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N02AA05	Oxycodona	12	1,24%	36	0,19%	3,50	1,68-7,27
N02A	Opiodes	229	23,58%	2554	13,15%	1,47	1,22-1,77
N02AX02	Tramadol	206	21,22%	2442	12,57%	1,33	1,10-1,61
N02AE01	Buprenorfina	18	1,85%	144	0,74%	1,33	0,76-2,32
N02AB03	Fentanilo	26	2,68%	208	1,07%	1,25	0,78-2,00

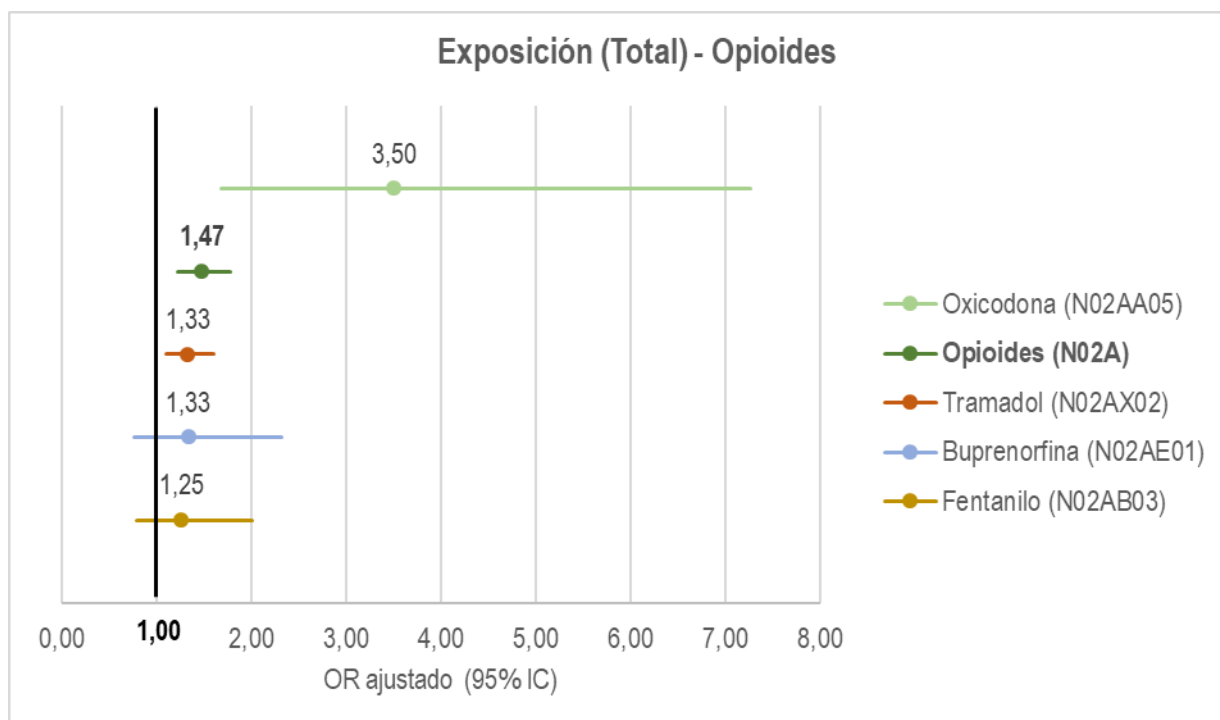


Figura 23 Exposición a opioides en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Actual

Cuando la exposición es actual, la oxycodona mantiene la asociación significativa con el incremento del riesgo de suicidio (OR 3,97; IC95% 1,41-11,21) y el tramadol tiene una tendencia clara, aunque estadísticamente no significativa (OR 1,38; IC95% 0,99-1,93). Nuevamente, la buprenorfina y el fentanilo no muestran asociación con el riesgo de suicidio (Tabla 22 y Figura 24).

Tabla 22 Exposición a opioides durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Actual - Opioides							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N02AA05	Oxycodona	6	0,62%	13	0,07%	3,97	1,41-11,21
N02A	Opioides	74	7,62%	594	3,06%	1,6	1,19-2,15
N02AE01	Buprenorfina	4	0,41%	28	0,14%	1,55	0,48-5,05
N02AX02	Tramadol	55	5,66%	490	2,52%	1,38	0,99-1,93
N02AB03	Fentanilo	11	1,13%	78	0,40%	1,35	0,66-2,74

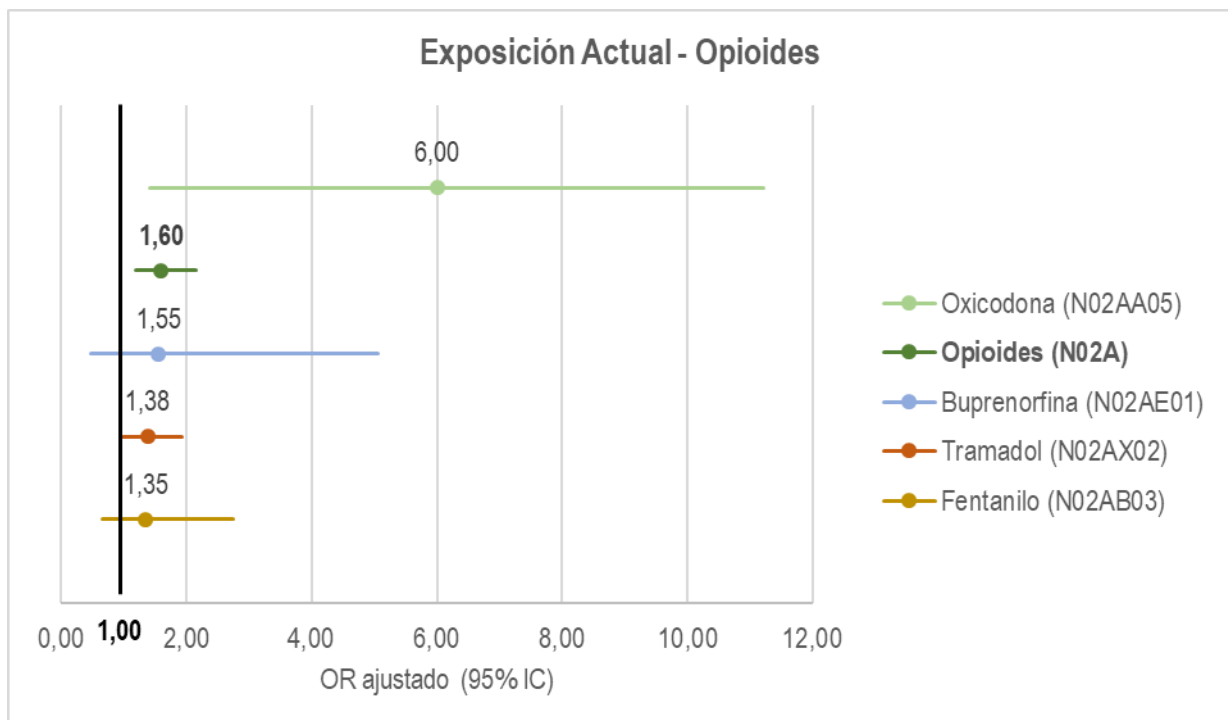


Figura 24 Exposición a opioides durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Reciente

En exposiciones recientes a fármacos opioides, la oxicodona muestra nuevamente una asociación significativa con el incremento del riesgo de suicidio (OR 10,23; IC95% 1,94-15,00) y el tramadol recupera la significación estadística para la misma asociación (OR 2,17; IC95% 1,52-3,08) (Tabla 23 y Figura 25).

Tabla 23 Última exposición a opioides durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Reciente - Opioides							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N02AA05	Oxicodona	4	0,41%	4	0,02%	10,23	1,94-15,00
N02A	Opioides	45	4,63%	347	1,79%	2,25	1,59-3,19
N02AX02	Tramadol	42	4,43%	341	1,76%	2,17	1,52-3,08
N02AB03	Fentanilo	5	0,51%	26	0,13%	1,64	0,52-5,18
N02AE01	Buprenorfina	3	0,31%	16	0,08%	1,56	0,35-6,92

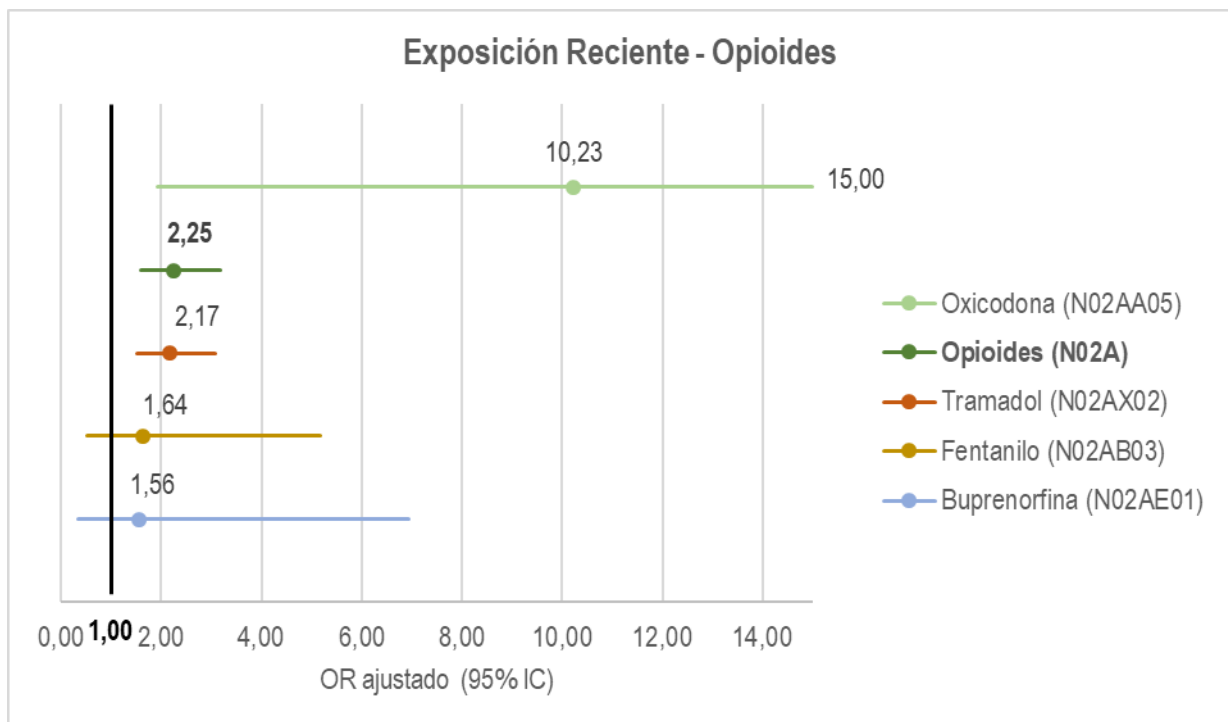


Figura 25 Última exposición a opioides durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Remota

Cuando la exposición es remota, ninguno de los medicamentos opioides muestra una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de suicidio (Tabla 24 y Figura 26).

Tabla 24 Última exposición a opioides posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Remota - Opioides							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N02AA05	Oxicodona	2	0,21%	19	0,10%	1,45	0,32-6,64
N02A	Opioides	110	11,33%	1613	8,31%	1,03	0,81-1,29
N02AX02	Tramadol	108	11,12%	1611	8,30%	0,99	0,79-1,25
N02AE01	Buprenorfina	11	1,13%	100	0,51%	1,21	0,61-2,41
N02AB03	Fentanilo	10	1,03%	104	0,54%	1,05	0,51-2,13

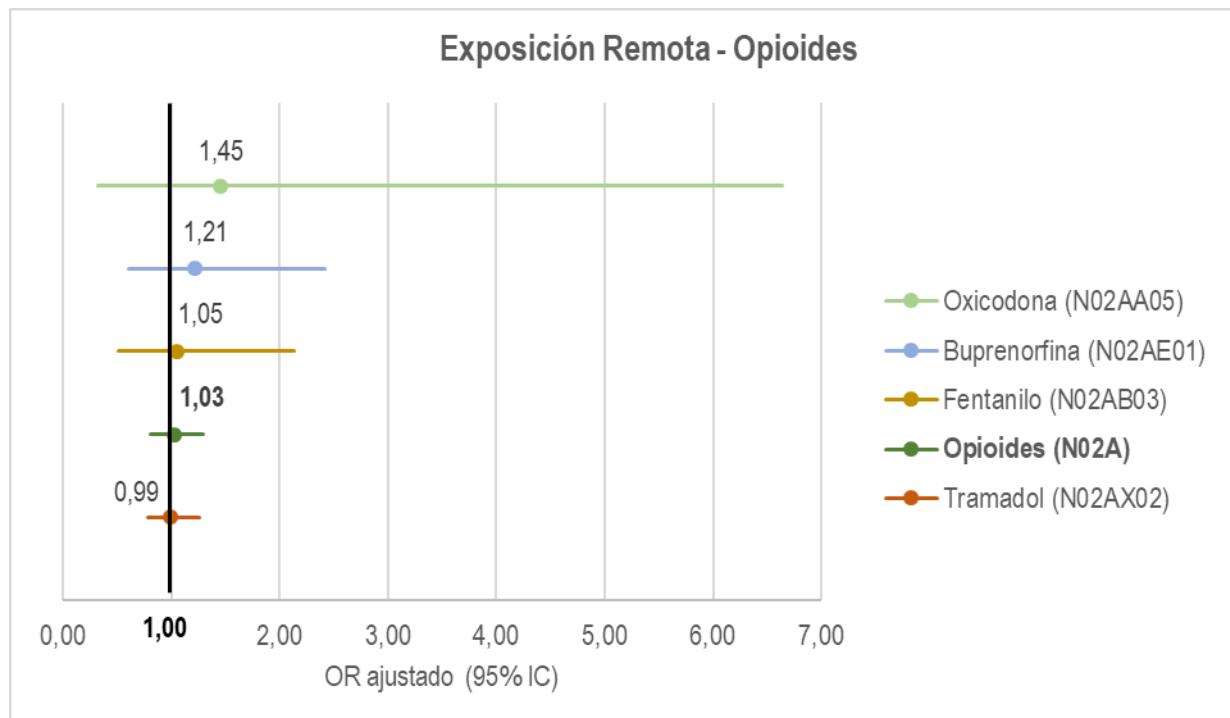


Figura 26 Última exposición a opioides posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Antiepilépticos

Total

En total, el clonazepam ha sido el antiepiléptico más dispensado entre los casos (n=147; 15,14%), mientras que la pregabalina lo ha sido en los controles (n=949; 4,89%). Exceptuando la gabapentina (OR 1,12; IC95% 0,85-1,47), los demás antiepilépticos analizados han mostrado una asociación estadísticamente significativa con el incremento del riesgo de suicidio, siendo el clonazepam (OR 2,28; IC95% 1,79-2,91) y el topiramato (OR 2,26; IC95% 1,59-3,21) los antiepilépticos con mayor incremento asociado (Tabla 25 y Figura 27).

Tabla 25 Exposición a antiepilépticos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Exposición (Total) - Antiepilépticos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N03AE01	Clonazepam	147	15,14%	470	2,42%	2,28	1,79-2,91
N03AX11	Topiramato	76	7,83%	170	0,88%	2,26	1,59-3,21
N03A	Antiepilépticos	338	34,81%	2246	11,54%	1,77	1,49-2,11
N03AG01	Ácido valproico	48	4,94%	137	0,71%	1,76	1,13-2,74
N03AX16	Pregabalina	111	11,43%	949	4,89%	1,30	1,02-1,67
N03AX12	Gabapentina	92	9,47%	795	4,09%	1,12	0,85-1,47

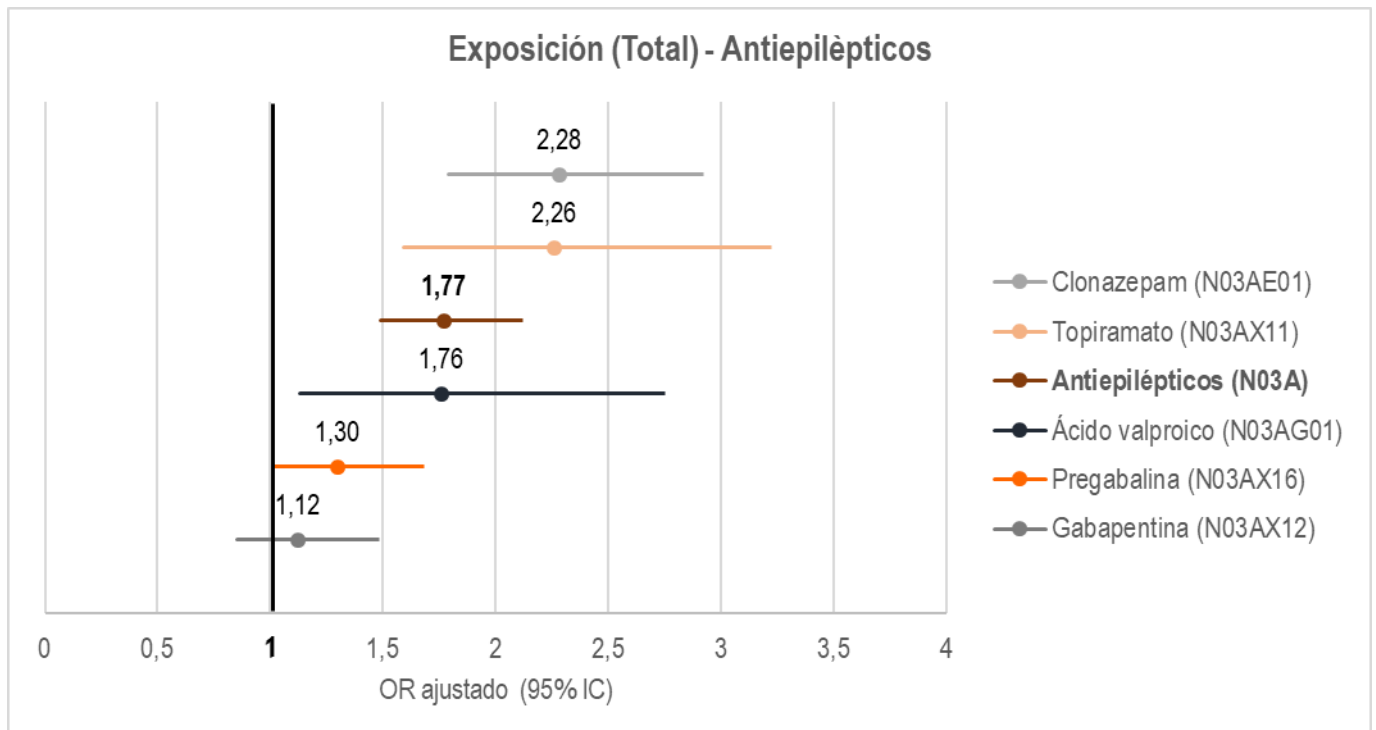


Figura 27 Exposición a antiepilépticos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Actual

En exposiciones actuales, ni el ácido valproico (OR 0,69; IC95% 0,26-1,82) ni la gabapentina (OR 1,50; IC95% 0,94-2,39) presentan relación estadísticamente significativa con el incremento del riesgo de suicidio. Mientras que, por otro lado, los demás principios activos sí muestran una asociación significativa con la variable principal, destacando el topiramato (OR 2,66; IC95% 1,43-4,94) (Tabla 26 y Figura 28).

Tabla 26 Exposición a antiepilépticos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Actual - Antiepilépticos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N03AX11	Topiramato	24	2,47%	37	0,19%	2,66	1,43-4,94
N03AX16	Pregabalina	37	3,81%	201	1,04%	1,81	1,20-2,75
N03A	Antiepilépticos	141	14,52%	686	3,53%	1,69	1,33-2,15
N03AE01	Clonazepam	39	4,02%	132	0,68%	1,58	1,03-2,43
N03AX12	Gabapentina	32	3,30%	172	0,89%	1,50	0,94-2,39
N03AG01	Ácido valproico	8	0,82%	45	0,23%	0,69	0,26-1,82

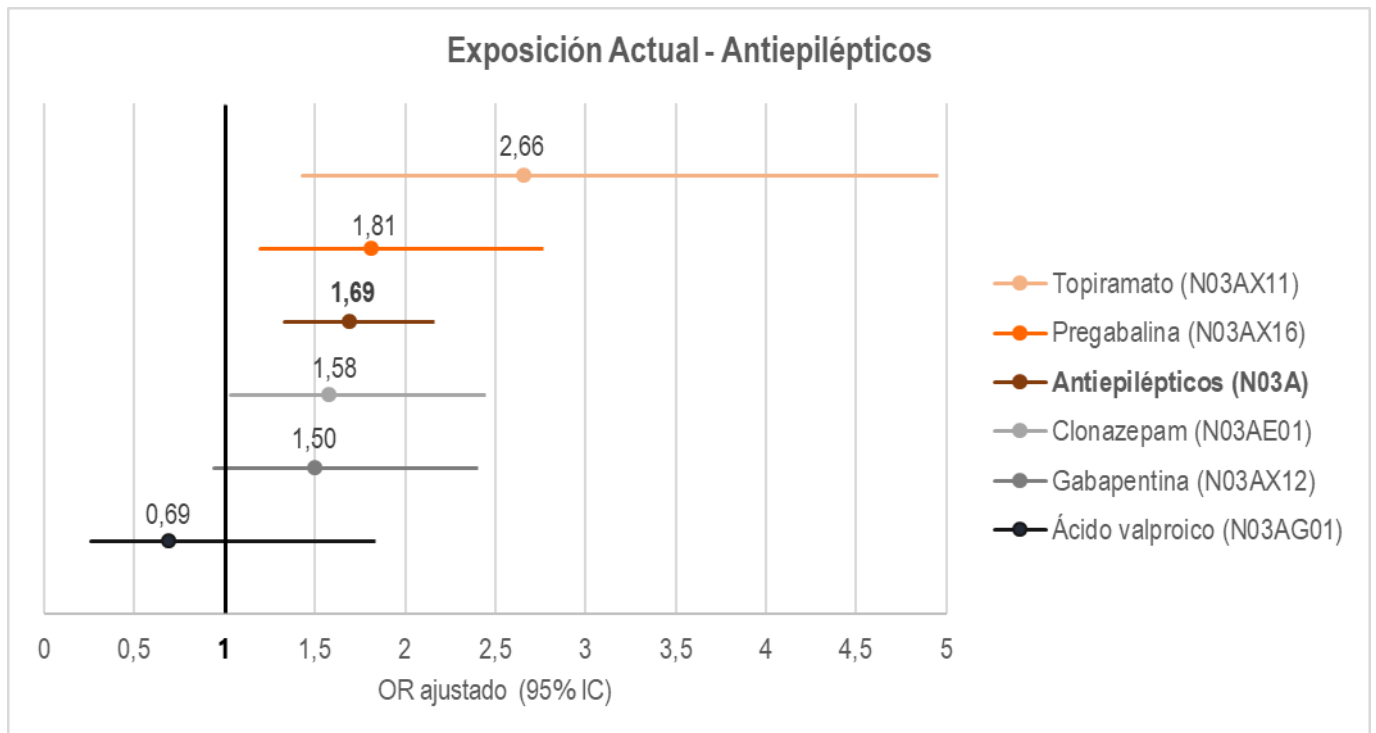


Figura 28 Exposición a antiepilépticos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Reciente

Cuando la categoría de exposición es reciente, el clonazepam (OR 5,43; IC95% 3,36-8,75) y el topiramato (OR 4,09; IC95% 1,49-11,2) son los dos principios activos que mayor asociación con el incremento en el riesgo de suicidio presentan, siendo esta estadísticamente significativa. Por el contrario, los demás medicamentos antiepilépticos estudiados no han presentado relación significativa con el suicidio consumado (Tabla 27 y Figura 29).

Tabla 27 Última exposición a antiepilépticos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Reciente - Antiepilépticos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N03AE01	Clonazepam	38	3,91%	63	0,32%	5,43	3,36-8,75
N03AX11	Topiramato	11	1,13%	15	0,08%	4,09	1,49-11,2
N03A	Antiepilépticos	72	7,42%	279	1,44%	2,79	2,03-3,84
N03AG01	Ácido valproico	9	0,93%	11	0,06%	2,37	0,71-7,97
N03AX16	Pregabalina	18	1,85%	120	0,62%	1,76	0,96-3,22
N03AX12	Gabapentina	16	1,65%	111	0,57%	1,54	0,84-2,84

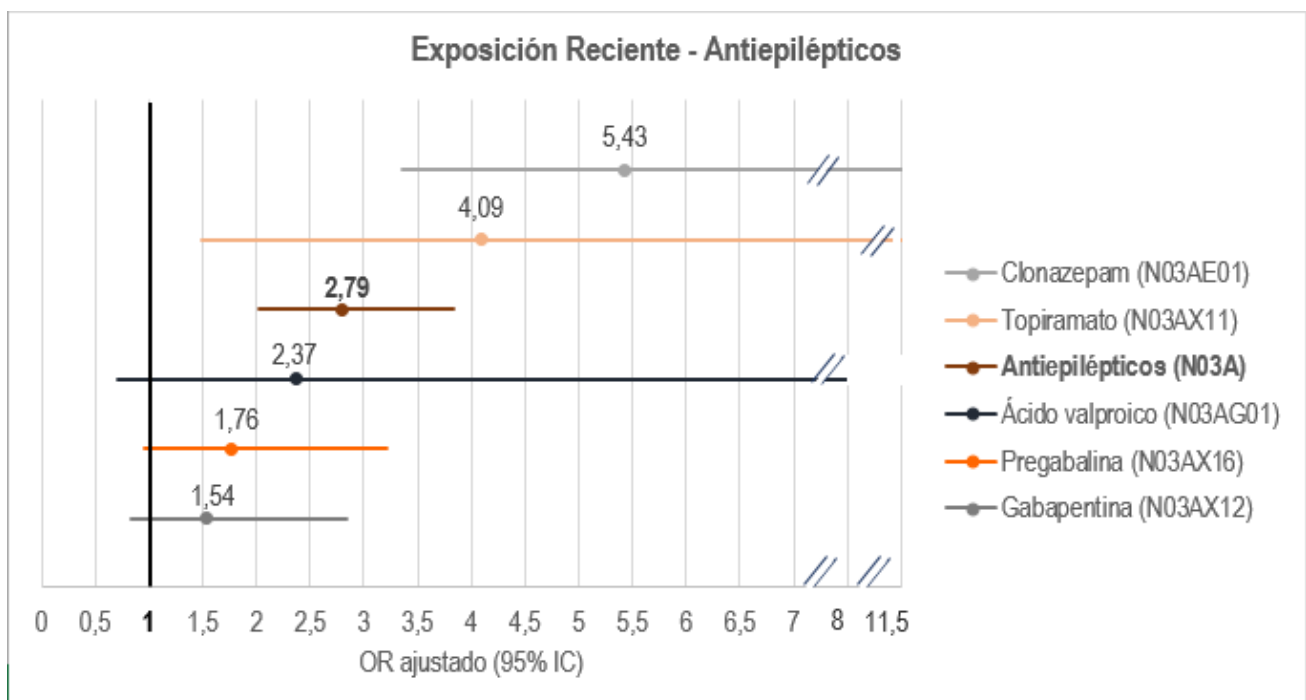


Figura 29 Última exposición a antiepilépticos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Remota

El ácido valproico, cuando la exposición fue remota, se asocia a un incremento del riesgo de suicidio estadísticamente significativo (OR 2,27; IC95% 1,33-3,89). En menor medida, aunque también con significancia estadística, el topiramato (OR 1,71; IC95% 1,08-2,69) y el clonazepam (OR 1,64; IC95% 1,18-2,30) presentan relación con la variable dependiente. (Tabla 28 y Figura 30).

Tabla 28 Última exposición a antiepilépticos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Remota - Antiepilépticos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N03AG01	Ácido valproico	31	3,19%	81	0,42%	2,27	1,33-3,89
N03AX11	Topiramato	41	4,22%	118	0,61%	1,71	1,08-2,69
N03AE01	Clonazepam	70	7,21%	275	1,42%	1,64	1,18-2,30
N03A	Antiepilépticos	125	12,87%	1281	6,60%	1,09	0,87-1,37
N03AX16	Pregabalina	56	5,77%	628	3,23%	0,98	0,70-1,36
N03AX12	Gabapentina	44	4,53%	512	2,64%	0,84	0,58-1,22

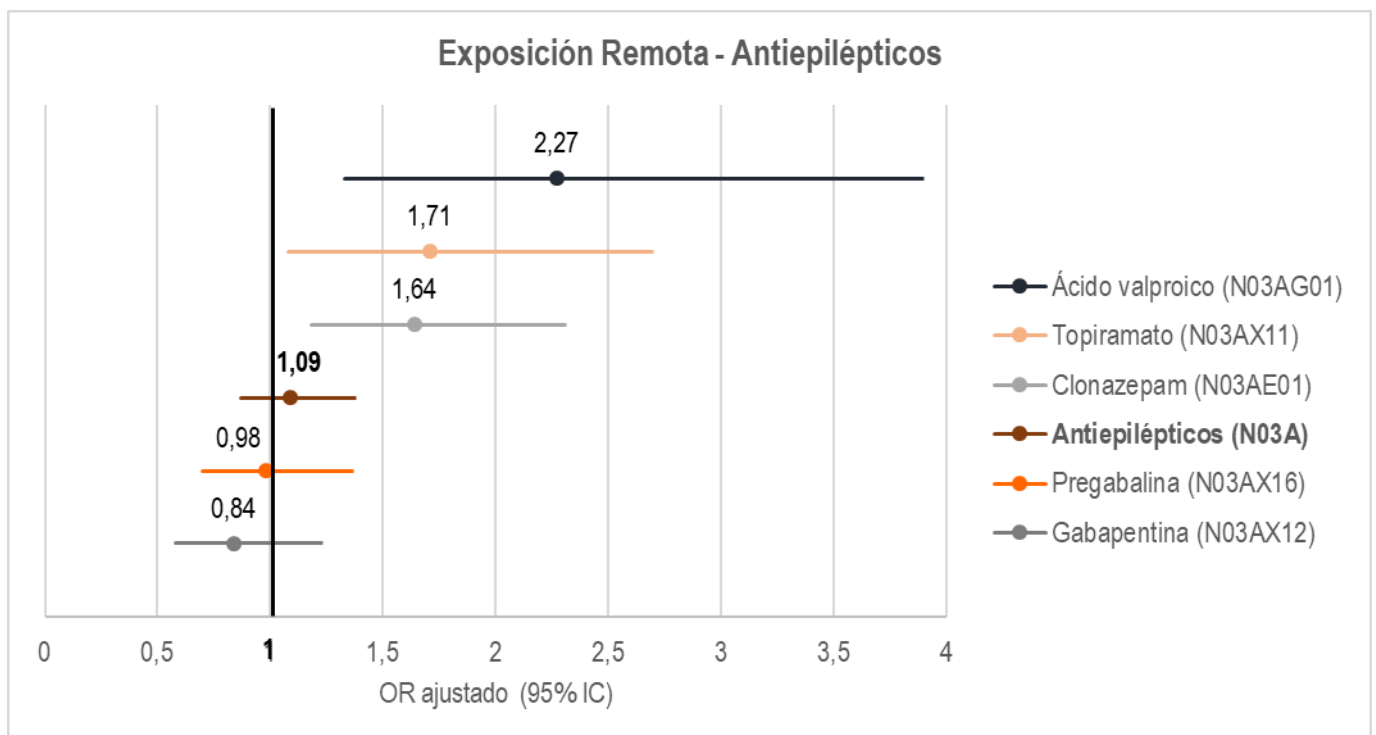


Figura 30 Última exposición a antiepilépticos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Ansiolíticos e hipnosedantes

Total

Entre este grupo de medicamentos de uso tan frecuente, el lorazepam y el diazepam fueron los dos más dispensados en los casos (n=366; 37,69% y n=356; 36,66% respectivamente). Los siguientes principios activos más prevalentes fueron el alprazolam (n=250), temazepam (n=221) y clorazepato dipotásico (n=121). Todos ellos presentan una relación estadísticamente significativa con el riesgo del suicidio (Tabla 29 y Figura 31).

Tabla 29 Exposición a ansiolíticos e hipnosedantes en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Exposición (Total) - Ansiolíticos e hipnosedantes							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N05B.N05C	Ansiolíticos e hipnosedantes	680	70,03%	7297	37,57%	1,98	1,67-2,35
N05BA0C	Lorazepam	366	37,69%	2891	14,89%	1,92	1,62-2,26
N05CD06	Lormetazepam	221	22,76%	1298	6,68%	1,89	1,56-2,29
N05BA01	Diazepam	356	36,66%	3049	15,70%	1,54	1,31-1,81
N05BA05	Clorazepato dipotásico	121	12,46%	763	3,93%	1,42	1,11-1,81
N05BA12	Alprazolam	250	25,75%	1915	9,86%	1,37	1,14-1,65

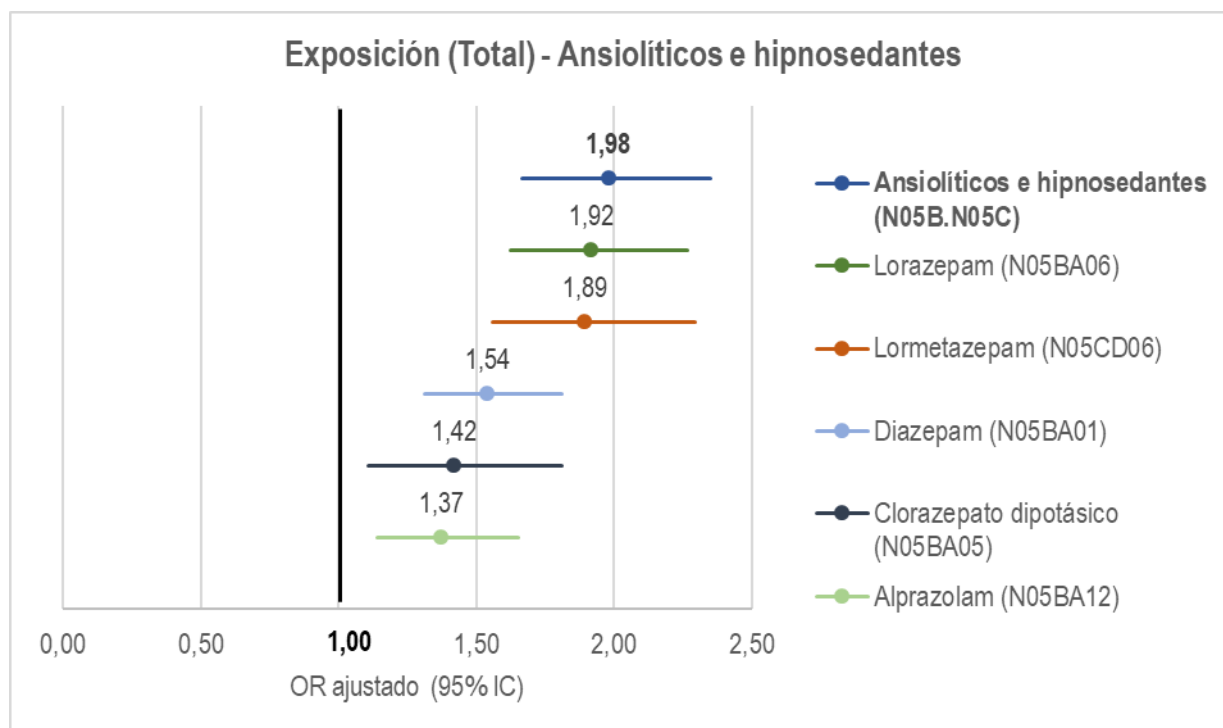


Figura 31 Exposición a ansiolíticos e hipnosedantes en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Actual

En exposiciones actuales los 5 principios activos más frecuentes mostraron asociaciones significativas de incremento de riesgo, la mayor fue la del diazepam (OR 2,62; IC95% 2,04-3,36). Los otros cuatro fármacos estudiados dentro de este grupo también presentaron asociaciones estadísticamente significativas con el riesgo de suicidio consumado, con puntuaciones muy parecidas (Tabla 30 y Figura 32).

