



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2020-2021
Trabajo de Fin de Grado

Suicidio inducido por fármacos.
Estudio de casos notificados al
Sistema español de Farmacovigilancia
de medicamentos de uso Humano
(SEFV-H)

Ana María Nieto Cantalapiedra

Tutor/a: María Sainz Gil

RESUMEN

Introducción: El suicidio es un importante problema de salud pública con una etiología compleja y multifactorial. Cada año se suicidan en el mundo cerca de ochocientas mil personas y muchas más realizan tentativas de suicidio. En España representa una de las principales causas de muerte no natural.

La farmacovigilancia es la actividad de salud pública que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar los riesgos relacionados con los medicamentos, regulando su seguridad y tomando medidas para disminuirlos y aumentar los beneficios de los fármacos. En España, las tareas de farmacovigilancia las lleva a cabo el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

Objetivos: Describir los casos de suicidios e ideación suicida asociados a fármacos notificados al SEFV-H e identificar los fármacos más implicados. Conocer la evolución temporal de la notificación de los casos. Identificar señales, posibles nuevas asociaciones entre el suicidio o la ideación suicida y fármacos no conocidas previamente.

Material y métodos: El estudio se llevó a cabo en la base de datos del SEFV-H, FEDRA. Se realizó un estudio observacional descriptivo y analítico de los casos de suicidio/autolesión asociado a fármacos recogidos en FEDRA desde el 1 de enero de 1985 hasta el 22 de diciembre de 2020. Los datos obtenidos se analizaron con la herramienta Excel 2016. Se consultaron las fichas técnicas de los fármacos más frecuentes para comprobar si la reacción estaba descrita y se realizó un análisis de desproporcionalidad con los principios activos para los que la reacción era desconocida.

Resultados: El suicidio o ideación suicida supuso el 0,32% de los casos notificados al SEFV-H en el periodo considerado. No se encontró diferencia entre sexos en los casos notificados. La mayoría son adultos, y en el 35,3% se identificó historia clínica previa de trastornos psiquiátricos, consumo o abuso de sustancias y problemas del sistema nervioso. Los grupos farmacológicos más frecuentes fueron psicodélicos y psicoanalépticos. Un 95% de los casos fueron considerados graves. Tras revisar las fichas técnicas y realizar el análisis de desproporcionalidad, se identificaron posibles señales para los siguientes principios activos: olanzapina, paracetamol, diazepam, risperidona, clorazepato, insulina, alprazolam, clonazepam, gabapentina, emtricitabina, ibuprofeno, paliperidona, tramadol, hidroxycloquina, litio y ziprasidona.

Conclusiones: El suicidio inducido por fármacos es una reacción adversa a fármacos grave, probablemente más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo añadidos. Conocer los fármacos implicados es necesario para ayudar a prevenirla. Se identifican como fármacos asociados con el aumento de riesgo de suicidio, aparte de fármacos para los que esta RAM es conocida, otros 13 fármacos para los que el riesgo de suicidio es desconocido. Serían necesarios más estudios para tratar de confirmar estas señales. La notificación espontánea es útil a la hora de identificar posibles nuevos riesgos asociados al uso de fármacos.

Palabras clave: Suicidio, ideación suicida, farmacovigilancia, FEDRA, reacción adversa medicamentosa, señal.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Objetivos	4
Material y métodos	4
Resultados	8
Discusión	16
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	27
Anexo	33

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa.

FDA: *Food and Drug Administration*. Administración de Medicamentos y Alimentos.

PRAC: *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*. Comité Europeo de Farmacovigilancia.

FEDRA: Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas.

SEFV-H: Sistema Español de Farmacovigilancia para Productos Médicos de Uso Humano.

MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Authorities*. Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

ROR: *Reporting Odds Ratio*.

INTRODUCCIÓN

Cada año se suicidan en el mundo cerca de ochocientas mil personas y muchas más realizan tentativas de suicidio, que supone según la OMS el factor de riesgo de suicidio más importante (1). En España el suicidio representa desde el 2008 la primera causa de muerte no natural, por encima de otras como los accidentes de tráfico. Los últimos datos del Instituto Nacional de Estadística reflejan que en 2018 se produjeron 3.539 muertes por suicidio, siendo 2.619 en varones y 920 en mujeres (2,3).

El número de suicidios y lesiones autoinfligidas en España desde 1985 hasta 2018 sigue una tendencia ascendente según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (**Figura 1**).

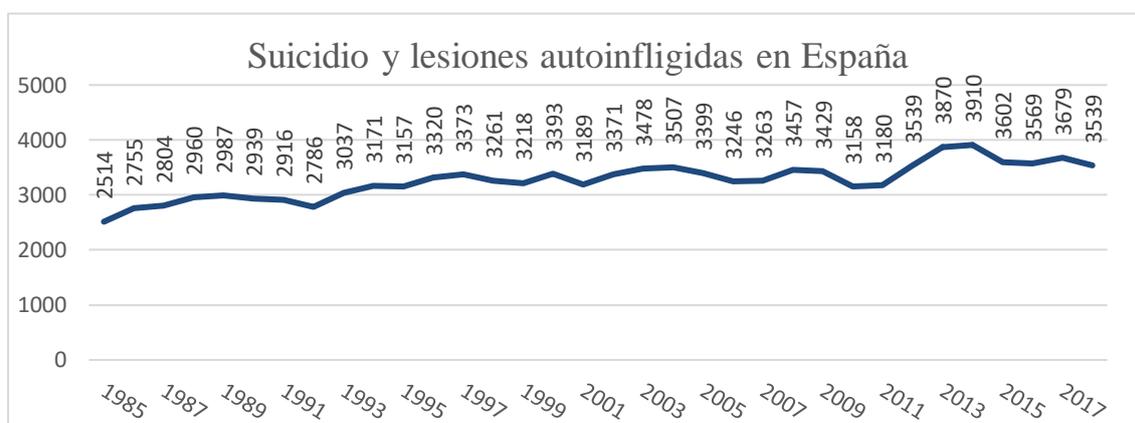


Figura 1. Número de defunciones por suicidio o lesión autoinfligida en España desde 1985 hasta 2018.
Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).

El suicidio es un importante problema de salud pública con una etiología compleja y multifactorial que requiere de intervenciones muy diversas. Hay una creciente necesidad de adoptar medidas de prevención eficaces, un punto clave para lograrlo es identificar los distintos factores de riesgo.

El suicidio y la ideación suicida como reacción adversa medicamentosa (RAM) es un tema poco estudiado, así como la variación de su incidencia dependiendo de los grupos demográficos, siendo esencial su conocimiento para dicha prevención (4,5). Se han publicado estudios que relacionan la ideación suicida y el suicidio con medicamentos muy diversos, como la isotrenoína, un fármaco para el acné o el zolpidem, para el tratamiento del insomnio. Recientemente se han elaborado estudios relacionando la aparición de estas RAM con el uso de varios fármacos de forma simultánea, en concreto se ha publicado un estudio sobre la relación entre el suicidio y el uso de hidroxiclороquina

junto con metformina (6–9). Debido a la dificultad de establecer relaciones claras entre la aparición de ideaciones suicidas o suicidio y el uso de un medicamento, los resultados de estos estudios son poco concluyentes.

Los fármacos más estudiados en relación con la aparición de comportamientos suicidas son los antidepresivos. Tras años de polémica desde la audiencia en 1991 del comité consultivo de la FDA (*Food and Drug Administration*) donde concluyeron que los pacientes que tomaban fluoxetina, un antidepresivo inhibidor de la recaptación de la serotonina (ISRS), no mostraban indicios de tener un mayor riesgo de comportamientos suicidas comparados con otros antidepresivos; en 2003, el *Committee on Safety of Medicines* del Reino Unido concluyó que la paroxetina, otro antidepresivo ISRS debía estar contraindicado en pacientes menores de 18 años diagnosticados de depresión mayor. En 2004 la FDA recomendó incluir en el prospecto de diez antidepresivos un aviso para la vigilancia de pacientes adultos y pediátricos con depresión tratados con esos fármacos (10).

Posteriormente, se han publicado más estudios y a pesar de que los resultados siguen sin mostrar conclusiones claras, se ha probado que hay diferencias epidemiológicas en la aparición de las RAM y el tipo de fármaco prescrito, por lo que se debería de tener en cuenta para tomar precauciones diferentes a la hora de poner un tratamiento dependiendo del sexo y la edad del paciente. Además, hay evidencias de que los pacientes que han tomado más de un antidepresivo tienen un mayor riesgo desarrollar comportamientos suicidas que las personas con un solo antidepresivo prescrito. También se ha observado que las personas que comienzan su tratamiento con antidepresivos tienen un mayor riesgo de presentar comportamientos suicidas durante las primeras semanas que los pacientes con un tratamiento a largo plazo, por lo que en este periodo de tiempo se deberían extremar las medidas de vigilancia y prevención en estos pacientes (10–12).

La farmacovigilancia es la actividad de salud pública que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar los efectos adversos o cualquier problema relacionado con los medicamentos, regulando su seguridad y tomando medidas para disminuir los riesgos y aumentar los beneficios de los fármacos (13,14).

Los orígenes de la farmacovigilancia se remontan a mediados del siglo XIX, cuando tras la muerte de una joven a la que se administró cloroformo se comenzaron a investigar otras

muerter que podían tener una etiología similar. Esto se puede considerar la primera medida que se tomó para recopilar datos sobre reacciones adversas medicamentosas.

