

Ana Avedillo Salas

Evaluación de la violencia como reacción adversa a medicamentos en España

Director/es

Navarro Pemán, María Cristina
Lanuzza Giménez, Francisco Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EVALUACIÓN DE LA VIOLENCIA COMO REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS EN ESPAÑA

Autor

Ana Avedillo Salas

Director/es

Navarro Pemán, María Cristina
Lanuza Giménez, Francisco Javier

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2025

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense



Universidad
Zaragoza

Tesis doctoral

**EVALUACIÓN DE LA VIOLENCIA COMO REACCIÓN
ADVERSA A MEDICAMENTOS EN ESPAÑA**

Ana Avedillo Salas

Zaragoza

2024

Directores

Francisco Javier Lanuza Giménez

María Cristina Navarro Pemán

ÍNDICE

Listado de abreviaturas y siglas	1
I. Introducción.....	3
1. Violencia	3
1.1. Definición y tipos de violencia.....	3
1.2. Violencia: un problema de salud pública.....	7
1.3. Factores de riesgo de la violencia.....	11
2. Farmacovigilancia	12
2.1. Reacciones adversas a medicamentos	12
2.2. Importancia de las RAM.....	15
2.3. Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.....	15
2.4. Programa de Farmacovigilancia Europeo	16
2.5. El Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H)	17
2.5.1. Estructura SEFV-H	17
2.5.2. Funciones del SEFV-H	20
2.5.3. Sistema de notificación espontánea “Tarjeta amarilla”	21
2.5.4. Fedra.....	24
3. Violencia y fármacos	25
II. Justificación e Hipótesis	28
III. Objetivos.....	28
IV. Material y métodos.....	29
1. Búsqueda y selección de las notificaciones de violencia	29
1.1. Búsqueda de términos relacionados con la violencia en MedDRA®24.0	29
1.1.1. Búsqueda de términos relacionados con la violencia autoinfligida en MedDRA®24.0.....	30
1.1.2. Búsqueda de términos relacionados con la violencia interpersonal en MedDRA® 24.0.....	32
1.2. Búsqueda, análisis y selección de notificaciones en FEDRA®	34

2. Análisis descriptivo de las notificaciones.....	34
3. Estudio caso / no caso.....	35
4. Generación de señal	36
V. Resultados	37
1. Estadística descriptiva de las notificaciones de violencia autoinfligida	38
1.1. Datos generales de las notificaciones.....	38
1.2. Datos de los pacientes.	40
1.3. Reacciones adversas a medicamentos	41
1.4. Fármacos	43
1.5. Análisis cualitativo de los casos de violencia autoinfligida.....	49
2. Estadística descriptiva de las notificaciones de violencia interpersonal	50
2.1. Datos generales de las notificaciones.....	50
2.2. Datos de los pacientes	52
2.3. Reacciones adversas a medicamentos (RAM)	53
2.4. Fármacos	54
2.5. Estudio cualitativo de los casos de violencia interpersonal	60
3. Caso / No Caso violencia autoinfligida.....	60
4. Caso/No Caso violencia interpersonal	64
5. Generación de señal en el estudio de la Violencia Autoinfligida	68
6. Generación de señal en el estudio de la Violencia Interpersonal	73
VI. Discusión	79
VII. Conclusiones.....	86
VIII. Bibliografía.....	87
IX. Anexos	96

LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

BPFV: Buenas Prácticas del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano

CA/CCAA: Comunidad(s) Autónoma(s)

CAFV/CCAFAV: Centro/s Autonómico/s de Farmacovigilancia

CCSEFV: Centro Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia

CIOMS: Consejo para Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas

CIMA: Centro de Información de Medicamentos

CSMH: Comité de Medicamentos de Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use)

CMDh: Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo de los Procedimientos Descentralizados Humanos (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human)

CTSEFV-H: Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano

EECC: Ensayos clínicos

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

EudraVigilance: Base de datos europea (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance)

FEDRA: Base de datos española de reacciones adversas

GTTEE: Grupo de trabajo del SEFV-H de Formación, Estudios y Estrategias

GVP: Guideline on Good Vigilance Practices

HLT: Términos del nivel alto

JVM: Juzgados de Violencia sobre la Mujer

LLT: Términos del nivel más bajo

LOPD: Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal

MedDRA: Diccionario Médico para Actividades Regulatorias

OMS: Organización Mundial de la Salud

PIDM: Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (WHO Programme for International Drug Monitoring)

PRAC: Comité Europeo para la evaluación de riesgos en Farmacovigilancia (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

PRR: Razón entre proporciones de notificación

PT: Término preferente

RAM: Reacción adversa a medicamentos

ROR: Reporting Odds Ratio

SEFV-H: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano

SmPC: Resumen de las Características del Producto

SMQ: grupos de términos MedDRA

TAC: Titular de la Autorización de Comercialización

UE: Unión Europea

UNODC: Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito

VIGIBASE: Base de datos de la OMS

I. Introducción

1. Violencia

1.1. Definición y tipos de violencia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la violencia como “el uso intencional de la fuerza o el poder físico, de hecho o como amenaza, contra uno mismo, otra persona o un grupo o comunidad, que cause o tenga muchas probabilidades de causar lesiones, muerte, daños psicológicos, trastornos del desarrollo o privaciones” [1, 2]

Según la OMS existen 3 grandes tipos de violencia en función de quien comete el acto violento: la violencia interpersonal, la violencia autoinfligida y la violencia colectiva (Figura 1) [2].