Tabla 30 Exposición a ansiolíticos e hipnosedantes durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Actual - Ansiolíticos e hipnosedantes							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N05B.N05C	Ansiolíticos e hipnosedantes	423	43,56%	2548	13,12%	3,00	2,53-3,56
N05BA01	Diazepam	125	12,87%	485	2,50%	2,62	2,04-3,36
N05CD06	Lormetazepam	90	9,27%	412	2,12%	2,45	1,85-3,23
N05BA06	Lorazepam	158	16,27%	1036	5,33%	2,23	1,80-2,77
N05BA12	Alprazolam	87	8,96%	409	2,11%	1,96	1,47-2,60
N05BA05	Clorazepato dipotásico	32	3,30%	136	0,70%	1,94	1,23-3,09

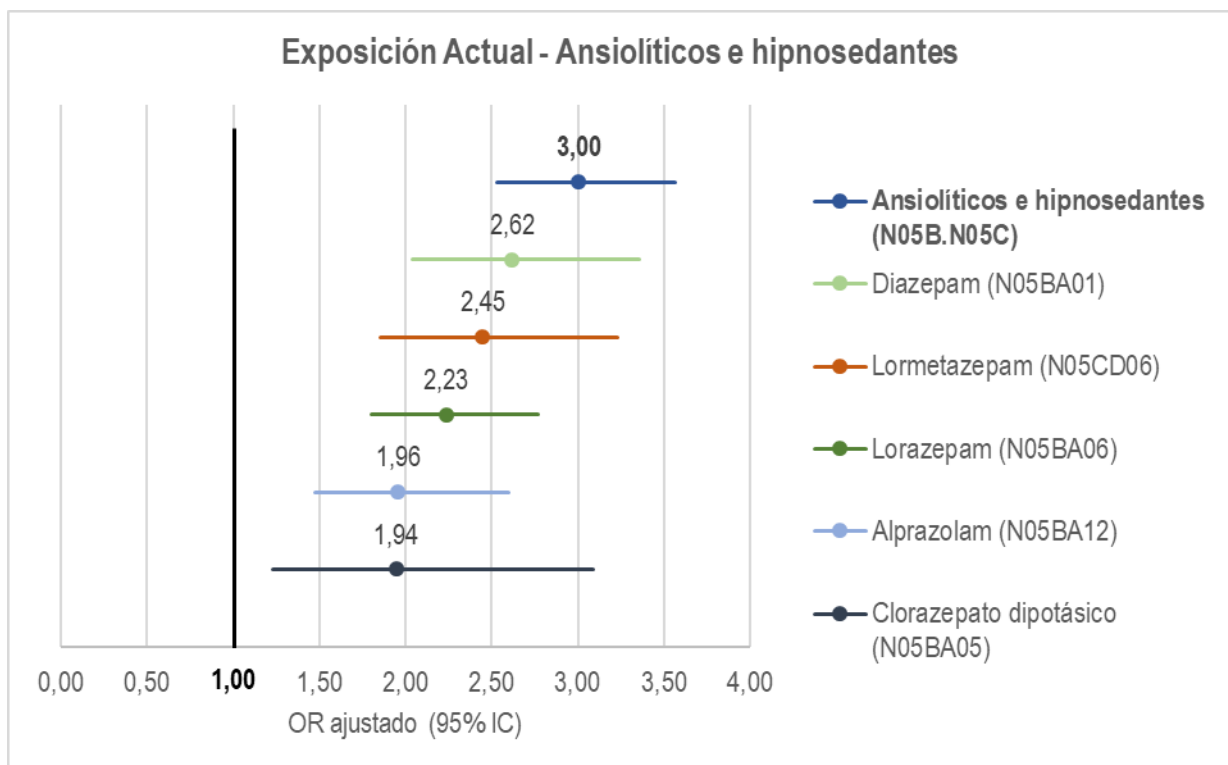


Figura 32 Exposición a ansiolíticos e hipnosedantes durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Reciente

En la categoría de exposición reciente, el fármaco hipnosedante lormetazepam es el que muestra mayor asociación con un incremento del riesgo de suicidio (OR 2,24; IC95% 1,33-3,76), seguido del ansiolítico lorazepam (OR 2,13; IC95% 1,51-2,99). Los demás medicamentos analizados dentro de este grupo psicofarmacológico no mostraron asociación con el incremento del riesgo de suicidio (Tabla 31 y Figura 33).

Tabla 31 Última exposición a ansiolíticos e hipnosedantes durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Reciente - Ansiolíticos e hipnosedantes							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N05CD06	Lormetazepam	24	2,47%	121	0,62%	2,24	1,33-3,76
N05BA06	Lorazepam	58	5,97%	323	1,66%	2,13	1,51-2,99
N05BA05	Clorazepato dipotásico	16	1,65%	68	0,35%	1,72	0,86-3,42
N05BA12	Alprazolam	29	2,99%	203	1,05%	1,33	0,83-2,14
N05B.N05C	Ansiolíticos e hipnosedantes	93	9,58%	908	4,68%	1,22	0,94-1,59
N05BA01	Diazepam	50	5,15%	404	2,08%	1,18	0,82-1,70

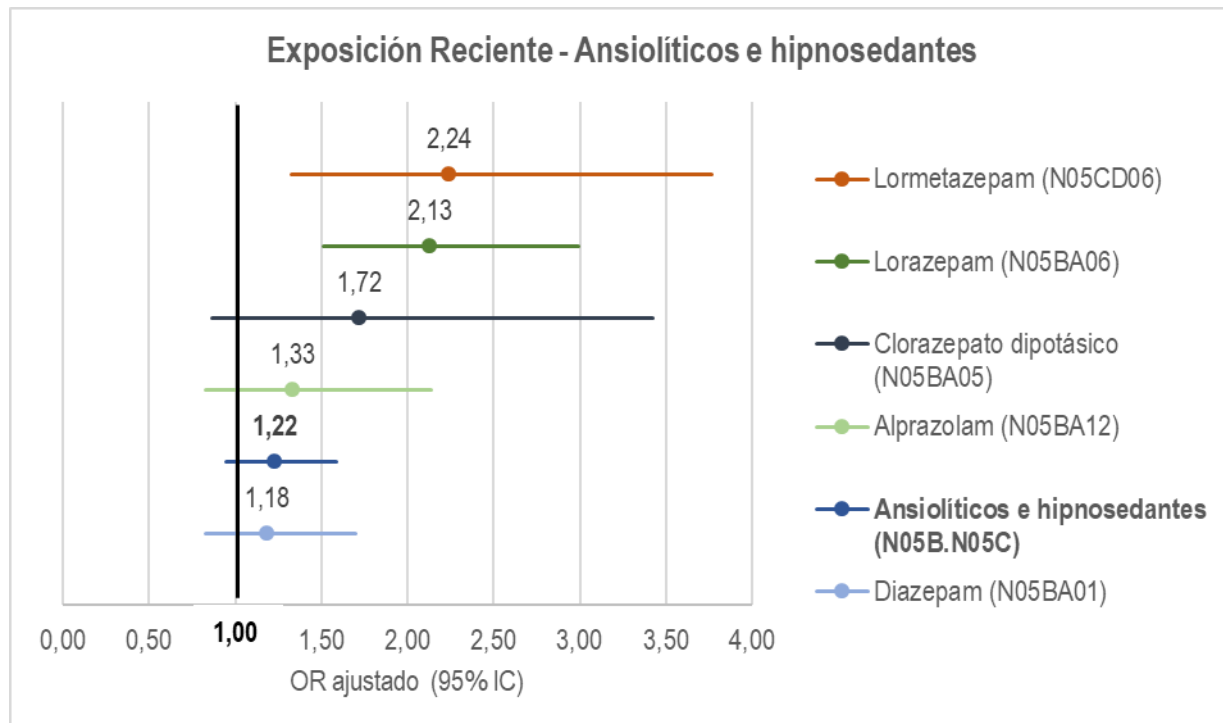


Figura 33 Última exposición a ansiolíticos e hipnosedantes durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Remota

En el caso de la exposición remota, ninguno de los ansiolíticos e hipnosedantes más frecuentemente dispensados presentaron asociación estadísticamente significativa con el riesgo de suicidio (Tabla 32 y Figura 34).

Tabla 32 Última exposición a ansiolíticos e hipnosedantes posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Remota - Ansiolíticos e hipnosedantes							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N05CD06	Lormetazepam	107	11,02%	765	3,94%	1,26	0,97-1,63
N05BA05	Clorazepato dipotásico	73	7,52%	559	2,88%	1,17	0,87-1,58
N05BA06	Lorazepam	150	15,45%	1532	7,89%	1,09	0,88-1,34
N05BA01	Diazepam	181	18,64%	2160	11,12%	1,06	0,87-1,28
N05BA12	Alprazolam	134	13,80%	1303	6,71%	1,02	0,81-1,27
N05B.N05C	Ansiolíticos e hipnosedantes	164	16,89%	3841	19,78%	0,63	0,53-0,76

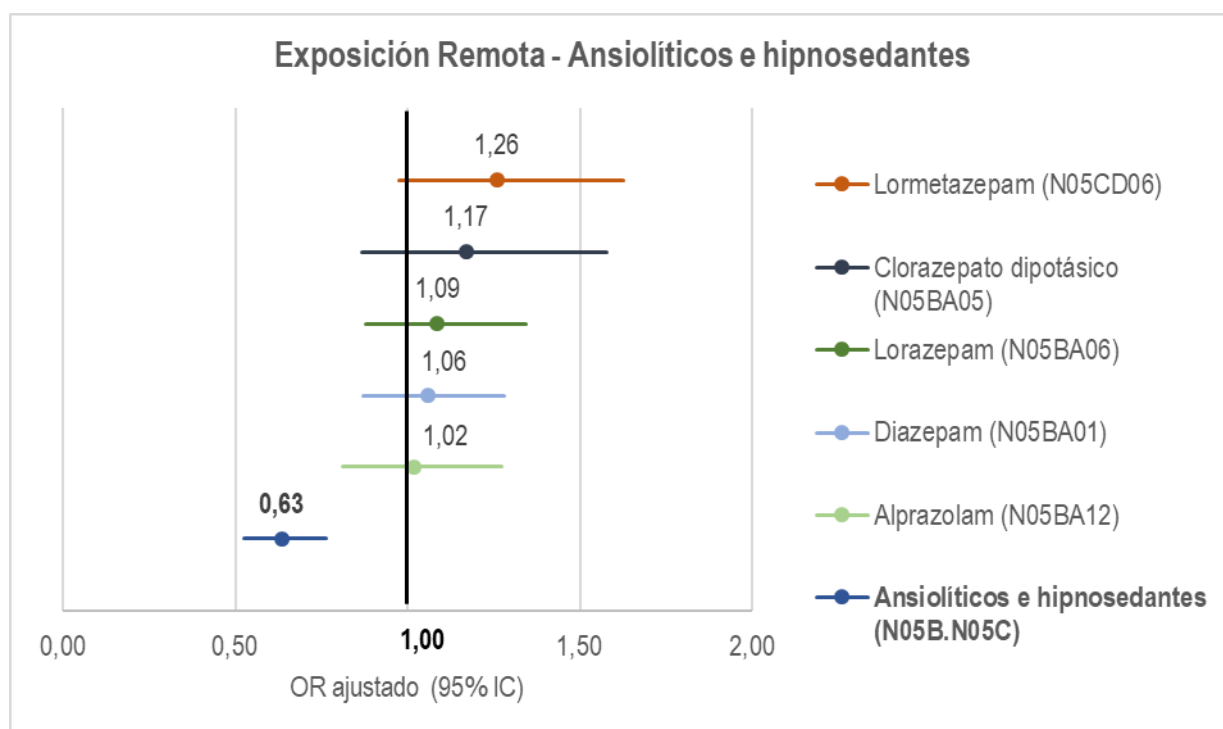


Figura 34 Última exposición a ansiolíticos e hipnosedantes posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Benzodiacepinas en función de su farmacocinética

Total

Se han analizado también las distintas agrupaciones de benzodiacepinas. Se ha distinguido entre benzodiacepinas de acción corta (lorazepam, alprazolam, lormetazepam, oxazepam, clotiazepam, triazolam, midazolam, clonazepam), las benzodiacepinas de acción larga (diazepam, clorazepato dipotásico, quazepam, flurazepam, medazepam, halazepam, clordiazepoxido, flurmitrazepam, clobazam, pirazepam, bromazepam, ketazolam) y los análogos de las benzodiacepinas (zolpidem, zopiclona, zaleplon). Todas ellas presentaron relación estadísticamente significativa con el incremento del riesgo de suicidio. Las de acción corta fueron las que mostraron mayor asociación con el incremento en el riesgo de suicidio (OR 1,99; IC95% 1,69-2,34), aunque las demás presentaron valores similares (Tabla 33 y Figura 35).

Tabla 33 Exposición a benzodiacepinas en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Descripción	Exposición (Total) - Benzodiacepinas				OR ajustada	IC95%
	Casos (N=971)		Controles (N=19420)			
	n	%	n	%		
Benzodiacepinas acción corta ^a	541	55,72%	4703	24,22%	1,99	1,69-2,34
Análogos de las benzodiacepinas ^c	107	11,02%	624	3,21%	1,77	1,36-2,28
Benzodiacepinas acción larga ^b	456	46,96%	3932	20,25%	1,69	1,45-1,98

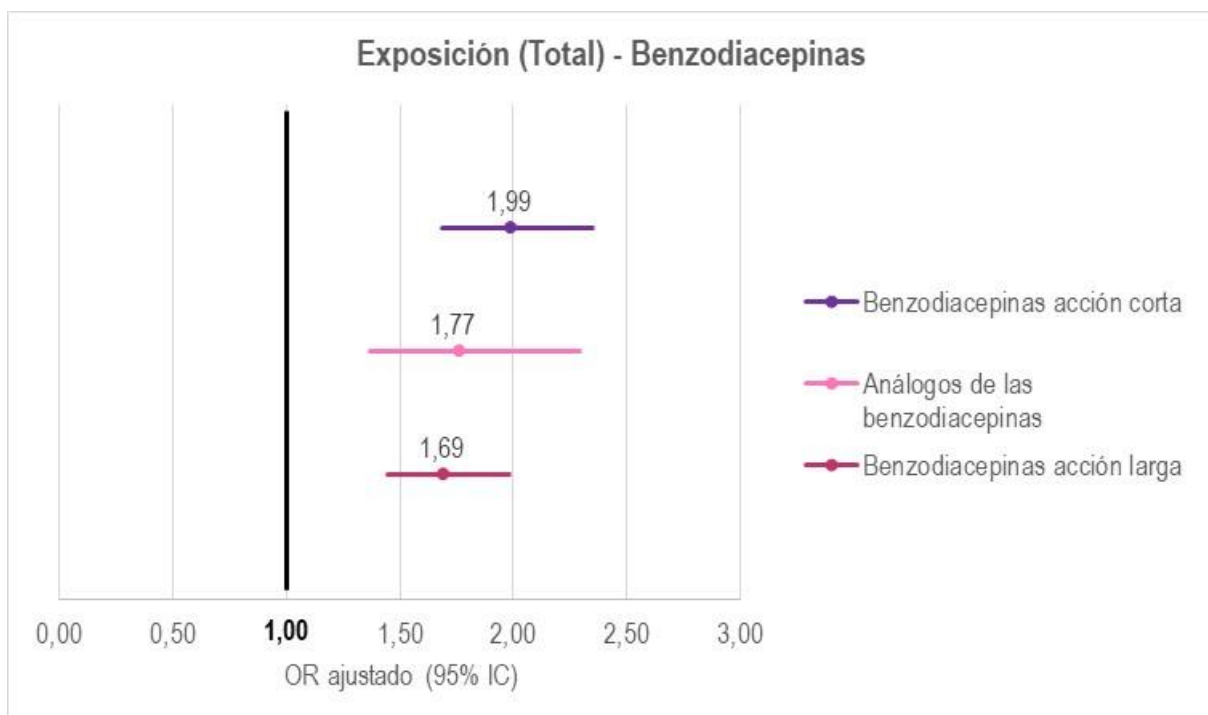


Figura 35 Exposición a benzodiacepinas en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Actual

Cuando la exposición es actual, tanto las benzodiazepinas de acción corta (OR 2,62; IC95% 2,19-3,14) como las de acción larga (OR 2,49; IC95% 2,00-3,09) mostraron asociación con un incremento en el riesgo de suicidio estadísticamente significativo. Por el contrario, los análogos de las benzodiazepinas no presentaron asociación significativa (OR 1,39; IC95% 0,84-2,29) (Tabla 34 y Figura 36).

Tabla 34 Exposición a benzodiazepinas durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Actual - Benzodiazepinas						
Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
	n	%	n	%		
Benzodiazepinas acción corta ^a	295	30,38%	1771	9,12%	2,62	2,19-3,14
Benzodiazepinas acción larga ^b	176	18,13%	723	3,72%	2,49	2,00-3,09
Análogos de las benzodiazepinas ^c	26	2,68%	150	0,77%	1,39	0,84-2,29

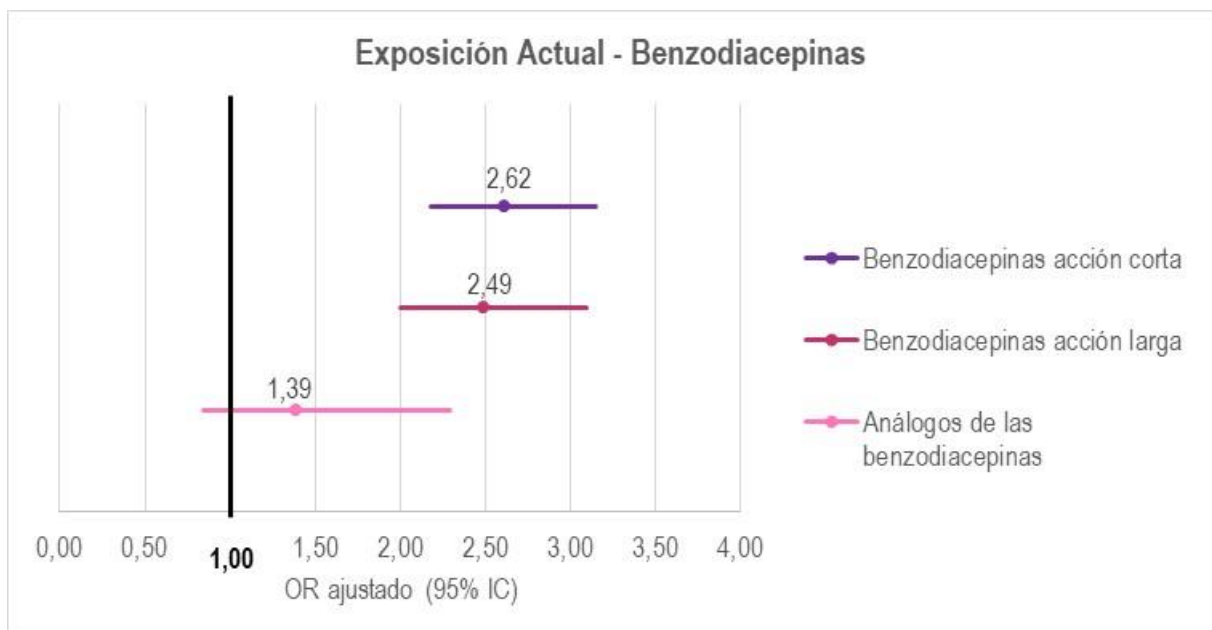


Figura 36 Exposición a benzodiazepinas durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Reciente

En la categoría de exposición reciente, en oposición a los resultados comentados en la exposición actual, los análogos de las benzodiacepinas fueron los que presentaron mayor relación con el incremento en el riesgo de suicidio (OR 2,68; IC95% 1,26-5,68), seguido de las benzodiacepinas de acción corta (OR 1,57; IC95%). Por último, las benzodiacepinas de acción larga no tuvieron asociación con el incremento en el riesgo de suicidio (OR 1,30; IC95% 0,94-,179) (Tabla 35 y Figura 37).

Tabla 35 Última exposición a benzodiacepinas durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Descripción	Exposición Reciente - Benzodiacepinas					
	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
	n	%	n	%		
Análogos de las benzodiacepinas ^c	12	1,24%	59	0,30%	2,68	1,26-5,68
Benzodiacepinas acción corta ^a	72	7,42%	520	2,68%	1,57	1,16-2,13
Benzodiacepinas acción larga ^b	63	6,49%	487	2,51%	1,30	0,94-1,79

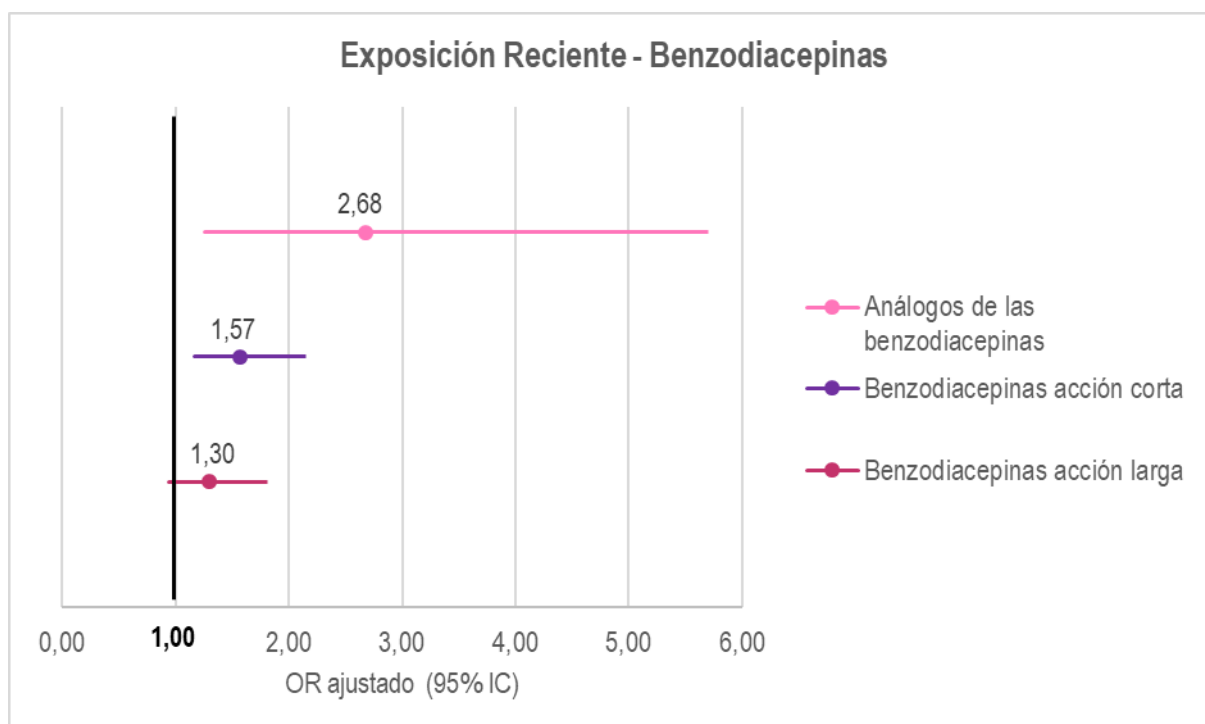


Figura 37 Última exposición a benzodiacepinas durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Remota

En el caso de la exposición remota, mientras que los análogos de las benzodiazepinas tenían relación estadísticamente significativa con el incremento de riesgo del suicidio (OR 1,73; IC95% 1,27-2,36), el hecho de haber dejado de utilizar benzodiazepinas de acción corta durante más de un año se ha asociado a un posible efecto protector contra el riesgo de suicidio (OR 0,80; IC95% 0,66-0,98). Por otro lado, las de acción larga no mostraron relación con la variable principal (Tabla 36 y Figura 38).

Tabla 36 Última exposición a benzodiazepinas posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Descripción	Exposición Remota - Benzodiazepinas				OR ajustada	IC95%
	Casos (N=971)		Controles (N=19420)			
	n	%	n	%		
Análogos de las benzodiazepinas ^c	69	7,11%	415	2,14%	1,73	1,27-2,36
Benzodiazepinas acción larga ^b	217	22,35%	2722	14,02%	1,05	0,88-1,26
Benzodiazepinas acción corta ^a	174	17,92%	2412	12,42%	0,80	0,66-0,98

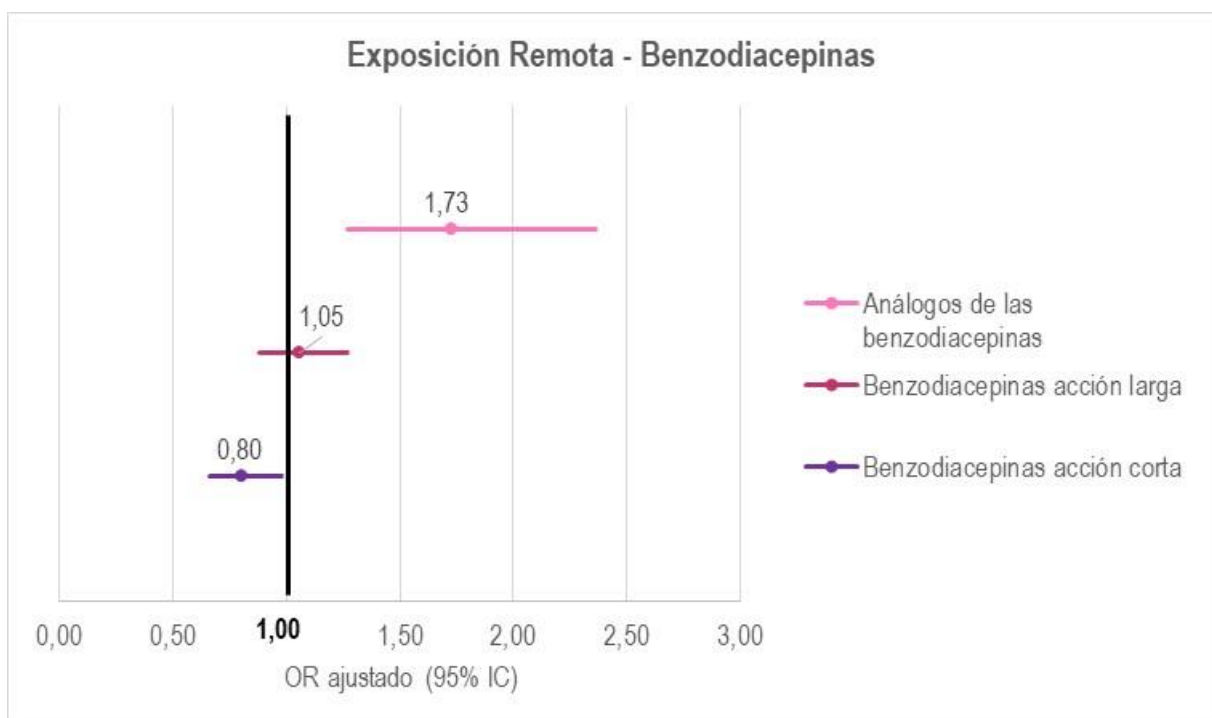


Figura 38 Última exposición a benzodiazepinas posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Antidepresivos

Total

Para el análisis de los antidepresivos, se analizaron los grupos de antidepresivos ISRS (N06AB), antidepresivos tricíclicos (N06AA) y otros antidepresivos (N06AX). El tipo de antidepresivo más frecuentemente prescrito entre los casos fueron los ISRS (n=471; 48,51%). Los que presentaron una mayor asociación con el incremento en el riesgo de suicidio fueron los antidepresivos clasificados dentro de la categoría “otros” (OR 2,53; IC95% 2,10-3,04). Los antidepresivos tricíclicos fueron los menos dispensados (n=110; 11,33%) y, a su vez, los que menor asociación mostraron con el incremento del riesgo de suicidio (OR 1,36; IC95% 1,06-1,75) (Tabla 37 y Figura 39).

Tabla 37 Exposición a antidepresivos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Exposición (Total) - Antidepresivos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AX	Antidepresivos otros	326	33,57%	1331	6,85%	2,53	2,10-3,04
N06A	Antidepresivos	558	57,47%	4096	21,09%	1,99	1,67-2,38
N06AB	Antidepresivos ISRS	471	48,51%	3256	16,77%	1,79	1,51-2,14
N06AA	Antidepresivos tricíclicos	110	11,33%	746	3,84%	1,36	1,06-1,75

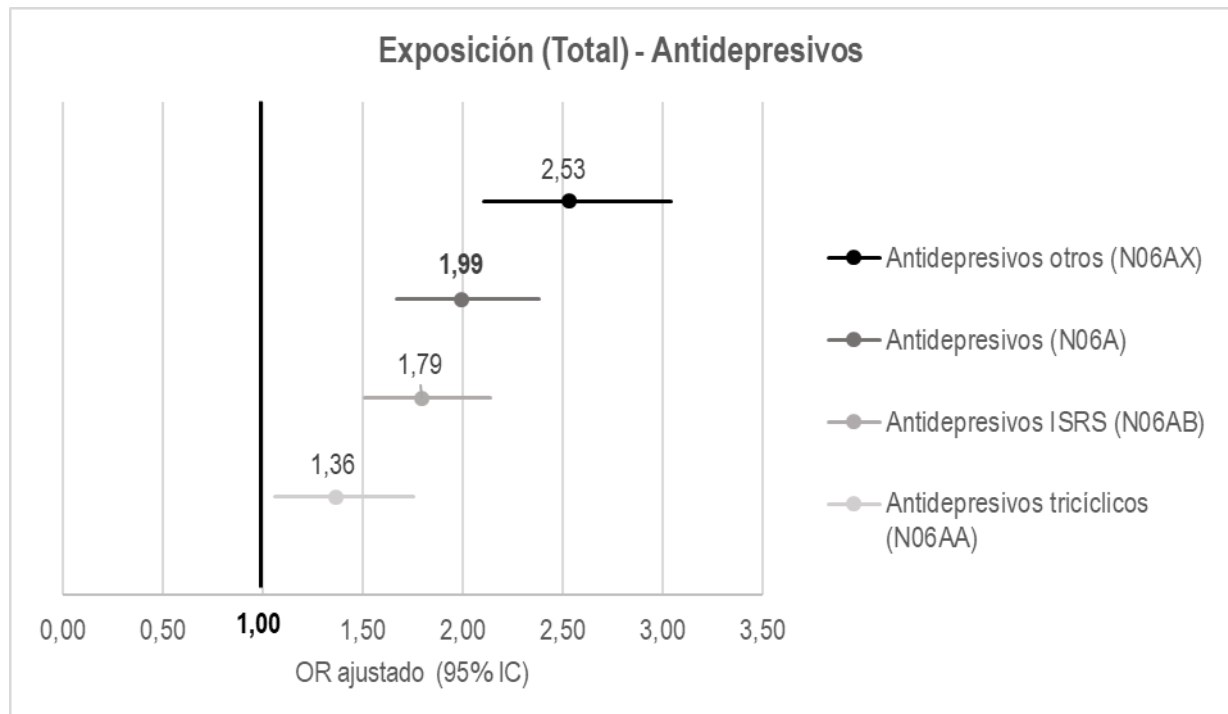


Figura 39 Exposición a antidepresivos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Actual

Cuando la última dispensación fue durante los primeros tres meses previos a la fecha índice, fueron los antidepresivos categorizados como “otros” los que presentaron una mayor asociación con el incremento del riesgo de suicidio (OR 2,56; IC95% 2,03-3,25). Tanto los antidepresivos ISRS como los tricíclicos presentaron también, aunque en menor medida, una relación con el incremento del riesgo de suicidio estadísticamente significativa (Tabla 38 y Figura 40).