En la década de los 60 tras diversas investigaciones se estableció la relación entre el consumo de talidomida en mujeres embarazadas y la aparición de malformaciones en bebés. Esta tragedia hizo reflexionar sobre diversos problemas como la fiabilidad de testar en animales o la importancia de los estudios posteriores a la comercialización de los medicamentos. Además, tras el desastre de la talidomida de 1961, la recopilación espontánea de datos relativos a RAM se sistematizó y comenzó a organizarse y regularse. En 1964 se creó la tarjeta amarilla en Reino Unido y en 1968 la Organización Mundial de la Salud (OMS) fundó junto con diez países (Australia, Reino Unido, EEUU, Alemania, Canadá, Irlanda, Suecia, Dinamarca, Nueva Zelanda y los Países Bajos), el Programa Internacional de Farmacovigilancia (14). En 1995 la Unión Europea fundó la Agencia Europea del Medicamento.

La historia de la farmacovigilancia en España es anterior a la de la Unión Europea, comenzando a realizar actividades en 1984. La AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) coordina los sistemas de farmacovigilancia españoles, cuyos pilares son el SEFV-H (Sistema Español de Farmacovigilancia para Productos Médicos de Uso Humano), que engloba a las comunidades autónomas y la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). La evaluación de la seguridad de los medicamentos queda centralizada a nivel europeo por el PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), comité de la EMA, por lo que su comunicación con la AEMPS es fundamental (15,16).

El SEFV-H es un sistema de farmacovigilancia descentralizado. Una de las tareas principales del SEFV-H es la de recoger todos los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, notificados tanto por profesionales sanitarios, como por los laboratorios farmacéuticos y también por los ciudadanos, que pueden notificar desde el año 2013 (17). Todos los casos recibidos por el SEFV-H son evaluados y registrados en la base de datos FEDRA. En este estudio se pretende describir los casos de suicidios e ideación suicida asociados a fármacos notificados al SEFV-H. Para ello se utilizará la base de datos FEDRA.

OBJETIVOS

Objetivo general: Conocer las características principales de los casos de sospechas de suicidio o ideación suicida notificados al SEFV-H.

Objetivos específicos:

- Conocer la evolución temporal del número de notificaciones.
- Conocer el tipo de pacientes afectados por esta reacción adversa.
- Conocer los fármacos que con más frecuencia se notifican asociados a esta reacción adversa.
- Conocer los periodos de latencia.
- Identificar señales, posibles nuevas asociaciones entre el suicidio o la ideación suicida y fármacos, no conocidas previamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio observacional descriptivo de los casos de suicidio o intento de suicidio o autolesión asociado a fármacos recogidos en la base de datos del SEFV-H, FEDRA. Para ello se hace una búsqueda de los casos de interés reportados de forma espontánea al SEFV-H desde el 1 de enero de 1985 hasta diciembre de 2020.

Se estudiaron las características generales de los casos notificados en cuanto a número, frecuencia, origen de la notificación y profesional notificador, gravedad de los casos, las características demográficas de los pacientes y los fármacos implicados.

Para tratar la información relativa a los fármacos, se asignó a cada principio activo su grupo terapéutico según la clasificación ATC. En la información relativa a los fármacos, al ser los casos cargados en la base de datos FEDRA, se les asigna su papel en la reacción adversa: "sospechoso" si se cree que el fármaco ha podido causar la reacción, "interacción" si se cree que la reacción adversa ha sido causada por la interacción entre dos o más fármacos y "concomitante" para los fármacos que tomara el paciente pero que no se cree que tengan relación con la reacción. Para el análisis se seleccionaron únicamente los principios activos clasificados como sospechosos o como interacción. También se ha tenido en cuenta el periodo de latencia entre la administración del fármaco

y la reacción adversa. Para analizar la latencia de los fármacos de manera homogénea se unificaron todas las unidades de medida a ‘días desde la primera dosis’.

La base de datos donde se integran todas las notificaciones nacionales es FEDRA. Aunque FEDRA incluye también casos procedentes de estudios postautorización, se incluyeron en el estudio solo los casos procedentes de notificación espontánea cuyo origen está en profesionales sanitarios o ciudadanos que notifican por iniciativa propia cuando tienen una sospecha de RAM. De este modo se trabaja con casos más homogéneos.

FEDRA se integra a nivel internacional con otras bases de datos de farmacovigilancia gracias al uso del diccionario de términos médicos MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Authorities*), que emplea una terminología aceptada de forma internacional para el registro de productos biofarmacéuticos (18,19). Para buscar los casos de suicidio, intento de suicidio o autolesión se utilizó una Consulta Normalizada de MedDRA (SMQ, por sus siglas en inglés) con el término “*Suicidio/autolesión (SMQ)*”. Esta consulta incluye los siguientes términos: “Amenaza de suicidio”, “Autolesión intencional”, “Comportamiento suicida”, “Depresión suicida”, “Escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio anormal”, “Ideación de autolesión”, “Ideación suicida”, “Intento de suicidio”, “Intento de suicidio sospechado”, “Intoxicación intencional”, “Sobredosis intencional”, “Sospecha de suicidio”, “Suicidio asistido” y “Suicidio consumado”.

Así, los criterios de inclusión fueron casos válidos notificados al SEFV-H de manera espontánea y en los que se haya notificado “*Suicidio/autolesión (SMQ)*” como reacción adversa y los criterios de exclusión: casos notificados procedentes de estudios.

Para ello, los filtros de búsqueda utilizados en la base de datos fueron:

- Tipo de notificación: Espontánea
- Anuladas: No Anulada
- Caso válido: Es caso válido
- Reacción adversa - “Suicidio/autolesión” (SMQ)
- Fecha de alta: 01/01/1985 - 22/12/2020

ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos de los casos se analizaron con la herramienta Excel 2016.

Tras realizar el análisis descriptivo, se procedió a la lectura de las fichas técnicas de los principios activos con el objetivo de identificar aquellos fármacos para los que el riesgo de suicidio no estaba descrito y así detectar posibles señales. Para ello se revisaron los apartados 4.4 (advertencias y precauciones especiales de empleo) y 4.8 (reacciones adversas). El Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, define señal en farmacovigilancia como “aquella información procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación”. Para aquellos principios activos para los que no se encuentre la RAM descrita en su ficha técnica, se llevó a cabo un análisis de desproporcionalidad. Para ello, se emplearon métodos cuantitativos, en concreto, se calculó la *Reporting Odds Ratio* (ROR).

La ROR consiste en la comparación de la relación entre casos y no casos en el total de expuestos al fármaco de interés frente a la relación entre casos y no casos para el resto de fármacos presentes en la base de datos, donde los casos son las notificaciones que contienen la RAM Suicidio/autolesión y los expuestos son las que contienen el fármaco de interés. El cálculo de la ROR se basa en una tabla de contingencia de 2x2 (**Tabla 1**).

Tabla 1. Tabla 2x2 para el cálculo del *Reporting Odds Ratio* (ROR).

ROR	CASOS	NO CASO
EXPUESTOS	a	b
NO EXPUESTOS	c	d

En la tabla se expresan los valores:

- a: número de casos notificados con el principio activo y la RAM de interés.
- b: número de casos notificados con el principio activo y otras RAM.
- c: número de casos notificados con la RAM y otros principios activos.
- d: número de casos notificados con otros principios activos y otras RAM.

Por lo tanto, el cálculo para la ROR sería: $ROR = (a/b) / (c/d)$. Si la ROR supera la unidad y el límite inferior del intervalo de confianza al 95% es superior a la unidad significa que la probabilidad de que la notificación contenga al principio activo relacionado con la RAM es superior al esperado respecto al número de notificaciones de la RAM con el resto de fármacos dentro de FEDRA, siendo una posible señal.

RESULTADOS

En el periodo estudiado desde el 1 de enero de 1985 hasta diciembre de 2020, la base de datos FEDRA, tenía registrados 324.841 casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. De ellos 1.037 eran casos en los que se notificaba la reacción adversa de interés, suicidio/autolesión lo que supone un 0,32 % del total de casos notificados en ese periodo.

Evolución anual del número de casos notificados

La evolución anual del número de casos notificados en FEDRA se puede obtener mediante la contabilización del número de casos según la fecha de inicio de la RAM. Hay datos registrados desde febrero de 1990 hasta noviembre de 2020 (**Figura 2**).