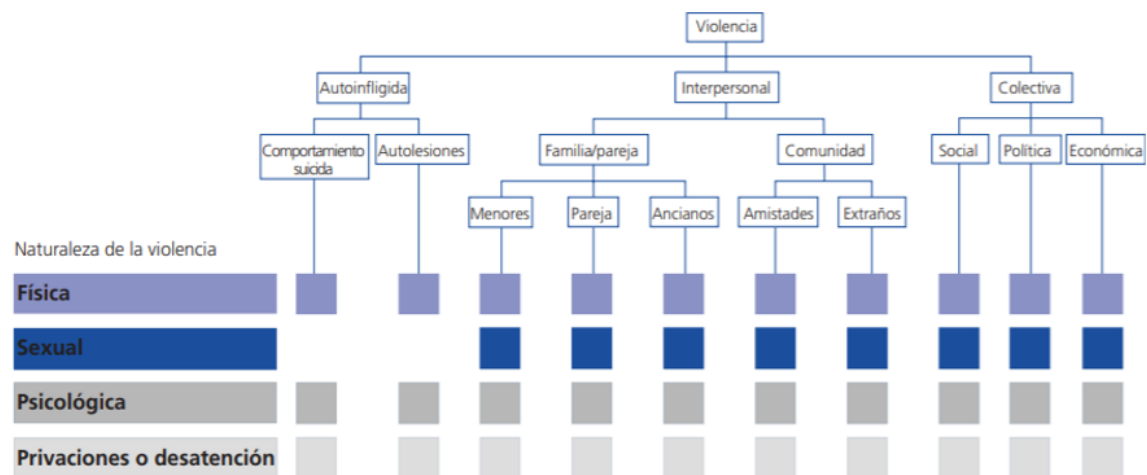


Figura 1. Clasificación de la violencia [2].

La **violencia interpersonal** es la violencia ejercida por un individuo o grupo reducido de individuos a otra/s persona/s. Engloba varios tipos de violencia:

- Violencia familiar o de pareja: toda acción u omisión realizada por uno o varios miembros de la familia a otro miembro más débil del núcleo familiar ocasionándole daño físico, psicoemocional, sexual, económico o social [3]. Este abuso de poder afecta fundamentalmente a los menores, a las mujeres, a los ancianos y a los discapacitados. Esta engloba:

- El maltrato infantil: aquel realizado por adultos a menores de 18 años mediante la violencia física (incluido el castigo corporal), el abuso sexual (incluido el incesto) y el abuso y negligencia psicológica-emocional (amenazas, desvalorizaciones, humillaciones, coacciones...) [4].
- El maltrato de las personas mayores: entendido como “la acción única o repetida, o la falta de la respuesta apropiada, que ocurre dentro de cualquier

- relación donde exista una expectativa de confianza y la cual produzca daño o angustia a una persona anciana” [5].
- La violencia filio-parental: todas aquellas agresiones reiteradas físicas (golpes, empujones...), verbales (insultos, amenazas, abuso emocional) o no verbales (gestos amenazadores) realizadas por parte de los hijos a los padres o tutores para conseguir poder, control y causar daño físico, psicológico y/o financiero a los padres [6–8].
 - La violencia de compañero íntimo: todo comportamiento violento realizado por parte de un miembro de la pareja o expareja al otro. Dentro de esta destaca la violencia de género definida como “la manifestación de la discriminación, la situación de desigualdad y las relaciones de poder de los hombres sobre las mujeres, se ejerce sobre éstas por parte de quienes sean o hayan sido sus cónyuges o de quienes estén o hayan estado ligados a ellas por relaciones similares de afectividad, aun sin convivencia [9]. Comprende todo acto de violencia que tenga o pueda tener como resultado un daño o sufrimiento físico, sexual o psicológico para las mujeres, incluidas las agresiones a la libertad sexual, las amenazas, las coacciones o la privación arbitraria de libertad en la vida pública o privada [9–11].

En 2014, la Organización Mundial de la Salud llamó la atención sobre la importante función de los sistemas de salud en la lucha contra la violencia e instó al director general de la OMS a elaborar un plan de acción mundial para fortalecer el papel del sistema de salud para abordar la violencia interpersonal, en particular contra las mujeres y las niñas, y contra los niños (WHA67.15) [12].