Tabla 38 Exposición a antidepresivos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Actual - Antidepresivos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AX	Antidepresivos otros	168	17,30%	495	2,55%	2,56	2,03-3,25
N06A	Antidepresivos	328	33,78%	1622	8,35%	2,35	1,94-2,84
N06AB	Antidepresivos ISRS	200	20,60%	1124	5,79%	1,85	1,51-2,27
N06AA	Antidepresivos tricíclicos	35	3,60%	154	0,79%	1,67	1,08-2,60

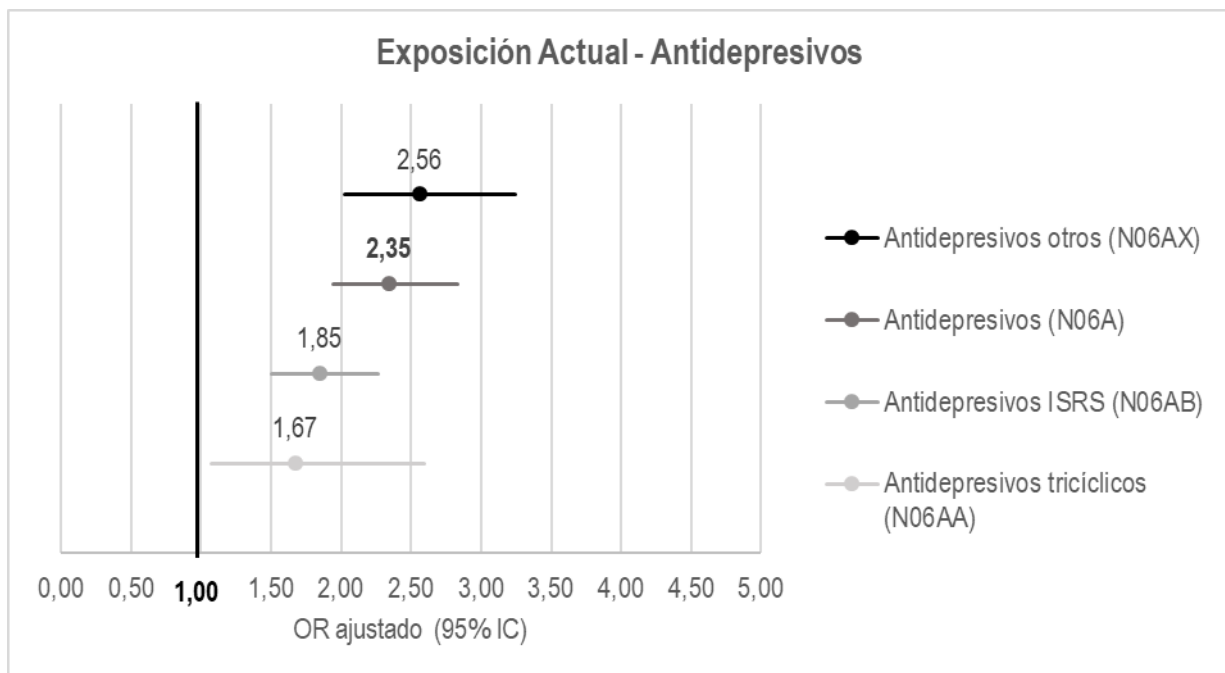


Figura 40 Exposición a antidepresivos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Reciente

En la categoría de las exposiciones recientes, aquellos que estaban expuestos a “otros antidepresivos” mostraron un riesgo de suicidio más de 3 veces superior (OR 3,33; IC95% 2,23-4,96) respecto a la población general. Los antidepresivos ISRS, aunque en menor medida, también presentaron una relación con el incremento del riesgo de suicidio consumado (OR 1,68; IC95%). La exposición a antidepresivos tricíclicos, por su parte, no presentaron asociación con la variable principal (Tabla 39 y Figura 41).

Tabla 39 Última exposición a antidepresivos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Reciente - Antidepresivos								
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%	
		n	%	n	%			
N06AX	Antidepresivos otros	48	4,94%	128	0,66%	3,33	2,23-4,96	
N06AB	Antidepresivos ISRS	85	8,75%	363	1,87%	1,68	1,24-2,27	
N06A	Antidepresivos	84	8,65%	453	2,33%	1,59	1,19-2,13	
N06AA	Antidepresivos tricíclicos	10	1,03%	72	0,37%	1,31	0,61-2,81	

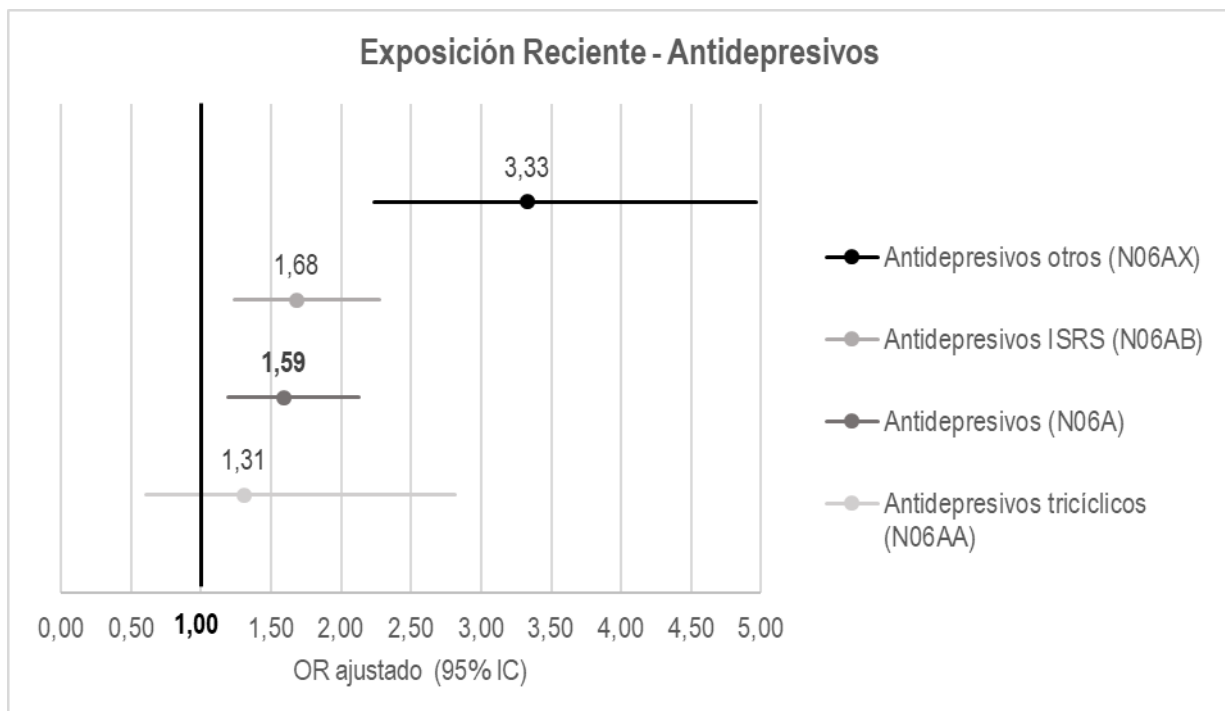


Figura 41 Última exposición a antidepresivos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Remota

En la categoría de exposición remota, únicamente los antidepresivos “otros” mantuvieron asociación estadísticamente significativa con el incremento del riesgo de suicidio (OR 1,29; IC95% 1,01-1,66). Tanto los antidepresivos tricíclicos (OR 1,20; IC95% 0,88-1,63) como los ISRS (OR 0,99; IC95% 0,81-1,21) no mostraron relación estadísticamente significativa (Tabla 40 y Figura 42).

Tabla 40 Última exposición a antidepresivos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Remota - Antidepresivos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AX	Antidepresivos otros	110	11,33%	708	3,65%	1,29	1,01-1,66
N06AA	Antidepresivos tricíclicos	65	6,69%	520	2,68%	1,2	0,88-1,63
N06AB	Antidepresivos ISRS	186	19,16%	1769	9,11%	0,99	0,81-1,21
N06A	Antidepresivos	146	15,04%	2021	10,41%	0,79	0,64-0,97

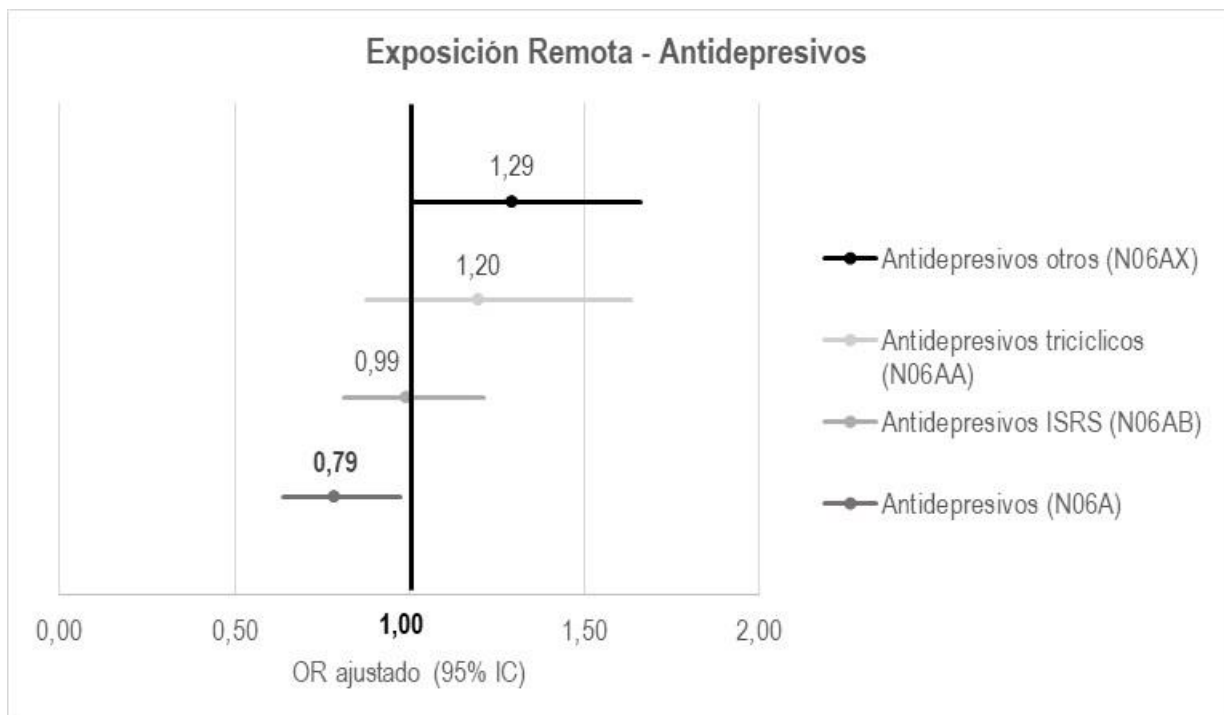


Figura 42 Última exposición a antidepresivos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Antidepresivos Tricíclicos

Total

Los dos antidepresivos tricíclicos más dispensados, durante el periodo estudiado, entre los casos fueron la amitriptilina (n=53; 5,46%) y la clomipramina (n=45; IC95% 4,63%). De estos, solo la clomipramina mostró una relación positiva y estadísticamente significativa con el riesgo de suicidio (OR 1,55; IC95% 1,03-2,32) (Tabla 41 y Figura 43).

Tabla 41 Exposición a antidepresivos tricíclicos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Exposición (Total) - Antidepresivos tricíclicos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AA4	Clomipramina	45	4,63%	159	0,82%	1,55	1,03-2,32
N06AA	Antidepresivos tricíclicos	110	11,33%	746	3,84%	1,36	1,06-1,75
N06AA09	Amitriptilina	53	5,46%	540	2,78%	1,08	0,78-1,51

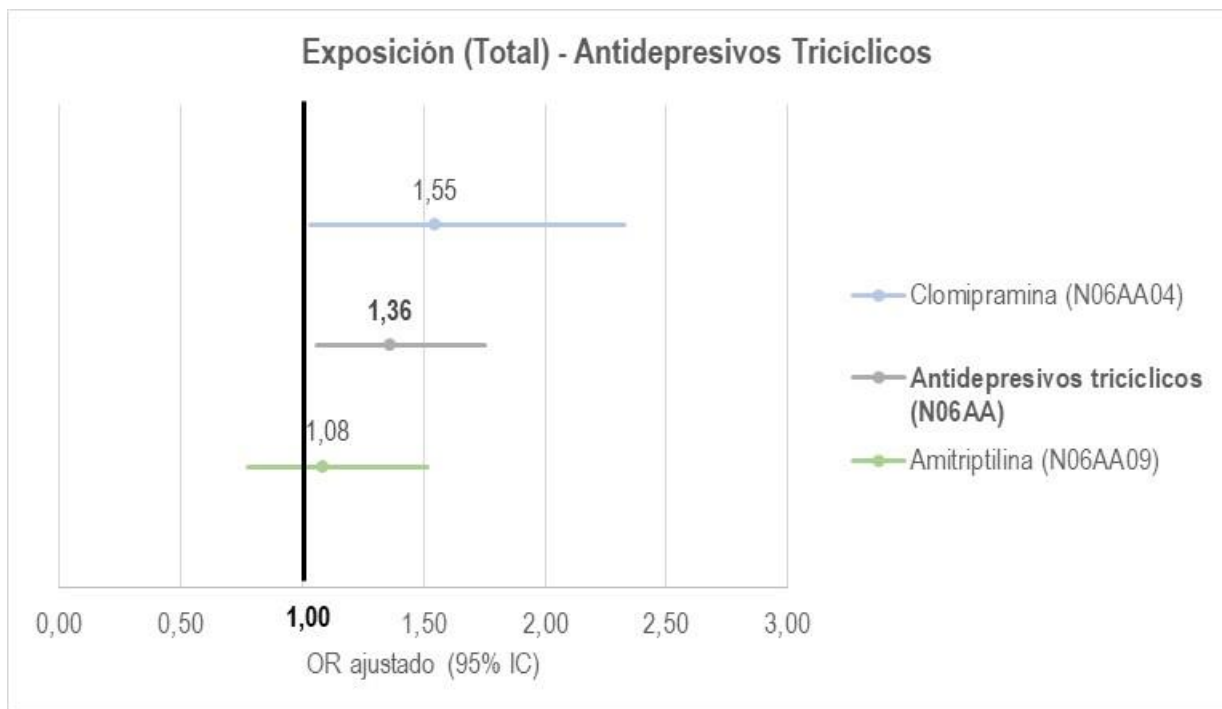


Figura 43 Exposición a antidepresivos tricíclicos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Actual

En exposiciones actuales, ninguno de los dos fármacos más prevalentemente dispensados en nuestra muestra presentó una asociación estadísticamente significativa con el incremento del riesgo de suicidio (Tabla 42 y Figura 44).

Tabla 42 Exposición a antidepresivos tricíclicos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Actual - Antidepresivos tricíclicos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AA	Antidepresivos tricíclicos	35	3,60%	154	0,79%	1,67	1,08-2,60
N06AA04	Clomipramina	15	1,54%	47	0,24%	1,56	0,79-3,09
N06AA09	Amitriptilina	14	1,44%	92	0,47%	1,50	0,78-2,89

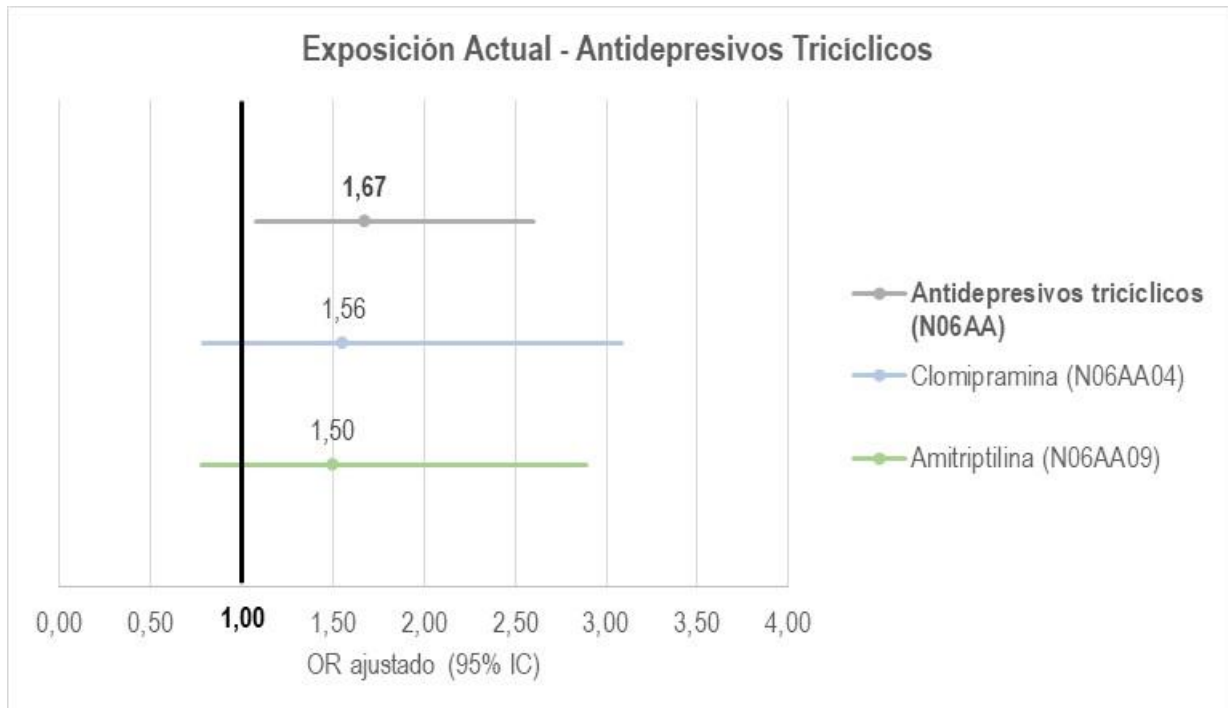


Figura 44 Exposición a antidepresivos tricíclicos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Reciente

La interrupción reciente de la clomipramina presentó una asociación estadísticamente significativa con el incremento del riesgo de suicidio (OR 6,78; IC95% 1,81-15) (Tabla 43 y Figura 45).

Tabla 43 Última exposición a antidepresivos tricíclicos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Reciente - Antidepresivos tricíclicos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AA4	Clomipramina	6	0,62%	7	0,04%	6,78	1,81-15
N06AA	Antidepresivos tricíclicos	10	1,03%	72	0,37%	1,31	0,61-2,81
N06AA09	Amitriptilina	3	0,31%	63	0,32%	0,36	0,09-1,35

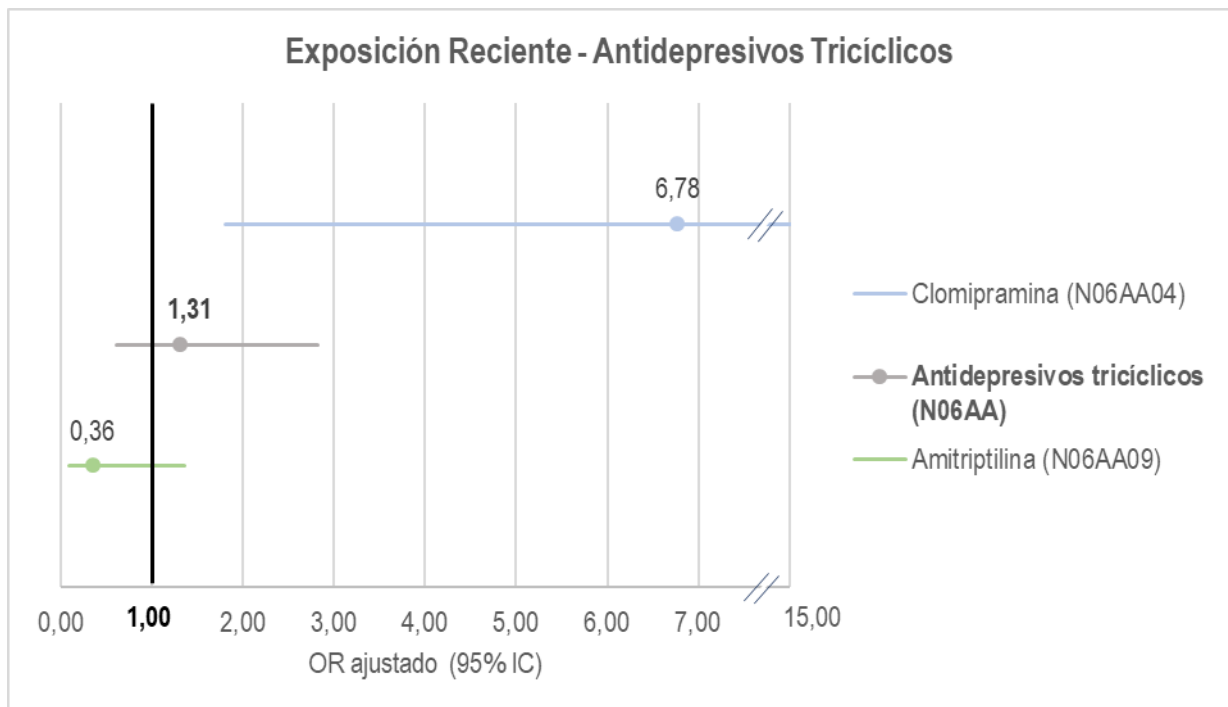


Figura 45 Última exposición a antidepresivos tricíclicos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Remota

Cuando la última dispensación fue más de un año previo a la fecha de suicidio, ninguno de los dos antidepresivos tricíclicos prevalentes presentó relación con el incremento del riesgo de suicidio (Tabla 44 y Figura 46).

Tabla 44 Última exposición a antidepresivos tricíclicos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Remota - Antidepresivos tricíclicos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AA4	Clomipramina	24	2,47%	105	0,54%	1,23	0,72-2,10
N06AA	Antidepresivos tricíclicos	65	6,69%	520	2,68%	1,20	0,88-1,63
N06AA09	Amitriptilina	36	3,71%	385	1,98%	1,12	0,75-1,65

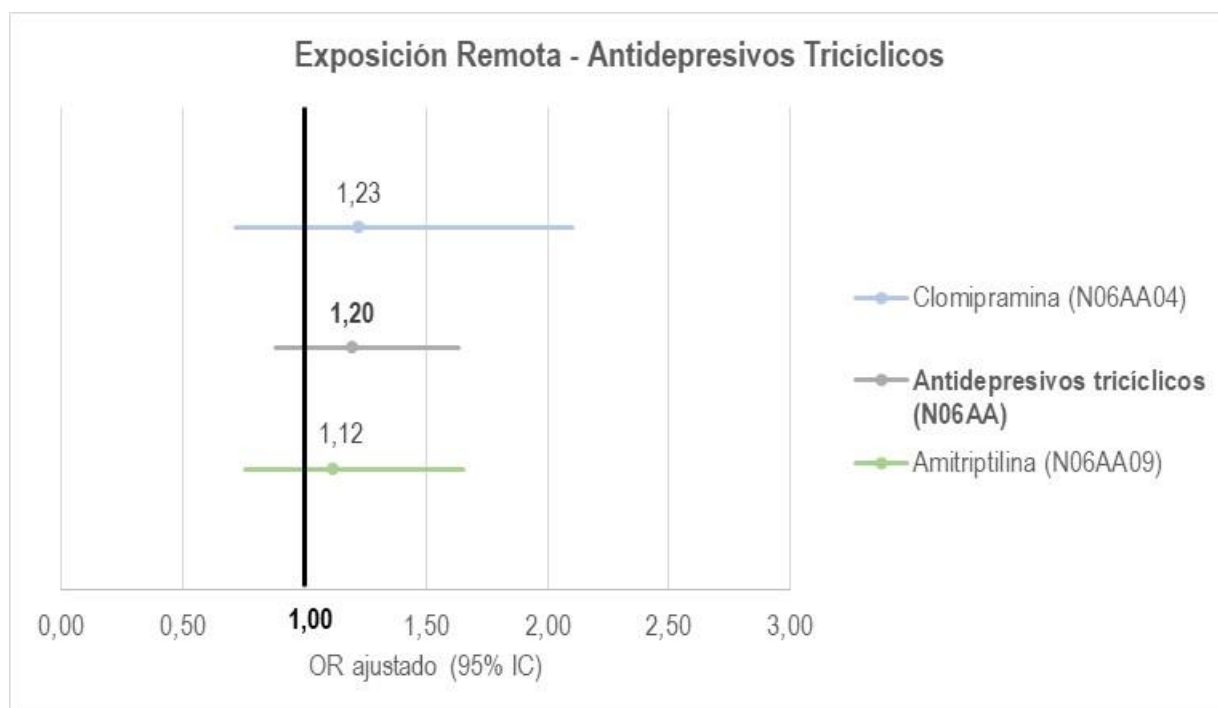


Figura 46 Última exposición a antidepresivos tricíclicos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Antidepresivos ISRS

Total

Los antidepresivos ISRS más prescritos entre los casos fueron el citalopram (n=179; 18,43%), la paroxetina (n=161; 16,58%), el escitalopram (n=143; 14,73%), la fluoxetina (n=118; 12,15%) y la sertralina (n=100; 10,30%). Mientras que la sertralina (OR 1,21; IC95% 0,93-1,58) y la paroxetina (OR 1,19; IC95% 0,95-1,48) no mostraron relación estadísticamente significativa con el incremento de riesgo de suicidio, si lo hicieron, por su parte, el escitalopram (OR 1,49; IC95% 1,18-1,88), la fluoxetina (OR 1,45; IC95% 1,13-1,86) y el citalopram (OR 1,33; IC95% 1,08-1,64) (Tabla 45 y Figura 47).

Tabla 45 Exposición a antidepresivos ISRS en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Exposición (Total) - Antidepresivos ISRS							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AB	Antidepresivos ISRS	471	48,51%	3256	16,77%	1,79	1,51-2,14
N06AB10	Escitalopram	143	14,73%	751	3,87%	1,49	1,18-1,88
N06AB03	Fluoxetina	118	12,15%	688	3,54%	1,45	1,13-1,86
N06AB04	Citalopram	179	18,43%	1186	6,11%	1,33	1,08-1,64
N06AB06	Sertralina	100	10,30%	658	3,39%	1,21	0,93-1,58
N06AB05	Paroxetina	161	16,58%	1081	5,57%	1,19	0,95-1,48

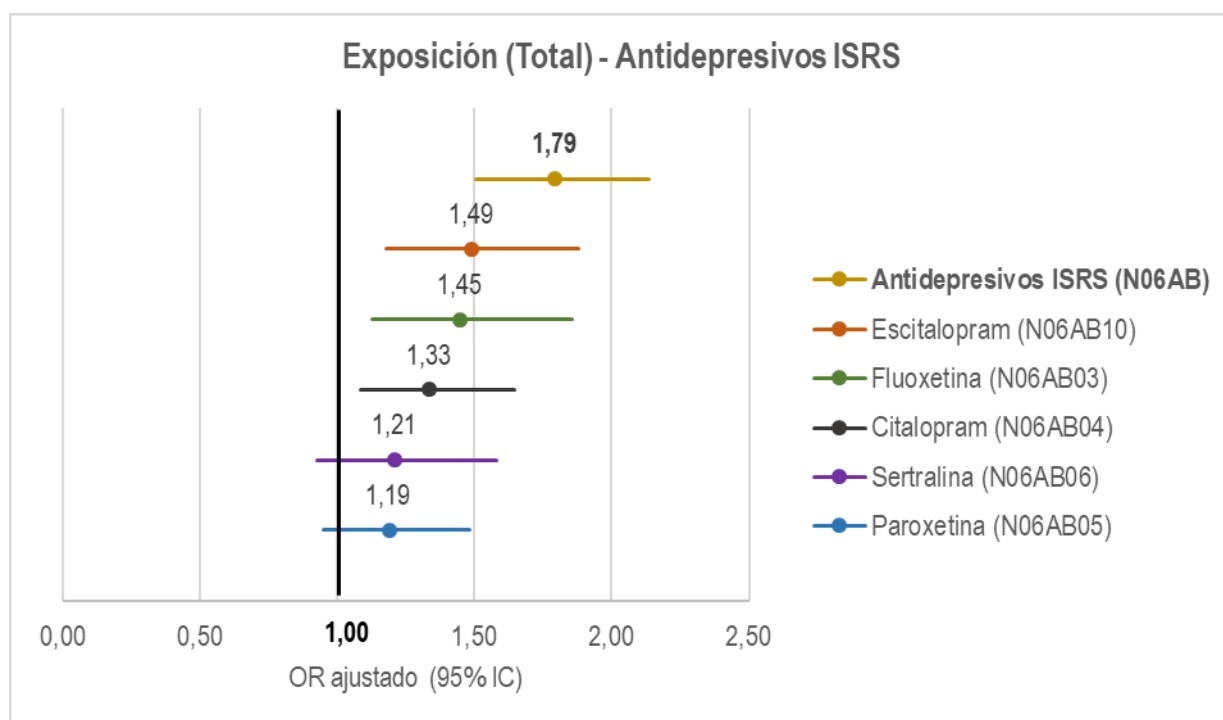


Figura 47 Exposición a antidepresivos ISRS en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Actual

Tener por lo menos una dispensación de escitalopram durante los tres meses previos a la fecha índice se ha relacionado significativamente con un incremento en el riesgo de suicidio (OR 2,42; IC95% 1,64-3,56), así como también para dispensaciones actuales de fluoxetina (OR 2,04; IC95% 1,28-3,24), así como también para dispensaciones actuales de fluoxetina (OR 2,04; IC95% 1,28-3,24). Los otros tres antidepresivos ISRS estudiados no presentaron relación significativa con la variable principal del estudio (Tabla 46 y Figura 48).

Tabla 46 Exposición a antidepresivos ISRS durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Actual - Antidepresivos ISRS							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AB10	Escitalopram	44	4,53%	160	0,82%	2,42	1,64-3,56
N06AB03	Fluoxetina	29	2,99%	131	0,67%	2,04	1,28-3,24
N06AB	Antidepresivos ISRS	200	20,60%	1124	5,79%	1,85	1,51-2,27
N06AB04	Citalopram	54	5,56%	363	1,87%	1,36	0,98-1,90
N06AB05	Paroxetina	42	4,33%	272	1,40%	1,34	0,92-1,95
N06AB06	Sertralina	30	3,09%	213	1,10%	1,14	0,73-1,77

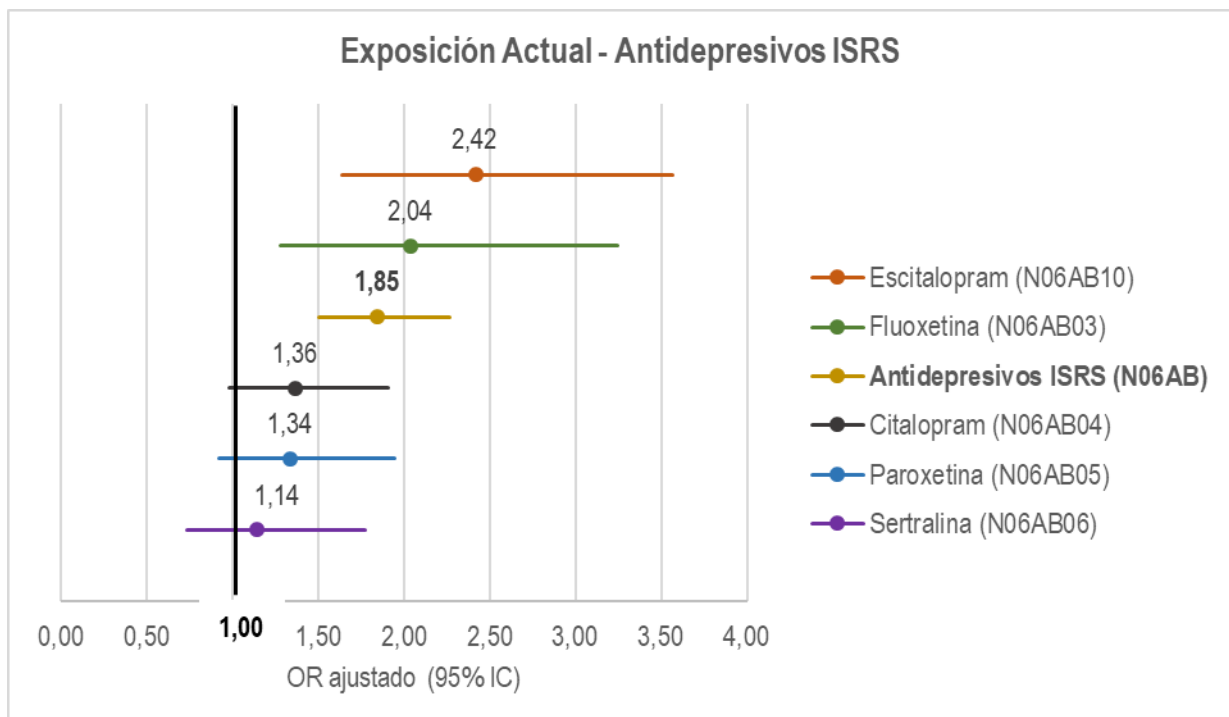


Figura 48 Exposición a antidepresivos ISRS durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Reciente

En el caso de las exposiciones recientes, la sertralina (OR 0,90; IC95% 0,41-1,98) y la paroxetina (OR 1,36; IC95% 0,79-2,34) mantuvieron la ausencia de relación con el incremento del riesgo de suicidio. Mientras que el citalopram (OR 1,70; IC95% 1,06-2,72) mostró, esta vez, una relación positiva y significativa con el riesgo de suicidio, así como también lo siguen haciendo la fluoxetina (OR 2,58; IC95% 1,39-4,79) y el escitalopram (OR 2,91; IC95% 1,70-4,98) (Tabla 47 y Figura 49).