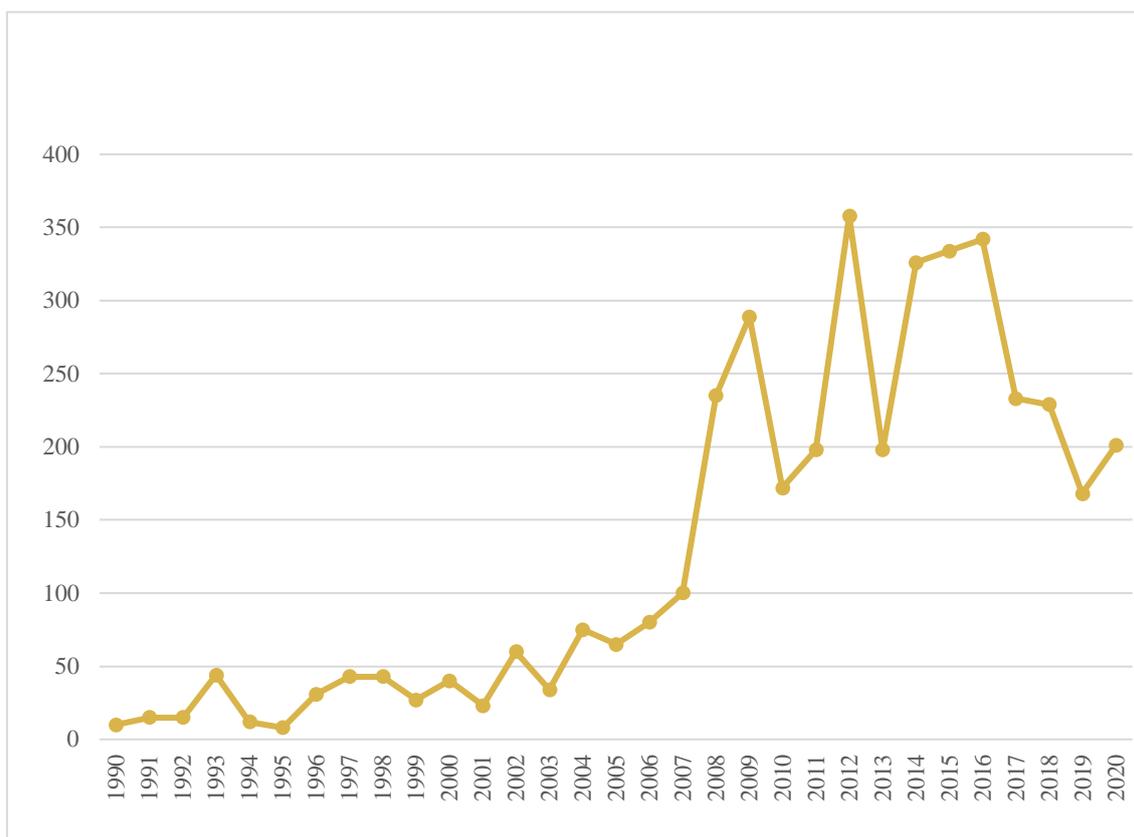


Figura 2. Evolución anual del número de casos de sospechas de suicidio/intento de suicidio registrados en FEDRA, según la fecha de inicio de la RAM.

Procedencia de las notificaciones

El 27% de las notificaciones procedían del medio hospitalario y el 24% del medio extrahospitalario, con un 48% de notificaciones de origen desconocido. El 61 % de los casos fue notificado por médicos, seguido del 15%, realizados por los propios usuarios, un 11% fue notificado por farmacéuticos, un 11% por notificadores no especificados, menos de un 1% lo notificaron enfermeras y menos de un 1% fueron abogados.

Gravedad de los casos notificados

Un 95% de los casos fueron graves (**Figura 3**). Según el criterio de gravedad, en el 43,9% se consideró una enfermedad o síndrome medicamente significativo o importante; un 23,3% puso en peligro la vida del paciente; un 22,7% precisó ingreso hospitalario o supuso una enfermedad o síndrome medicamente significativo o importante y un 8,8% se clasificó como mortal.

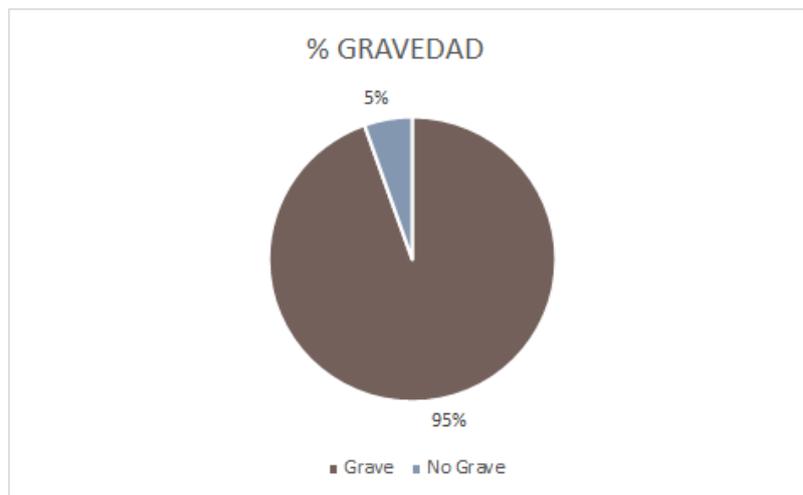


Figura 3. Gravedad de los casos notificados.

Características de los pacientes

El número de notificadores según el sexo fueron 507 (49%) casos mujeres y 495 (48%) hombres (**Figura 4**).

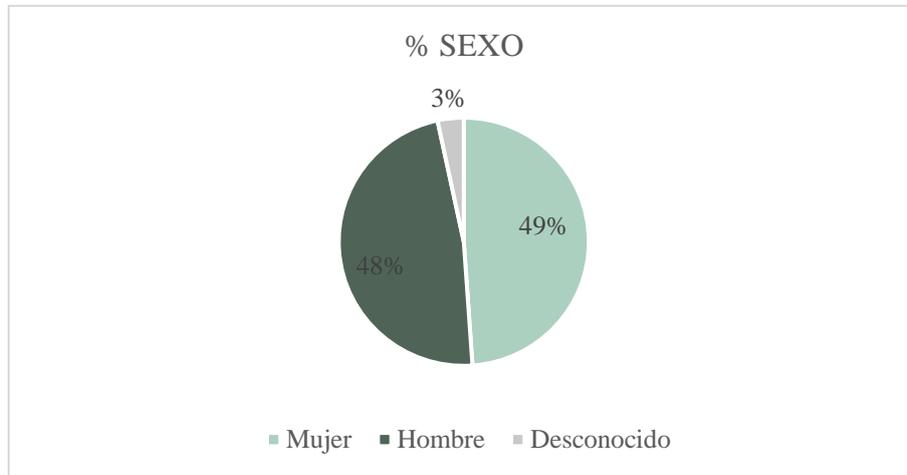


Figura 4. Distribución por sexo.

En cuanto a la edad, el 68% eran adultos, seguidos de mayores de 65 años en un 13% (**Figura 5**).

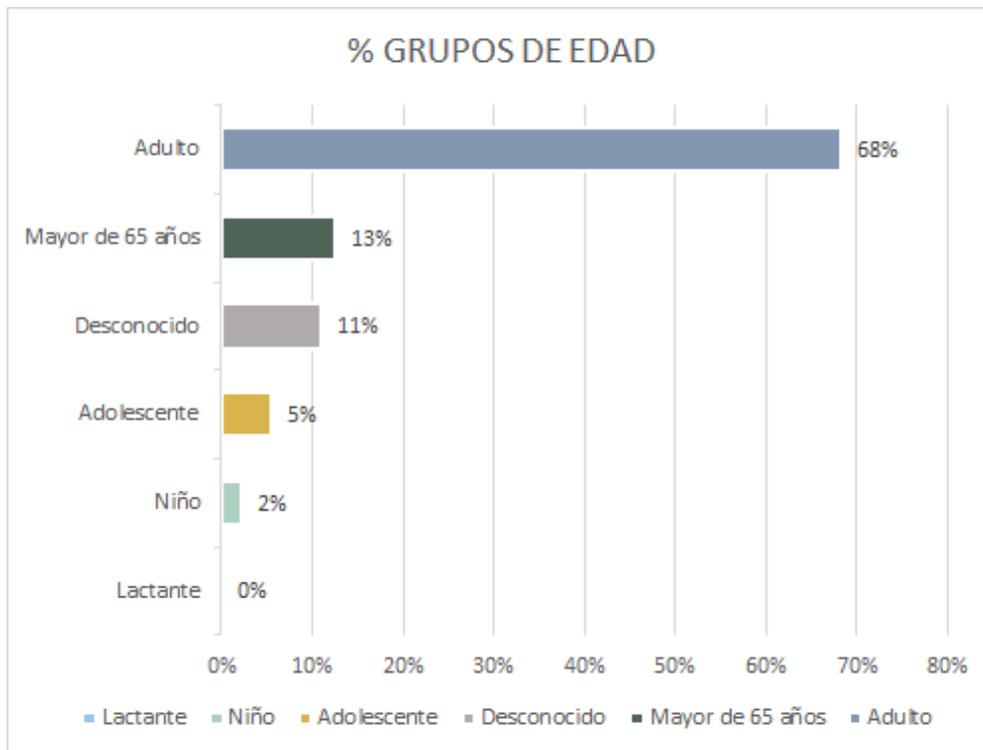


Figura 5. Distribución por grupos de edad.

La historia clínica conocida previa de estos pacientes revela que el 35,3% de las patologías previas conocidas (296) eran trastornos psiquiátricos, depresivos y problemas del sistema nervioso (**Figura 6**).