- **Violencia comunitaria:** tiene lugar entre individuos sin vínculo familiar ni de pareja, aunque pueden tener o no algún vínculo relacional y suele producirse fuera del hogar. Dentro de esta se encuentran la violencia juvenil o violencia cometida por individuos entre 10 y 29 años [13], los actos de violencia aleatoria (homicidios), la violación o agresión sexual y la violencia en lugares institucionales como centros educativos, lugares de trabajo, prisiones y residencias de ancianos. Destacan por su impacto en la sociedad actual el bullying y cyberbullying, el moobing, la violencia contra los niños/as, la violencia contra la mujer y el maltrato a las personas mayores por parte de personas ajenas a la familia.

La **violencia autoinfligida** es la violencia ejercida por un individuo sobre sí mismo. Esta comprende cualquier acto o evento que una persona pueda realizar intencionalmente sobre sí misma y que pueda causarle cualquier tipo de lesión, incluida la muerte. En esta categoría se incluyen tanto las autolesiones como los comportamientos suicidas [2].

La principal diferencia entre las autolesiones no suicidas y los comportamientos suicidas es la intencionalidad de acabar con la propia vida [14]. La intención suicida es un elemento definitorio del suicidio y los actos suicidas [15].

Tal y como dijo McIntosh en 1985 “Hasta ahora, ningún término único, definición o taxonomía ha servido suficientemente para representar el conjunto complejo de

comportamientos que se han sugerido como suicidas. Se necesita un conjunto estándar de términos y definiciones para avanzar en la ciencia de la suicidiología y ayudar a la comunicación y la comprensión del campo” [16].

Actualmente, a pesar de que indudablemente se ha avanzado en este campo, sigue existiendo gran disparidad y controversia tanto en la clasificación como en las definiciones de los distintos tipos de violencia autoinfligida. Así, se analizaron distintas nomenclaturas y clasificaciones ampliamente aceptadas a nivel internacional, tales como la nomenclatura de pensamientos y conductas relacionadas con el suicidio de O’Carroll (una de las más operativas) en la que explica la diferencia entre ideación suicida, conducta instrumental, intento de suicidio y suicidio consumado [17]. Basándose en la anterior, Silverman et al incorporó la categoría de comunicación suicida [18, 19], la cual fue empleada por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad para la elaboración en 2011 de la Guía Práctica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida[20]. También, se estudiaron la clasificación seguida por la American Psychiatric Association en Practice Guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors [21], la Classification of Suicidal Events in the FDA ’ s Pediatric Suicidal Risk Analysis of Antidepressants de la FDA [22], la clasificación del Centro Nacional para la Prevención y Control de Lesiones, Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, realizada por la División de Prevención de la Violencia [23], las definiciones de comportamientos suicidas de De Leo et al [15] y las categorizaciones empleadas en el Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la Asociación Internacional de Psiquiatría del Niño y el Adolescente y Profesionales Afines (IACAPAP) [14].

Teniendo en cuenta todas ellas se ha realizado la siguiente clasificación que, además aparece esquematizada en la Figura 2.

- Violencia autoinfligida no suicida (Autolesión): comprende cualquier comportamiento/acto dañino realizado por una persona deliberadamente sobre su propio cuerpo que da lugar a lesiones o la posibilidad de lesionarse a uno mismo sin la intención de suicidarse, sino con la finalidad de reducir su angustia (sentimientos de ansiedad, ira, culpa, vergüenza...) u ocasionar cambios conductuales en otras personas. No se presenta evidencia implícita ni explícita de la intención suicidarse [21, 24, 25].

Los actos autolesivos más frecuentes son cutting, golpearse la cabeza, tirarse del cabello, rascarse, morderse y quemarse.