Tabla 47 Última exposición a antidepresivos ISRS durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Reciente - Antidepresivos ISRS							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AB10	Escitalopram	27	2,78%	80	0,41%	2,91	1,70-4,98
N06AB03	Fluoxetina	20	2,06%	57	0,29%	2,58	1,39-4,79
N06AB04	Citalopram	29	2,99%	133	0,68%	1,70	1,06-2,72
N06AB	Antidepresivos ISRS	85	8,75%	363	1,87%	1,68	1,24-2,27
N06AB05	Paroxetina	26	2,68%	108	0,56%	1,36	0,79-2,34
N06AB06	Sertralina	10	1,03%	71	0,37%	0,90	0,41-1,98

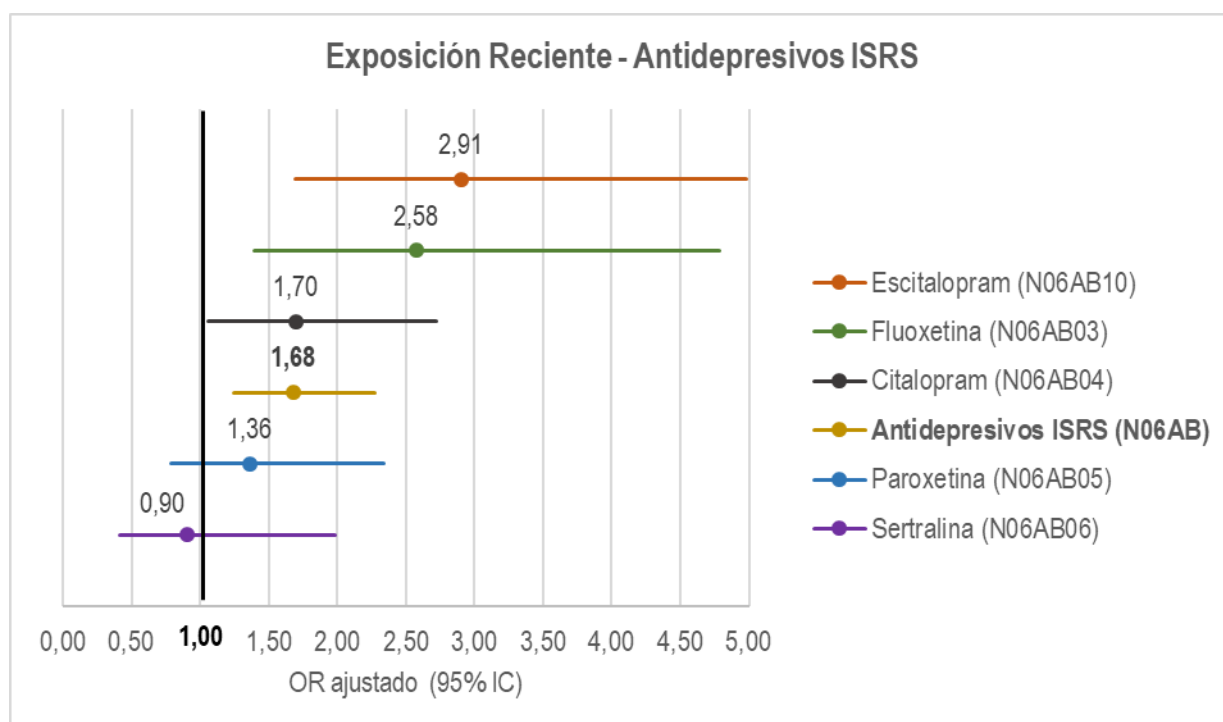


Figura 49 Última exposición a antidepresivos ISRS durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Remota

Cuando la exposición es remota, en el caso de los antidepresivos ISRS, ningún principio activo se relaciona con un incremento estadísticamente significativo del riesgo de suicidio (Tabla 48 y Figura 50).

Tabla 48 Última exposición a antidepresivos ISRS posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Remota - Antidepresivos ISRS							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AB06	Sertralina	60	6,18%	374	1,93%	1,29	0,92-1,81
N06AB04	Citalopram	96	9,89%	690	3,55%	1,13	0,87-1,47
N06AB03	Fluoxetina	69	7,11%	500	2,57%	1,07	0,78-1,46
N06AB05	Paroxetina	93	9,58%	701	3,61%	1,04	0,79-1,37
N06AB	Antidepresivos ISRS	186	19,16%	1769	9,11%	0,99	0,81-1,21
N06AB10	Escitalopram	72	7,42%	511	2,63%	0,92	0,68-1,25

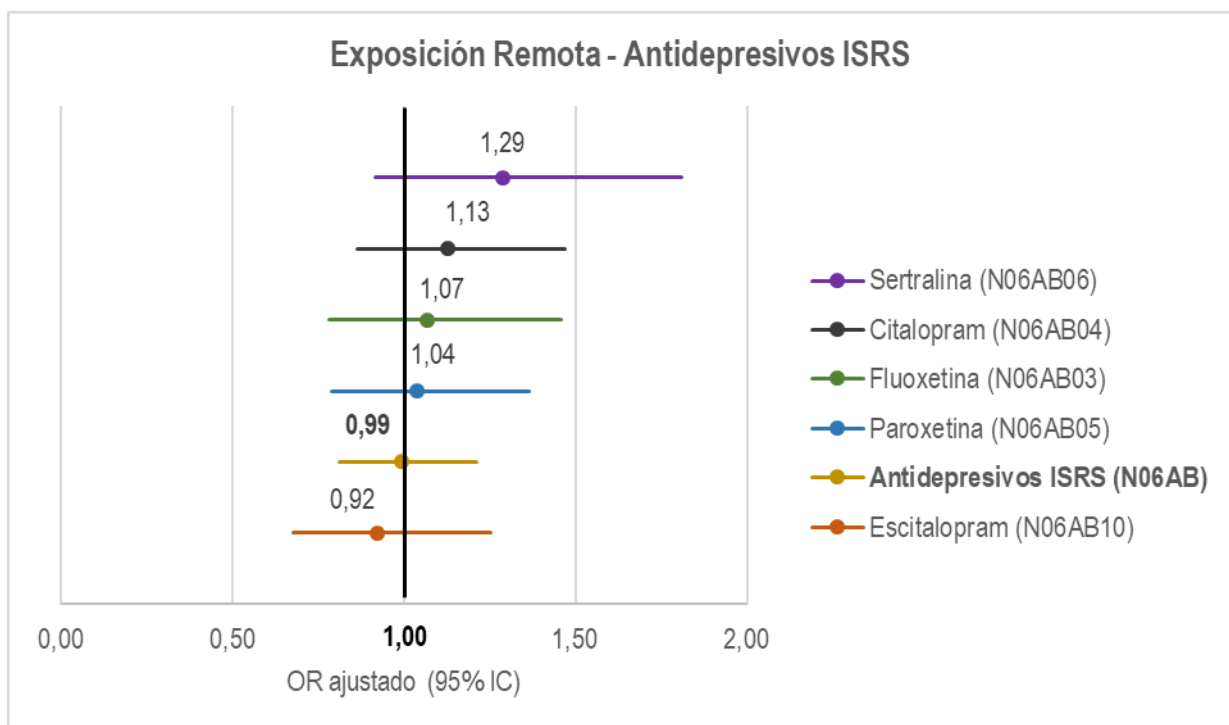


Figura 50 Última exposición a antidepresivos ISRS posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Antidepresivos (Otros)

Total

Entre el grupo de otros antidepresivos, la venlafaxina fue el más dispensado en los casos (n=159; 16,37%), seguido de la mirtazapina (n=140; 14,42%), la trazodona (n=103; 10,61%) y la duloxetina (n=85; 8,75%). Todos ellos mostraron una relación estadísticamente significativa con el incremento del riesgo de suicidio (Tabla 49 y Figura 51).

Tabla 49 Exposición a otros antidepresivos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Exposición (Total) - Antidepresivos otros							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AX16	Venlafaxina	159	16,37%	474	2,44%	2,65	2,10-3,36
N06AX	Antidepresivos otros	326	33,57%	1331	6,85%	2,53	2,10-3,04
N06AX05	Trazodona	103	10,61%	340	1,75%	2,43	1,84-3,21
N06AX11	Mirtazapina	140	14,42%	425	2,19%	2,20	1,70-2,83
N06AX21	Duloxetina	85	8,75%	280	1,44%	1,80	1,32-2,45

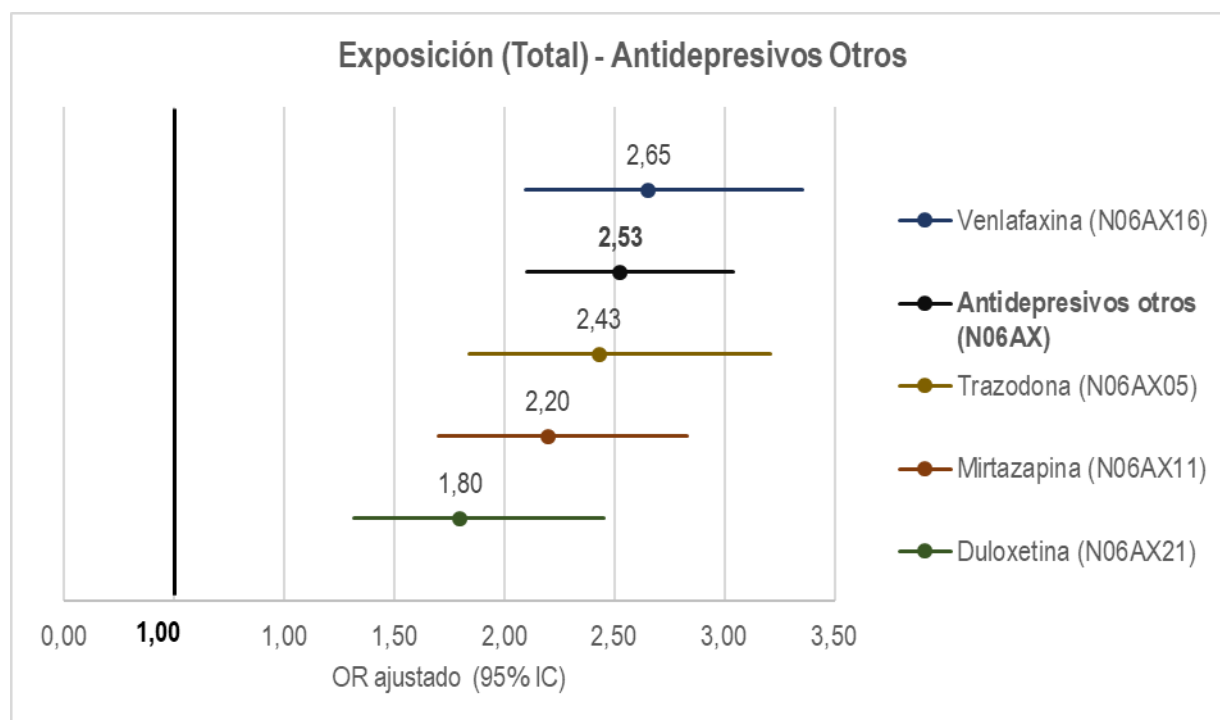


Figura 51 Exposición a otros antidepresivos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Actual

Para la categoría de exposición actual, la trazodona (OR 2,66; IC95% 1,81-3,90) y la venlafaxina (OR 2,59; IC95% 1,81-3,71) fueron los principios activos mayormente asociados a un incremento del riesgo de suicidio, seguidos de la mirtazapina (OR 2,44; IC95% 1,63-3,67). La duloxetina, por su parte, no tuvo relación significativa con el riesgo de suicidio (Tabla 50 y Figura 52).

Tabla 50 Exposición a otros antidepresivos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Actual - Antidepresivos otros							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AX05	Trazodona	51	5,25%	153	0,79%	2,66	1,81-3,90
N06AX16	Venlafaxina	61	6,28%	156	0,80%	2,59	1,81-3,71
N06AX	Antidepresivos otros	168	17,30%	495	2,55%	2,56	2,03-3,25
N06AX11	Mirtazapina	52	5,36%	118	0,61%	2,44	1,63-3,67
N06AX21	Duloxetina	23	2,37%	57	0,29%	1,76	0,97-3,21

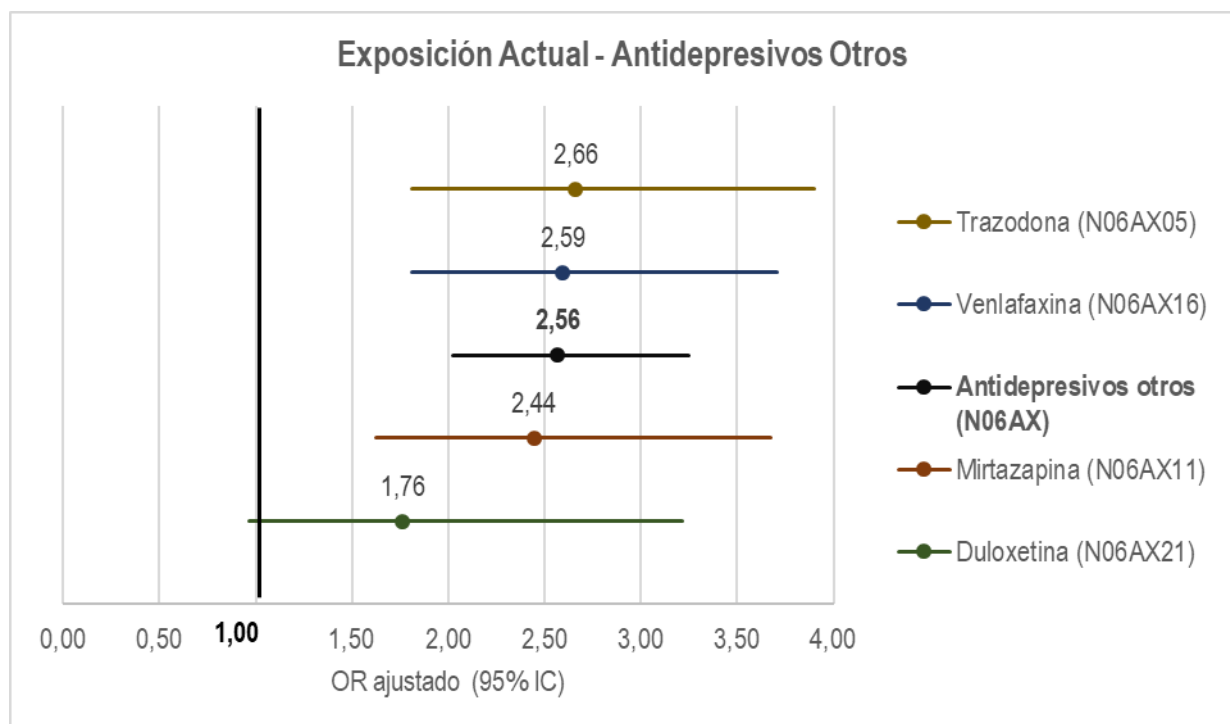


Figura 52 Exposición a otros antidepresivos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Reciente

El principio activo que más asociación con el riesgo de suicidio presentó en la categoría de exposición reciente fue la venlafaxina (OR 4,69; IC95% 2,52-8,70), seguido de la mirtazapina (OR 3,90; 2,02-7,54) y, en menor medida, la trazodona (OR 2,67; IC95% 1,35-5,29). La duloxetina no estuvo significativamente relacionada con el incremento del riesgo de suicidio (OR 2,20; IC95% 0,86-5,61) (Tabla 51 y Figura 53).

Tabla 51 Última exposición a otros antidepresivos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Reciente - Antidepresivos otros							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AX16	Venlafaxina	25	2,57%	34	0,18%	4,69	2,52-8,70
N06AX11	Mirtazapina	23	2,37%	37	0,19%	3,90	2,02-7,54
N06AX	Antidepresivos otros	48	4,94%	128	0,66%	3,33	2,23-4,96
N06AX05	Trazodna	16	1,65%	48	0,25%	2,67	1,35-5,29
N06AX21	Duloxetina	7	0,72%	30	0,15%	2,20	0,86-5,61

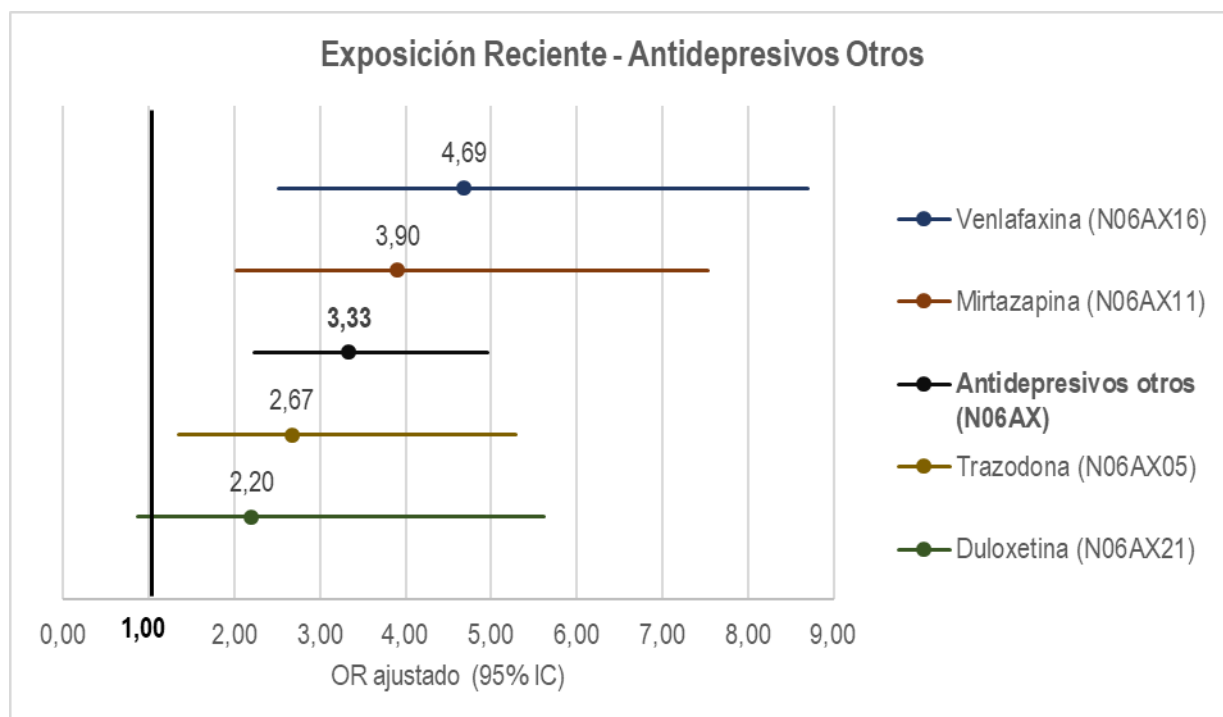


Figura 53 Última exposición a otros antidepresivos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Remota

Todos los principios activos más dispensados entre el grupo de otros antidepresivos mostraron, en la categoría de exposición remota, una relación estadísticamente significativa con el incremento de riesgo de suicidio, con valores muy similares entre ellos (Tabla 52 y Figura 54).

Tabla 52 Última exposición a otros antidepresivos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Remota - Antidepresivos otros							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
N06AX16	Venlafaxina	73	7,52%	284	1,46%	1,89	1,38-2,58
N06AX05	Trazodona	36	3,71%	139	0,72%	1,75	1,12-2,74
N06AX21	Duloxetina	55	5,66%	193	0,99%	1,66	1,14-2,40
N06AX11	Mirtazapina	65	6,69%	270	1,39%	1,54	1,10-2,16
N06AX	Antidepresivos otros	110	11,33%	708	3,65%	1,29	1,01-1,66

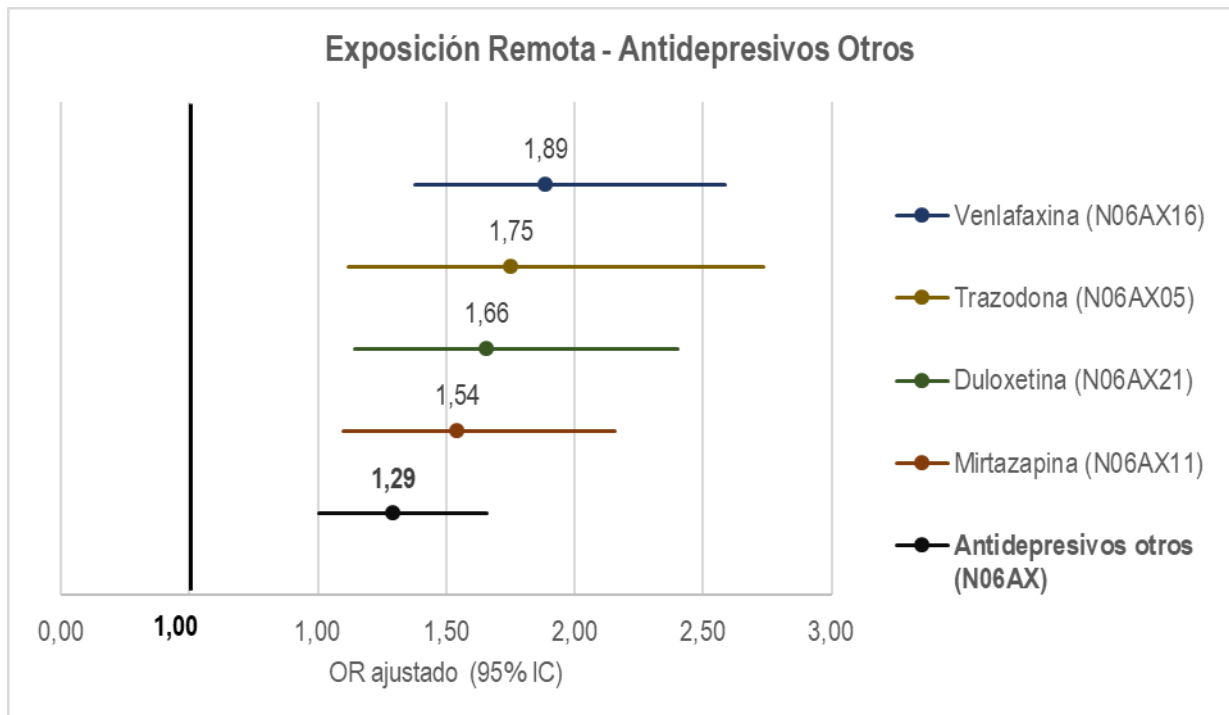


Figura 54 Última exposición a otros antidepresivos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Fármacos no psiquiátricos

Total

Respecto a los fármacos no psiquiátricos analizados, los Antiinflamatorios y antirreumáticos fueron los más prescritos entre los casos (n= 746; 76,83%) y también entre los controles (n=13.724; 70,67%). Respecto a la relación con el riesgo de suicidio, por un lado, la exposición a hipocolesterolemiantes (OR 0,82; IC95% 0,67-1,00) y a los beta-bloqueadores (OR 0,78; IC95% 0,63-0,96) mostraron una asociación con la disminución del riesgo de suicidio. Por otro lado, los demás grupos farmacológicos estudiados no presentaron ninguna asociación significativa con el suicidio (Tabla 53 y Figura 55).

Tabla 53 Exposición a fármacos no-psiquiátricos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Exposición (Total) - Fármacos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
B01A	Antitrombóticos	294	30,28%	4758	24,50%	1,02	0,84-1,24
C02	Antihipertensivos	39	4,02%	644	3,32%	0,97	0,68-1,38
C03	Diuréticos	297	30,59%	5056	26,08%	0,96	0,79-1,17
M01	Antiinflamatorios y antirreumáticos	746	76,83%	13724	70,67%	0,96	0,81-1,14
H02A	Corticoesteroides	176	18,13%	2799	14,41%	0,94	0,78-1,14
C10A	Hipocolesterolemiantes	321	33,06%	5651	29,10%	0,82	0,67-1,00
C07A	Beta bloqueadores	151	15,55%	2530	13,03%	0,78	0,63-0,96
R03D	Antagonistas del receptor de leucotrienos	15	1,54%	342	1,76%	0,61	0,35-1,06

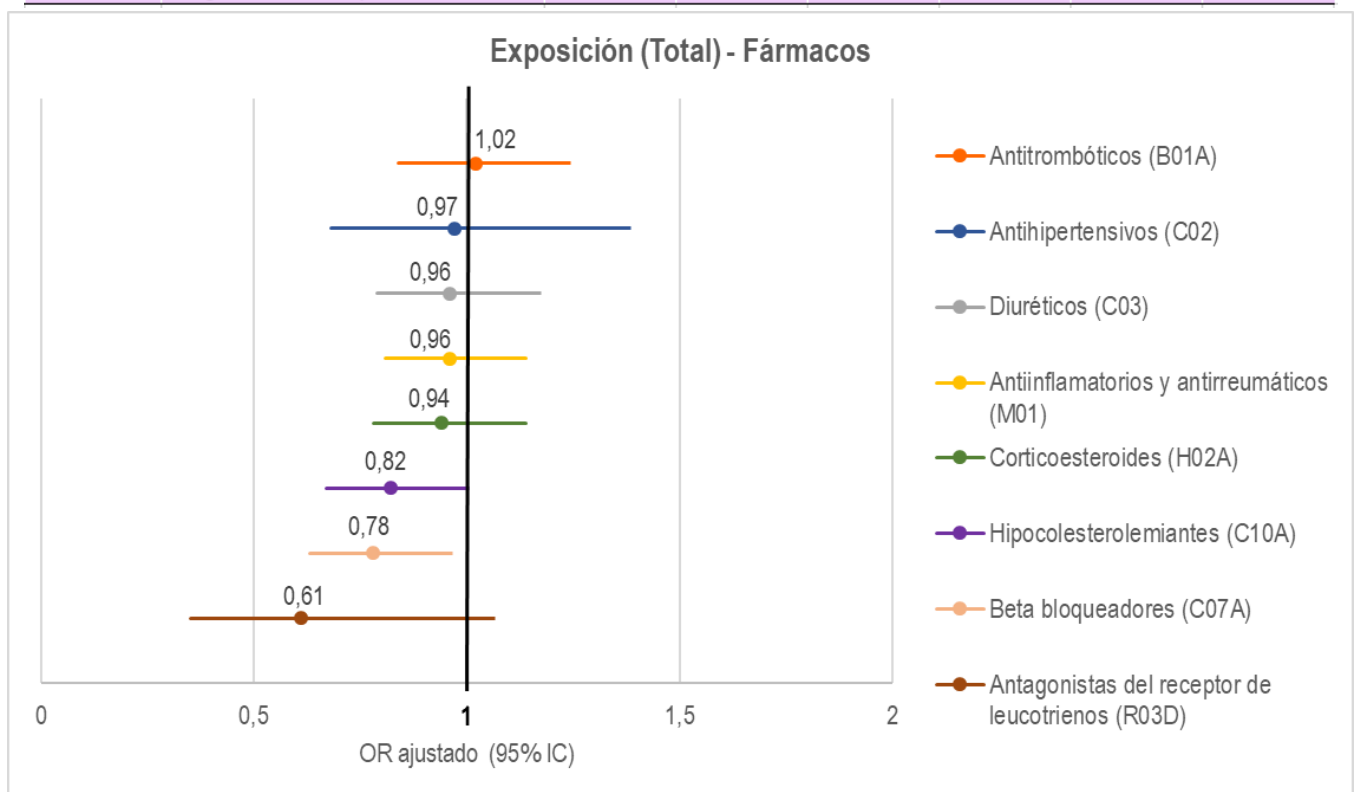


Figura 55 Exposición a fármacos no-psiquiátricos en algún momento de la vida y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Actual

El uso actual de antiinflamatorios y antirreumáticos (OR 1,21; IC95% 1,00-1,47) mostró relación positiva con el incremento del riesgo de suicidio. Por otro lado, tanto los diuréticos (OR 0,74; IC95% 0,60-0,92) como los hipocolesterolemiantes (OR 0,70; IC95% 0,56-0,87) presentaron un efecto protector en relación a la muerte por suicidio. Los demás grupos farmacológicos no presentaron relación significativa (Tabla 54 y Figura 56).

Tabla 54 Exposición a fármacos no-psiquiátricos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Actual - Fármacos								
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%	
		n	%	n	%			
H02A	Corticoesteroides	40	4,12%	426	2,19%	1,37	0,95-1,97	
C02	Antihipertensivos	22	2,27%	303	1,56%	1,31	0,82-2,08	
M01	Antiinflamatorios y antirreumáticos	167	17,20%	2313	11,91%	1,21	1,00-1,47	
B01A	Antitrombóticos	177	18,23%	2974	15,31%	0,89	0,71-1,11	
C07A	Beta bloqueadores	91	9,37%	1511	7,78%	0,80	0,62-1,04	
C03	Diuréticos	163	16,79%	3173	16,34%	0,74	0,6-0,92	
C10A	Hipocolesterolemiantes	196	20,19%	3817	19,65%	0,70	0,56-0,87	
R03D	Antagonistas del receptor de leucotrienos	8	0,82%	114	0,59%	0,70	0,32-1,52	

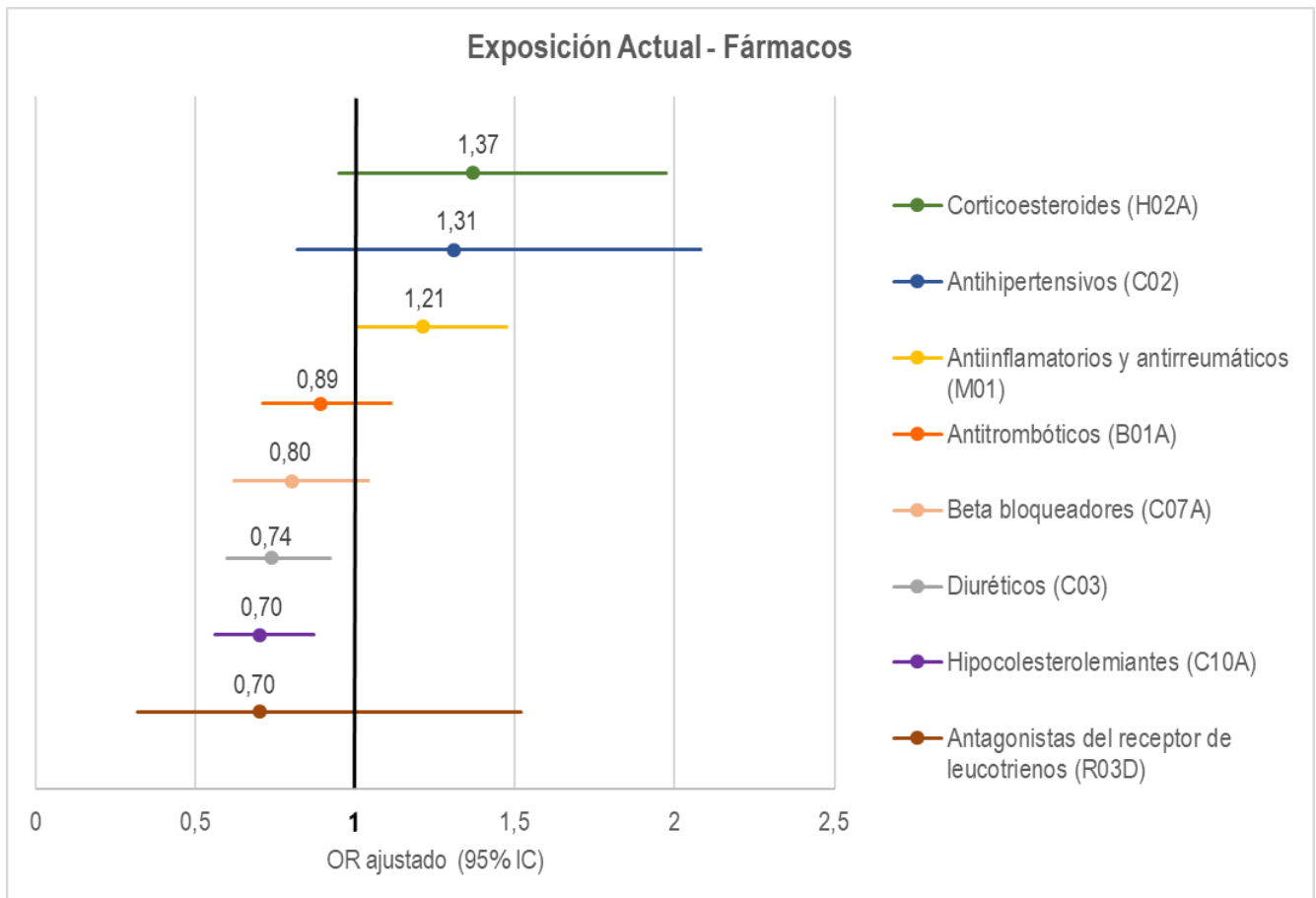


Figura 56 Exposición a fármacos no-psiquiátricos durante los tres meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Reciente

En el caso que la última dispensación fuera entre los 3 y los 12 meses previos a la fecha índice (exposición reciente), únicamente los hipocolesterolemiantes mostraron una asociación significativa con el incremento de suicidio (OR 1,49; IC95% 1,01-2,20). Ninguno de los demás grupos farmacológicos estudiados presentó relación estadísticamente significativa con el riesgo de suicidio consumado (Tabla 55 y Figura 57).