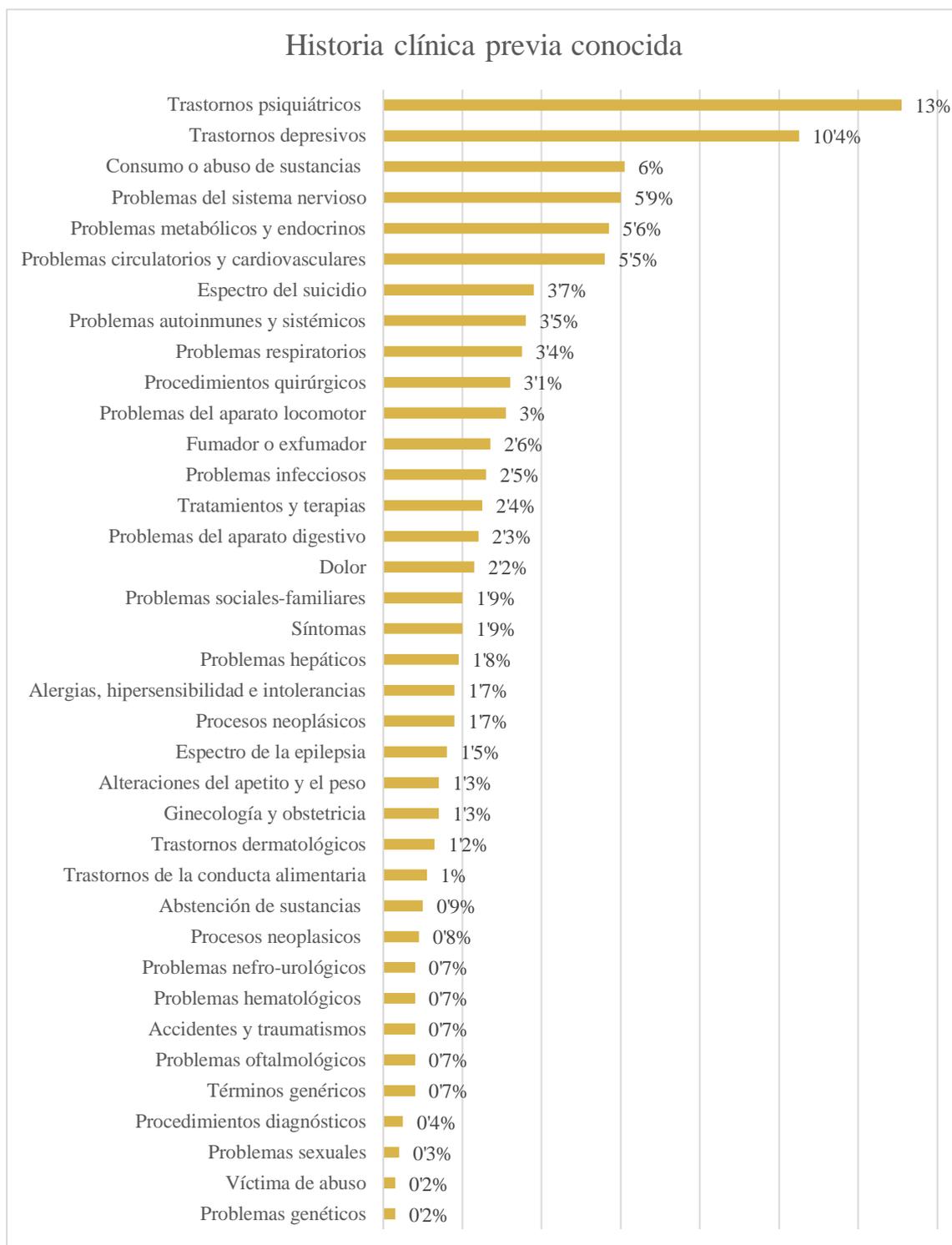


Figura 6. Frecuencia de los antecedentes clínicos de los pacientes.

Reacciones adversas

Los 1037 casos recogían 1761 reacciones adversas. Hay que tener en cuenta que cada caso puede incluir más de una y no todas eran relacionadas directamente con el suicidio. De las reacciones notificadas con los términos de interés, el 34,58% fueron intentos de suicidio (609), el 27,2% fueron ideación suicida (479), el 7,77% fueron suicidios consumados (137) y el 2,44% fueron autolesiones intencionales (43).

Otras reacciones adversas psiquiátricas notificadas fueron un 20,27% de sobredosis intencionales (357), un 3% de ideaciones de autolesión (53) o un 1,41% de intoxicaciones intencionales (25).

Medida tomada

En cuanto a las medidas tomadas con los fármacos implicados, en casi un 60% de los casos se retiró el fármaco tras la aparición de la RAM (**Figura 7**).

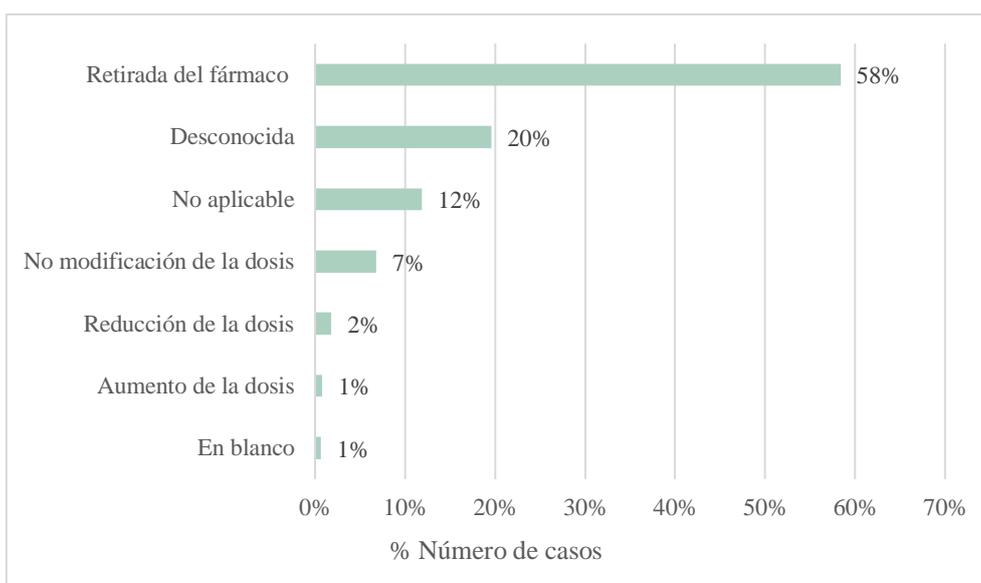


Figura 7. Medida tomada.

Fármacos implicados

Teniendo en cuenta solo los fármacos considerados sospechosos, por sí mismos o por interacción, por grupos farmacológicos; los psicodélicos y los psicoanalépticos son los dos grupos de fármacos que más aparecen, en 232 y 226 casos respectivamente, seguidos de antiepilépticos y antivirales (**Figura 8**).

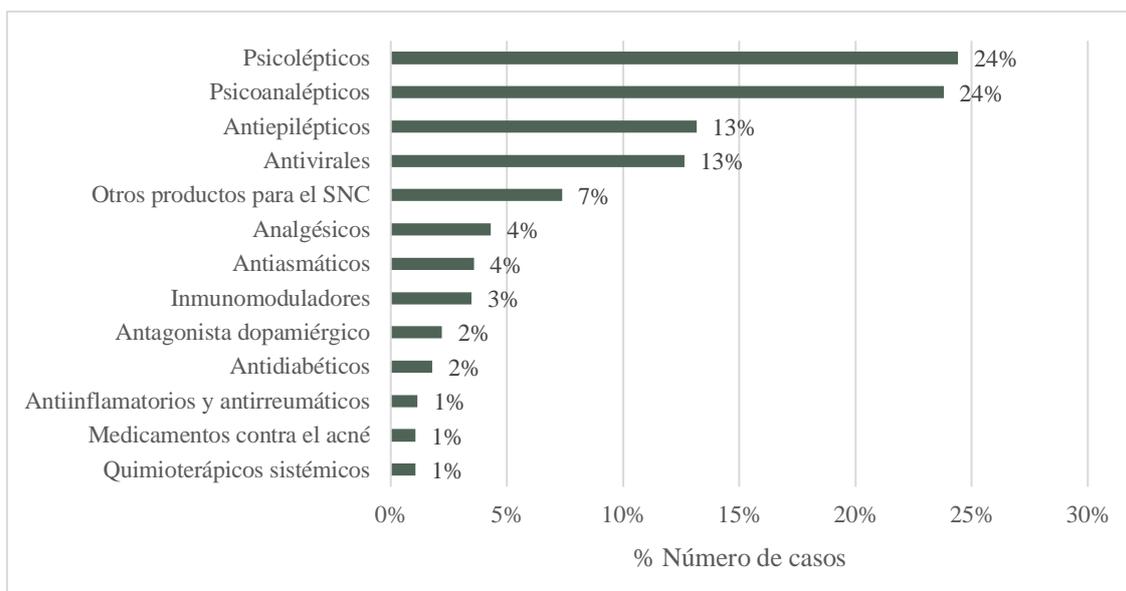


Figura 8. Grupos de fármacos más frecuentes.

En cuanto a los principios activos, aquellos implicados en más casos son vareniclina en 50 casos (3,2%) y lorazepam en 40 casos (2,5%), seguidos de aripiprazol, fluoxetina y escitalopram. (**Tabla 2**).

Tabla 2. Fármacos implicados y aparición o no de la RAM en los apartados 4.4 y 4.8 de la ficha técnica.