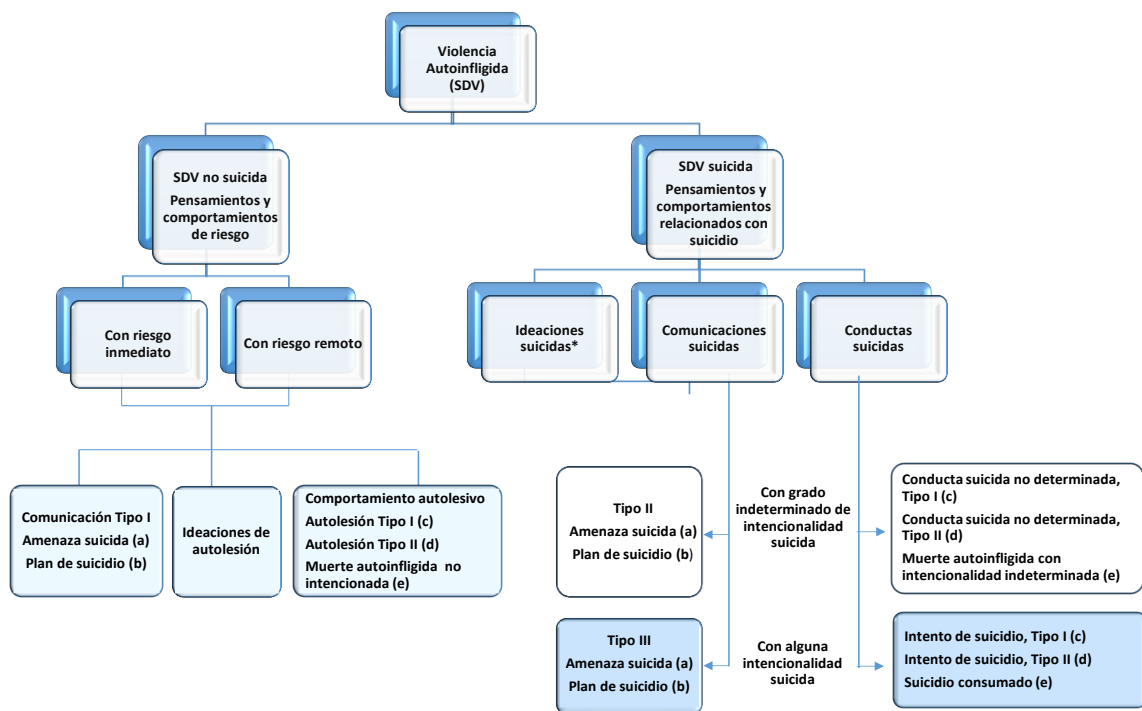


Figura 2. Clasificación de la violencia autoinfligida.

*Las ideaciones relacionadas con la violencia autoinfligida pueden ser casuales, transitorias, pasivas o persistentes independientemente del grado de intención suicida; (a) verbales o no verbales, pasivas o activas; (b) método propuesto para lograr un resultado potencialmente autolesivo/suicida; (c) sin lesiones; (d) con lesiones; (e) con resultado fatal. SDV: violencia autoinfligida.

• Violencia autoinfligida suicida: se define como todos aquellos actos o comportamientos autoinfligidos voluntarios y deliberados que causen o tengan la posibilidad de causar la muerte[21]. Dicha conducta puede provocar o no lesiones, independientemente de la letalidad del método y existe evidencia implícita o explícita de intención suicida.

Engloba las siguientes categorías:

- La ideación suicida es "pensar, considerar o planificar un suicidio"[26]. Esta incluye tanto pensamientos pasivos acerca de querer estar muerto como pensamientos activos sobre suicidarse y cómo suicidarse.
- Planificación suicida.
- Comunicación suicida que comprende la amenaza suicida [18, 19] .
- El intento de suicidio es un acto lesivo autoinfligido y potencialmente mortal con resultado no fatal, para el que existe evidencia explícita o implícita de que la persona tenía la intención de morir [21, 27].
- El suicidio consumado es el acto deliberado de auto-envenenamiento o daño autoinfligido con resultado mortal [27, 28]. El acto realizado por el sujeto para conseguir la muerte puede ser activo o pasivo. Un acto activo implica que el

individuo es el agente de su muerte (por ejemplo, ingerir medicamentos, saltar desde un edificio o disparar un arma). Un acto pasivo es aquel en el que el sujeto presenta cierta inacción/pasividad (por ejemplo, esperar inmóvil el atropello por parte de un vehículo) [27]. En numerosas ocasiones la muerte alcanzada por el suicidio es un medio para un fin, no necesariamente un fin en sí mismo [29].

- Violencia autoinfligida no determinada (Autolesiones / comportamientos suicidas indeterminados o potencialmente suicidas): comprende todos aquellos actos o comportamientos autoinfligidos deliberados que dan lugar a lesiones o la posibilidad de lesionarse a uno mismo en los que la intención suicida no está clara ni explícita ni implícitamente según la evidencia disponible.

Los actos de violencia autoinfligida mostrados con anterioridad pueden ser suspendidos por el sujeto o por otra persona en cualquier momento durante el acto, como después del pensamiento inicial o después del inicio de la conducta [22]. En el caso del intento de suicidio, se producirá antes del desenlace fatal o de sufrir una lesión mortal.

La inclusión de la ideación suicida en el comportamiento suicida es un tema complejo sobre el cual existe un diálogo académico continuo significativo. Además, los métodos de violencia autoinfligida utilizados dependen de la región mundial donde se produzcan. Según la OMS la ingestión de plaguicidas, el ahorcamiento y las armas de fuego son algunos de los métodos más comunes de suicidio en todo el mundo [26, 27].