Tabla 55 Última exposición a fármacos no-psiquiátricos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Reciente - Fármacos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
C10A	Hipocolesterolemiantes	38	3,91%	452	2,33%	1,49	1,01-2,20
B01A	Antitrombóticos	27	2,78%	393	2,02%	1,26	0,82-1,93
H02A	Corticoesteroides	32	3,30%	421	2,17%	1,23	0,83-1,83
C03	Diuréticos	28	2,88%	396	2,04%	1,13	0,73-1,74
M01	Antiinflamatorios y antirreumáticos	162	16,68%	2950	15,19%	0,96	0,79-1,16
C07A	Beta bloqueadores	12	1,24%	218	1,12%	0,76	0,40-1,46
C02	Antihipertensivos	2	0,21%	48	0,25%	0,55	0,13-2,39
R03D	Antagonistas del receptor de leucotrienos	0	0,00%	30	0,15%	0,00	0-15

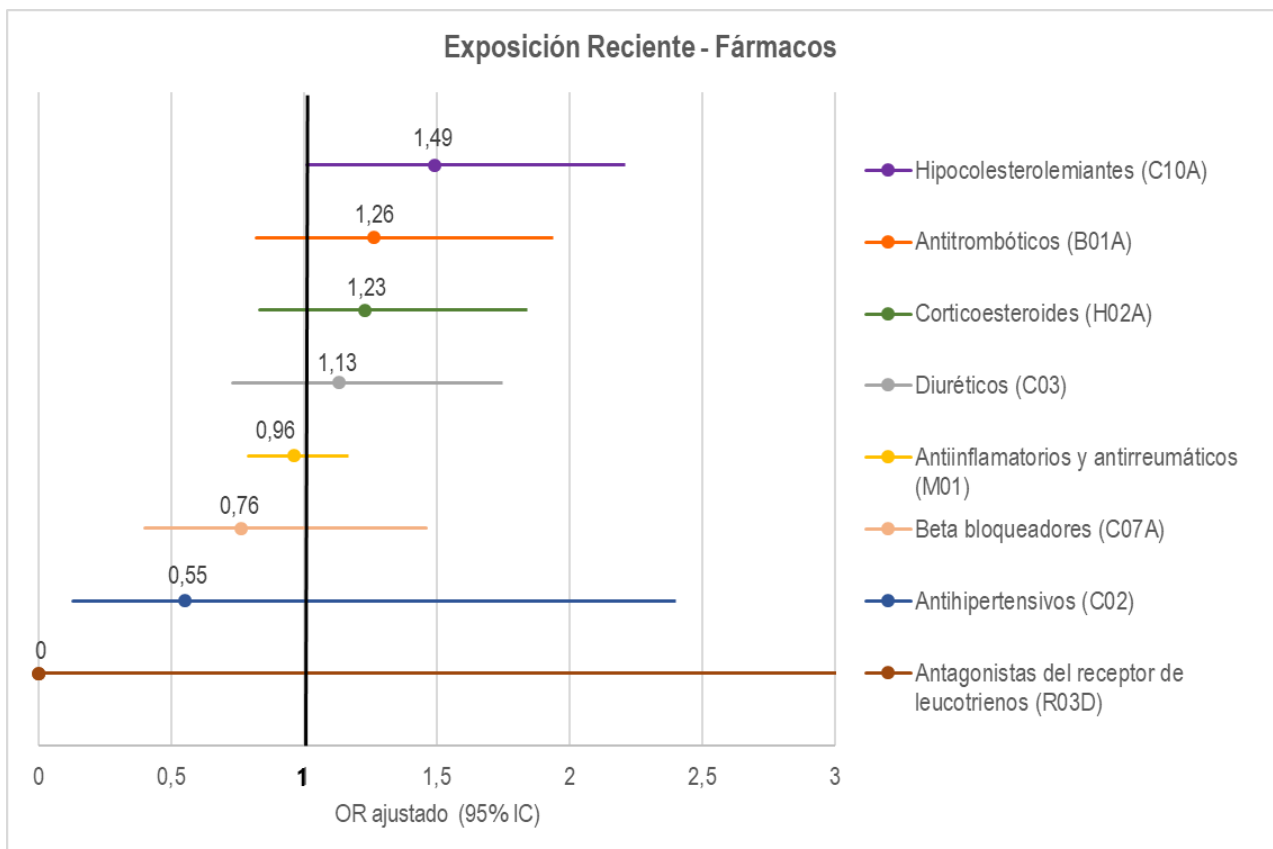


Figura 57 Última exposición a fármacos no-psiquiátricos durante los 4 y 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Riesgo de suicidio asociado a factores clínicos y farmacológicos RESULTADOS

Remota

Las dispensaciones remotas de medicamentos diuréticos mostraron una asociación estadísticamente significativa con un incremento del riesgo de suicidio (OR 1,36; IC95% 1,08-1,71). Por otro lado, los corticoesteroides presentaron una relación negativa significativa con la variable dependiente (OR 0,78; IC95% 0,62-0,98) (Tabla 56 y Figura 58).

Tabla 56 Última exposición a fármacos no-psiquiátricos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

Exposición Remota - Fármacos							
Código ATC	Descripción	Casos (N=971)		Controles (N=19420)		OR ajustada	IC95%
		n	%	n	%		
C03	Diuréticos	106	10,92%	1496	7,70%	1,36	1,08-1,71
B01A	Antitrombóticos	90	9,27%	1391	7,16%	1,13	0,88-1,45
C10A	Hipocolesterolemiantes	87	8,96%	1382	7,12%	1,04	0,80-1,34
M01	Antiinflamatorios y antirreumáticos	417	42,95%	8461	43,57%	0,90	0,78-1,04
C07A	Beta bloqueadores	48	4,94%	801	4,12%	0,84	0,60-1,17
H02A	Corticoesteroides	104	10,71%	1952	10,05%	0,78	0,62-0,98
C02	Antihipertensivos	15	1,54%	293	1,51%	0,75	0,43-1,30
R03D	Antagonistas del receptor de leucotrienos	7	0,72%	198	1,02%	0,64	0,29-1,4

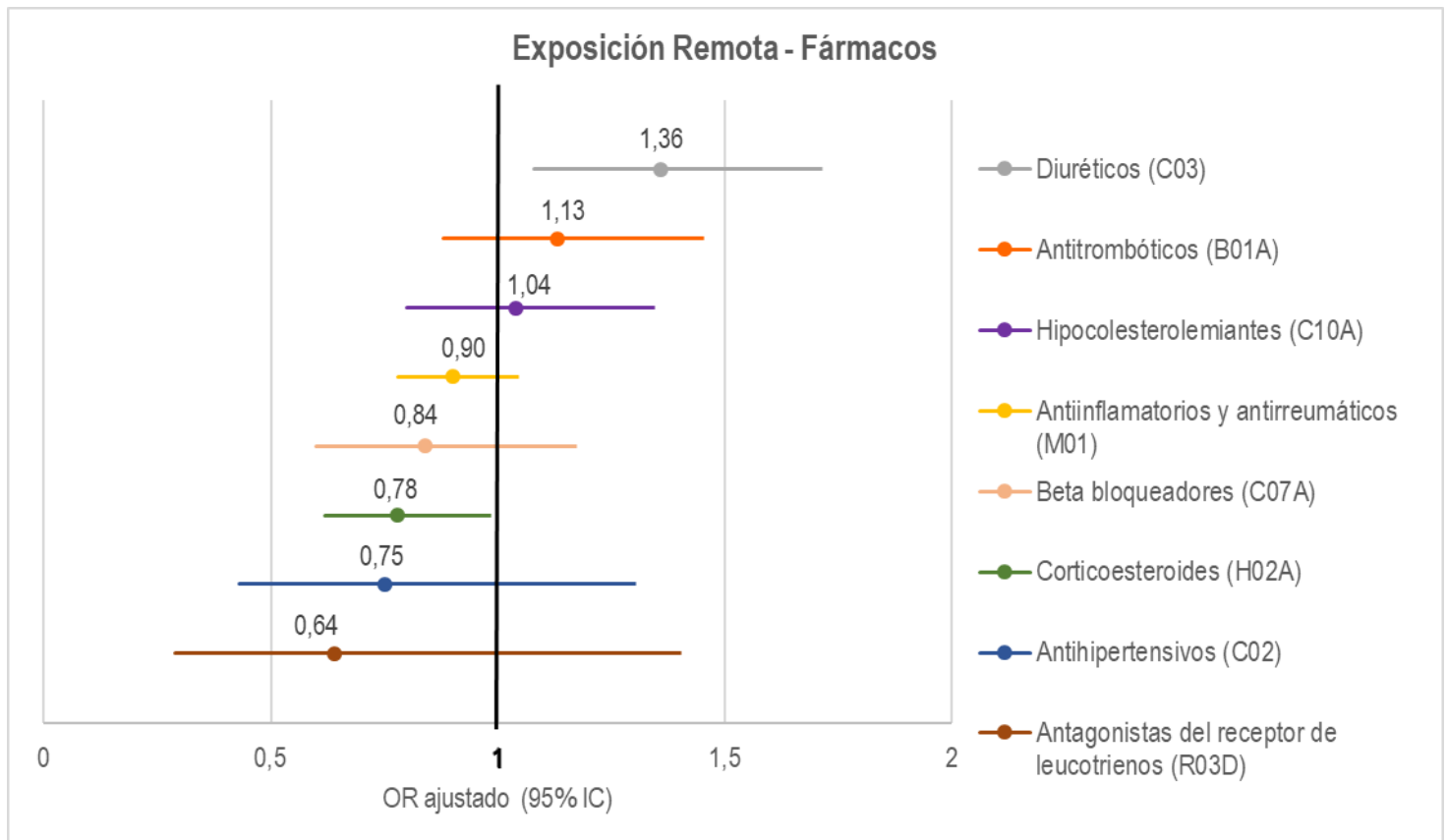


Figura 58 Última exposición a fármacos no-psiquiátricos posterior a los 12 meses previos a la fecha índice y riesgo de suicidio

DISCUSIÓN

Contexto

Detectar a pacientes en riesgo de morir por suicidio durante sus interacciones con el sistema sanitario de atención primaria es clave para potenciar la eficacia de las intervenciones de prevención del suicidio. Por lo tanto, tratamos de identificar y describir a las personas que murieron por suicidio después de haber estado en contacto previamente con el sistema de salud pública utilizando los datos disponibles en la base de datos de atención primaria a través de un estudio retrospectivo de casos y controles de base poblacional. Los casos fueron identificados mediante informes de autopsia y se seleccionaron aquellos que habían tenido contacto previo con los servicios de atención primaria. Posteriormente, se recuperaron y anonimizaron todos los datos médicos disponibles, así como las dispensaciones de los medicamentos de interés, para los casos y los controles del estudio.

Observamos que, de las 2.109 personas que murieron por suicidio en la provincia de Barcelona, por lo menos 971 habían contactado previamente con el sistema de atención primaria. El análisis multivariado identificó varios factores de riesgo disponibles en las historias clínicas electrónicas de los sujetos, incluyendo un intento de suicidio previo, diagnósticos psiquiátricos, el número de visitas a atención primaria, las derivaciones relacionadas con salud mental por parte del médico de cabecera, haber fumado, baja laboral con diagnóstico psiquiátrico y el número de fármacos prescritos. Además, la interrupción de los antipsicóticos ha mostrado una fuerte asociación con un incremento del riesgo de suicidio.

Así pues, cerca de la mitad de los sujetos que murieron por suicidio contactó con el sistema de atención primaria antes de morir, pero no se les detectó un riesgo de cometer suicidio o dicha identificación no estuvo eficazmente gestionada para la prevención de estas muertes. En los casos que interactuaron con el sistema sanitario, los registros médicos electrónicos disponibles tenían recogidos factores de riesgo como la alta frecuentación, las bajas con motivo psiquiátrico, además de otros factores de riesgo bien conocidos en el ámbito de la prevención del suicidio.

Racionalidad de la hipótesis

Varios de los programas de prevención del suicidio han señalado la necesidad de identificar y estudiar los factores de riesgo asociados al suicidio para poder abordar la prevención del mismo de la manera más óptima posible.

Dada la posibilidad de identificar aquellos sujetos que murieron por suicidio después de una interacción con el sistema sanitario de atención primaria, junto con la disponibilidad de registros médicos electrónicos en nuestro entorno, consideramos relevante explorar la asociación entre los factores clínicos y el riesgo de suicidio para mejorar la eficacia de futuros programas de prevención.

Se realizó un énfasis en los medicamentos para los que se ha descrito previamente alguna asociación con un incremento o reducción relevantes del riesgo, dada la amplia prevalencia de uso de los medicamentos en la sociedad. El hecho de disponer de información sobre la exposición farmacológica de manera detallada a través de los sistemas electrónicos de registro de prescripción y dispensación, y el hecho de que es una de las intervenciones médicas más frecuentes y, a su vez, potencialmente modificable, hacía especialmente interesante el estudio de los medicamentos como factor identificador de sujetos en riesgo.

Adecuación de los métodos empleados

Tipo de diseño

Las conclusiones de causalidad extraídas a partir de un método determinado de investigación están condicionadas al hecho que el diseño utilizado incluya una referencia negativa que permita establecer una comparación, así como al hecho que el control empleado represente fielmente la ausencia de la exposición al factor estudiado y a otros factores que puedan confundir las asociaciones observadas. Así pues, un buen diseño es aquél que puede garantizar de manera razonable que la única diferencia real entre los grupos comparados es el factor estudiado. En caso contrario, las conclusiones obtenidas pueden no ser válidas. Esto puede suceder cuando el diseño no incluye controles, o cuando estos no son adecuados, o bien por la presencia de factores de confusión asociados tanto a la causa como al efecto y distorsionan las relaciones causales verdaderas. Además de estas situaciones, también pueden observarse falsas asociaciones debidas al azar (280-282).

Existen diferentes metodologías para el estudio de asociaciones y cada una de ellas cuenta con diferentes grados de protección frente a los sesgos comentados, factores de confusión y errores, y cuentan con distintos grados de solidez a la hora de generar evidencias. Hasta la fecha, la evidencia más robusta se obtiene mediante ensayo clínico aleatorizado doble ciego. No obstante, este tipo de diseño no siempre puede llevarse a cabo ya sea por motivos éticos, logísticos, por una baja incidencia de la variable estudiada o cuando la variable principal del estudio es la muerte del propio sujeto (como en el caso del suicidio) (280, 283).

Tabla 57 Tipos de estudio según variable principal y metodología

Metodología utilizada	Variable principal del estudio				
	Comportamiento suicida ^a	Muerte por suicidio	Intento de suicidio	Ideación suicida	Total
Case-crossover ^b	0	1	0	0	1
Casos y controles	5	6	4	0	15
Cohortes	12	5	12	5	34
Cohorte con caso-control anidado ^c	0	0	2	0	2
Ensayo clínico	1	0	0	1	2
Estudio ecológico	1	4	0	0	5
Metaanálisis	4	0	0	0	4
Revisión	9	1	0	0	10
Total general	32	17	18	6	73

^a La variable "comportamiento suicida" incluye dos o más de los constructos relacionados con el suicidio (muerte por suicidio, intento de suicidio e ideación suicida).

^b Es un tipo de metodología parecida a la de casos y controles, pero que tiene en cuenta el contexto temporal de la exposición como elemento importante para describir el efecto.

^c El estudio de casos y controles se realiza dentro de una cohorte preestablecida.

Aprovechando la revisión no sistemática inicial de todos aquellos estudios que han explorado la asociación de medicamentos con el riesgo de suicidio, se han elaborado 3 tablas (Tabla 55, Tabla 56 y Tabla 57) que clasifican dichos estudios según su metodología, diseño (prospectivo/retrospectivo) y el origen de las variables que estudiaron.

En la Tabla 57 se han clasificado, según la metodología y la variable principal, los distintos estudios que han explorado la asociación de medicamentos con el riesgo de suicidio. Se observa que la metodología más utilizada para este tipo de análisis es el estudio de cohortes, seguido del estudio de casos y controles y, en tercer lugar, la revisión bibliográfica. A la hora de estudiar el suicidio, como vemos en la tabla, se pueden considerar distintas variables principales. La mayoría de los estudios analizados consideran como variable principal el comportamiento suicida, que engloba distintos constructos relacionados con el suicidio. La metodología más utilizada para estudiar la muerte por suicidio como variable principal, en los distintos artículos analizados, son el

estudio de casos y controles, el estudio de cohortes y, en tercer lugar, los estudios ecológicos.

Los ensayos clínicos, tal y como hemos comentado, no son muy frecuentes a la hora de analizar el riesgo de suicidio. Por otro lado, los estudios observacionales retrospectivos con grupos control se adaptan bien al análisis de eventos que son poco frecuentes en poblaciones grandes, y permiten describir asociaciones entre enfermedades y exposiciones, pese a no ser diseños experimentales (es decir, no hay aleatorización). La solidez de las asociaciones que se concluyen en este tipo de diseños no es tan elevada como los ensayos clínicos aleatorizados, debido a la naturaleza naturalista y retrospectiva que dificulta garantizar la comparabilidad de los grupos estudiados. Por ello, la metodología estadística utilizada para el análisis de estas comparaciones es un elemento clave para tratar de realizar inferencias válidas sobre la relación de causalidad entre las exposiciones y la variable principal (280, 284).

Tabla 58 Tipos de estudio según variable principal y diseño

Diseño	Variable principal del estudio				
	Comportamiento suicida ^a	Muerte por suicidio	Intento de suicidio	Ideación suicida	Total
Prospectivo vs Retrospectivo					
Prospectivo	8	1	9	6	24
Retrospectivo	24	16	9	0	49
Total general	32	17	18	6	73

^a La variable "comportamiento suicida" incluye dos o más de los constructos relacionados con el suicidio (muerte por suicidio, intento de suicidio e ideación suicida).

En relación a la temporalidad a la hora de recoger los datos, si bien es cierto que una cantidad considerable de estudios que exploran la relación entre la exposición a medicamentos y el riesgo de suicidio recogen los datos de manera prospectiva, la mayoría de ellos son de carácter retrospectivo (ver Tabla 58).

Concretamente para el estudio de las muertes por suicidio, los estudios prospectivos son posibles, aunque muy limitados. En el caso de los estudios de cohortes prospectivos, la limitación principal radica en la baja frecuencia de la variable principal (suicidio consumado), por lo que este tipo de diseños acostumbra a explorar el comportamiento suicida en su conjunto y no solo la muerte por suicidio. Otro tipo de método utilizado consiste en incorporar autopsias psicológicas de aquellos pacientes que han cometido suicidio (20, 21). Una de las ventajas de este método es que se pueden conseguir datos sobre variables que no estuvieran disponibles en ningún registro médico electrónico.

Aunque cuenta con la desventaja de tener un tamaño muestral limitado por la capacidad de realizar este tipo de autopsias psicológicas en forma de entrevistas a amigos o familiares.

Por otro lado, los diseños observacionales retrospectivos se plantean como aquellos cuya metodología mejor se adecua al contexto de estudio del suicidio consumado. Entre este tipo de estudios, los de casos y controles son especialmente apropiados ya que permiten evaluar, para una variable dependiente, las asociaciones de más de una exposición simultánea, mediante el estudio exhaustivo de las exposiciones tanto de los casos como de los controles. La selección de los controles es uno de los elementos clave de este diseño (285). Entre los puntos fuertes del diseño de casos y controles, destaca la eficiencia estadística (se utilizan menos datos para cuantificar una asociación, en comparación al estudio de cohortes), la eficiencia para el estudio de eventos poco frecuentes, así como facilidades a nivel logísticos y económico.

Cabe mencionar que el diseño de casos y controles, así como los demás diseños epidemiológicos, está limitado en cuanto al establecimiento definitivo de las relaciones de causalidad ya que está sujeto a posibles sesgos de selección y de información que pueden cuestionar las conclusiones. Las asociaciones observadas aportan información que conviene corroborar con otros estudios y la observación repetida de resultados consistentes es la que sustenta la evidencia de los mismos. Si bien es cierto que es muy complicado estar libre de sesgos, en este proyecto se ha procurado ser riguroso en la aplicación de los estándares de investigación epidemiológica para minimizar estos sesgos mediante distintas estrategias estadísticas comentadas en sus respectivos apartados. Además, cuando se ha sospechado de la interferencia de posibles sesgos, se ha discutido convenientemente para aportar una perspectiva apropiada a las conclusiones obtenidas.

Una de las fortalezas de este proyecto es que las asociaciones entre la dispensación de medicamentos y el riesgo de suicidio fueron ajustadas por los principales factores de riesgo identificados (ver Tabla 12). Así pues, el efecto que puedan ejercer estas variables está controlado por el modelo estadístico utilizado. Cabe mencionar, no obstante, que las variables que componen el modelo de ajuste son, en su mayoría, diagnósticos cuya severidad puede variar e influir en el medicamento prescrito. Los diagnósticos, entre otras variables, están contemplados en el modelo de ajuste, pero no así su severidad y ello puede comprometer la validez interna de estos resultados.

Origen de los datos e identificación de los casos

La recogida de datos en los estudios de casos y controles puede ser prospectiva (recogiendo los datos de manera específica para el estudio), o bien retrospectiva (utilizando datos ya existentes). En el primer caso, la principal ventaja es que los investigadores pueden corroborar diagnósticos y añadir información sobre la severidad de los mismos; es decir, tienen control sobre la calidad de las variables que se recogen. De este modo se puede hacer una evaluación exhaustiva de las exposiciones farmacológicas previas que incluyan información no disponible en las historias clínicas, como los medicamentos no financiados por los sistemas sanitarios, mediante entrevistas o cuestionarios específicos, tanto para los casos como para los controles. Sin embargo, la recogida de datos de manera prospectiva está sujeta de verse sesgada por varios motivos. En primer lugar, el sesgo de recuerdo se produce cuando la capacidad del recuerdo de los sujetos entrevistados, o que cumplimentan un cuestionario, es diferente de unos a otros además de poder perder información por el olvido. En segundo lugar, el efecto Hawthorne es el que se produce en aquellos individuos que saben estar participando en un estudio, pueden ver modificados su comportamiento y, por tanto, verse alterada la información proporcionada (286).

Tabla 59 Tipos de estudio según variable principal y origen de los datos

Origen de los datos	Variable principal del estudio				
	Comportamiento suicida ^a	Muerte por suicidio	Intento de suicidio	Ideación suicida	Total
Base de datos (registros electrónicos)	15	16	14	0	45
Entrevista/Visita médica/Contacto telefónico	4	0	4	6	14
Informes de farmacovigilancia	2	0	0	0	2
Literatura científica	11	1	0	0	12
Total general	32	17	18	6	73

^a La variable "comportamiento suicida" incluye dos o más de los constructos relacionados con el suicidio (muerte por suicidio, intento de suicidio e ideación suicida).

En relación al origen de los datos utilizados en los distintos estudios, algunos estudios han obtenido los datos a través de entrevistas, visitas médicas y/o contacto telefónico, otros de la literatura científica o de los informes de farmacovigilancia, pero la mayoría han utilizado registros electrónicos obtenidos de bases de datos (ver Tabla 59).

Utilizando datos recuperados de los registros procedentes de bases de datos electrónicas, se evitan tanto el sesgo de recuerdo como el posible efecto Hawthorne. Por otro lado, el hecho de utilizar variables recogidas anteriormente no permite analizar más datos que aquellos que están disponibles. Así pues, alguna de la información disponible en las variables recogidas con finalidad asistencial puede ser incompleta o inexacta. Aunque como principal ventaja, utilizar información ya existente en las bases de datos puede reducir tanto la complicación logística y los costes, como la duración del estudio.

De todas las muertes por suicidio, nuestro interés fue identificar aquellos sujetos que tuvieron un contacto previo con el sistema sanitario de atención primaria, ya que potencialmente en éstos se pudo haber realizado alguna intervención preventiva.

La utilización de un diseño de casos y controles estaba destinada, por un lado, a verificar si los factores de riesgo conocidos estaban presentes en los registros médicos electrónicos de la base de datos de atención primaria y comprobar si actuaban también como factores de riesgo en nuestra población y, por otro lado, a explorar otros factores posiblemente relacionados que pudieran ayudar a la identificación de los sujetos en riesgo.

Resultados observados

Población estudiada

Se identificaron un total de 2.109 casos de muerte por suicidio en la provincia de Barcelona durante el periodo de estudio. Los datos de incidencia de suicidios obtenidos durante los años 2010-2015 son muy similares a las estimaciones publicadas por el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (287). El promedio total de la incidencia obtenido fue de 6,36 y las estimaciones publicadas fueron de 6,33. En hombres y mujeres también fue muy similar (9,70 frente a 9,60; y 3,14 frente a 3,21). Dada la consistencia entre los resultados obtenidos y las estimaciones publicadas, podemos considerar que el estudio tiene una buena validez externa, es decir, los resultados son extrapolables a la población.

La población estudiada fue elegida en base a la disponibilidad de las autopsias judiciales llevadas a cabo en la provincia de Barcelona durante el periodo estudiado. Las autopsias judiciales son obligatorias para un número de circunstancias en las que los servicios médicos no permiten establecer con claridad la causa de la muerte, o siempre que la autolesión, o causas violentas o criminales no puedan ser excluidas (288).

Estudios anteriores que reportaron factores de riesgo o bien se centraron en el comportamiento suicida en condiciones específicas o bien en determinadas poblaciones, y

la fiabilidad de las mismas ha sido cuestionada debido a una sobre notificación o infra notificación (289). En este proyecto hemos podido identificar los casos confirmados por los informes del médico forense de una única institución, el IMLCF. No obstante, la exhaustividad de la muestra no se puede asegurar, ya que la minuciosidad de la recogida de datos en el Registro de Mortalidad en aquellas muertes por causa externa puede no ser óptima (290), y las muertes por suicidio pueden estar infra-reportadas. No se puede descartar que, algunas muertes codificadas atribuidas a un accidente o causas naturales fueran, en realidad, suicidios no detectados (291). De hecho, algunos proyectos que exploran el fenómeno del suicidio recogen también las muertes codificadas como eventos de intención no determinada (Y10-Y34). En nuestro caso, según el Instituto Nacional de Estadística, en Barcelona durante el periodo estudiado hubo 36 muertes codificadas como Y10-Y34 (17), pero se tomó la decisión de incluir únicamente con aquellas muertes cuya codificación se correspondía inequívocamente con la causa de suicidio (X60-X84).

Como se ha comentado, de los 2109 casos identificados como suicidios mediante autopsias, nuestro interés fue identificar aquellos que tuvieron contacto previo con el sistema sanitario de atención primaria, ya que este colectivo es aquel en el que potencialmente se pudo haber realizado alguna intervención preventiva. En total fueron 971 los sujetos para los que se pudo obtener información clínica de atención primaria. Las características principales entre los sujetos identificados y los casos seleccionados fueron muy similares. No obstante, se identificó una diferencia en la proporción de mujeres entre 65 y 74 años, siendo mayor para el grupo de casos seleccionados. Contrariamente, los sujetos más jóvenes mostraron menos proporción en el grupo de casos seleccionados en comparación a los sujetos identificados. Estos datos son consistentes con anteriores informes (270) y pueden reflejar una tendencia general en el uso del sistema sanitario (292).

En relación a los mecanismos de suicidio empleados, hemos observado una alta proporción en los sujetos que cometieron suicidio saltando sobre un objeto en movimiento, saltando desde un lugar elevado o envenenándose, en detrimento de una baja proporción en suicidios por ahorcamiento, por armas de fuego o ahogamiento, comparados con los mecanismos utilizados en la población de España (17). Estas diferencias pueden explicarse por la proporción de población que reside en las zonas rurales ((20,3% en España (293) y 13,8% en nuestra cohorte, respectivamente)). La disponibilidad del tren y el metro en áreas urbanas también puede tener una fuerte influencia sobre los distintos mecanismos empleados según zona rural o urbana; contrariamente, el acceso a armas de fuego, principalmente armas utilizadas para la caza,

podría ser menos común en áreas urbanas en comparación con las áreas rurales de España. De hecho, la accesibilidad a las armas de fuego es un condicionante conocido sobre los mecanismos de suicidio; la población estudiada muestra un perfil similar a otros países europeos donde el acceso a las armas está estrechamente controlado y regulado, y diferente al de Estados Unidos, donde el fácil acceso implica que una proporción cercana al 50% de muertes por suicidio sea empleando armas de fuego (294).

No hubo diferencias destacables en las características generales (edad, género, año de suicidio y mecanismo empleado) entre los sujetos identificados y aquellos finalmente seleccionados. Una limitación inherente al estudio es la escasa información obtenida de los sujetos que no tuvieron contacto con el sistema sanitario en el momento de su muerte, lo cual impide comparar las características completas de estos sujetos con aquellos que sí disponen de registros médicos.

El estudio se ha realizado utilizando datos procedentes de las historias clínicas electrónicas de atención primaria de salud, y los registros de facturación de medicamentos a cargo de la seguridad social. Una fortaleza de utilizar registros médicos electrónicos para una evaluación retrospectiva del riesgo de suicidio es que las variables estudiadas provienen de registros existentes surgidos de la práctica habitual, y no están sujetos al sesgo de recuerdo. No obstante, utilizando únicamente aquellas variables disponibles en registros clínicos y administrativos estructurados en el ajuste, puede resultar incompleto a la hora de reflejar otros factores de riesgo clínicamente relevantes que no se recogen en la práctica habitual. Concretamente, nuestro conjunto de datos carece de información sobre hospitalizaciones y dispositivos de salud mental específicos, que en Cataluña es ofrecida por distintos proveedores y, por el momento, no puede estar directamente vinculada a la base de datos de atención primaria. Además, cuando consideramos la exposición farmacológica, se utilizó la información sobre las dispensaciones, pero se puede asegurar que toda la medicación dispensada ha sido realmente utilizada. Pese a estas limitaciones, consideramos que nuestro enfoque al estudio de los factores de riesgo de suicidio basado en la información clínica y administrativa disponible es apropiado, ya que el uso de estas bases de datos ha permitido identificar información sobre un número suficiente de factores de riesgo relevantes.

Para ello se estudió la viabilidad de la identificación de los sujetos tanto para la identificación de casos y controles como para el establecimiento de las garantías de confidencialidad de los casos en el proceso de extracción y encriptación de los datos.

Interacción con Atención Primaria

Cerca de la mitad de los casos tuvo una interacción con el sistema sanitario de atención primaria. Este porcentaje puede considerarse bajo según la media reportada en una reciente revisión sistemática (11), aunque relativamente similar a los datos reportados en algunos países como Canadá ((37% (295)) o Escocia (46,4% (296)) con datos de incidencia similares a los de España (2). Teniendo en cuenta que las ratios de suicidio provenientes de nuestra identificación de los casos son consistentes con el número de casos reportado en España, este bajo porcentaje puede ser interpretado de múltiples maneras; puede significar bien que el acceso a la atención primaria es más complicado en nuestro entorno, que hay diferencias culturales a la hora de buscar ayuda médica, o bien que la efectividad de la detección y el manejo de los casos en la atención primaria de nuestro sistema sanitario está asociado a una menor ratio de mortalidad (la ratio española de muertes por suicidio se encuentra entre las más bajas a nivel mundial) (17, 297). Otra posible explicación es que los pacientes hayan consultado directamente los dispositivos de salud mental especializada, ya sea de urgencias u hospitalización, o bien hayan acudido directamente a la sanidad privada. Esto se relaciona con una posible limitación del estudio ya que, al detectar los casos mediante los sistemas de atención primaria, se ha podido infraestimar el porcentaje de casos que acuden a centros de salud de cualquier tipología. En cualquier caso, en nuestra cohorte, el sistema de detección y prevención fracasó para casi la mitad de los sujetos que acudió a los sistemas de atención primaria.

En relación al tiempo desde el último contacto con el sistema sanitario público, los datos de la literatura científica reportan que el porcentaje de pacientes que contactó con el sistema sanitario durante los 3 meses previos a cometer suicidio fue, en promedio, de 41% (rango entre 17% y 50%), durante el mes previo fue de 44% (rango entre 17% y 73%), y durante la semana antes del suicidio la proporción fue de 16% (rango de 12% a 21%) (270). Nuestros datos muestran unos porcentajes consistentes con aquellos publicados en la literatura en cuanto a las interacciones con el sistema sanitario, aunque ligeramente por debajo del promedio reportado, con un 15,1% del total de sujetos que murieron por suicidio con un contacto durante la semana anterior, un 27% durante el mes anterior y un 36% entre los tres meses antes de la fecha de defunción. Si bien es cierto que, en términos absolutos, estos porcentajes representan unos 757 sujetos para los que se pudo haber intentado una intervención si se hubiera detectado el elevado riesgo de suicidio, las bajas tasas de interacción con el sistema sanitario por parte de sujetos que cometen suicidio puede considerarse un aspecto en el que mejorar en nuestro entorno.

Factores de riesgo de suicidio

Se han resumido las principales características clínicas y sociodemográficas de la gente que murió por suicidio en la provincia de Barcelona y se han comparado con un grupo de controles para identificar factores de riesgo y potenciales áreas de prevención e intervención. Con las variables disponibles en nuestras bases de datos utilizadas, se ha podido obtener información de factores de riesgo conocidos, así como otros factores que modulan el riesgo de suicidio en nuestro conjunto de sujetos y que están disponibles en los registros médicos electrónicos.

En los casos estudiados, el perfil más común de personas que cometen suicidio son los hombres de mediana edad y ancianos, coincidiendo con publicaciones previas de la literatura científica (11, 21, 289). Se ha observado que el número de derivaciones psiquiátricas, el número de medicamentos tomados y estar de baja debido a motivos psiquiátricos estuvo asociado a un elevado riesgo de suicidio. Además, el número de interacciones con el sistema sanitario durante el año previo al suicidio fue más elevado en los casos, particularmente la interacción con el sistema de atención primaria. El hecho que la gente que murió por suicidio fue más propensa a haber sido atendida en centros de atención primaria ya se había descrito previamente en la población estudiada (298).

Aproximadamente un 75% de los casos tuvieron un diagnóstico previo de enfermedad psiquiátrica, menos que el 90% reportado en la literatura científica (21). La diferencia entre estos dos datos puede explicarse por el método de obtención de la variable. En nuestro caso es el dato disponible en los registros médicos electrónicos, mientras que en el proyecto de Cavanagh et al de 2003 obtuvieron la información sobre el diagnóstico psiquiátrico mediante autopsias psicológicas. También muchos de los sujetos en nuestra muestra había utilizado medicación psicoactiva y una proporción considerable de los casos fueron muy frecuentadores de los servicios sanitarios de atención primaria durante el año previo a la fecha índice.

Se han resumido los principales factores de riesgo, utilizando la información disponible en los registros médicos electrónicos de atención primaria. La comparación con los controles permitió confirmar los factores de riesgo conocidos, así como algunas otras características relacionadas con el uso de servicios médicos y sociales. Así pues, las variables que se asociaron a un mayor incremento del riesgo de suicidio fueron el intento de suicidio previo, un diagnóstico previo de determinadas psicopatologías, un incremento en el número de medicamentos psiquiátricos y no psiquiátricos utilizados, derivación a atención especializada de psiquiatría, uso frecuente de la atención médica primaria y

también haber estado de baja durante el año previo a la fecha índice. De estos factores de riesgo identificados, el que presentó un mayor incremento en el riesgo de suicidio fue, destacablemente, el intento de suicidio previo. Este resultado coincide con el consenso existente en la literatura científica (97, 100, 106, 107, 112).