P. activos	No. casos	% del total de casos	Ficha técnica
VARENICLINA	50	3%	SI
LORAZEPAM	40	3%	SI
ARIPIPAZOL	37	2%	SI
FLUOXETINA	36	2%	SI
ESCITALOPRAM	34	2%	SI
INTERFERON	33	2%	SI
PARACETAMOL	31	2%	NO
OLANZAPINA	31	2%	NO
VENLAFAXINA	30	2%	SI
QUETIAPINA	29	2%	SI
PREGABALINA	27	2%	SI
DOLUTEGRAVIR	25	2%	SI
RISPERIDONA	22	1%	NO
DIAZEPAM	22	1%	NO
LAMIVUDINA	21	1%	SI
ROFLUMILAST	21	1%	SI
CLORAZEPATO	21	1%	NO
VERALIPRIDA ¹	21	1%	Fármaco retirado del mercado
ABACAVIR	20	1%	SI
ALPRAZOLAM	20	1%	NO
DULOXETINA	20	1%	SI
BUPROPION	20	1%	SI

¹La veraliprida se retiró del mercado en 2005 por efectos adversos psiquiátricos, incluida la depresión y neurológicos (20).

Identificación de señales y análisis de desproporcionalidad

De los 22 fármacos con más casos notificados, en 7 no figuraba el suicidio o el intento de suicidio en su ficha técnica (**Tabla 2**). Se identificaron posibles señales para los siguientes principios activos: olanzapina, paracetamol, diazepam, risperidona, clorazepato, insulina, alprazolam, clonazepam, gabapentina, emtricitabina, ibuprofeno, paliperidona, tramadol, hidroxiclороquina, litio y ziprasidona.

Por grupos farmacológicos los psicodélicos eran los más frecuentes para los que la RAM era desconocida, más del 50%, y siendo un 15% analgésicos y un 11% antiepilépticos (**Figura 9**).

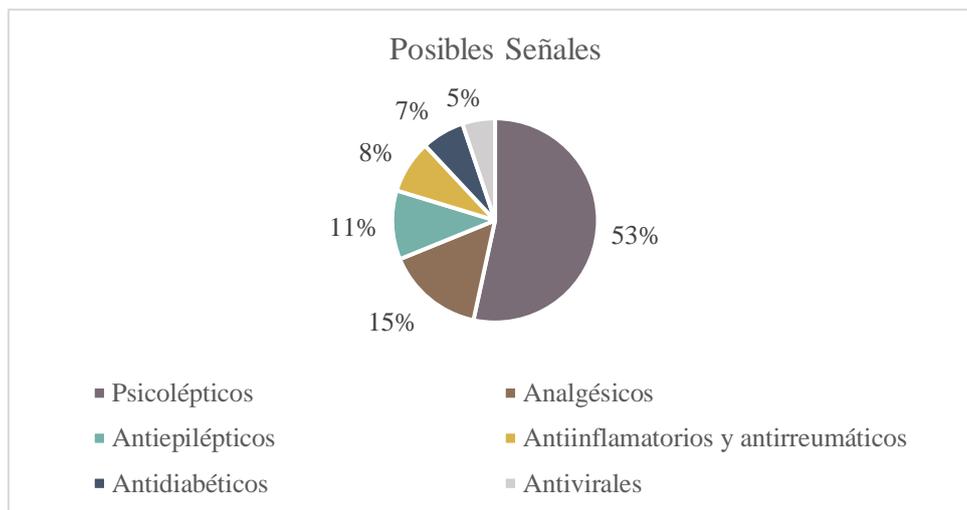


Figura 9. Posibles señales de fármacos con más de diez casos.

Se realizó un análisis de desproporcionalidad mediante el cálculo de la ROR, con sus correspondientes intervalos de confianza para el 95% (IC 95%) para cada uno de los fármacos. Para ello, se recurrió a la base de datos FEDRA (**Tabla 3**).

Tabla 3. Análisis de desproporcionalidad de los principios activos identificados con posibles señales.

Fármaco	No de casos expuestos	ROR (IC-95%)
Olanzapina	41	11,52 (8,38 – 15,83)
Paracetamol	63	1,29 (1,00 – 1,66)
Diazepam	43	5,63 (4,14 – 7,66)
Risperidona	32	6,08 (4,26 – 8,67)
Clorazepato	45	10,36 (7,65 – 14,03)
Insulina	23	2,56 (1,03 – 2,37)
Alprazolam	44	5,88 (4,33 – 7,97)
Clonazepam	31	8,42 (5,86 – 12,09)
Gabapentina	24	4,06 (2,70 – 6,10)
Emtricitabina	17	3,54 (2,18 – 5,74)
Ibuprofeno	21	1,05 (0,68 – 1,63)
Paliperidona	14	4,47 (2,62 – 7,61)
Tramadol	20	0,84 (0,54 – 1,31)
Hidroxiclороquina total	10	3,87 (2,06 – 7,27)
Litio	15	7,58 (4,53 – 12,70)
Ziprasidona	11	18,03 (9,76 – 33,32)

Debido al aumento de la utilización de la hidroxiclороquina este último año en el tratamiento para la infección por virus SARS-CoV-2, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad analizando los datos de este principio activo de forma fragmentada, separando el periodo total de autorización del fármaco en periodo pre-COVID, del 24 de

noviembre de 2011 hasta el 29 de febrero del 2020 y post-COVID, del 1 de marzo de 2020 hasta el 22 de diciembre de 2020 (**Tabla 4**).

Tabla 4. Análisis de desproporcionalidad en los distintos periodos de uso de hidroxiclороquina.

Fármaco	No de casos expuestos	ROR (IC-95%)
Hidroxiclороquina total	10	3,87 (2,06 – 7,27)
Hidroxiclороquina precovid	4	3,30 (1,23 – 8,87)
Hidroxiclороquina postcovid	6	5,21 (2,23 – 12,19)

Periodo de latencia

El tiempo transcurrido desde el inicio del consumo del fármaco hasta la aparición de la reacción varía entre 0,0416 días y 2555 días, es decir, aproximadamente entre una hora y 7 años. Siendo la mediana, 14 días.

DISCUSIÓN

El número de casos de sospechas de suicidios por fármacos recogidos por el SEFV-H, representa un 0,32 % de los casos notificados en el periodo. La evolución de los casos notificados experimenta un incremento notable a partir del año 2008, después de ese año existen muchas fluctuaciones para las que no tenemos explicación, porque la notificación de sospechas de RAM es muy variable y depende de numerosos factores. Hasta el año 2016 la tendencia era ascendente, sin embargo, desde ese año la cifra de notificaciones de sospechas de suicidio/autolesión por fármacos ha sufrido un descenso importante.

Procedencia de las notificaciones

La mayor parte de los casos han sido notificados por médicos, este colectivo es en general el que más casos aporta en farmacovigilancia, como se ha podido comprobar en diversos estudios como el de Velasco-González et al. (21), en el que tras analizar el número de notificaciones de RAM hechas al SEFV-H durante los primeros seis meses de 2018, el 66% de las notificaciones habían sido realizadas por médicos. En el otro extremo están las enfermeras con apenas casos notificados. Con respecto a esto, un estudio realizado en Castilla y León describía el bajo número de notificaciones por parte del personal de enfermería, comentando que puede deberse a una falta de información o conocimiento en

el campo de la farmacovigilancia. Esta infranotificación es frecuente, pudiéndose observar en nuestro estudio, a pesar de que la administración de medicamentos es labor de enfermería (22,23).

Gravedad de los casos notificados

La gran mayoría de los casos notificados fueron considerados graves, esto es lógico dado el tipo de RAM estudiada, ya que el desarrollo del proceso suicida conlleva en última instancia la muerte del paciente. El 7,77% de los casos el suicidio fue consumado y, por lo tanto, el resultado fue mortal.

Características de los pacientes

No se han encontrado diferencias entre sexos en los casos notificados y la mayoría son adultos. Las estadísticas del INE sí muestran diferencias en cuanto al sexo, habiendo un mayor número de muertes por suicidio y lesiones autoinfligidas en hombres que en mujeres. En cuanto a la edad de los pacientes, la mayoría también son menores de 65 años (3).

Un 35,3% de pacientes tenían historia clínica previa de trastornos psiquiátricos o depresivos, así como problemas del sistema nervioso y consumo o abuso de sustancias. Además, los grupos farmacológicos más repetidos fueron los psicodélicos y los psicoanalépticos. Estos antecedentes psiquiátricos constituyen un factor de confusión importante a tener en cuenta a la hora de asociar el fármaco con la reacción, ya que el suicidio se relaciona con la mayoría de trastornos mentales graves, y en el caso de la depresión, según la SEP (Sociedad Española de Psiquiatría), el riesgo es 21 veces superior al de la población general (24).

Sin embargo, tras revisar las fichas técnicas de los principios activos implicados, para la mayoría de ellos la reacción era conocida, apareciendo en 34 (72%) de los 47 fármacos con más de 10 notificaciones.

Fármacos implicados e identificación de señales.

Para la mayor parte de los fármacos implicados con más frecuencia el suicidio o ideación suicida es una reacción conocida, descrita en su ficha técnica. Sin embargo, llaman la atención algunos principios activos, notificados en más de 10 ocasiones asociados a esta

RAM, para los que la reacción no es conocida. Con el fin de establecer una posible asociación se lleva a cabo el análisis de desproporcionalidad.

Se identifican de este modo 16 posibles señales relacionadas con el suicidio o intento de suicidio.