La **violencia colectiva** es la violencia ejercida por personas que se identifican como miembros de un grupo contra otro grupo o conjunto de individuos, con el fin de lograr objetivos políticos, económicos o sociales. Ésta se subdivide en Violencia social (actos de odio cometidos por grupos organizados, acciones terroristas, violencia de masas...), Violencia política (guerras y conflictos de Estado) y Violencia económica (imposibilitar acceso a servicios esenciales, diferencias económicas de países pobres y ricos).

1.2. Violencia: un problema de salud pública.

La violencia es un importante problema de salud pública en todo el mundo y su predicción y prevención representan un reto para todos [2, 27]. Cada año, más de 1,6 millones de personas pierden la vida en el mundo, y muchas más sufren lesiones no mortales como resultado de ella [2].

Así, el Informe Mundial sobre la Violencia y la Salud (2002) indica que la violencia es una de las principales causas de muerte en todo el mundo para la población de 15 a 44 años de edad, lo que representa alrededor del 14% de las muertes entre los hombres y el 7% de las muertes entre las mujeres [1, 2].

En 2021 se registraron 458.000 homicidios en todo el mundo (52 muertes violentas cada hora), de los cuales el 81% de las víctimas fueron masculinas. La tasa mundial de homicidios fue de 5,8 por cada 100.000 habitantes. América tiene la tasa de homicidios más alta del mundo (15 homicidios por cada 100.000 habitantes) seguida de África (12,7), Oceanía (2,9), Asia (2,3) y, por último, Europa (2,2) [30], disminuyendo así

respecto al año 2015 en América, Asia y principalmente Europa (3,5 a 2,2) mientras que se mantuvo en Oceanía y se incrementó en África [30].

En la Figura 3 se pueden observar las tasas de homicidios por cada 100.000 habitantes de los países a nivel mundial.

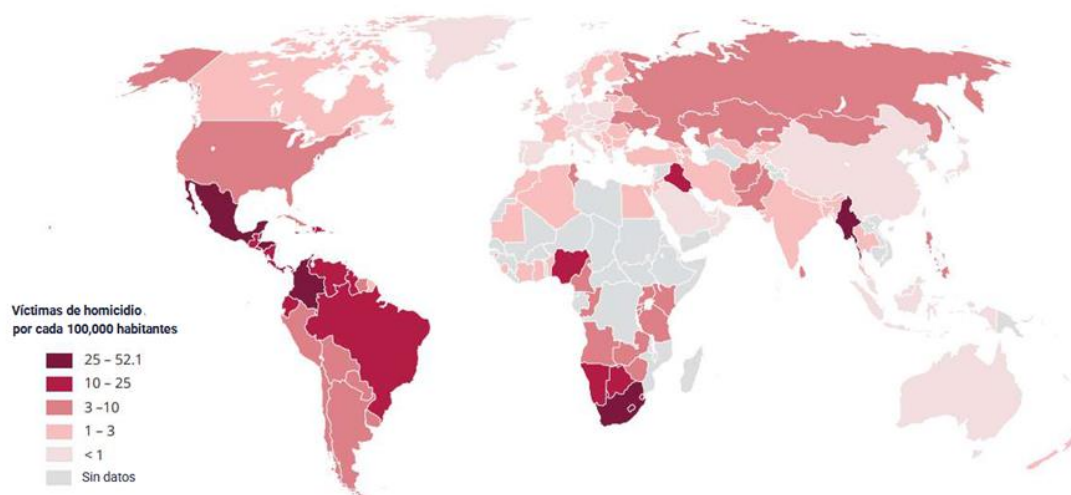


Figura 3. Tasa de homicidios por país o territorio, 2021 o último año disponible desde 2016. Fuente estadística de homicidio UNODC (Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito) [30]

La tasa de homicidios por cada 100.000 habitantes entre la población masculina fue de 9,3 casos, mientras que entre la femenina se situó en 2,2. Los hombres, especialmente los jóvenes son, por lo tanto, las principales víctimas y autores de homicidios [30]

Entre 2019 y 2021, el promedio anual de muertes por homicidio fue de 440.000, frente a las 94.000 víctimas mortales causadas por conflictos armados, relacionándose aproximadamente el 22 % de los homicidios a nivel mundial con grupos criminales y el 31% con las parejas o familiares. Por su parte, en Europa el 69% de los homicidios se produjeron por familiares o parejas, el 20% con otros interpersonales y sólo el 11% estuvo relacionado con grupos de crimen organizado, otros crímenes y motivos sociopolíticos [30]. España con una tasa de 0,61 homicidios por cada 100.000 habitantes, se sitúa por debajo de la media del continente[30]. Esta tasa ha ido disminuyendo gradualmente desde el año 2012 en el que la tasa era de 0,8 homicidios (1,5 para hombres y 0,2 para mujeres) por cada 100.000 habitantes [31].