Los resultados del presente estudio en cuanto a los factores psiquiátricos de riesgo de suicidio identificados, son comparables, por la interpretación de los mismos, a los datos ofrecidos en el extenso metaanálisis llevado a cabo por Harris y Barraclough en 1997 (123). Los datos de dicho metaanálisis se han considerado como una referencia de cuantificación de los trastornos psiquiátricos como factores moduladores del riesgo de suicidio en múltiples publicaciones que han servido como guías para el tratamiento de dicho fenómeno (10, 105). Para el metaanálisis, los autores utilizaron hasta 249 artículos diferentes publicados entre 1966 y 1993. Como requisito de la selección de artículos, además de contener los términos relacionados con trastornos psiquiátricos, únicamente seleccionaron aquellos que tenían un mínimo de 2 años de seguimiento y una pérdida de sujetos inferior al 10%. Para cada uno de los factores estudiados, compararon la mortalidad por suicidio con la mortalidad esperada en la población general, obteniendo la ratio de mortalidad estandarizada (SMR, por sus siglas en inglés). Esta ratio refleja la mortalidad relativa del suicidio en aquellos individuos con un factor de riesgo en particular, comparada con la de la población general.

Intento de suicidio previo:

El mayor indicador de riesgo de suicidio en nuestro estudio, con amplia diferencia respecto a los demás, es el intento de suicidio previo (OR 30,38; IC95% 15,11-58,37). Para llegar también a una conclusión similar, Harris y Barraclough pusieron en común datos de 9 artículos diferentes que contaban con información de 2.700 personas con seguimientos de hasta 20 años. Combinando los resultados de estos estudios, atribuyeron una ratio de mortalidad estandarizada de 38,36 (IC95% 34,03-43,08) para aquellas personas que habían cometido un intento de suicidio previo, respecto a la población general (123).

Esquizofrenia:

Entre los factores de riesgo identificados en nuestro estudio, la esquizofrenia ha sido el diagnóstico psiquiátrico más fuertemente asociado al riesgo de morir por suicidio (OR 7,68; IC95% 5,63-10,48). La magnitud de la asociación coincide con aquella expuesta en el metaanálisis de Harry y Barraclough, que identificó 38 artículos de 13 países distintos con seguimiento durante muchos años (hasta 60 años en algunos estudios) a más de 30.000

sujetos. Juntando los datos de estos estudios, el riesgo de suicidio medio es de 8,5 veces más respecto a la población general (123).

Trastornos de manía y bipolar:

Los trastornos de manía y bipolar han mostrado una fuerte asociación con el incremento del riesgo de suicidio respecto a la población general (OR 5,60; IC95% 3,50-8,96), mostrándose como el segundo trastorno psiquiátrico más fuertemente asociado al riesgo de morir por suicidio en nuestra muestra. Pese a ser un indicador muy fuertemente asociado, la ratio es inferior a aquella expuesta en el metaanálisis de Harris y Barraclough. Por su parte, la ratio de mortalidad estandarizada de suicidio que los autores atribuyeron a aquellos sujetos con trastornos de manía y bipolar fue de 15 respecto a la población general. Para obtener este dato, los autores tuvieron en cuenta 14 artículos con información de 3.700 sujetos de 7 países distintos y seguidos durante amplios periodos de tiempo (123).

Trastornos de la conducta y personalidad:

Según el metaanálisis de Harris y Barraclough, después de analizar la información de más de 3.000 sujetos, provenientes de 5 estudios distintos, la ratio de mortalidad estandarizada para aquellas personas con trastorno de la personalidad fue de 7,08 respecto a la población general (123). Este dato supone un riesgo de mortalidad para aquellos con esta condición psiquiátrica ligeramente superior al reportado la muestra de nuestro estudio después de haber ajustado estadísticamente los resultados (OR 3,72; IC95% 2,51-5,52).

Depresión:

En cuanto al trastorno depresivo mayor, según los resultados de nuestro estudio, sufrirlo se asocia a un incremento significativo del riesgo de morir por suicidio respecto a la población general (OR 2,67; IC95% 2,24-3,19). Esta asociación, pese a ser moderadamente elevada y clínicamente relevante, es bastante menor de la que expone la literatura científica (105, 123). Nuevamente según el metaanálisis de Harris y Barraclough, después de juntar los datos de 23 artículos de 9 países distintos que han realizado seguimientos de hasta 48 años a más de 8.000 pacientes, identificaron que el riesgo de suicidio asociado a las personas con trastorno depresivo mayor era de 20 veces más que en la población general.

Trastornos del consumo de alcohol:

El trastorno por consumo de alcohol se asocia en nuestro estudio al riesgo de morir por suicidio con una OR de 2,55 (IC95% 2,03-3,20). Es una asociación estadísticamente significativa y clínicamente relevante, aunque inferior a la que describe la literatura científica al exponer que aquellos que sufren trastorno por consumo de alcohol tienen una probabilidad de morir por suicidio hasta 6 veces mayor que la población general (123). Este dato tiene su origen en el metaanálisis que llevaron a cabo Harris y Barraclough en 1997. En el caso del trastorno por consumo de alcohol, los autores analizaron hasta 32 artículos, contando con una población aproximada de 45.000 personas de 11 países diferentes y con un seguimiento de hasta 30 años.

Trastornos de ansiedad:

El hecho de padecer trastornos psiquiátricos relacionados con la ansiedad ha mostrado una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de morir por suicidio, en nuestra muestra (OR 1,98; IC95% 1,68-2,34). Más elevado fue el riesgo de morir por suicidio que se le atribuyó a esta condición psiquiátrica en el metaanálisis de Harris y Barraclough. Aunque en este caso utilizaron únicamente un estudio, éste tenía información de 10.000 sujetos suecos seguidos durante 17 años. El riesgo de morir por suicidio en aquellos con ansiedad neurótica fue de 6 veces más que la población general (IC95% 5,33-7,38), especialmente después de los tres meses post-alta hospitalaria (123).

Tabaco:

El hecho de haber sido fumador se ha identificado en nuestro estudio como un factor de riesgo de morir por suicidio (OR 1,29; IC95% 1,11-1,49). Esta asociación también ha sido descrita previamente. En el metaanálisis de Harry y Barraclough (123) explican que un estudio que siguió durante 12 años a 360.000 hombres americanos de entre 35-57 años mostraron unas tasas de suicidio más elevadas en aquellos sujetos que eran fumadores, así como en otro estudio parecido de aproximadamente 44.000 hombres noruegos seguidos durante 13 años. Otro estudio noruego, también descrito en el mismo metaanálisis, mostró que las mujeres noruegas fumadoras tenían una mortalidad por suicidio de 14 por cada 100.000, mientras que esta mortalidad era de 9 por cada 100.000 en aquellas no fumadoras. No obstante, la metodología de los estudios que menciona no cuenta con ningún ajuste por otras condiciones asociadas al tabaquismo como podrían ser el consumo de alcohol, trastornos de la personalidad, etc.

En general, pese a que algunos resultados de nuestro estudio son similares a aquellos expuestos en las distintas guías que exponen los factores de riesgo del suicidio, cabe

destacar las diferencias de magnitud encontradas en algunos de los factores de riesgo identificados. Si bien es cierto que el metaanálisis de Harris y Barraclough cuenta con datos de muchos estudios distintos con cohortes muy grandes de sujetos a los que se les ha seguido durante muchos años, la validez interna y externa de los resultados parecen de dudosa fiabilidad. Por un lado, la obtención de las ratios estandarizadas de mortalidad por suicidio no tiene en cuenta factores importantes como la comorbilidad y presencia de otros factores de confusión, poniendo en entredicho la validez interna. Por otro lado, respecto a la validez externa, el 85% de los datos estudiados en el metaanálisis provienen de Estados Unidos, países escandinavos y el Reino Unido y algunos de los artículos tienen más de 50 años. Las estimaciones de nuestro estudio no cuentan con un número de sujetos tan elevado, aunque son consistentes con los datos de incidencia poblacionales y, además, se ha ajustado el resultado mediante un modelo multivariado que tiene en cuenta el conjunto de los distintos factores de riesgo identificados.

Consumo de medicamentos asociado al riesgo de suicidio

Los resultados expuestos, así como la magnitud de los mismos, están ajustados por el conjunto de factores identificados como moduladores del riesgo de suicidio (tabla 9, figura 14). Además, se presentan categorizados en función del momento de exposición (total, actual, interrupción reciente e interrupción remota). La categoría de “actual” incluye todas aquellas dispensaciones que, independientemente de su inicio, finalizaron durante los tres meses previos a la fecha índice. Puede considerarse que la magnitud de los resultados obtenidos en la categoría “actual” se explican por el efecto de una exposición activa al principio activo. En cuanto a la categoría “reciente”, la última dispensación del principio activo fue entre el mes 4 y 12 previos a la fecha índice. Los resultados presentados en esta categoría estiman el efecto que puede haber tenido la interrupción relativamente reciente de un principio activo. Cuando esta interrupción es más de un año anterior a la fecha de inicio se engloba dentro de la categoría “remota”. En este caso, el resultado es más difícil de interpretar debido al elevado espacio temporal entre el efecto que pudo haber tenido el fármaco, o su interrupción, con la fecha índice. Por último, la categoría “total” otorga los resultados sin tener en cuenta la temporalidad de la exposición a los principios activos. La magnitud de los resultados presentes en esta categoría explica la asociación al riesgo de suicidio presente al haber estado expuesto a este grupo farmacológico en algún momento de la vida. Si bien es cierto que quedan mezcladas las distintas casuísticas temporales influyentes y ello dificulta la interpretabilidad de la categoría.

En nuestro conjunto de datos, los principales grupos de psicofármacos han mostrado asociación con un incremento del riesgo de suicidio. Los resultados son consistentes con la

literatura, ya que la medicación psiquiátrica en general ha sido relacionada con la conducta suicida (172). Se han estudiado los principales grupos de psicofármacos, así como los principios activos más destacados de cada grupo.

Antipsicóticos:

Los antipsicóticos han sido el grupo farmacológico que, el hecho de haber estado expuestos, mayor asociación con el incremento del riesgo de suicidio ha presentado (OR 2,29; IC95% 1,89-2,78). La magnitud de esta asociación está principalmente representada por la olanzapina (OR 2,38; IC95% 1,74-3,26), mientras que el medicamento antipsicótico que presenta un perfil más seguro frente al riesgo de suicidio es la risperidona (OR 1,45; IC95% 1,05-1,99). Mantiene esta asociación en todas las categorías de exposición, aunque destaca la fuerte magnitud que presenta en sujetos que han interrumpido recientemente su exposición a los antipsicóticos (OR 2,65; IC95% 1,81-3,88) y una menor fuerza en la asociación con el incremento del riesgo de suicidio en exposiciones vigentes (OR 1,61; IC95% 1,23-2,10).

A modo de referencia, en el año 2008 se publicó el estudio de Haukka y colaboradores (177) en el que investigaron la asociación entre el uso de antipsicóticos o antidepresivos con la mortalidad total, la mortalidad por suicidio y los intentos de suicidio en sujetos con esquizofrenia. Este estudio, de base poblacional en una cohorte de Finlandia, estudió a todos aquellos sujetos mayores de 16 años que hubieran sido hospitalizados con un diagnóstico de intento de suicidio entre los años 1997 y 2003 con, además, una hospitalización relacionada con diagnóstico de esquizofrenia (n = 1.611). Entre sus hallazgos destacan un efecto protector del uso vigente de antipsicóticos en relación a la mortalidad por suicidio (HR 0,52; IC95% 0,34-0,81).

En el año 2013, se publicó otro estudio que relacionó el riesgo de suicidio con el consumo de antipsicóticos (179). La cohorte de este estudio también son pacientes con esquizofrenia entre los años 1984 y 2000 en la ciudad de Estocolmo (n = 4.000). De esta cohorte seleccionaron como casos aquellos que murieron por suicidio durante los 5 años siguientes a la fecha del diagnóstico de esquizofrenia (n = 84) y los emparejaron (controles) con otros pacientes con esquizofrenia, similares en edad, pero que estuvieron vivos en la fecha de defunción de los casos. En este caso también hallaron una disminución del riesgo de morir por suicidio en aquellos pacientes a quién se les prescribieron antipsicóticos de segunda generación (clozapina, olanzapina, risperidona o ziprasidona) con 12 casos y 20 controles (OR 0,29; IC95% 0,09-0,97).

En cuanto al destacado incremento del riesgo de suicidio, hallado en el presente estudio, en el momento de la interrupción reciente de los antipsicóticos, coincide con la publicación de Herings en 2003 (299). En esta publicación, los autores analizaron la interrupción de la olanzapina y/o risperidona en 603 pacientes con esquizofrenia de una base de datos en la que podían vincular información de dispensación de medicamentos con los informes de alta de los pacientes. Encontraron un riesgo de realizar un intento de suicidio cuatro veces superior en aquellos sujetos que habían interrumpido en algún momento su exposición a alguno de estos dos principios activos, frente a aquellos que se mantuvieron expuestos al tratamiento sin interrupciones (RR 4,2; IC95% 1,7-10,1).

Las conclusiones de las dos primeras publicaciones comentadas aportan información sobre un grupo concreto de pacientes en una condición concreta, mientras que, tanto los resultados de Herings como nuestros hallazgos están enfocados al manejo farmacológico en pacientes en riesgo de cometer suicidio.

Antidepresivos:

El grupo farmacológico de los antidepresivos ha mostrado asociación estadísticamente significativa con el incremento del riesgo de suicidio en todas las categorías de exposición estudiadas a excepción de la categoría de interrupción remota que, de hecho, muestra el efecto contrario (OR 0,79; IC95% 0,64-0,97). La asociación con el incremento del riesgo de suicidio es más destacada cuando la exposición a los medicamentos antidepresivos es vigente (OR 2,35; IC95% 1,94-2,84). Analizando esta asociación en los distintos subgrupos de antidepresivos según su mecanismo de acción (ISRS, antidepresivos tricíclicos, “otros antidepresivos”), el grupo mayormente asociado, en todas las categorías, a un incremento del riesgo de suicidio es el de “otros antidepresivos”, destacando la magnitud de la asociación al haber una interrupción reciente de los principios activos englobados dentro de este subgrupo (OR 3,33; IC95% 2,23-4,96).

Dentro del grupo “otros antidepresivos”, los tres medicamentos mayormente asociados a un incremento del riesgo han sido la venlafaxina, la trazodona y la mirtazapina. Mientras que, destacablemente, la duloxetina es la que presenta un perfil más seguro frente al riesgo de suicidio (en la categoría “actual”: OR 1,76; IC95% 0,97-3,21) dentro de este grupo de medicamentos.

En el caso de los antidepresivos tricíclicos estudiados, únicamente la interrupción reciente de la clomipramina se asoció de manera estadísticamente significativa con el incremento del riesgo de suicidio (OR 6,78; IC95% 1,81-15,00), aunque con una muestra de sujetos

muy baja (casos = 6/971; controles = 7/19.420). El uso de amitriptilina, el otro antidepresivo tricíclico estudiado, no mostró asociación con el riesgo de suicidio en ninguna de las categorías de exposición estudiadas.

En cuanto a los medicamentos ISRS, el escitalopram y la fluoxetina fueron los principios activos más fuertemente relacionados con un incremento del riesgo de suicidio, mostrando ratios superiores a dos tanto en la categoría actual (OR 2,42; IC95% 1,64-3,56 y OR 2,04; IC95% 1,28-3,24 respectivamente) como la categoría de interrupción reciente (OR 2,91; IC95% 1,70-4,98 y OR 2,58; IC95% 1,39-4,79 respectivamente). Por su parte, la sertralina y la paroxetina, según los resultados, presentaron mayor seguridad respecto al riesgo de suicidio al no presentar asociaciones estadísticamente significativas.

A la hora de comparar los resultados obtenidos con la literatura científica, la publicación de Castelpietra en el año 2017 presenta unos datos cuya interpretabilidad es similar a los del presente estudio, aunque no así sus resultados (201). Los autores llevaron a cabo un estudio de casos y controles para comparar el uso de los distintos tipos de antidepresivos en aquellos sujetos que murieron por suicidio, frente a la población general. Encontraron que los ISRS fueron el único grupo de antidepresivos que presentó una asociación con el incremento del riesgo de morir por suicidio (OR 1,6; IC95% 1,1-2,2). Entre los hallazgos de esta publicación también destaca el hecho que las exposiciones vigentes y “adherentes” a todos los antidepresivos presentan menores riesgos de suicidio comparados con aquellos que interrumpen su tratamiento. Así pues, los resultados de esta publicación contrastan con los hallados en nuestro estudio. Estas diferencias pueden ser debidas a la diferente manera de evaluar la exposición al tratamiento. En el estudio de Castelpietra, distinguían aquellos sujetos que eran adherentes a los antidepresivos mediante una ratio de posesión de medicación (MPR, por sus siglas en inglés), definida como la proporción de días que los sujetos estuvieron proveídos de su tratamiento durante un específico periodo de tiempo y categorizaron como “adherentes” únicamente a aquellos que tuvieron la MPR por encima de 79%. En cambio, las categorías de exposición de nuestro estudio distinguen aquellos que tenían una exposición activa (aunque quizás no adherente) al tratamiento, de aquellos que recibieron su última dispensación entre los 4 y 12 meses previos a la fecha índice.

La mayoría de las publicaciones que relacionan los antidepresivos con el suicidio lo hacen en poblaciones concretas, o bien comparan la relación con los intentos de suicidio o la ideación suicida y, por ello, la interpretabilidad de dichos estudios no puede servir de referencia para nuestros hallazgos.

Ansiolíticos e hipnosedantes:

El hecho de haber estado expuesto a ansiolíticos o hipnosedantes presenta, en nuestro estudio, una asociación estadísticamente significativa con el incremento del riesgo de suicidio (OR 1,98; IC95% 1,67-2,35). Cuando la exposición al principio activo es actual, los ansiolíticos e hipnosedantes han sido el grupo de psicofármacos más fuertemente asociado a un incremento del riesgo de suicidio (OR 3,00; IC95% 2,53-3,56). Dentro de esta categoría de exposición, el diazepam (OR 2,62; IC95% 2,04-3,36), el lormetazepam (OR 2,45; IC95% 1,85-3,23) y el lorazepam (OR 2,23; IC95% 1,80-2,77) han presentado una fuerte magnitud del efecto en relación al incremento del riesgo de suicidio. Se estudiaron, también, las benzodiacepinas según su farmacocinética (acción corta, acción larga y análogos de las benzodiacepinas). En este caso, tanto las de acción corta (OR 2,62; IC95% 2,19-3,14) como las de acción larga (OR 2,49; IC95% 2,00-3,09) muestran una asociación con el incremento del riesgo de suicidio.

Este grupo farmacológico, en cambio, ve desaparecer su asociación estadística con la variable principal cuando la exposición al principio activo ha sido interrumpida recientemente (OR 1,22; IC95% 0,94-1,59). Tanto el lormetazepam (OR 2,24; IC95% 1,33-3,76) como el lorazepam (OR 2,13; IC95% 1,51-2,99) mantienen, aunque ligeramente inferior, su asociación con el incremento del riesgo de suicidio al interrumpir recientemente la exposición a los mismos. Por su parte, el diazepam deja de presentar asociación con el incremento del riesgo de suicidio cuando se su exposición se interrumpe recientemente (OR 1,18; IC95% 0,82-1,70). También pierde fuerza la asociación que presentaban las benzodiacepinas de acción corta y las de acción larga, en detrimento del aumento del riesgo de suicidio cuando se interrumpe recientemente la exposición a los análogos de las benzodiacepinas (OR 2,68; IC95% 1,26-5,68). Destaca el aparente efecto protector frente al suicidio que tiene, en personas que tomaron ansiolíticos o hipnosedantes, el hecho de llevar más de un año sin exposición a este tipo de medicamentos. Podría ser indicativo de haber superado satisfactoriamente la psicopatología para la cual estaban indicados inicialmente.

Como referencia, en la literatura científica destacan los estudios de casos y controles de Voaklander y Sun (173, 174), publicados en 2008 y 2016 respectivamente. El primer estudio comparó población anciana (66 años o más) que habían muerto por suicidio frente al mismo perfil de población pero que no murieron por suicidio durante los años 1993-2002. Con información de todas las prescripciones de medicación de los sujetos, y después de ajustar por variables demográficas, de comorbilidad y según el uso de la medicación, atribuyeron a las benzodiacepinas una fuerte asociación con el incremento del riesgo de suicidio (OR 4,46; IC95% 3,25-6,11). El estudio de Sun, por su parte, centró los resultados

de su estudio en el zolpidem, un análogo de las benzodiazepinas. La metodología que llevó a cabo fue también un estudio de casos y controles, pero en este caso la variable principal fue el conjunto de “muerte por suicidio” y “intento de suicidio” y no estaba limitado a ninguna franja de edad. Después de ajustar por comorbilidades, el índice de Charlson y el uso de la medicación, el zolpidem resultó significativamente asociado a un elevado riesgo de suicidio/intento de suicidio con una OR de 2,08 (IC95% 1,83-2,36). Los resultados referenciados son similares a los nuestros en cuanto al efecto, pero con una magnitud ligeramente distinta. En el caso de los análogos de las benzodiazepinas, los datos del presente estudio encajan con los expuestos por Sun, centrados en el zolpidem, únicamente en la categoría de interrupción reciente.

Antiepilépticos:

En relación a los medicamentos antiepilépticos, los resultados sugieren una moderada relación estadísticamente significativa entre haber estado expuesto a este grupo de medicamentos y un incremento del riesgo de suicidio (OR 1,77; IC95% 1,49-2,11), siendo el clonazepam (OR 2,28; IC95% 1,79-2,91) y el topiramato (OR 2,26; IC95% 1,59-3,21) los dos principios activos que mayor magnitud han mantenido en esta asociación. Resulta especialmente destacable el hecho que el clonazepam, en exposiciones vigentes, apenas muestra relación con el riesgo de suicidio (OR 1,58; IC95% 1,03-2,43) pero la magnitud de esta relación se dispara al verse interrumpida recientemente esta exposición (OR 5,43; IC95% 3,36-8,75). Este salto de magnitud también se produce en el grupo en general de los antiepilépticos pasando de una relación moderadamente baja en exposiciones actuales (OR 1,69; IC95% 1,33-2,15) a una magnitud considerablemente elevada en exposiciones que han sido interrumpidas recientemente (OR 2,79; IC95% 2,03-3,84). La exposición al ácido valproico, en general, presenta una asociación estadísticamente significativa, aunque moderadamente ligera con el incremento del riesgo de suicidio (OR 1,76; IC95% 1,13-2,74) que, analizando según la categoría de exposición, esta relación se da únicamente en los sujetos que interrumpieron su consumo del medicamento más de un año previo a la fecha índice.

Los datos publicados en la literatura científica sobre la relación entre los antiepilépticos y el riesgo de suicidio son muy variados. Esta variedad en los resultados encontrados es debida, en gran medida, a los distintos enfoques que cada estudio plantea a la hora de explorar dicha asociación. El artículo de Andersohn publicado en el año 2010, presenta resultados similares a nuestros hallazgos. Dicho estudio consistió en explorar la relación entre el uso de antiepilépticos y la conducta suicida mediante un estudio observacional de

casos y controles anidados en una cohorte de 44.300 pacientes con epilepsia, tratados con antiepilépticos. Dentro de esta cohorte, seleccionaron 453 casos y 8.962 controles emparejados por edad y género. Los autores, además, categorizaron los antiepilépticos en distintos grupos y entre sus hallazgos más destacados se encuentra que aquellos antiepilépticos considerados potenciales de causar depresión (levetiracetam, tiagabina, topiramato y vigabatrina) estuvieron asociados a un incremento considerable del riesgo de conducta suicida (OR 3,08; IC95% 1,22-7,77), comparados con aquellos que no habían tomado ningún antiepiléptico durante el año previo. Por otro lado, ningún otro antiepiléptico estudiado (barbitúricos, lamotrigina, gabapentina, pregabalina y oxcarbazepina) mostró relación con el incremento de conducta suicida. En nuestro caso, tampoco la pregabalina ni la gabapentina se asociaron a un incremento del riesgo de suicidio, mientras que, si tuvo asociación el topiramato, coincidiendo con lo expuesto por los autores en la publicación de Andersohn (217).

En relación al clonazepam, uno de los medicamentos destacablemente asociados con el incremento del riesgo de suicidio en nuestro estudio, la publicación de Olesen en el año 2010 exploró la asociación entre el inicio a la exposición distintos antiepilépticos, entre ellos el clonazepam y el ácido valproico, con un incremento del suicidio en una cohorte danesa de 6.780 casos que cometieron suicidio durante su periodo de estudio, y 422 de ellos recibieron tratamiento antiepiléptico (209). La metodología que utilizaron fue un análisis de *case-crossover*, donde cada caso es su propio control en distintos periodos temporales. Los resultados de su estudio estimaron que iniciarse en el tratamiento antiepiléptico estaba relacionado con un incremento de la mortalidad por suicidio (OR 1,84; IC95% 1,36-2,49), similar al resultado obtenido en nuestro estudio para exposiciones actuales (OR 1,69; IC95% 1,33-2,15). El inicio a la exposición al clonazepam también mostró una asociación estadísticamente significativa con el incremento del riesgo de suicidio (OR 2,01; IC95% 1,25-3,25), con una magnitud superior a la que presenta en nuestro estudio (OR 1,58; IC95% 1,03-2,43). Por su parte, en la publicación de Olesen, el ácido valproico también mostró una relación con el incremento de riesgo de suicidio (OR 2,08; IC95% 1,04-4,16), mientras que este medicamento no presentó asociación con el incremento del riesgo de suicidio en exposiciones vigentes (OR 0,69; IC95% 0,26-1,82).

Opioides:

Un aspecto a destacar en relación al grupo de los opioides es que no pudo recogerse la exposición a metadona ya que su dispensación se hace desde el Centro de Atención y Seguimiento a las Adicciones (CAS) y, por lo tanto, no cuenta con registros en la receta

electrónica. Exceptuando esta ausencia, la exposición a medicamentos opioides mostró una asociación con el incremento del riesgo de suicidio en todas las categorías de exposición excepto en exposiciones remotas (OR 1,03; IC95% 0,81-1,29), y destacando especialmente aquellas exposiciones recientemente interrumpidas (OR 2,25; IC95% 1,59-3,19). Dentro de este grupo farmacológico, el tramadol es el medicamento que más peso tiene en el resultado global del grupo ya que es, con diferencia, el opioide más utilizado en nuestra muestra, presentando una destacable asociación con el incremento del riesgo de suicidio en exposiciones recientes (OR 2,17; IC95% 1,52-3,08). La oxicodona, pese a contar con muy pocas exposiciones, mantiene unas asociaciones muy marcadas con el riesgo de suicidio tanto en exposiciones actuales (OR 3,97; IC95% 1,41-11,21) como recientes (OR 10,23; IC95% 1,94-15,00). Se requiere un mayor número de exposiciones a oxicodona para poder hacer una interpretación más válida sobre su relación con el suicidio.

Los datos son consistentes con aquellos expuestos en la publicación de Voaklander (173). Este estudio, ya comentado anteriormente, comparó la población anciana que había muerto por suicidio frente al mismo perfil de población pero que no murieron por suicidio durante los años 1993-2002, explorando la posible relación que pudo haber tenido la exposición a distintos grupos farmacológicos. Entre los grupos estudiados, los opioides presentaron una asociación estadísticamente significativa (OR 2,57; IC95% 1,71-3,86), aun después de ajustar por variables demográficas, de comorbilidad y según el uso de la medicación. Estos resultados resultan similares a los hallados en nuestro estudio para las exposiciones actuales de opioides (OR 2,25; IC95% 1,59-3,19).

Dentro del grupo de los psicofármacos, puede distinguirse dos patrones: por un lado, los antidepresivos, ansiolíticos e hipnosedantes presentan un riesgo de suicidio elevado cuando la exposición es actual, y este se va reduciendo cuánto más lejana en el tiempo es la última dispensación, llegando a presentar un aparente efecto protector en exposiciones anteriores a un año respecto a la fecha índice. Por otro lado, los antipsicóticos, antiepilépticos y opioides tienen una relación con el incremento del riesgo del suicidio moderadamente baja en exposiciones actuales, pero la magnitud de esta asociación es destacablemente más fuerte en interrupciones recientes.

Otros medicamentos no-psiquiátricos:

Por último, en relación a otros medicamentos no-psiquiátricos, resulta interesante la posible influencia que los diuréticos y los hipocolesterolemiantes parecen ejercer sobre la variable principal, ya que, por un lado, aquellos sujetos con exposición actual a estos medicamentos presentan cierta protección frente al riesgo de suicidio (OR 0,74; IC95%

0,60-0,92 y OR 0,70; IC95% 0,56-0,87 respectivamente), mientras que aquellos que han interrumpido su exposición, contrariamente, muestran un incremento en el riesgo del mismo. Los resultados se muestran congruentes con hallazgos anteriores en los que se atribuye un efecto protector de los diuréticos frente al riesgo de suicidio en el estudio de Voaklander (173). Nuevamente esta publicación que explora la relación entre el riesgo de suicidio y la exposición a distintos grupos de medicamentos en población anciana, atribuye un aparente efecto protector al uso de diuréticos, aun después de haber ajustado por variables demográficas, comorbilidades y uso de la medicación (OR 0,49; IC95% 0,31-0,76).

Por otra parte, en la literatura científica también se ha explorado la posible asociación entre los medicamentos reductores del colesterol y, en este caso, un bienestar psicológico que pudiera conllevar a un menor riesgo de sufrir depresión o de tener conductas suicidas (245). En esta última publicación, los autores llevaron a cabo un estudio de casos y controles con el propósito de explorar la relación entre los hipocolesterolemiantes y la depresión y la conducta suicida. Como casos, seleccionaron a todos aquellos pacientes entre 40 y 79 años con un primer diagnóstico de depresión ($n = 458$) y/o de conducta suicida ($n = 105$) entre los años 1991 y 1999. Cada caso se emparejó a 4 controles similares en edad y género. El uso de estatinas y otros hipocolesterolemiantes no se asoció directamente al riesgo de suicidio, aunque sí lo hizo con una reducción del riesgo de sufrir depresión (OR 0,4; IC95% 0,2-0,9). Este aparente efecto protector, puede ser explicado por una mejora en la calidad de vida debido a un menor riesgo de eventos cardiovasculares.

Sería interesante, pues, profundizar en esta aparente asociación entre estos dos grupos de medicamentos y el riesgo de morir por suicidio para poder realizar interpretaciones con mayor grado de validez.

Aplicabilidad de los resultados

Una de las ventajas de utilizar los registros médicos electrónicos de rutina para la evaluación retrospectiva del riesgo es que las variables utilizadas provienen de registros ya existentes y, como tales, no están sujetas a sesgos de memoria. Sin embargo, únicamente aquellas variables presentes en los registros estructurados administrativos y clínicos estuvieron disponibles para el ajuste y, por lo tanto, puede resultar un ajuste incompleto a la hora de reflejar otros factores de riesgo clínicamente relevantes. Concretamente, nuestros datos carecían de información sobre la hospitalización y el uso de la atención especializada en salud mental, que en Cataluña es ofrecida por diferentes proveedores de servicios de salud y no pudo vincularse directamente a las bases de datos

de atención primaria. Además, cuando consideramos la exposición a los medicamentos, utilizamos la información de facturación, pero no podemos garantizar que todos los medicamentos dispensados se hayan tomado realmente. Pese a estas limitaciones, consideramos que nuestro enfoque para el estudio de los factores de riesgo para el suicidio basado en información clínica y administrativa es apropiado, ya que el uso de base de datos ha podido capturar información sobre un número suficiente de factores de riesgo relevantes.

Muchos de los resultados del estudio confirman aquellos publicados anteriormente en la literatura científica en relación a los aumentos de riesgo asociados a un intento previo de suicidio, a un diagnóstico de esquizofrenia, trastornos de manía y bipolar, trastornos de la personalidad y la conducta, depresión, trastornos por el consumo de alcohol, trastornos de ansiedad y el haber fumado. De manera similar respecto a otras cohortes, nuestra cohorte de personas que murieron por suicidio se caracteriza, mayormente, por hombres de edad avanzada (11, 21, 289).

En este estudio hemos podido recuperar información médica y administrativa relevante, disponible en el nivel de atención primaria, que permite obtener información sobre factores de riesgo conocidos, así como identificar otros factores fácilmente disponibles que se han mostrado asociados a un mayor riesgo en nuestra muestra. Observamos que el número de derivaciones a psiquiatría, el número de medicamentos tomados y el hecho de estar de baja por enfermedades relacionadas con motivos psiquiátricos, se asociaron a un riesgo mayor de morir por suicidio. Además, el número de interacciones con la atención médica durante el año previo a la fecha índice fue mayor en los casos, y en particular las interacciones en el entorno de atención primaria. El hecho que gran parte de las personas que murieron por suicidios habían contactado previamente con un proveedor de atención primaria y, por lo tanto, se pudo haber hecho un seguimiento más cercano ya se ha descrito previamente en nuestro entorno (298). Nuestras observaciones confirman una vez más que, a menudo, los pacientes suicidas contactan con el sistema de salud, pero permanecen sin ser detectados por un alto riesgo de suicidio, o bien este riesgo no se maneja de manera efectiva para la prevención (11). Siguiendo esta perspectiva, la disponibilidad de información de los factores de riesgo mediante los registros médicos electrónicos rutinarios pueden suponer una oportunidad para enfocar la intervención (300, 301). Este perfil de pacientes suele estar expuesto a medicamentos y, además de los hallazgos ya comentados, se suman aquellos observados a la hora de analizar el uso de la medicación y sus patrones de exposición. Para aquellos pacientes que presentan factores de riesgo, conviene identificar y realizar un seguimiento más cercano a aquellos que,

siendo usuarios de antipsicóticos, antidepresivos (concretamente antidepresivos duales, fluoxetina y/o escitalopram), clonazepam y/o opioides, no hayan realizado dispensaciones de su medicación en los últimos 3 meses. Además, también conviene identificar y realizar un seguimiento cercano a los sujetos que, junto con factores clínicos de riesgo, tienen exposiciones vigentes a ansiolíticos e hipnosedantes. La suma de los distintos hallazgos del estudio puede ayudar a filtrar de manera rápida y eficaz aquellos sujetos sobre los que hace falta tener especial cuidado, puesto que están en mayor riesgo de cometer suicidio. El uso de la información de los factores de riesgo disponible en los registros médicos electrónicos mediante la práctica clínica habitual, puede permitir crear sistemas de soporte a la decisión clínica que ayude a los profesionales sanitarios, por ejemplo: desarrollando herramientas de diagnóstico específicas para sujetos con numerosos factores de riesgo. Debido a que el Código de Identificación Personal (CIP) está disponible para todos los sujetos que visitan el sistema sanitario en Cataluña (277), los datos faltantes (o missings) en los factores de riesgo relevantes, así como aquella información faltante sobre hospitalizaciones previas o visitas a atención psiquiátrica especializada, podría obtenerse si se da prioridad a la interoperabilidad de los datos a nivel del sistema sanitario.