Los fármacos implicados son, del grupo de antipsicóticos, la olanzapina, risperidona, paliperidona, ziprasidona y el litio, con una ROR (IC 95%) de 11,52 (8,38-15,83), 6,08 (4,26-8,67), 4,47 (2,62-7,61), 18,03 (9,76-33,32) y 7,58 (4,53-12,70), respectivamente, lo que indica una asociación estadísticamente significativa entre la notificación de casos de suicidio/autolesión y esos fármacos.

La olanzapina es un antipsicótico atípico del que se han realizado diversos estudios buscando evidencias sobre un posible efecto protector respecto al suicidio (25–29). La FDA elaboró un estudio en el que manifestaba la no existencia de tal efecto.

Pompili et al. (26) concluyen que en la actualidad no está claro este efecto protector, encontrando estudios a favor y en contra de dicha idea. A pesar de esto, habla de las limitaciones del estudio realizado por la FDA, comentando que no fue diseñado para evaluar el comportamiento suicida como resultado. También comenta que se ha descrito un aumento del riesgo de suicidio con el tratamiento intermitente de olanzapina y risperidona, si bien no lo describe como algo concluyente ya que no está claro que se deba a una vuelta al estado previo en el que se encontraban los pacientes sin el tratamiento o a un efecto adverso por el uso discontinuo del fármaco.

De la paliperidona y la ziprasidona no se encontró información respecto a la aparición de las RAM observadas en la base de datos FEDRA.

En cuanto al litio, se trata de un antipsicótico de primera elección en los episodios maníacos, indicado también en el mantenimiento de los trastornos afectivos.

Diversos estudios hablan sobre un posible efecto protector del litio. Schou (30) describió la existencia de una relación significativa entre el tratamiento con litio y la reducción de la mortalidad y el comportamiento suicida en trastornos del ánimo. Müller-Oerlinghausen et al. (31) comparten esta idea, hablando de la evidencia que hay respecto al efecto protector del riesgo de suicidio y el tratamiento con litio, también comentaron que no se ha demostrado este efecto en otros antidepresivos ni en otros estabilizadores del ánimo.

A pesar de esto, se han elaborado estudios que detallan la existencia de evidencias de resultados contradictorios sobre este hecho. El litio ha sido estudiado como componente del agua en zonas urbanas relacionado con el riesgo de suicidio. Los primeros estudios sobre este tema se realizaron en Texas, posteriormente se elaboraron en otras zonas como Japón. En concreto, Helbich et al. (32) realizaron un estudio en Austria buscando si las dosis ingeridas de litio por la población a través del agua corriente, al ser una cantidad mínima respecto a la usada en el tratamiento terapéutico, podrían tener cierto efecto preventivo respecto al suicidio o todo lo contrario.

En el artículo comentaban que existe una falta de información respecto a los posibles efectos del litio presente en la naturaleza. Hay evidencias de que en las regiones donde se consume un mayor número de fármacos los niveles de estos en las aguas subterráneas son más elevados, pudiendo afectar a la salud de las personas. Este hecho lleva a la reflexión de que el litio acumulado en el agua potable, añadido a los niveles naturales de litio ya existentes en el agua pueden estar relacionados con la epidemiología del suicidio.

Tras elaborar el estudio se confirmó que los niveles de litio en el agua y en las prescripciones estaban asociados pero que, a pesar de esto, no existían evidencias de que la acumulación de litio en el agua potable por el consumo de este disminuyera el riesgo de suicidio.

Respecto a los hipoglucemiantes, se identifica a la insulina entre los fármacos más frecuentemente notificados, con una ROR (IC 95%) de 2,56 (1,03-2,37), revelando un mayor número de notificaciones de la RAM con la insulina que con el total de fármacos dentro de la base de datos.

Diversos estudios relacionan a las personas diabéticas (DM1 y DM2) con un mayor riesgo que la población general de sufrir depresión, riesgo suicida y muerte por causas no naturales (33–36), pudiendo suponer este problema como un factor de confusión a la hora de relacionar las insulinas con el riesgo de suicidio.

A pesar de esto, Ludvigsson (37) describe que debería estudiarse más el papel de la insulina en relación con las ideas y tentativas de suicidio, especialmente en pacientes jóvenes y niños diagnosticados con diabetes tipo 1.

Del grupo de antiepilépticos se identifican dos principios activos para los que la reacción no está descrita, clonazepam y gabapentina, con ROR (IC 95%) de 8,42 (5,86-12,09) y 4,06 (2,70-6,10), respectivamente, por lo que sí parece indicar la existencia de un mayor número de notificaciones de las RAM a estudiar respecto al total de fármacos en ambos principios activos.

Ishihara et al. (38) elaboraron un estudio analizando si existía una diferencia en la prescripción de los distintos antiepilépticos dependiendo de si el paciente había tenido antecedentes de trastornos del ánimo o no. Para ello, se analizaron dos bases de datos, GPRD (*General Practice Research Database*), de Reino Unido y IHCIS (*Integrated HealthCare Information Services*), de EEUU. Los resultados revelaron que se prescribía más gabapentina y clonazepam como primer tratamiento con antiepilépticos respecto al resto de fármacos en pacientes con antecedentes de trastornos del ánimo, sin llegar a ninguna conclusión clara sobre el por qué de esta forma de actuar, al no existir una indicación explícita al respecto.

A pesar de esto, el artículo sí comentaba que se ha descrito la utilización de los denominados ‘antiepilépticos nuevos’ (gabapentina, clonazepam, fenobarbital, fenitoína, topiramato...) para indicaciones fuera de la ficha técnica, utilizando la gabapentina en el tratamiento de patologías como la ansiedad o la depresión. Entre sus indicaciones, la gabapentina demostró tener eficacia para tratar la fobia social y la ansiedad en trastornos bipolares, y el clonazepam ha sido utilizado para el tratamiento de episodios maníacos y también como la gabapentina, para la ansiedad en trastornos bipolares. Es probable que las preferencias en el uso de estos fármacos en pacientes con antecedentes de trastornos del ánimo se deban a esta situación.

Otro aspecto que destacar del estudio fue la elevada prevalencia de antecedentes de depresión en los pacientes que comenzaron el tratamiento con antiepilépticos. Como conclusión se comentaba la posibilidad de elaborar nuevas investigaciones en este campo que encontraran una relación entre toda esta información ya que tener antecedentes de trastornos del ánimo supone un factor de riesgo de suicidio a tener en cuenta (38).

El clonazepam se trata de un derivado de las benzodiazepinas. Opesjin et al. (39) lo analizaron junto con otros antiepilépticos para buscar solución a la pregunta de por qué se producía la muerte súbita inesperada en la epilepsia o SUDEP. El SUDEP se define

como una muerte repentina e inesperada que ocurre en el paciente epiléptico, de causa no traumática ni por ahogamiento, con o sin evidencia de una crisis previa y excluyendo el estatus epiléptico documentado, en la cual el examen post mortem no revele una causa toxicológica o estructural para el fallecimiento. Se debe tener en cuenta que el suicidio es una de las causas de muerte presente en estos pacientes (39,40). En el artículo buscaban si esta situación podía deberse a un infratratamiento de la epilepsia, es decir, a la administración de dosis más bajas de las adecuadas de estos fármacos. Los resultados no revelaban diferencias con el grupo de control por lo que no se demostraba una relación al respecto, sin embargo, relataban la necesidad de estudiar más en profundidad el SUDEP para su posible prevención.

Por último, cabe destacar relacionado con el clonazepam que se han descrito casos de problemas de comportamiento en niños tratados con benzodiazepinas.

Rothschild et al. (41) compararon la frecuencia de aparición de reacciones adversas relacionadas con cambios en el comportamiento en pacientes tratados con alprazolam, clonazepam y sin benzodiazepinas, concluyendo que parecía ser una reacción rara de estos dos fármacos.

Kandemir et al. (42) presentaron el caso clínico de un niño de 9 años en tratamiento con clonazepam por un blefarospasmo que comenzó a presentar irritabilidad y que durante la entrevista clínica expresó ideas suicidas con un plan. Además, el paciente presentaba ideas de autolesión relacionadas con el pensamiento suicida. Las ideaciones suicidas comenzaron el cuarto día de tratamiento, no teniendo criterios que revelaran una enfermedad psiquiátrica tras su evaluación, ni antecedentes familiares. Los padres comentaron que había sido la primera vez que se comportaba de esta manera. El paciente no tomaba más medicación. Se le retiró el tratamiento al tercer día y se le evaluó diariamente. Sus síntomas desaparecieron, no presentándose de nuevo en revisiones posteriores. Este artículo ha sido el único que se ha encontrado relacionando directamente el clonazepam con la aparición de ideaciones suicidas.