Sin embargo, aunque España es un país con menor grado de violencia que otros países, es necesario trabajar para combatirla ya que en el año 2012 el homicidio fue la sexta causa de muerte en hombres de 15-24 años, la 10ª en hombres entre 25-34 años y la 12ª causa en mujeres entre 25-34 años [32] y continúa en cifras elevadas, aunque la tasa de homicidios por arma de fuego en España ha descendido desde el año 2017 de 0,14 a 0,08 [30].

A pesar de que España tiene una tasa de homicidios relativamente baja, tiene una mayor proporción de homicidios relacionados con la pareja o la familia que otros países como

muestran las estadísticas sobre maltrato y muerte entre compañeros íntimos y violencia doméstica (familiar) [30] .

A nivel mundial las mujeres se encuentran afectadas de forma desproporcionada por la violencia homicida en el hogar, ya que el 55% de las mujeres víctimas de homicidio fueron asesinadas por su pareja o algún miembro de su familia frente al 12% en el caso de los hombres [33]. En Europa murieron 445 mujeres en el año 2022 a manos de su compañero íntimo o un miembro de su familia [33]. Para una mujer el lugar más probable en el que puede ser víctima de un homicidio es su propio hogar [30].

Concretamente, en España se encuentran registrados 3997 homicidios entre 2009 y 2020 de los cuales 750 se cometieron en el ámbito de la pareja o expareja (670 víctimas fueron mujeres) [34]. En el año 2022 se registraron 176.380 mujeres víctimas de violencia de género y se presentaron 182.073 denuncias en los Juzgados de Violencia sobre la Mujer (JVM) [35]. Además, en este mismo año murieron a manos de sus parejas o ex parejas 50 mujeres, cifra similar a los años 2020 y 2021 y ligeramente inferior a los anteriores, especialmente 2010 y 2008 en los que se produjeron 73 y 76 víctimas mortales respectivamente [36].

Asimismo, la violencia de género dejó 56 mujeres fallecidas en el año 2023 y a fecha 28 de agosto de 2024 se han producido 31 víctimas mortales por violencia de género [37].

Desgraciadamente, el conocimiento de la prevalencia de manifestaciones violentas contra el cónyuge masculino, niños y ancianos del núcleo familiar es muy limitado.

También hay que tener en cuenta la violencia contra los niños en los centros educativos. Según el Informe sobre la situación mundial de la Violencia Escolar y el Bullying (acoso escolar) 246 millones de niños y adolescentes sufren violencia escolar física, psicológica, sexual y/o bullying perpetrado por estudiantes, profesores u otros miembros de los centros educativos cada día en todos los países del mundo [38].

Según la encuesta de opinión de UNICEF U-Report/SRSG-VAC del año 2016 sobre la experiencia del acoso escolar a la que respondieron 100 000 jóvenes de 18 países la incidencia del acoso en persona (en forma de agresión física, insultos verbales, robos, amenazas, difusión de rumores y exclusión social) es más frecuente en la escuela primaria y disminuye casi un 50% entre los 14 y los 18 años, mientras que el ciberacoso aumenta en este último grupo de edad [38, 39].

En este sentido, el Informe CISNEROS X “Acoso y violencia escolar en España” muestra que un 23,3% de los niños españoles (prácticamente uno de cada cuatro, es decir unos 1.750.000 escolares en toda España) está viviendo de algún modo el acoso escolar. Además, un 53,7% de las víctimas de acoso escolar presenta síntomas de estrés postraumático (pesadillas, ansiedad, insomnio, flash back, pánico...), el 54,8% sufre depresión y el 53% tiene una imagen negativa de sí mismo [40].

Más recientemente, el I Estudio Estatal de la Convivencia Escolar en Educación Primaria en el Pleno del Observatorio Estatal de la Convivencia Escolar elaborado con datos de más de 37.000 alumnos, docentes, familias, equipos directivos y de orientación ha mostrado que el 9,53% del alumnado de Primaria indica (refiere) haber sufrido acoso y el 9,2% ciberacoso mientras que el 4,58% admite haber acosado alguna vez a un compañero y el 4,62% haber ciberacosado a otra persona [41] .

Por otra parte, según un metaanálisis realizado con datos procedentes de 52 estudios desarrollados en 28 países, el 15,7% de las personas de 60 años o más han sido víctimas de maltrato, observándose una prevalencia estimada del 11,6% para el maltrato psicológico, 6,8 % para el abuso económico, negligencia (4,2%), maltrato físico (2,6%) o agresiones sexuales (0,9%) [42] y de acuerdo con Alana Officer, Asesora superior en salud del Departamento de Envejecimiento y Ciclo de Vida de la OMS, «el maltrato a las personas de edad está en aumento, causando graves consecuencias personales y sociales para los 141 millones de ancianos del mundo. Debemos intensificar nuestros esfuerzos para prevenir y combatir las distintas formas de maltrato, cuya frecuencia está creciendo».