Propuestas para investigaciones futuras

Ante la realidad que supone que, como mínimo, la mitad de las personas que mueren por suicidio en nuestra población contactaron con los servicios de atención primaria antes de morir, sumado a los hallazgos de este estudio que evidencian la disponibilidad de información sobre factores moduladores del riesgo de suicidio en los registros electrónicos clínicos rutinarios, las propuestas para investigaciones futuras están enfocadas a la posibilidad de entrelazar toda la información disponible de tal manera que podamos obtener un indicador que alerte de manera automática cuando el riesgo de morir por suicidio sea considerado relevante. Para ello se podría plantear el uso de *Machine Learning* (o aprendizaje automatizado) que, en una primera fase, introduzca los datos disponibles en este estudio y genere un algoritmo que pretenda predecir si, dada la información completa de un sujeto del estudio, se trata de una persona que ha cometido suicidio o una persona que no lo haya cometido. En caso que este algoritmo tenga una sensibilidad y una especificidad adecuadas, una segunda fase consistiría en incorporar datos que contengan información faltante de interés (datos de hospitalización y de atención psiquiátrica especializada). Cada nuevo sujeto considerado en el algoritmo, modulará el peso de cada factor, aprendiendo de cada nuevo caso y ponderando consecuentemente la relevancia de los distintos factores moduladores del riesgo. La

tercera fase consistiría en implementarlo en los sistemas informáticos de gestión de datos sanitarios de tal manera que tan pronto se registre información nueva de los sujetos se estará determinando el riesgo de suicidio para generar una alerta en los casos que dicho riesgo sea relevante. Por último, la cuarta fase consistiría en realizar un seguimiento sobre la utilidad de este tipo de sistema de alerta para adaptarlo al uso más eficiente posible.

CONCLUSIONES

1. Se ha estimado una incidencia anual media en la provincia de Barcelona entre 2010 y 2015 de 6,36 muertes por suicidio por 100.00 habitantes y año, mayor entre varones de más de 45 años. La incidencia observada es consistente con la informada a partir de otras bases de datos sobre la misma zona geográfica.
2. Se ha podido documentar que un 46,2% de los sujetos que cometieron suicidio contactaron con el sistema sanitario de atención primaria antes de morir. Entre las 971 personas que tuvieron algún contacto asistencial previo, un 33% murió durante la semana siguiente y un 58,5% durante el mes siguiente a la consulta.
3. Entre los sujetos con contacto previo con la atención primaria, se ha podido obtener información clínica sobre factores que se ha descrito que modulan el riesgo de suicidio, incluyendo diagnósticos de salud mental, características demográficas y comorbilidades, frecuentación y uso del sistema sanitario, y uso de determinadas medicaciones.
4. Se han observado asociaciones entre aumentos del riesgo de muerte por suicidio y tener un diagnóstico previo de salud mental, y en concreto intentos previos de suicidio, diagnósticos de esquizofrenia, trastornos de manía y bipolar, trastornos de la personalidad y la conducta, depresión, trastornos por el consumo de alcohol, trastornos de ansiedad y el haber fumado.
5. Se han identificado también como factores asociados a un mayor riesgo de muerte por suicidio una elevada frecuentación del sistema sanitario de atención primaria, la polimedicación, definida como registros de dispensación de más de 4 medicaciones distintas, las derivaciones a psiquiatría y estar de baja debido a trastornos de salud mental que son, también, factores de riesgo de suicidio disponibles en la historia electrónica.
6. La exposición a medicamentos más prevalente entre los casos de muerte por suicidio fue al grupo de ansiolíticos e hipnosedantes, con un 70,0% de prevalencia de exposición en algún momento.
7. Después de ajustar por otros factores de riesgo no farmacológicos, el antecedente de cualquier exposición a fármacos de los grupos de antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos e hipnosedantes, antiepilépticos y opioides se asocia a un incremento significativo del riesgo de suicidio, con estimadores de riesgo moderados, entre 1,47 y 2,29. Ninguno de los grupos farmacológicos no psiquiátricos ha mostrado patrones consistentes de incrementos de riesgo sustancial.
8. Por las características de la extracción de los datos no ha sido posible realizar una cuantificación de la exposición para el estudio de dosis-respuesta, limitándose el

análisis al momento de la última exposición respecto de la fecha índice. Se han observado asociaciones de aumento del riesgo de muerte por suicidio en los pacientes con exposiciones en el año previo a fármacos antiepilépticos, antipsicóticos, opioides y antidepresivos (concretamente antidepresivos duales, fluoxetina y/o escitalopram) que no tuvieron dispensaciones de estos fármacos en los tres meses previos al suicidio.

9. En base a estos resultados se ha confirmado la hipótesis de que determinados factores clínicos, especialmente de salud mental y de frecuentación sanitaria, y la exposición a determinados medicamentos activos sobre el sistema nervioso, se asocian a un mayor riesgo de suicidio.
10. La disponibilidad de estos datos en los registros médicos electrónicos de atención primaria representa una oportunidad para crear herramientas de detección del riesgo en la historia clínica electrónica, mediante cálculos de riesgo automatizados y sistemas de alerta a los profesionales sanitarios en aquellos casos con riesgo elevado, que permitan indicar acciones preventivas y un seguimiento individualizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crosby AE, Han B, Ortega LAG, Parks SE, Gfroerer J. Suicidal thoughts and behaviors among adults aged ≥ 18 years: United States, 2008-2009. Centers for Disease Control and Prevention MMWR. 2011; 60 (13).
2. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. World Health Organization. 2014. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/131056>.
3. Mann, JJ. Neurobiology of Suicidal Behaviour. Nature Reviews Neuroscience. 2003; 4(10): 819-828. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1220>.
4. Sudak HS. Comprehensive textbook of suicidology. The American Journal of Psychiatry. 2001. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1757-a>.
5. Midelfort HC, Minois G. History of Suicide: Voluntary death in western culture. The American Historical Review. 2000; 105(4): 1268-69.
6. Durkheim E. El suicidio. Madrid: Akal; 1982.
7. De Leo, D., Burgis, S., Bertolote, J. M., Kerkhof, A., & Bille-Brahe, U. Definitions of suicidal behavior. Lessons learned from the WHO/EURO multicentre study. 2006; 27 (1): 4-15.
8. Manual de Codificación CIE-10-ES Diagnósticos. Ministerio De Sanidad, Consumo y Bienestar Social: Secretaría General Técnica, Centro De Publicaciones. Madrid 2018
9. Beck A, Davis J, Frederick C, et al. Classification and nomenclature. In: A.Beck et al, ed. Suicide prevention in the seventies. Washington, DC: US Government Printing Office: 1972:7-12.
10. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. American Psychiatric Association (2010). Available from: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/suicide.pdf
11. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. Lancet. 2016;387(10024):1227-39.
12. Barraclough B, Holding T, Fayers P. Influence of Coroners' Officers and Pathologists on Suicide Verdicts. British Journal of Psychiatry. Cambridge University Press; 1976;128(5):471-4.

13. O'Carroll, P. W. A Consideration of the Validity and Reliability of Suicide Mortality Data. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 1989; 19: 1-16. doi:10.1111/j.1943-278X.1989.tb00362.x
14. Rosenberg ML, Davidson LE, Smith JC, et al. Operational criteria for the determination of suicide. *J Forensic Sci*. 1988;33:1445-1456.
15. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018
16. Möller-Leimkühler AM. The gender gap in suicide and premature death or: why are men so vulnerable? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003 Feb;253(1):1-8.
17. Instituto Nacional de Estadística (España). INEbase [Internet]. Último acceso el 6 de marzo de 2019 en: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm>.
18. Suicidios España 2016. Fundación salud mental España para la prevención de los trastornos mentales y el suicidio. Observatorio del Suicidio en España. Estadísticas 2016.
19. Durkheim E. *Le Suicide: Etude de sociologie*. Paris, France: F. Alcan: 1897.
20. Aquila I, Sacco MA, Gratteri S, Sirianni M, De Fazio P, Ricci P. The "Social-mobile autopsy": The evolution of psychological autopsy with new technologies in forensic investigations on suicide. *Leg Med (Tokyo)*. 2018 May;32:79-82. doi:10.1016/j.legalmed.2017.12.008. Epub 2017 Dec 11. Review.
21. Cavanagh JT, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol Med*. 2003 Apr;33(3):395-405. Review. Erratum in: *Psychol Med*. 2003 Jul;33(5):947. PubMed PMID: 12701661.
22. Litman RE. When patients commit suicide. *Am J Psychother*. 1965 Oct;19(4):570-6. PubMed PMID: 5837157.
23. Beck AT, Steer RA, Kovacs M, et al. Hopelessness and eventual suicide: a 10-year prospective study of patients hospitalized with suicidal ideation. *Am J Psychiatry*. 1985;142:559-563.
24. Baechler J. A strategic theory. *Suicide Life Threat Behav*. 1980;10:70-99.
25. Schneidman 1985, citado de O'Connor i Nock 2014
26. Baumeister RF. Suicide as escape from self. *Psychol Rev*. 1990;97:90-113.

27. O'Connor RC, Nock MK. The psychology of suicidal behaviour. *Lancet Psychiatry*. 2014 Jun;1(1):73-85. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70222-6. Epub 2014 Jun 4. Review.
28. PubMed PMID: 26360404. Joiner TE, Jr., Van Orden KA, Witte TK, et al. Main predictions of the interpersonalpsychological theory of suicidal behavior: empirical tests in two samples of young adults. *J Abnorm Psychol*. 2009;118:634-646.
29. O'Connor RC, Kirtley OJ. The integrated motivational-volitional model of suicidal behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018 Sep 5;373(1754).
30. Klonsky ED, May AM, Saffer BY. Suicide, Suicide Attempts, and Suicidal Ideation. *Annu Rev Clin Psychol*. 2016;12:307-30.
31. van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Lancet Psy* 2014;1(1): 63-72.
32. Åsberg M, Thorén P, Träskman L, Bertilsson L, Ringberger V. "Serotonin depression"—A biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*. 1976;191:478-480.
33. Mann JJ, Currier D, Stanley B, Oquendo MA, Amsel LV, Ellis SP. Can biological tests assist prediction of suicide in mood disorders? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(4):465-474.
34. Mann JJ, Brent DA, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: A focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(5):467-477.
35. Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res*. 1995;688(1-2):121-133.
36. Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, Dwork AJ, Arango V. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(8):729-738.
37. Brown GL, Goodwin FK. Cerebrospinal fluid correlates of suicide attempts and aggression. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;487:175-188.

38. Stanley B, Molcho A, Stanley M, Winchel R, Gameroff MJ, Parsons B, Mann JJ. Association of aggressive behavior with altered serotonergic function in patients who are not suicidal. *Am J Psychiatry*. 2000;157(4):609–614.
39. Ryding E, Lindstrom M, Traskman-Bendz L. The role of dopamine and serotonin in suicidal behaviour and aggression. *Prog Brain Res*. 2008;172:307–315.
40. Congdon E, Canli T. A neurogenetic approach to impulsivity. *J Pers*. 2008;76(6):1447–1483.
41. de Almeida RM, Rosa MM, Santos DM, Saft DM, Benini Q, Miczek KA. 5-HT(1B) receptors, ventral orbitofrontal cortex, and aggressive behavior in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(4):441–450.
42. Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am*. 2000 Mar;23(1):11-25.
43. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: Preliminary results. *Biol Psychiatry*. 1996;39:112–120.
44. Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, Berman R, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS. Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(2):117–128.
45. Henn FA, Vollmayr B. Stress models of depression: Forming genetically vulnerable strains. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(4–5):799–804.
46. De Paermentier 1997, Garcia-Sevilla 1999 capítulo 11 libro ; Ernst, Mechawar & Turecki, 2009, TR
47. Bunney, W.E.Jr., Fawcett, J.A. (1965). Possibility of a Biochemical Test for Suicidal Potential: An Analysis of Endocrine Findings Prior to Three Suicides. *Arch Gen Psychiatry*, 13(3), pp. 232-239. doi:10.1001/archpsyc.1965.01730030038006.-TR
48. Arato M, Banki CM, Bissette G, Nemeroff CB. Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biol Psychiatry*. 1989;25(3):355–359.
49. Meijer OC, De Kloet ER. Corticosterone and serotonergic neurotransmission in the hippocampus: Functional implications of central corticosteroid receptor diversity. *Crit Rev Neurobiol*. 1998;12(1–2):1–20.

50. Lopez JF, Vazquez DM, Chalmers DT, Watson SJ. Regulation of 5-HT receptors and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Implications for the neurobiology of suicide. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;836:106–134.
51. Aston-Jones G, Shipley MT, Chouvet G, Ennis M, van BE, Pieribone V, Shiekhattar R, Akaoka H, Drolet G, Astier B. Afferent regulation of locus coeruleus neurons: Anatomy, physiology and pharmacology. *Prog Brain Res.* 1991;88:47–75.
52. Brown RP, Stoll PM, Stokes PE, Frances A, Sweeney J, Kocsis JH, Mann JJ. Adrenocortical hyperactivity in depression: Effects of agitation, delusions, melancholia, and other illness variables. *Psychiatry Res.* 1988;23(2):167–178.
53. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis. *Ann Med.* 2010;42:87–96.
54. Dwivedi Y, Rizavi H.S, Conley R.R, Roberts R.C, Tamminga C.A, Pandey G.N. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:804–815.
55. Keller S, Sarchiapone M, Zarrilli F, Tomaiuolo R, Carli V, Angrisano T, Videtic A, Amato F, Pero R, di Giannantonio M, Iosue M, Lembo F, Castaldo G, Chiariotti L. TrkB gene expression and DNA methylation state in Wernicke area does not associate with suicidal behavior. *J Affect Disord.* 2011;135:400–404.
56. Kim Y.K, Lee H.P, Won S.D, Park E.Y, Lee H.Y, Lee B.H, Lee S.W, Yoon D, Han C, Kim D.J, Choi S.H. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:578–579.
57. Pjevac M, Pregelj P. Neurobiology of suicidal behaviour *Psychiatria Danubina*, 2012; Vol. 24, Suppl. 3, pp 336–341.
58. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A et al.: The BDNF Val66Met polymorphism affects activity dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 257–69.
59. Pregelj P, Nedic G, Paska AV, Zupanc T, Nikolac M, Balažic J et al.: The association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism (BDNF Val66Met) and suicide. *J Affect Disord* 2011; 128: 287-90.

60. Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2011;16(4):383–406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079608>.
61. Petty F, Kramer GL, Gullion CM, Rush AJ. Low plasma gamma-aminobutyric acid levels in male patients with depression. *Biological Psychiatry*. 1992;32(4):354–363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1420649>.
62. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, et al. Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*. 1999;56(11):1043–1047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565505>.
63. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Archives of General Psychiatry*. 2004;61(7):705–713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15237082>.
64. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Taylor M, et al. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *The American Journal of Psychiatry*. 2004;161(2):368–370. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14754790>.
65. Robinson RT, Drafts BC, Fisher JL. Fluoxetine increases GABA(A) receptor activity through a novel modulatory site. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003;304(3):978–984. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12604672>.
66. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Krystal JH. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *The American Journal of Psychiatry*. 2002;159(4):663–665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11925309>.
67. Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, Anisman H. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA (A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci*. 2004;24:1478–1485.

68. Poulter MO, Du L, Weaver IC, Palkovits M, Faludi G, Merali Z, Szyf M, Anisman H. GABAA receptor promoter hypermethylation in suicide brain: implications for the involvement of epigenetic processes. *Biol Psychiatry*. 2008;64:645–652.
69. Poulter MO, Du L, Zhurov V, Palkovits M, Faludi G, Merali Z, Anisman H. Altered Organization of GABA(A) Receptor mRNA Expression in the Depressed Suicide Brain. *Front Mol Neurosci*. 2010;3:3.
70. Zhu H, Karolewicz B, Nail E, Stockmeier CA, Szebeni K, Ordway GA. Normal [3H]flunitrazepam binding to GABAA receptors in the locus coeruleus in major depression and suicide. *Brain Res*. 2006;1125:138–146.
71. Cross JA, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW. Brain GABAB binding sites in depressed suicide victims. *Psychiatry Res*. 1988;26:119–129.
72. Oquendo MA, Sullivan GM, Sudol K, Baca-Garcia E, Stanley BH, Sublette ME, Mann JJ. Toward a biosignature for suicide. *Am J Psychiatry*. 2014 Dec 1;171(12):1259-77.
73. Olpe HR, Steinmann MW, Brugger F, Pozza MF. Excitatory amino acid receptors in rat locus coeruleus. An extracellular in vitro study. *NaunynSchmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1989;339(3):312–314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2566932>.
74. Page ME, Szeliga P, Gasparini F, Cryan JF. Blockade of the mGlu5 receptor decreases basal and stress-induced cortical norepinephrine in rodents *Psychopharmacology* 2005;179(1):240–246..Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15717212>.
75. Singewald N, Zhou GY, Schneider C. Release of excitatory and inhibitory amino acids from the locus coeruleus of conscious rats by cardiovascular stimuli and various forms of acute stress. *Brain Research*. 1995;704(1):42–50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8750960>.
76. Timmerman W, Cisci G, Nap A, de Vries JB, Westerink BH. Effects of handling on extracellular levels of glutamate and other amino acids in various areas of the brain measured by microdialysis. *Brain Research*. 1999;833(2):150–160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10375690>.

77. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ. et al. A randomized trial of an N-methyl-d-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(8):856–864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894061>.
78. Diazgranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE. et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-d-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010;71(12):1605–1611. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3012738&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
79. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*. 2009;66(5):522–526. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2935847&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
80. Chandley MJ, Ordway GA. Noradrenergic Dysfunction in Depression and Suicide. In: Dwivedi Y, editor. *The Neurobiological Basis of Suicide*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107205/>
81. Roy B, Dwivedi Y. Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jan;72:10-27
82. Tsuang M. T. Risk of suicide in the relatives of schizophrenics, manics, depressives, and controls. *J Clin Psychiatry*. 1983; 44(11):396–397. 398–400.
83. Pfeffer C. R, Normandin L, Kakuma T. Suicidal children grow up: Suicidal behavior and psychiatric disorders among relatives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33(8):1087–1097.
84. Malone K. M, Haas G. L, Sweeney J. A, Mann J.J. Major depression and the risk of attempted suicide. *J Affect Disord*. 1995;34(3):173–185.
85. Brent D. A, Bridge J, Johnson B. A, Connolly J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(12):1145–1152.
86. Johnson B. A, Brent D. A, Bridge J, Connolly J. The familial aggregation of adolescent suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;97(1):18–24.

87. Runeson B, Asberg M. Family history of suicide among suicide victims. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1525–1526.
88. Tsai S. Y, Kuo C. J, Chen C. C, Lee H. C. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(6):469–476.
89. Tsuang M. T, Boor M, Fleming J. A. Psychiatric aspects of traffic accidents. *Am J Psychiatry*. 1985;142(5):538–546.
90. Powell J, Geddes J, Deeks J, Goldacre M, Hawton K. Suicide in psychiatric hospital in-patients. Risk factors and their predictive power. *Br J Psychiatry*. 2000;176:266–272.
91. Brent D.A, Oquendo M, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Stanley B, Zelazny J, Brodsky B, Bridge J, Ellis S, Salazar J.O, Mann J.J. 2002Familial pathways to early-onset suicide attempt: Risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters*Arch Gen Psychiatry*599:801807
92. Brent D.A, Oquendo M, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Stanley B, Zelazny J, Brodsky B, Firinciogullari S, Ellis S.P, Mann J.J. 2003Peripubertal suicide attempts in offspring of suicide attempters with siblings concordant for suicidal behavior*Am J Psychiatry*1608:14861493
93. Kim, C.D., Seguin, M., Therrien, N., Riopel, G., Chawky, N., Lesage, A.D., & Turecki, G. Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am J Psychiatry*. 2005; 162, (5), pp. 1017–1019.
94. Statham D.J, Heath A.C, Madden P.A, Bucholz K.K, Bierut L, Dinwiddie S.H, Slutske W.S, Dunne M.P, Martin N.G. Suicidal behavior: An epidemiological and genetic study. *Psychol Med*. 1998;28(4):839–855.
95. Schulsinger F, Kety S. S, Rosenthal D, Wender P. H. A family study of suicide. In: Schou M, Stromgren S, editors. *Origin, Presentation and Treatment of Affective Disorders*. London U.K.: Academic Press; 1979. pp. 277–287.
96. Ludwig B, Roy B, Wang Q, Birur B, Dwivedi Y. The Life Span Model of Suicide and Its Neurobiological Foundation. *Front Neurosci*. 2017 Feb 14;11:74.
97. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet*. 2009; 373(9672):1372-81
98. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. *Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta*

Suicida. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2010/02.

99. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t N° 2007/09.

100. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, Lee S. Suicide and Suicidal Behavior. *Epidemiol Rev.* 2008;30(1):133-54.

101. Sullivan GR, Bongar B. Assessing suicide risk in the adult patient. En: Kleespies PM, ed. *Behavioral Emergencies An evidence-based resource for evaluating and managing risk of suicide, violence, and victimization.* Washington (DC): American Psychological Association; 2009.

102. Henriksson M. M, Aro H. M, Marttunen M. J, Heikkinen M. E, Isometsa E. T, Kuoppasalmi K. I. et al. Mental disorders and comorbidity in suicide. *Am J Psychiatry.* 1993;150(6):935-940.

103. Oquendo M, Currier D, Posner K. Reconceptualización de la nosología psiquiátrica: el caso de la conducta suicida. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc).* 2009;2(2):63-5.

104. Ernst C, Lalovic A, Lesage A, Seguin M, Tousignant M, Turecki G. Suicide and no axis I psychopathology. *BMC Psychiatry.* 2004;4:7.

105. Beautrais AL, Collings SCD, Ehrhardt P. *Suicide Prevention: A review of evidence of risk and protective factors, and points of effective intervention.* Wellington: Ministry of Health; 2005.

106. World report on violence and health [Internet]. Geneva: WHO; 2002 [citado 18 ene 2010]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2002/9241545615_chap7_eng.pdf

107. American Psychiatric Association. Practice guideline for the Assessment and Treatment of Patients with Suicidal Behaviors [Internet]. American Psychiatric Association; 2003. Disponible en: http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideChapToc_14.aspx

108. Canadian Coalition for Seniors' Mental Health. The Assessment of Suicide Risk and Prevention of Suicide. Toronto: Canadian Coalition for Seniors' Mental Health; 2006.
109. Hawton KL, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harriss L. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):693-704.
110. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(10):1058-64.
111. López P, González-Pinto A, Mosquera F, Aldama A, González C, Fernández de Corres B, et al. Estudio de los factores de riesgo de la conducta suicida en pacientes hospitalizados. Análisis de la atención sanitaria. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz: Gobierno Vasco, Departamento de Sanidad; 2007. Informe N.º.: Osteba D-07-02.
112. Kann L, Kinchen SA, Williams BL, Ross JG, Lowry R, Grunbaum JA, et al. Youth risk behavior surveillance-United States, 1999. State and local YRBSS Coordinators. *J Sch Health*. 2000;70(7):271-85.
113. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(3):247-53.
114. Brezo J, Paris J, Turecki G. Personality traits as correlates of suicidal ideation, suicide attempts, and suicide completions: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(3):180-206.
115. Fliege H, Lee JR, Grimm A, Klapp BF. Risk factors and correlates of deliberate self-harm behavior: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2009;66(6):477-93.
116. Crisafulli C, Calati R, De Ronchi D, Sidoti A, D'Angelo R, Amato A, et al. Genetics of suicide, from genes to behavior. *Clin Neuropsychiatry*. 2010;7(4/5):141-8.
117. Giner L. Diferencias en la conducta suicida. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
118. Laje G, Paddock S, Manji H, Rush J, Wilson AF, Charney D, et al. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1530-8.
119. Schneider B. Substance use disorders and risk for completed suicide. *Arch Suicide Res*. 2009;13(4):303-16.

120. Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Fergusson DM, Deavoll BJ, Nightingale SK. Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. *Am J Psychiatry*. 1996;153 (8):1009–14.
121. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/, last accessed 7 July 2019).
122. Bohnert KM, Ilgen MA, McCarthy JF, Ignacio RV, Blow FC, Katz IR. Tobacco use disorder and the risk of suicide mortality. *Addiction*. 2014;109(1):155–62.
123. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. *British Journal of Psychiatry*. 1997; 170: 205–8.
124. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avali-t); 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avali-t 2010/02.
125. Víctimas mortales por violencia de género. Ficha resumen - datos provisionales [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [citado 15 feb 2019]. Disponible en: <http://www.migualdad.es/ss/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadervalue1=inline&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1244655094407&ssbinary=true>
126. Yang CY. Association between parity and risk of suicide among parous women. *CMAJ*. 2010;182(6):569-72.
127. López P, González-Pinto A, Mosquera F, Aldama A, González C, Fernández de Corres B, et al. Estudio de los factores de riesgo de la conducta suicida en pacientes hospitalizados. Análisis de la atención sanitaria. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz: Gobierno Vasco, Departamento de Sanidad; 2007. Informe N.º.: Osteba D-07-02.
128. Sakinofsky I. Treating Suicidality in Depressive Illness. Part I: Current Controversies. *Can J Psychiatry*. 2007;52(6S1):71S-84S.

129. Tang NK, Crane C. Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factors and psychological links. *Psychol Med.* 2006;36(5):575–86.
130. Stenager E, Stenager E. Somatic diseases and suicidal behaviour. In: Wasserman D, Wasserman C, editors. *Oxford textbook of suicidology and suicide prevention: a global perspective.* Oxford: Oxford University Press; 2009:293–9.
131. Mann JJ, Currier DM. Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behaviour and depression. *Eur Psychiatry.* 2010;25(5):268–71.
132. Yoshimasu K, Kiyohara C, Miyashita K. Suicidal risk factors and completed suicide: meta-analyses based on psychological studies. *Environ Health Prev Med.* 2008;13(15-16):243-56.
133. World Health Organization. *Public Health action for the prevention of suicide. A framework.* Geneva: World Health Organization; 2012.
134. Chang SS, Stuckler D, Yip P, Gunnell D. Impact of 2008 global economic crisis on suicide: time trend study in 54 countries. *BMJ.* 2013;347:f5239.
135. Von Goethe, J. W. *Las penas del joven Werther.* Ediciones Colihue; 2005.
136. Herrera R, Ures MB, Martínez JJ. El tratamiento del suicidio en la prensa española: ¿efecto werther o efecto papageno?. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* [Internet]. 2015 Mar [citado 2019 Ago 12] ; 35(125): 123-134. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352015000100009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S0211-57352015000100009>.
137. Blood RW, Pirkis J. Suicide and the media. Part III: Theoretical issues. *Crisis.* 2001;22(4):163-9. PubMed PMID: 11848660.
138. Fink DS, Santaella-Tenorio J, Keyes KM. Increase in suicides the months after the death of Robin Williams in the US. *PLoS One.* 2018 Feb 7;13(2):e0191405.
139. Lupariello F, Curti SM, Coppo E, Racalbutto SS, Di Vella G. Self-harm Risk Among Adolescents and the Phenomenon of the "Blue Whale Challenge": Case Series and Review of the Literature. *J Forensic Sci.* 2019 Mar;64(2):638-642.
140. Bridge JA, Greenhouse JB, Ruch D, Stevens J, Ackerman J, Sheftall AH, Horowitz LM, Kelleher KJ, Campo JV, Association Between the Release of Netflix's 13 Reasons Why and Suicide Rates in the United States: An Interrupted Times Series Analysis, *Journal of the*

American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.04.020>.

141. Niederkrotenthaler T, Stack S, Till B, Sinyor M, Pirkis J, Garcia D, Rockett IRH, Tran US. Association of Increased Youth Suicides in the United States With the Release of 13 Reasons Why. *JAMA Psychiatry*. 2019 May 29.

142. Niederkrotenthaler T, Voracek M, Herberth A, Till B, Strauss M, Etzersdorfer E, Eisenwort B, Sonneck G. Role of media reports in completed and prevented suicide: Werther v. Papageno effects. *Br J Psychiatry*. 2010 Sep;197(3):234-43

143. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Consell de l'Audiovisual de Catalunya. Recomendaciones a los medios audiovisuales sobre el tratamiento informativo de la muerte por suicidio. Noviembre 2016.

144. Informe de la Comisión al Consejo, al Parlamento Europeo, al Comité Económico y Social y al Comité de las Regiones sobre la situación sanitaria de la mujer en la Comunidad Europea. Bruselas: Comisión de las Comunidades Europeas; 1997. Informe N.º.: COM(97)224.

145. WHO Multi-country Study on Women's Health and Domestic Violence against Women. Initial results on prevalence, health outcomes and women's responses. Geneva: World Health Organization; 2005.

146. Víctimas mortales por violencia de género. Ficha resumen - datos provisionales [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [citado 15 feb 2011]. Disponible en: <http://www.migualdad.es/ss/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadervalue1=inline&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1244655094407&ssbinary=true>

147. Montoro R, Thombs B, Igartua KJ. [The association of bullying with suicide ideation, plan, and attempt among adolescents with GLB or unsure sexual identity, heterosexual identity with same-sex attraction or behavior, or heterosexual identity without same-sex attraction or behavior]. *Sante Ment Que*. Fall 2015;40(3):55-75. French. PubMed PMID: 26966848.

148. Brunstein Klomek A, Snir A, Apter A, Carli V, Wasserman C, Hadlaczky G, Hoven CW, Sarchiapone M, Balazs J, Bobes J, Brunner R, Corcoran P, Cosman D, Haring C, Kahn JP,

Kaess M, Postuvan V, Sisask M, Tubiana A, Varnik A, Žibera J, Wasserman D. Association between victimization by bullying and direct self injurious behavior among adolescence in Europe: a ten-country study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Nov;25(11):1183-1193.

149. Koyanagi A, Oh H, Carvalho AF, Smith L, Haro JM, Vancampfort D, Stubbs B, DeVlyder JE. Bullying Victimization and Suicide Attempt Among Adolescents Aged 12-15 Years From 48 Countries. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Mar 26. pii: S0890-8567(19)30209-6. doi: 10.1016/j.jaac.2018.10.018. [Epub ahead of print]

150. Miller P, Brook L, Stomski NJ, Ditchburn G, Morrison P. Depression, suicide risk, and workplace bullying: a comparative study of fly-in, fly-out and residential resource workers in Australia. *Aust Health Rev*. 2019 Apr 18.

151. Sarchiapone M, Mandelli L, Iosue M, Andrisano C, Roy A. Controlling access to suicide means. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Dec;8(12):4550-62. doi:10.3390/ijerph8124550. Epub 2011 Dec 7.

152. Baiden P, Tadeo SK, Graaf G, Respress BN. Examining the Association between Weapon Carrying on School Property and Suicide Attempt among Adolescents in the United States. *Soc Work Public Health*. 2019 Jul 2:1-13.

153. Anestis MD, Anestis JC. Suicide Rates and State Laws Regulating Access and Exposure to Handguns. *Am J Public Health*. 2015 Oct;105(10):2049-58.

154. Kong Y, Zhang J. Access to farming pesticides and risk for suicide in Chinese rural young people. *Psychiatry Res*. 2010 Sep 30;179(2):217-21.

155. Brown TL, Gutierrez PM, Grunwald GK, DiGuseppi C, Valuck RJ, Anderson HD. Access to Psychotropic Medication via Prescription Is Associated With Choice of Psychotropic Medication as Suicide Method: A Retrospective Study of 27,876 Suicide Attempts. *J Clin Psychiatry*. 2018 Nov 6;79(6).

156. Cleary E, Kelleher CC, Lane A, Malone KM. Limiting psychotropic medication prescription on discharge from psychiatric inpatient care: a possible suicide intervention? *Ir J Psychol Med*. 2019 Jun 11:1-5.

157. Fountoulakis KN, Kawohl W, Theodorakis PN, et al. Relationship of suicide rates to economic variables in Europe: 2000–2011. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 486–96.

158. Reeves A, McKee M, Stuckler D. Economic suicides in the Great Recession in Europe and North America. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 246–47.

159. Gould MS. Suicide and the media. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 932: 200–21.
160. Organisation for Economic Co-Operation and Development. Pharmaceutical Market [Internet]. OECD.Stat 2019 [consulta el 10 de agosto de 2019] Disponible en: <https://stats.oecd.org>
161. Ministerior de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2010-2018. 2019.
162. Ministerior de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antiepilépticos en España durante el periodo 2008-2016. 2017.
163. Ministerior de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2018. 2019.
164. Ministerior de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. 2015.
165. Ministerior de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antiagregantes y anticoagulantes en España durante el periodo 2010-2017. 2019.
166. Ministerior de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de hipolipemiantes en España, 2000-2012. 2014.
167. Ministerior de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antihipertensivos en España durante el periodo 2010-2017. 2019.
168. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Enquesta de Salut de Catalunya. L'estat de salut, els comportaments relacionats amb la salut i l'ús de serveis sanitaris a Catalunya. Resultats principals de l'ESCA 2017. Resum executiu. 2018.
169. Teicher M. H, Glod C, Cole J. O. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 1990;147(2):207–210.

170. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown W. A. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: Analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):790–792.
171. Gibbons R. D, Brown C. H, Hur K, Marcus S. M, Bhaumik D. K, Mann J.J. Relationship between antidepressants and suicide attempts: An analysis of the Veterans Health Administration data sets. *Am J Psychiatry*. 2007;164(7):1044–1049.
172. Hjorthøj CR, Madsen T, Agerbo E, Nordentoft M. Risk of suicide according to level of psychiatric treatment: a nationwide nested case-control study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014 Sep;49(9):1357-65. doi: 10.1007/s00127-014-0860-x. Epub 2014 Mar 18. PubMed PMID: 24647741.
173. Voaklander DC, Rowe BH, Dryden DM, Pahal J, Saar P, Kelly KD. Medical illness, medication use and suicide in seniors: a population-based case-control study. *J Epidemiol Community Health*. 2008 Feb;62(2):138-46. doi: 10.1136/jech.2006.055533. PubMed PMID: 18192602.
174. Rissanen I, Jääskeläinen E, Isohanni M, Koponen H, Ansakorpi H, Miettunen J. Use of antiepileptic or benzodiazepine medication and suicidal ideation—The Northern Finland Birth Cohort 1966. *Epilepsy Behav*. 2015 May;46:198-204. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.03.001. Epub 2015 Apr 29. PubMed PMID: 25935512.
175. Neutel CI, Patten SB. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Ann Epidemiol*. 1997 Nov;7(8):568-74. PubMed PMID: 9408553.
176. Sun Y, Lin CC, Lu CJ, Hsu CY, Kao CH. Association Between Zolpidem and Suicide: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Mayo Clin Proc*. 2016 Mar;91(3):308-15. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.022. Epub 2016 Jan 6. PubMed PMID: 26776243.
177. Haukka J, Tiihonen J, Härkänen T, Lönnqvist J. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Jul;17(7):686-96. doi: 10.1002/pds.1579. Erratum in: *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Oct;20(10):1113. PubMed PMID: 18327869.
178. Marangell LB, Dennehy EB, Wisniewski SR, Bauer MS, Miyahara S, Allen MH, Martinez M, Al Jurdi RK, Thase ME. Case-control analyses of the impact of pharmacotherapy on prospectively observed suicide attempts and completed suicides in

bipolar disorder: findings from STEP-BD. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jun;69(6):916-22. PubMed PMID: 18399724.

179. Reutfors J, Bahmanyar S, Jönsson EG, Brandt L, Bodén R, Ekblom A, Osby U. Medication and suicide risk in schizophrenia: a nested case-control study. *Schizophr Res*. 2013 Nov;150(2-3):416-20. doi: 10.1016/j.schres.2013.09.001. Epub 2013 Oct 2. PubMed PMID: 24094723.

180. Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin R M. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database *BMJ* 2009; 339 :b3805.

181. Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ*. 2015 Feb 18;350:h517. doi: 10.1136/bmj.h517. PubMed PMID: 25693810; PubMed Central PMCID: PMC4353276.

182. Olfson M, Marcus SC. A case-control study of antidepressants and attempted suicide during early phase treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):425-32. PubMed PMID: 18294025.

183. Miller M, Pate V, Swanson SA, Azrael D, White A, Stürmer T. Antidepressant class, age, and the risk of deliberate self-harm: a propensity score matched cohort study of SSRI and SNRI users in the USA. *CNS Drugs*. 2014 Jan;28(1):79-88. doi: 10.1007/s40263-013-0120-8. PubMed PMID: 24146116; PubMed Central PMCID: PMC3947090.

184. Olfson M, Marcus SC, Shaffer D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults: A case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):865-72. PubMed PMID: 16894062.

185. Carlsten A, Waern M, Ekedahl A, Ranstam J. Antidepressant medication and suicide in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001 Oct-Nov;10(6):525-30. PubMed PMID: 11828835.

186. Isacson G, Reutfors J, Papadopoulos FC, Ösby U, Ahlner J. Antidepressant medication prevents suicide in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Dec;122(6):454-60. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01561.x. Retraction in: *Acta Psychiatr Scand*. 2012 May;125(5):419. PubMed PMID: 20384599.

187. Martínez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, Evans S, Gunnell D. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ*. 2005 Feb 19;330(7488):389. PubMed PMID: 15718538; PubMed Central PMCID: PMC549107.
188. Cheung K, Aarts N, Noordam R, van Blijderveen JC, Sturkenboom MC, Ruitter R, Visser LE, Stricker BH. Antidepressant use and the risk of suicide: a population-based cohort study. *J Affect Disord*. 2015 Mar 15;174:479-84. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.032. Epub 2014 Dec 18. PubMed PMID: 25553409.
189. Søndergård L, Kvist K, Andersen PK, Kessing LV. Do antidepressants precipitate youth suicide?: a nationwide pharmacoepidemiological study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Jun;15(4):232-40. Epub 2006 Feb 23. PubMed PMID: 16502208.
190. Perroud N, Uher R, Marusic A, Rietschel M, Mors O, Henigsberg N, Hauser J, Maier W, Souery D, Placentino A, Szczepankiewicz A, Jorgensen L, Strohmaier J, Zobel A, Giovannini C, Elkin A, Gunasinghe C, Gray J, Campbell D, Gupta B, Farmer AE, McGuffin P, Aitchison KJ. Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Med*. 2009 Oct 15;7:60. doi: 10.1186/1741-7015-7-60. PubMed PMID: 19832967; PubMed Central PMCID: PMC2768737.
191. Simon GE, Savarino J. Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications or psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2007 Jul;164(7):1029-34. PubMed PMID: 17606654.
192. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Feb;62(2):165-72. PubMed PMID: 15699293.
193. Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, Mehta J, Dormuth C, Miller M, Lee JC, Wang PS. Variation in the risk of suicide attempts and completed suicides by antidepressant agent in adults: a propensity score-adjusted analysis of 9 years' data. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 May;67(5):497-506. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.39. PubMed PMID: 20439831; PubMed Central PMCID: PMC2884225.
194. Valuck RJ, Libby AM, Anderson HD, Allen RR, Strombom I, Marangell LB, Perahia D. Comparison of antidepressant classes and the risk and time course of suicide attempts in adults: propensity matched, retrospective cohort study. *Br J Psychiatry*. 2016

Mar;208(3):271-9. doi: 10.1192/bjp.bp.114.150839. Epub 2015 Dec 3. PubMed PMID: 26635328.

195. Termorshuizen F, Palmen SJ, Heerdink ER. Suicide Behavior Before and After the Start with Antidepressants: A High Persistent Risk in the First Month of Treatment Among the Young. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;19(2):pyv081. Published 2015 Jul 18. doi:10.1093/ijnp/pyv081

196. Alameda-Palacios J, Ruiz-Ramos M, García-Robredo B. Mortalidad por suicidio en Andalucía: distribución geográfica y relación con el uso de antidepresivos, la altitud y desigualdades socioeconómicas. *Rev. Esp. Salud Publica* [Internet]. 2015 Jun [citado 2019 Ago 13] ; 89(3): 283-293. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272015000300006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272015000300006>.

197. Castelpietra G, Gobbato M, Valent F, Bovenzi M, Barbone F, Clagnan E, Pascolo-Fabrizi E, Balestrieri M, Isacsson G. Somatic disorders and antidepressant use in suicides: A population-based study from the Friuli Venezia Giulia region, Italy, 2003-2013. *J Psychosom Res.* 2015 Nov;79(5):372-7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.09.007. Epub 2015 Sep 25. PubMed PMID: 26526311.

198. Gibbons RD, Coca Perrillon M, Hur K, Conti RM, Valuck RJ, Brent DA. Antidepressant treatment and suicide attempts and self-inflicted injury in children and adolescents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Feb;24(2):208-14. doi: 10.1002/pds.3713. Epub 2014 Sep 29. PubMed PMID: 25263479; PubMed Central PMCID: PMC4312179.

199. Pozzi M, Radice S, Clementi E, Molteni M, Nobile M. Antidepressants and, suicide and self-injury: Causal or casual association? *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2016;20(1):47-51. doi: 10.3109/13651501.2015.1117111. Epub 2016 Jan 11. Review. PubMed PMID: 26750572.

200. Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt: a retrospective, nested case-control study. *J Clin Psychiatry.* 2009 Aug;70(8):1069-77. doi: 10.4088/JCP.08m04943. PubMed PMID: 19758520.

201. Castelpietra G, Gobbato M, Valent F, De Vido C, Balestrieri M, Isacsson G. Antidepressant use in suicides: a case-control study from the Friuli Venezia Giulia Region, Italy, 2005-2014. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Jul;73(7):883-890. doi: 10.1007/s00228-

017-2236-0. Epub 2017 Mar 24. PubMed PMID: 28342066; PubMed Central PMCID: PMC5486927.

202. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration *BMJ* 2009; 339 :b2880

203. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ*. 2005 Feb 19;330(7488):385. Erratum in: *BMJ*. 2006 Jul 1;333(7557):30. PubMed PMID: 15718537; PubMed Central PMCID: PMC549105.

204. Vitiello B, Silva SG, Rohde P, et al. Suicidal events in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *J Clin Psychiatry*. 2009;70(5):741-747. Published 2009 Apr 21.

205. Larsson J. Antidepressants and suicide among young women in Sweden 1999-2013. *Int J Risk Saf Med*. 2017;29(1-2):101-106. doi:10.3233/JRS-170739

206. Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports *BMJ* 2016; 352 :i65

207. Braun C, Bschor T, Franklin J, Baethge C. Suicides and Suicide Attempts during Long-Term Treatment with Antidepressants: A Meta-Analysis of 29 Placebo-Controlled Studies Including 6,934 Patients with Major Depressive Disorder. *Psychother Psychosom*. 2016;85(3):171-9. doi: 10.1159/000442293. Epub 2016 Apr 5. Review. PubMed PMID: 27043848.

208. Paterno E, Bohn RL, Wahl PM, Avorn J, Patrick AR, Liu J, Schneeweiss S. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA*. 2010 Apr 14;303(14):1401-9. doi: 10.1001/jama.2010.410. Erratum in: *JAMA*. 2010 Jun 9;303(22):2252. Dosage error in article text. PubMed PMID: 20388896.

209. Olesen JB, Hansen PR, Erdal J, Abildstrøm SZ, Weeke P, Fosbøl EL, Poulsen HE, Gislason GH. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 May;19(5):518-24. doi: 10.1002/pds.1932. PubMed PMID: 20235081.

210. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ. Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Dec;66(12):1354-60. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.159. PubMed PMID: 19996040; PubMed Central PMCID: PMC3926811.
211. VanCott AC, Cramer JA, Copeland LA, et al. Suicide-related behaviors in older patients with new anti-epileptic drug use: data from the VA hospital system. *BMC Med*. 2010;8:4. Published 2010 Jan 11. doi:10.1186/1741-7015-8-4
212. Pugh MJ, Copeland LA, Zeber JE, Wang CP, Amuan ME, Mortensen EM, Tabares JV, Van Cott AC, Cooper TL, Cramer JA. Antiepileptic drug monotherapy exposure and suicide-related behavior in older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Nov;60(11):2042-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04207.x. Epub 2012 Oct 30. PubMed PMID: 23110401.
213. Leon AC, Solomon DA, Li C, Fiedorowicz JG, Coryell WH, Endicott J, Keller MB. Antiepileptic drugs for bipolar disorder and the risk of suicidal behavior: a 30-year observational study. *Am J Psychiatry*. 2012 Mar;169(3):285-91. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11060948. PubMed PMID: 22193537; PubMed Central PMCID: PMC3643204.
214. Machado RA, Espinosa AG, Melendrez D, González YR, García VF, Rodríguez YQ. Suicidal risk and suicide attempts in people treated with antiepileptic drugs for epilepsy. *Seizure*. 2011 May;20(4):280-4. doi: 10.1016/j.seizure.2010.12.010. Epub 2011 Jan 26. PubMed PMID: 21269844.
215. Wen X, Meador KJ, Loring DW, Eisenschenk S, Segal R, Hartzema AG. Is antiepileptic drug use related to depression and suicidal ideation among patients with epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2010 Nov;19(3):494-500. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.08.030. Epub 2010 Sep 28. PubMed PMID: 20880757.
216. Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2010 Aug 5;363(6):542-51. doi: 10.1056/NEJMoa0909801. PubMed PMID: 20818889.
217. Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* Jul 2010, 75 (4) 335-340; DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ea157e

218. Bellivier F, Belzeaux R, Scott J, Courtet P, Golmard JL, Azorin JM. Anticonvulsants and suicide attempts in bipolar I disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2017 May;135(5):470-478. doi: 10.1111/acps.12709. Epub 2017 Feb 12. PubMed PMID: 28190254.
219. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Rossignol M, Jardon V, Boss V, Warembourg F, Reynolds R, Kurz X, Rouillon F, Abenhaim L; PROTECT-WP6 study group. Antiepileptic drugs and risk of suicide attempts: a case-control study exploring the impact of underlying medical conditions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Mar;26(3):239-247. doi: 10.1002/pds.4160. Epub 2017 Jan 3. PubMed PMID: 28052554.
220. Ferrer P, Ballarín E, Sabaté M, Vidal X, Rottenkolber M, Amelio J, Hasford J, Schmiedl S, Ibáñez L. Antiepileptic drugs and suicide: a systematic review of adverse effects. *Neuroepidemiology.* 2014;42(2):107-20. doi: 10.1159/000356807. Epub 2014 Jan 3. Review. PubMed PMID: 24401764.
221. Pereira A, Gitlin MJ, Gross RA, Posner K, Dworkin RH. Suicidality associated with antiepileptic drugs: implications for the treatment of neuropathic pain and fibromyalgia. *Pain.* 2013;154(3):345-349. doi:10.1016/j.pain.2012.12.024
222. Mula M, Sander JW. Suicide and epilepsy: do antiepileptic drugs increase the risk? *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Apr;14(4):553-8. doi: 10.1517/14740338.2015.1010506. Epub 2015 Feb 3. Review. PubMed PMID: 25645424.
223. Schumock GT, Lee TA, Joo MJ, Valuck RJ, Stayner LT, Gibbons RD. Association between leukotriene-modifying agents and suicide: what is the evidence? *Drug Saf.* 2011 Jul 1;34(7):533-44. Review. PubMed PMID: 21663330.
224. Jick H, Hagberg KW, Egger P. Rate of suicide in patients taking montelukast. *Pharmacotherapy.* 2009 Feb;29(2):165-6. doi: 10.1592/phco.29.2.165. PubMed PMID: 19170586.
225. Schumock GT, Stayner LT, Valuck RJ, Joo MJ, Gibbons RD, Lee TA. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Aug;130(2):368-75. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.035. Epub 2012 Jun 12. PubMed PMID: 22698520.
226. Khalid F, Aftab A, Khatri S. The Association Between Leukotriene-Modifying Agents and Suicidality: A Review of Literature. *Psychosomatics.* 2018 Jan - Feb;59(1):19-27. doi: 10.1016/j.psych.2017.08.005. Epub 2017 Aug 9. Review. PubMed PMID: 28919375.

227. Benard B, Bastien V, Vinet B, Yang R, Krajinovic M, Ducharme FM. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700148. Published 2017 Aug 17. doi:10.1183/13993003.00148-2017.
228. Glockler-Lauf SD, Finkelstein Y, Zhu J, Feldman LY, To T. Montelukast and Neuropsychiatric Events in Children with Asthma: A Nested Case-Control Study. *J Pediatr*. 2019;209:176-182.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2019.02.009.
229. Food and Drug Administration (2020). FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug> (Acceso 4 octubre 2020).
230. European Medicines Agency. Singulair Article 30 referral: Annexes I, ii, iii. Disponibles en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/singulair-article-30-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf (Acceso 4 octubre 2020).
231. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Oct;45(4):515-9. PubMed PMID: 11568740.
232. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol*. 2005 May;141(5):557-60. PubMed PMID: 15897376.
233. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol*. 2000 Oct;136(10):1231-6. PubMed PMID: 11030769.
234. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study *BMJ* 2010; 341 :c5812
235. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol*. 2010 Nov;51(4):248-53. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00657.x. PubMed PMID: 21198520.

236. Nevoralová Z, Dvořáková D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol.* 2013 Feb;52(2):163-8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05334.x. PubMed PMID: 23347302.
237. Oliveira JM, Sobreira G, Velosa J, Telles Correia D, Filipe P. Association of Isotretinoin With Depression and Suicide: A Review of Current Literature. *J Cutan Med Surg.* 2018 Jan/Feb;22(1):58-64. doi: 10.1177/1203475417719052. Epub 2017 Jul 14. Review. PubMed PMID: 28705050.
238. Droitcourt C, Nowak E, Rault C, Happe A, Le Nautout B, Kerbrat S, Balusson F, Poizeau F, Travers D, Saponi JM, Lagarde E, Rey G, Guillot B, Oger E, Dupuy A. Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study. *Int J Epidemiol.* 2019 May 16. pii: dyz093. doi: 10.1093/ije/dyz093. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31098637.
239. Callréus T, Agerskov Andersen U, Hallas J, Andersen M. Cardiovascular drugs and the risk of suicide: a nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Jun;63(6):591-6. Epub 2007 Mar 20. PubMed PMID: 17468865.
240. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH. Risk of suicide in users of beta-adrenoceptor blockers, calcium channel blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Sep;52(3):313-8. PubMed PMID: 11560564; PubMed Central PMCID: PMC2014536.
241. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf.* 2000;22(2):111-122. doi:10.2165/00002018-200022020-00004
242. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry.* 2012;169(5):491-497. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11071009.
243. Woo JM, Gibbons RD, Qin P, Komarow H, Kim JB, Rogers CA, Mann JJ, Postolache TT. Suicide and prescription rates of intranasal corticosteroids and nonsedating antihistamines for allergic rhinitis: an ecological study. *J Clin Psychiatry.* 2011 Oct;72(10):1423-8. doi: 10.4088/JCP.10m06765. PubMed PMID: 22075102.
244. Zureik M, Courbon D, Ducimetiere P. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study I. *BMJ.* 1996, 313;649-651.

245. Yang CC, Jick SS, Jick H. Lipid-lowering drugs and the risk of depression and suicidal behavior. *Arch Intern Med.* 2003 Sep 8;163(16):1926-32. PubMed PMID: 12963565.
246. Köhler O, Gasse C, Petersen L, Ingstrup KG, Nierenberg AA, Mors O, Østergaard SD. The Effect of Concomitant Treatment With SSRIs and Statins: A Population-Based Study. *Am J Psychiatry.* 2016 Aug 1;173(8):807-15. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15040463.
247. O'Neil A, Sanna L, Redlich C, et al. The impact of statins on psychological wellbeing: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2012;10:154. Published 2012 Dec 3. doi:10.1186/1741-7015-10-154
248. Gordon RS Jr. An operational classification of disease prevention. *Public Health Rep.* 1983;98:107-9.
249. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry.* 1999;156:181-189.
250. Ayuso-Mateos JL, Baca-García E, Bobes J, Giner J, Giner L, Pérez V, Sáiz PA, Sáiz J, Grupo RECOMS. Recomendaciones preventivas y de manejo del comportamiento suicida en España. *Rev Psiquiatr Salud Mental (Barc.).* 2012;5(1):8-23.
251. Organización Mundial de la Salud. Programa de Prevención del Suicidio (SUPRE) Ginebra: OMS; 2000.
252. Organización Mundial de la Salud. Prevención del Suicidio. ¿Cómo establecer un grupo de supervivientes? Ginebra: OMS; 2000.
253. Organización Mundial de la Salud. Prevención del Suicidio. Un instrumento para los medios de comunicación. Ginebra: OMS; 2000.
254. Organización Mundial de la Salud. Prevención del Suicidio. Un instrumento para médicos generalistas. Ginebra: OMS; 2000.
255. Organización Mundial de la Salud. Prevención del Suicidio. Un instrumento para trabajadores de atención primaria de salud. Ginebra: OMS; 2000.
256. Organización Mundial de la Salud. Prevención del Suicidio. Un instrumento para docentes y demás personal institucional. Ginebra: OMS; 2000.
257. Organización Mundial de la Salud. Prevención del Suicidio. Recursos para consejeros. Ginebra: OMS; 2006.

258. Organización Mundial de la Salud. Prevención del Suicidio. Un instrumento en el trabajo. Ginebra: OMS; 2006.
259. Organización Mundial de la Salud. Prevención del Suicidio en cárceles y prisiones. Ginebra: OMS; 2007.
260. Organización Mundial de la Salud. Prevención del Suicidio. Un instrumento para policías, bomberos y otros socorristas de primera línea. Ginebra: OMS; 2009.
261. World Health Organization. n.d. Publications On Suicide Prevention. [online] Available at: <https://www.who.int/mental_health/resources/suicide/en/> [Accessed 4 November 2019].
262. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Phillips MR, Botega NJ, Vijayakumar L, De Silva D, Schlebusch L, Van Tuong N, Sisak M, Bolhari J, Wasserman D. Repetition of suicide attempts: data from five culturally different low and middle-income country emergency care Settings participating in the WHO SUPRE-MISS study. *Crisis*. 2010;31(4):194-201.
263. Consejo Europeo. Conclusiones del Consejo – Pacto Europeo para la Salud y el Bienestar Mental: resultados y actuación futura. Diario Oficial de la Unión Europea: Bruselas; 8 de julio de 2011.
264. Hegerl U, Wittmann M, Arensman E, Van Audenhove C, Bouleau JH, Van Der Feltz-Cornelis C. The European Alliance Against Depression (EAAD): a multifaceted, community-based action programme against depression and suicidality. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(1):51-8.
265. Tejedor C, Diaz A, Faus G, Pérez V, Solà I. Resultados del programa de prevención de la conducta suicida. Distrito de la Dreta de l'Eixample de Barcelona. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39(5):280-7.
266. Dumon E, Portzky G. General Guidelines on suicide prevention. Euregenas Work Package 6. Disponible en www.euregenas.eu.
267. Unión Europea. Programa de Salud-Consumidores, Sanidad y Agencia Ejecutiva de Alimentos. Proyecto PREDI-NU (Preventing Depression and Improving Awareness through Networking in the EU). EU; 2011.
268. Cebrià AI, Parra I, Pàmias M, Escayola A, García-Parés G, Puntí J, Laredo A, Vallès V, Caveró M, Oliva JC, Hegerl U, Pérez-Solà V, Palao DJ. Effectiveness of a telephone management programme for patients discharged from an emergency department after a

suicide attempt: controlled study in a Spanish population. *J Affect Disord.* 2013 May;147(1-3):269-76. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.016. Epub 2012 Dec 6. PubMed PMID: 23219058.

269. Cebria AI, Pérez-Bonaventura I, Cuijpers P, Kerkhof A, Parra I, Escayola A, García-Parés G, Oliva JC, Puntí J, López D, Valles V, Pamias M, Hegerl U, Pérez-Sola V, Palao DJ. Telephone Management Program for Patients Discharged From an Emergency Department After a Suicide Attempt: A 5-Year Follow-Up Study in a Spanish Population. *Crisis.* 2015;36(5):345-52. doi: 10.1027/0227-5910/a000331. PubMed PMID: 26502785.

270. Stene-Larsen K, Reneflot A. Contact with primary and mental health care prior to suicide: A systematic review of the literature from 2000 to 2017. *Scand J Public Health.* 2019;47(1):9-17.

271. Chan MKY, Bhatti H, Meader N, Stockton S, Evans J, O'Connor RC, et al. Predicting suicide following self-harm: systematic review of risk factors and risk scales. *British Journal of Psychiatry.* Cambridge University Press; 2016;209(4):277-83.

272. Large M, Kaneson M, Myles N, Myles H, Gunaratne P, et al. (2016) Meta-Analysis of Longitudinal Cohort Studies of Suicide Risk Assessment among Psychiatric Patients: Heterogeneity in Results and Lack of Improvement over Time. *PLOS ONE* 11(6): e0156322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156322>

273. Witt K, Spittal MJ, Carter G, Pirkis J, Hetrick S, Currier D, Robinson J, Milner A. Effectiveness of online and mobile telephone applications ('apps') for the self-management of suicidal ideation and self-harm: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017 Aug 15;17(1):297. doi: 10.1186/s12888-017-1458-0. Review. PubMed PMID: 28810841; PubMed Central PMCID: PMC5558658.

274. Okolie C, Dennis M, Simon Thomas E, John A. A systematic review of interventions to prevent suicidal behaviors and reduce suicidal ideation in older people. *Int Psychogeriatr.* 2017 Nov;29(11):1801-1824. doi: 10.1017/S1041610217001430. Epub 2017 Aug 2. Review. PubMed PMID: 28766474.

275. Milner A, Witt K, Pirkis J, Hetrick S, Robinson J, Currier D, Spittal MJ, Page A, Carter GL. The effectiveness of suicide prevention delivered by GPs: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017 Mar 1;210:294-302. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.035. Epub 2016 Dec 24. Review. PubMed PMID: 28068618.

276. SIDIAP: Information system for research in primary care [Internet]. Último acceso el 4 de Agosto de 2019 en: <https://www.sidiap.org/index.php/database/general-details>.
277. Generalitat de Catalunya, ORDRE SLT/330/2015, de 20 d'octubre, per la qual es regulen el contingut i el model de la targeta sanitària individual a Catalunya. [Internet]. Último acceso el 4 de Agosto de 2019 en: <https://portaljuridic.gencat.cat/eli/es-ct/o/2015/10/20/slt330>.
267. Hennessy S, Bilker WB, Berlin JA, Strom BL. Factors influencing the optimal control-to-case ratio in matched case-control Studies. *Am J Epidemiol.* 1999;149 (2): 195-197.
278. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Internet]. Last access August 4th 2019 at: <https://www.R-project.org/>
279. Breiman, Leo. "Random forests." *Machine learning* 45.1 (2001): 5-32.
280. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström. *Basic Epidemiology*, 2nd ed. World Health Organization. Geneve 2006.
281. Glynn JR. A question of attribution. *Lancet.* 1993; 342: 530-2.
282. Laporte JR. *Principios básicos de investigación clínica. Comunicación en ciencias de la salud*, división de Biomedical Systems Group SA. Barcelona 2001.
283. Salleras L. La investigación en poblaciones humanas. *Med Clin (Barc).* 1989; 92: 264-8.
284. Grisso JA. Making comparisons. *Lancet.* 1993;342(8864):157-160. doi:10.1016/0140-6736(93)91351-l.
285. Breslow NE. Case-Control studies. In: Ahrens W, Pigeot I (eds). *Handbook of Epidemiology*. Berlin: Springer. 2005, pp. 287-319.
286. Harpe, S.E. (2009), Using Secondary Data Sources for Pharmacoepidemiology and Outcomes Research. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 29: 138-153. doi:10.1592/phco.29.2.138
287. Observatori del Sistema de Salut de Catalunya. Mortalitat. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. [Internet]. Último acceso el 20 de febrero de 2019 en:

http://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/dades_de_salut_i_serveis_sanitaris/mortalitat/.

288. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto de 14 de septiembre de 1882 por el que se aprueba la Ley de Enjuiciamiento Criminal. BOE 260; 17/09/1882 updated by BOE 296; 11/12/2015. [Internet]. Último acceso el 4 de agosto de 2019 en: [https://www.boe.es/eli/es/rd/1882/09/14/\(1\)/con](https://www.boe.es/eli/es/rd/1882/09/14/(1)/con)

289. Morgan C, Webb RT, Carr MJ, Kontopantelis E, Chew-Graham CA, Kapur N, Ashcroft DM. Self-harm in a primary care cohort of older people: incidence, clinical management, and risk of suicide and other causes of death. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(11):905-912.

290. Gotsens M, Marí-Dell'Olmo M, Rodríguez-Sanz M, Martos D, Espelt A, Pérez G, Pérez K, Brugal M, Barbería-Marcailain E, Borrell C. Validación de la causa básica de defunción en las muertes que requieren intervención medicolegal. *Revista Española Salud Pública*. 2011; 85:163-174.

291. Puigdefàbregas A, Freitas A, Molina P, Gibert A, Zaragoza S, Ribas G, et al. Estadístiques de mortalitat a Catalunya i l'Estat espanyol. Impacte del Calvi de documents i circuits per comunicar les defuncions. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya*. 2013;34:1-6.

292. Wang Y, Hunt K, Nazareth I, Freemantle N, Petersen I. Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003320.

293. Goerlich Gisbert FJ, Cantarino Martí I. Estimaciones de la población rural y urbana a nivel municipal. *Estadística española*. 2015;186(57):5-28.

294. Mann JJ, Michel CA. Prevention of Firearm Suicide in the United States: What Works and What Is Possible. *Am J Psychiatry*. 2016;173(10):969-979.

295. Vasiliadis HM, Ngamini-Ngui A, Lesage A. Factors associated with suicide in the month following contact with different types of health services in Quebec. *Psychiatric Services*. 2015;66(2):121-126.

296. Stark CR, Vaughan S, Huc S, O'Neill N. Service contacts prior to death in people dying by suicide in the Scottish Highlands. *Rural Remote Health*. 2012;12:1876.

297. Mental health atlas 2017. Geneva: World Health Organization; 2018. [Internet]. Last access on August 4th at: https://www.who.int/mental_health/evidence/atlas/mental_health_atlas_2017/en/.

298. Parra Uribe I, Blasco-Fontecilla H, García-Parés G, Giró Batalla M, Llorens Capdevila M, Cebrià Meca A, de Leon-Martinez V, Pérez-Solà V, Palao Vidal DJ. Attempted and completed suicide: not what we expected? *J Affect Disord*. 2013;150(3):840-6.
299. Herings RM, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003 Jul-Aug;12(5):423-4. PubMed PMID: 12899119.
300. Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, Bastian L, Coeytaux RR, Samsa G, Hasselblad V, Williams JW, Musty MD, Wing L, Kendrick AS, Sanders GD, Lobach D. Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157(1):29-43.
301. Horrocks M, Michail M, Aubeeluck A, Wright N, Morriss R. An Electronic Clinical Decision Support System for the Assessment and Management of Suicidality in Primary Care: Protocol for a Mixed-Methods Study. *JMIR Res Protoc*. 2018;7(12):e11135.

ANEXO

Variables clínicas destinadas al ajuste de los modelos multivariantes

Tabla suplementaria1. Criterios CIE-9 de las patologías psiquiátricas estudiadas

Código CIE-9	Diagnóstico
290*	Demencias
295*	Trastornos esquizofrénicos
296*	Trastornos episódicos del humor
297*	Trastornos delirantes
298*	Otras psicosis no orgánicas
300*	Trastornos de ansiedad, disociativos y somatomorfos
301*	Trastornos de la personalidad
303*	Síndrome de dependencia del alcohol
304*	Dependencia de drogas
305*	Abuso de drogas, sin dependencia
311*	Trastorno depresivo, no clasificado bajo otros conceptos
313*	Perturbación de emociones específicas de la infancia y de la adolescencia
314*	Síndrome hiperquinésico de la infancia

CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica

Tabla suplementaria 2. Criterios CIE-10 de las patologías psiquiátricas estudiadas

Código CIE-10	Diagnóstico
F00*	Demencia en la enfermedad de Alzheimer
F01*	Demencia vascular
F02*	Demencia en enfermedades clasificadas en otro lugar
F03*	Demencia sin especificación
F10-F19*	Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicótropas
F20-F29*	Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes
F30-F39*	Trastornos del humor (afectivos)
F41*	Otros trastornos de ansiedad
F50*	Trastornos de la conducta alimentaria
F51*	Trastornos no orgánicos del sueño
F55*	Abuso de sustancias que no producen dependencia
F60-F69*	Trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto
F90*	Trastornos hipercinéticos

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión Modificación Clínica

Tabla suplementaria 3. Otros diagnósticos de interés, destinados al ajuste multivariante

Código CIE-10	Diagnósticos previos/problemas de salud
C00-D48*	Neoplasias
B20-B24*	Enfermedades causadas por el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
G10*	Enfermedad de Huntington
G35*	Esclerosis múltiple
G40*	Epilepsia
R56*	Convulsiones, no clasificadas en otra parte
K27*	Úlcera Péptica
E10-E14*	Diabetes mellitus
I20-I25*	Enfermedad cardiovascular
I60-I69*	Enfermedad cerebrovascular
M15 a M19*	Artrosis
M32*	Lupus eritematoso sistémico
M51.2*	Otros desplazamientos especificados de disco intervertebral
M54*	Dorsalgia
M79.2*	Neuralgia y neuritis, no especificadas
M79.7*	Fibromialgia
R32*	Incontinencia urinaria, no especificada
G43*	Migrañas
J44*	Otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas
J45*	Asma
N03*	Síndrome nefrítico crónico
K70-K77*	Enfermedades del hígado

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión Modificación Clínica

Tabla 4. Índice de Charlson

Código CIE-10	Diagnósticos previos/problemas de salud
B20* a B24, B97.35	Enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana
C00* a D48*	Neoplasias
B18.x, K70, K70.0, K70.1, K70.9, K71, 72.00, K73.x, K74.1, K75.0, K76.0, K76.1, K76.8, K76.9	Hepatopatía leve
K70.3, K74.0, K74.3, K74.4, K74.5, K74.6, K76.2, I85, K91, K76.6, K76.7	Hepatopatía moderada-grave
I21* a I25*	Infarto de miocardio
I50*	Insuficiencia cardíaca
I70*, I73*, I74*	Enfermedad arterial periférica
I60* a I69*	Enfermedad cerebrovascular
F00* a F03*, G30*, G31.1	Demencia
G81*, I69*	Hemiplejía
M30* a M36*, Q79.6, Q87.4	Enfermedad del tejido conectivo
E10.9 y E11.0*, E13.0*, E13.1*, E14.0 y E14.1	Diabetes no complicada (sin lesión de órgano diana)
E10.2* a E10.8, E11.2* a E11.8, E13.2* a E13.8, G59.0, H28.0, H36.0, M14.2, M14.6, N08.3	Diabetes complicada (con lesión de órgano diana)
K25* a K28*	Enfermedad ulcerosa
E05*, E06*	Hipertiroidismo
K90*	Malabsorción intestinal (incluye celiaquía)
K50*, K51*	Enfermedad inflamatoria intestinal
J40* a J47*, M05.1*	Enfermedad respiratoria crónica (todas aquellas que condicionan a una larga evolución indistinto del patrón)
M05*, M06*	Artritis reumatoide
N18.2	Enfermedad renal crónica estadio II
N18.3	Enfermedad renal crónica estadio III
N18.4, N18.5, N18.6, Y84.1	Enfermedad renal crónica estadio IV, V o en fase terminal (diálisis)

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión Modificación Clínica



Programa de Doctorado en
Farmacología Clínica
Departamento de Farmacología, Terapéutica y
Toxicología

Tesis presentada por

Marc Fradera Jiménez

para obtener el grado de Doctor en

Farmacología Clínica

Barcelona, 2020