En enero de 2008 la FDA advirtió de una relación entre el riesgo de suicidio y los antiepilépticos basándose en los resultados de un metaanálisis que incluía datos de 199 ensayos clínicos aleatorizados con 11 antiepilépticos diferentes (carbamazepina, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina,

tiagabina, topiramato, valproato y zonisamida). Este comunicado fue criticado por diferentes autores, hablando de las limitaciones del estudio y cuestionando su validez tras revisar los datos (43–45). La FDA asoció este riesgo con todos los antiepilépticos incluidos en el metaanálisis, a pesar de encontrar resultados significativos únicamente en dos de ellos (topiramato y lamotrigina). Además, Kanner (44) describió la presencia de problemas relacionados con la metodología usada. En su estudio realizó una revisión sistemática sobre la aparición de ideas suicidas en el tratamiento preventivo de la migraña con distintos antiepilépticos, entre ellos la gabapentina, concluyendo que no hay suficiente evidencia en la actualidad para asegurar que aumentara este riesgo. El topiramato fue el único fármaco asociado con un aumento de la aparición de trastornos relacionados con la ansiedad y la depresión, que por lo tanto podría facilitar el desarrollo de ideas o comportamiento suicida. Este hecho se observó sobre todo en personas con antecedentes psiquiátricos tanto personales como familiares.

En el estudio de Molero et al. (43) se buscó la relación entre el aumento del riesgo de suicidio y el tratamiento con gabapentinoides. Se observó que el riesgo era más elevado en personas jóvenes y en pacientes tratados con dosis elevadas, pero no se obtuvieron resultados claros respecto a la gabapentina.

Artículos previos al comunicado de la FDA, como el de Kalinin (46), relaciona la gabapentina con un efecto positivo (debido a aspectos farmacocinéticos) en patologías como la distimia o trastornos del humor, sin estar probado este efecto en la depresión.

Como conclusión, hay opiniones muy diversas sobre los efectos de la gabapentina, se han encontrado artículos defendiendo su efecto positivo sobre aspectos cognitivos, relacionados con el humor y el riesgo de suicidio y otros que comentan un posible incremento del riesgo de suicidio. Aun así, no se han encontrado evidencias que la relacionen con la aparición de suicidio e ideación suicida como efecto adverso (45,47).

Respecto a los psicolépticos, encontramos el clorazepato, el alprazolam y el diazepam, utilizados como ansiolíticos principalmente. Los resultados del análisis de desproporcionalidad de estos fármacos muestran asociación con la notificación de suicidios/autolesión, con una ROR (IC 95%) de 10,36 (7,65-14,03), 5,88 (4,33-7,97) y 5,63 (4,14-7,66), respectivamente.

Como ya se ha descrito anteriormente, estudios realizados como el de Rothschild et al. (41) comentan que no se han encontrado suficientes evidencias que relacionen la aparición de las RAM y el alprazolam. Tampoco se han encontrado estudios que relacionen el diazepam ni el clorazepato con la aparición de suicidio o ideación suicida.

En el análisis de desproporcionalidad de la emtricitabina, un antiviral utilizado en el tratamiento del VIH, la ROR (IC 95%) resultó de 3,54 (2,18-5,74). No se encontró información relevante en la bibliografía relacionada con este principio activo.

La hidroxiclороquina se trata de un fármaco antipalúdico indicado también para la artritis reumatoide y el lupus eritematoso. Durante la elaboración de este trabajo se detectó una señal potencial para la hidroxiclороquina al no estar descrita la RAM en su ficha técnica, se calculó la ROR (IC 95%) obteniendo un 5,21 (2,23-12,19). Respecto al análisis de los datos de FEDRA, se planteó que al elaborar el análisis de desproporcionalidad podrían verse afectados los datos de este último año debido al incremento de la utilización de este principio activo en el tratamiento de enfermos de COVID-19. Tras comparar los resultados obtenidos en cada uno de los periodos (pre-covid y post-covid), se observa que en el periodo pre-covid se notificaron 4 casos y en el post-covid 6 casos, con ROR (IC 95%) de 3,30 (1,23-8,87) y 5,21 (2,23-12,19) respectivamente. En noviembre de 2020 la EMA publicó una nota informativa sobre la recomendación realizada por el PRAC de actualizar las fichas técnicas de los medicamentos que contuvieran cloroquina e hidroxiclороquina en su composición debido a la relación entre su consumo y el riesgo de alteraciones psiquiátricas, entre ellas el comportamiento suicida. Es por esto por lo que actualmente la hidroxiclороquina sí cuenta con la RAM descrita en su ficha técnica en el apartado 4.8, verificando la hipótesis que habíamos planteado previamente (48). Debido al incremento del uso de este fármaco, se han elaborado de forma paralela otras investigaciones con el objetivo de aumentar los conocimientos sobre sus interacciones y efectos adversos.

Brandon S. et al. (49) realizaron una revisión sistemática buscando alguna relación entre el uso de cloroquina e hidroxiclороquina y la aparición de reacciones adversas, entre ellas la ideación suicida, con el objetivo de establecer alguna relación causal para los pacientes

con covid en tratamiento o profilaxis con estos fármacos. El estudio relataba que sí se había encontrado información relacionada con el tratamiento con hidroxiclороquina como antirreumático y antipalúdico y el aumento de depresión, ansiedad, insomnio, ideación suicida..., aun así, concluía que no se había encontrado suficiente evidencia en la literatura. Describió que no parecía haber tampoco un aumento del riesgo en pacientes con covid pero que sería interesante incluir en el tratamiento de estos pacientes un cribado de ideación suicida y aplicar medidas de prevención del riesgo.

También se realizaron estudios relacionando la hidroxiclороquina con otros fármacos con los que podía interaccionar, como el estudio ya mencionado anteriormente, elaborado por Montastruc et al. (9) en el que relataban un posible incremento de la toxicidad de la hidroxiclороquina relacionada con la metformina y la repercusión que podría tener en pacientes con covid. En el estudio realizaron una revisión de las notificaciones sobre esta interacción dentro de la base de datos Vigibase. Los resultados del análisis relacionaban un aumento de notificaciones de suicidios en personas tratadas con ambos fármacos de forma simultánea en comparación con los pacientes tratados con uno de los dos fármacos. A pesar de no haber realizado el estudio en pacientes con covid, la existencia de esta interacción no parecía depender de la enfermedad de los sujetos por lo que, debido al uso de la hidroxiclороquina a altas dosis en el inicio de la pandemia para el tratamiento de la COVID, esta interacción debería tenerse en cuenta. Además, cabe destacar que la metformina es un fármaco muy usado en pacientes ancianos y en obesos, personas consideradas de riesgo de padecer formas clínicas graves de COVID-19 y, por lo tanto, susceptibles de ser tratadas con hidroxiclороquina a altas dosis.

El análisis de desproporcionalidad de los analgésicos tramadol, paracetamol e ibuprofeno, con ROR (IC 95%) de 0,84 (0,54-1,31), 1,29 (1,00-1,66) y 1,05 (0,68-1,63), respectivamente, sugiere que no existe relación entre su consumo y la notificación de ideación o comportamiento suicidas. Tampoco se ha encontrado información al respecto en la literatura. Hay que tener en cuenta que son fármacos muy consumidos y que aparecen en un elevado número de casos en las bases de datos de farmacovigilancia.

CONCLUSIONES

- Las notificaciones de suicidio e ideas suicidas representan un porcentaje bajo del total de notificaciones de sospechas de RAM recogidas por el SEFV-H que, sin embargo, y dada la cantidad de RAM distintas que recogen los sistemas de Farmacovigilancia, no es nada despreciable.
- Hasta el año 2016 existía una tendencia creciente en el número de notificaciones recibidas que, sin embargo, ha descendido desde entonces.
- La mayoría de los casos son notificados por médicos, tanto del medio extrahospitalario como intrahospitalario. Las enfermeras apenas notifican este tipo de reacciones.
- La mayoría de los casos fueron notificados como graves.
- Un 7,77% de los casos notificados fueron suicidios consumados.
- No hay diferencia entre sexos en los casos notificados.
- Los adultos son el grupo de edad más implicado en los casos de suicidio o ideación suicida inducida por fármacos.
- Un 35,3% de las patologías previas descritas en estos pacientes estaban relacionadas con trastornos psiquiátricos, del sistema nervioso o del abuso o consumo de sustancias.
- Los fármacos implicados en un mayor número de casos fueron la vareniclina y el lorazepam, seguidos del aripiprazol, la fluoxetina y el escitalopram, siendo los fármacos psicodélicos y psicoanalépticos los grupos más repetidos.
- El tiempo transcurrido desde el inicio del consumo del fármaco hasta la aparición de la RAM fue aproximadamente de entre una hora y 7 años.
- En casi un 60% de los casos se procedió a la retirada del fármaco tras la aparición de la RAM.
- Se identificaron 13 señales para la asociación entre el riesgo de suicidio o ideas suicidas con los siguientes principios activos: olanzapina, diazepam, risperidona, clorazepato, insulina, alprazolam, clonazepam, gabapentina, emtricitabina,

paliperidona, hidroxiclороquina, litio y ziprasidona.

- Se precisarían estudios detallados con estos fármacos para tratar de confirmar u ofrecer más información que apoye estas nuevas asociaciones.