La violencia autoinfligida es una de las principales causas de muerte y discapacidad. El suicidio, a nivel mundial, causa más muertes que el VIH, la malaria, el cáncer de mama, la guerra o el homicidio. Más de 700.000 personas mueren cada año por suicidio en el mundo, es decir, tiene lugar un suicidio cada 40 segundos. Así, los suicidios representan el 1,4% de las muertes prematuras en el mundo [43]. En 2019, el suicidio fue la cuarta causa de muerte entre las personas de 15 a 29 años. Además, se estima que por cada suicidio se producen veinte intentos de suicidio [44].

En la Unión Europea, se registraron 10,8 muertes por suicidio por cada 100 000 habitantes, y las tasas de mortalidad por autolesiones intencionadas fueron 3,8 veces superiores entre los hombres que entre las mujeres [45]. Las tasas estandarizadas de mortalidad por suicidio más bajas en 2017 se registraron en Chipre (4,1 por 100.000 habitantes), Grecia y Malta (4,5 y 4,6 muertes por 100.000 habitantes, respectivamente) [45].

En España, los datos de suicidio son muy preocupantes, ya que es la primera causa de muerte externa en los últimos años, produciendo más muertes que los accidentes de tráfico y los homicidios [31, 32]. Además, sus cifras han ido incrementando progresivamente desde el año 2018 (3539 fallecidos) [32]. En el año 2022 se registraron 4.227 fallecimientos por suicidio, lo que supone un incremento del 5,6% respecto a 2021. Concretamente aumentó un 3,6% en las mujeres (3788 mujeres fallecidas) y un 4,8% en los hombres (3126 fallecidos) lo que supone mayor mortalidad que por accidentes de tráfico (1.815 personas: 1.411 hombres y 404 mujeres)[31] . En el primer semestre de 2023, se produjeron 1.967 fallecimientos por suicidio (el 75,2% de ellos fueron hombres y el 24,8% mujeres) [32] .

Además, los intentos de suicidio y las autolesiones han aumentado un 250% y las ideas suicidas entre un 8% y un 10% en la población joven española, según el estudio Salud Mental y Covid-19, de la Confederación Salud Mental España. Asimismo, el suicidio, después de los tumores, es la primera causa de muerte de los jóvenes españoles entre 15 y 29 años [46].

En consecuencia, la población española y mundial convive con la violencia. La muerte representa la manifestación más extrema e infrecuente de la violencia, pero es mucho más frecuente que sus víctimas sobrevivan, dejando un amplio abanico de alteraciones corporales y funcionales o provocando trastornos psicológicos persistentes y graves (síndrome de estrés postraumático, depresión, ansiedad...). Todo ello conlleva un aumento de la mortalidad y la morbilidad en la sociedad, lo que supone, además, un

gran coste: cada año se gastan miles de millones de euros en asistencia sanitaria en todo el mundo [2].

Paradójicamente, a menudo, se la ha considerado una parte inevitable de la condición humana y un problema de ley y orden, sobre el que responder una vez que ha tenido lugar, en vez de prevenirla; por lo que los profesionales de la salud se han limitado a hacer frente a las consecuencias [2].

Sin embargo, esta visión ha ido evolucionando y en Ginebra en 1996, la Asamblea Mundial de la Salud, por conducto de la resolución WHA49.25, declaró que la prevención de la violencia es un importante problema de salud pública en todo el mundo [1, 2]. La salud pública se ocupa de preservar, promover y mejorar la salud y el bienestar de las poblaciones en su conjunto, poniendo especial énfasis en la prevención de enfermedades o lesiones y la violencia supone una carga importante prevenible a ese bienestar, tanto por el impacto en la salud de las víctimas como por la carga que impone a las instituciones de salud.

Posteriormente, la OMS en 2002 elaboró el primer Informe Mundial sobre Violencia y Salud, en el que resalta la violencia como un reto universal primordial, en el que la salud pública tiene un papel fundamental [2].

Asimismo, la reducción de las tasas de suicidio en los países ha sido priorizada por la OMS y es un indicador en los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas (meta 3.4), el 13º Programa General de Trabajo de la OMS 2019-2023 (WHO GPW13) y el Plan de Acción de Salud Mental 2013-2022 que se ha extendido hasta 2030 [44]. Además, con el Objetivo 16 de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, los Estados miembros se comprometieron a reducir significativamente todas las formas de violencia y las tasas de mortalidad conexas[47].

El cribado (detección) del suicidio, el registro oportuno y el seguimiento periódico son un pilar fundamental de las estrategias nacionales eficaces de prevención del suicidio para identificar grupos específicos de riesgo de suicidio, atender las necesidades de poblaciones específicas y comprender los principales factores de riesgo de suicidio [27].