Este trabajo abre nuevas hipótesis para el estudio de las posibles señales encontradas, además invita a la reflexión sobre la importancia de la notificación de las reacciones adversas al sistema de farmacovigilancia para la identificación de nuevos riesgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suicidio [Internet]. Who.int.2019 [consultado 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
2. Grupo de Trabajo de revisión de la Guía de Práctica Clínica de Prevención y tratamiento de la conducta suicida 2012. Revisión de la Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida (2012) del Programa de GPC en el SNS [Internet]. Ministerio de Sanidad. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS); 2020 [consultado el 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/excelencia/docs/Revision_GPC_ConductaSuicidaActualizacion.pdf
3. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad (7947) [Internet]. INE. [consultado el 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947#!tabs-tabla>
4. Gabilondo A. Prevención del suicidio, revisión del modelo OMS y reflexión sobre su desarrollo en España. Informe SESPAS 2020. Gac Sanit. 2020; 34(s1):27-33.
5. Ding T, Chen ES. Mining Drugs and Indications for Suicide-Related Adverse Events. AMIA Annu Symp Proc. 2020; 2019:1011-20.
6. Scailteux LM, Droitcourt C, Balusson F, Nowak E, Kerbrat S, Dupuy A, et al. French administrative health care database (SNDS) The value of its enrichment. *Thérapie*. 2019; 74(2):215-23.
7. Wong CK, Marshall NS, Grunstein RR, Ho SS, Fois RA, Hibbs DE, et al. Spontaneous Adverse Event Reports Associated with Zolpidem in the United States 2003–2012. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(2):223-34.
8. Singer S, Tkachenko E, Sharma P, Barbieri JS, Mostaghimi A. Psychiatric Adverse Events in Patients Taking Isotretinoin as Reported in a Food and Drug Administration Database From 1997 to 2017. *JAMA Dermatol*. 2019; 155(10):1162-6.
9. Montastruc JL, Toutain PL. A New Drug–Drug Interaction Between Hydroxychloroquine and Metformin? A Signal Detection Study. *Drug Saf*. 2020; 43(7):657-660.

10. Hershel J, James A, Susan S. Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviors. *JAMA*. 2004; 3(292):338-43.
11. Fujiwara M, Kawasaki Y, Yamada H. A Pharmacovigilance Approach for Post-Marketing in Japan Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database and Association Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 [consultado el 15 de noviembre de 2020]; 11(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4847915/>
12. Stübner S, Grohmann R, Greil W, Zhang X, Müller-Oerlinghausen B, Bleich S, et al. Suicidal Ideation and Suicidal Behavior as Rare Adverse Events of Antidepressant Medication: Current Report from the AMSP Multicenter Drug Safety Surveillance Project. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018; 21(9):814-21.
13. Fermont I. Pharmacovigilance strategy: opportunities for cross-national learning. *Isr J Health Policy Res* [Internet]. 2019 [consultado el 22 de noviembre de 2020]; 8(1):54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6582557/>
14. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018; 40(4):744-7.
15. Leal MM, Sanz MM, Ferrando JRC, Martinez-Martinez F. A comparative analysis of the pharmacovigilance systems of Brazil, Spain, the European Union and the United States based on the information provided by their regulatory agency websites. *DARU J Pharm Sci*. 2019; 27(1):379-387.
16. Preguntas y Respuestas sobre transmisión electrónica de sospechas de reacciones adversas posautorización [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014 [consultado el 25 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/farmacovigilancia-humana-industria-farmaceutica/preguntas-y-respuestas-sobre-transmision-electronica-de-sospechas-de-reacciones-adversas-posautorizacion/>
17. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León; 2013 [consultado el 25 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/recopilacion-normativa/ordenacion-sistema-sanitario/medicamentos-productos-sanitarios/real-decreto-577-2013-26-julio->

regula-farmacovigilancia-med

18. Medical Dictionary for Regulatory Activities [Internet]. ICH Official web site: ICH [consultado el 7 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ich.org/page/meddra>
19. Guía Introductoria para la Versión 23.1 de MedDRA [Internet]. [consultado el 7 de mayo de 2021]. Disponible en: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_%2023_1_Spanish.pdf
20. Suspensión de comercialización suspensión de veraliprida (Agreal®) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2005 [consultado el 26 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2005/ni_2005-11_veraliprida/
21. Velasco-González V, Loya-Pérez L, Navarro-García E, Sáinz-Gil M. Reporting of suspected adverse drug reactions by nursing in Spain. An observational-descriptive retrospective study. *Enferm Clínica Engl Ed* [Internet]. 2021 [consultado el 25 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2445147921000266>
22. Villegas F, Figueroa-Montero D, Barbero-Becerra V, Juárez-Hernández E, Uribe M, Chávez-Tapia N, et al. La importancia de la farmacovigilancia intrahospitalaria en la detección oportuna de los errores de medicación. *Gac Mex*. 2018; 154(2):599.
23. Velasco-González V. Papel de las enfermeras en la notificación de reacciones adversas medicamentosas en Castilla y León (España). *Aladefe. Rev iberoam Educ investi Enferm*. 2013; 2(3):10-6.
24. Navío-Acosta M, Pérez-Sola V. *DEPRESIÓN Y SUICIDIO 2020*. Documento estratégico para la promoción de la Salud Mental [Internet]. Madrid: Wecare-u; 2020. [consultado el 8 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://fundadeps.org/wp-content/uploads/2020/09/LibroBlancoDepresionySuicidio2020.pdf>
25. Kerwin RW, Bolonna AA. Is clozapine antisuicidal? *Expert Rev Neurother*. 2004; 4(2):187-90.
26. Pompili M, Baldessarini RJ, Forte A, Erbutto D, Serafini G, Fiorillo A, et al. Do

Atypical Antipsychotics Have Antisuicidal Effects? A Hypothesis-Generating Overview. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 [consultado el 9 de mayo de 2021]; 17(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5085732/>

27. Sharma V. Atypical antipsychotics and suicide in mood and anxiety disorders. *Bipolar Disord*. 2003; 5(s2):48-52.
28. 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; 17(7):686-96.
29. Houston JP, Ahl J, Meyers AL, Kaiser CJ, Tohen M, Baldessarini RJ. Reduced Suicidal Ideation in Bipolar I Disorder Mixed-Episode Patients in a Placebo-Controlled Trial of Olanzapine Combined With Lithium or Divalproex. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(8).
30. Schou M. Perspectives on lithium treatment of bipolar disorder: action, efficacy, effect on suicidal behavior. *Bipolar Disord*. 1999; 1(1):5-10.
31. Oerlinghausenand B. Antidepressants and Suicidal Risk. *J Clin Psychiatry*. 1999; 2(60):94-9.
32. Helbich M, Leitner M, Kapusta ND. Lithium in drinking water and suicide mortality: interplay with lithium prescriptions. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2015; 207(1):64-71.
33. Majidi S, O'Donnell HK, Stanek K, Youngkin E, Gomer T, Driscoll KA. Suicide Risk Assessment in Youth and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020; 43(2):343-8.
34. Ceretta LB, Réus GZ, Abelaira HM, Jornada LK, Schwalm MT, Hoepers NJ, et al. Increased prevalence of mood disorders and suicidal ideation in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2012; 49(1):227-34.
35. Löfman S, Hakko H, Mainio A, Timonen M, Räsänen P. Characteristics of suicide among diabetes patients: A population based study of suicide victims in Northern Finland. *J Psychosom Res*. 2012; 73(4):268-71.
36. Webb RT, Lichtenstein P, Dahlin M, Kapur N, Ludvigsson JF, Runeson B. Unnatural Deaths in a National Cohort of People Diagnosed With Diabetes. *Diabetes*

Care. 2014; 37(8):2276-83.

37. Ludvigsson J. Insulin Adverse Events. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2020; 17(s 1):183-90.

38. Ishihara L, Webb DJ, Irizarry M, Weil J. Exploring differential prescribing between anti-epileptic drugs in epilepsy patients with a history of mood disorders. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19(3):289-95.

39. Opekin K, Burke MP, Corder SM, Berkovic SF. Comparison of Antiepileptic Drug Levels in Sudden Unexpected Deaths in Epilepsy with Deaths from Other Causes. *Epilepsia.* 1999; 40(12):1795-8.

40. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012; 53(2):227-33.

41. Rothschild AJ, Shindul-Rothschild JA, Viguera A, Murray M, Brewster S. Comparison of the Frequency of Behavioral Disinhibition on Alprazolam, Clonazepam, or No Benzodiazepine in Hospitalized Psychiatric Patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2000; 20(1):7-11.

42. Kandemir H, Yumru M, Kul M, Kandemir SB. Behavioral disinhibition, suicidal ideation, and self-mutilation related to clonazepam. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008; 18(4):409-409.

43. Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, Sharp DJ, Fazel S. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. *The BMJ* [Internet]. 2019 [consultado el 9 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6559335/>

44. Kanner AM. Are Antiepileptic Drugs Used in the Treatment of Migraine Associated with an Increased Risk of Suicidality? *Curr Pain Headache Rep.* 2011; 15(3):164.

45. Ziemba KS, O'Carroll CB, Draskowski JF, Wingerchuk DM, Hoffman-Snyder C, Wellik KE, et al. Do antiepileptic drugs increase the risk of suicidality in adult patients with epilepsy?: A critically appraised topic. *Neurologist.* 2010; 16(5):325-8.

46. Kalinin VV. Suicidality and Antiepileptic Drugs: Is there a Link? *Drug Saf.*

2007; 30(2):123-42.

47. Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology*. 2010; 75(4):335-40.

48. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 23-26 November 2020 [Internet]. European Medicines Agency; 2020 [consultado el 12 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-november-2020>

49. Hamm BS, Rosenthal LJ. Psychiatric Aspects of Chloroquine and Hydroxychloroquine Treatment in the Wake of Coronavirus Disease-2019: Psychopharmacological Interactions and Neuropsychiatric Sequelae. *Psychosomatics*. 2020; 61(6):597-606.