Además, un requisito fundamental para hacer frente a la violencia es que se trabaje de manera integral en asociaciones de todo tipo, y en todos los niveles, para desarrollar respuestas eficaces y el sector salud tiene un papel clave que desempeñar. Así, los servicios sanitarios, sobre todo los de atención primaria y urgencias, ocupan una posición privilegiada para detectar el problema y orientar su atención, los cuales deben trabajar junto con los servicios de vigilancia y planificación sanitaria y otros sectores sociales en el estudio, comprensión y diseño de soluciones.

1.3. Factores de riesgo de la violencia.

La violencia es muy compleja, multicausal y multifactorial. Las causas que pueden llevar a un individuo a desarrollar comportamientos violentos son muy diversas: sociales, psicológicas, biológicas, económicas y/o culturales entre otras.

Así, existen numerosos factores de riesgo, como los factores de riesgo *individuales* (intentos de suicidio previos, antecedentes de comportamiento agresivo o de haber sufrido maltrato, enfermedades graves o mentales, problemas económicos o laborales, toxicomanías, aislamiento social, drogadicción...), *relaciones sociales estrechas* inadecuadas con amigos, parejas y familiares (maltrato infantil, negligencia en el cuidado de ancianos, violencia de género, exposición a comportamientos suicidas de otras personas...), contextos *comunitarios* (acoso escolar y ciberacoso, limitaciones en la accesibilidad a la atención sanitaria, violencia sexual, ciertas creencias de grupos culturales y religiosos como el suicidio altruista...), las *normas sociales y culturales* que apoyan la violencia y los conflictos políticos, refuerzan el dominio masculino sobre las mujeres y los niños y los estigmas sociales asociados a los trastornos mentales y la violencia autoinfligida que hacen que muchas personas se sientan incapaces de buscar ayuda [1, 2, 27, 48, 49].

Todas estas causas de violencia han sido ampliamente estudiadas. Sin embargo, existe un factor de riesgo a nivel individual, el uso de fármacos, sobre el que existen menos estudios. A pesar de que en el Resumen de las Características del Producto (SmPC) de algunos medicamentos consta como reacción adversa la posibilidad de desarrollar comportamientos violentos durante su utilización, existe cierta controversia al respecto.

2. Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es la actividad de salud pública encargada de recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información sobre sospechas de reacciones adversas a los medicamentos cuando ya han sido comercializados, con la finalidad de identificar, cuantificar, evaluar y prevenir riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos, así como la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para confirmar, cuantificar y prevenir dichos riesgos de manera permanente y continuada [50].

Ningún medicamento es completamente inocuo, de manera que todos producen reacciones adversas más o menos frecuentes, así como de mayor o menor gravedad.

2.1. Reacciones adversas a medicamentos.

Una **reacción adversa a un medicamento (RAM)** es cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, incluyendo así las reacciones adversas derivadas de cualquier uso (incluso al margen de los términos de la autorización de comercialización), abuso y sobredosis, así como errores de medicación [50].

Las RAM pueden ser leves, graves o incluso mortales, así como estar relacionadas o no con la dosis del medicamento.

Las **RAM se clasifican** en seis categorías: (Augmented) relacionada con la dosis, no relacionada con la dosis (Bizarre), relacionada con la dosis y el tiempo (crónica), relacionada con el tiempo (retardada), relacionada con la retirada (final del tratamiento), y fracaso de la terapia (Failure).

- *Tipo A (Augmented)*: son aquellas reacciones relacionadas con la dosis, cuyos efectos están relacionados con el mecanismo de acción del fármaco y por lo tanto son predecibles. Son el resultado de una respuesta aumentada a la dosis administrada debida a alteraciones farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas. Normalmente son dosis – dependientes y suelen desaparecer tras la reducción de la dosis. Producen baja mortalidad y alta morbilidad y son las reacciones adversas más frecuentes. Algunos ejemplos de RAM tipo A son las hemorragias producidas por anticoagulantes como la heparina, hipotensión por los antihipertensivos (IECA) y leucopenia y disminución en la resistencia a las infecciones con antineoplásicos e inmunosupresores como el metotrexato.
- *Tipo B (Bizarre)*: son aquellas RAM no relacionadas con los efectos farmacológicos del fármaco y por lo tanto impredecibles. Raramente son dosis – dependientes y se producen con menos frecuencia que las de tipo A. Producen baja morbilidad y alta mortalidad y remiten tras la retirada del medicamento. El mecanismo que produce la RAM suele ser inmunológico (anafilaxia por sulfamidas y penicilinas) o las propias variaciones genéticas del paciente (hemólisis tras la administración de antipalúdicos en pacientes con déficit de la enzima eritrocitaria glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa).
- *Tipo C (Chronic)*: son aquellas que se producen como consecuencia de la administración de tratamientos largos y continuos. Son conocidas y predecibles y se producen por mecanismos adaptativos celulares. Algunos ejemplos son la farmacodependencia a benzodiazepinas (lorazepam), la nefrotoxicidad crónica por analgésicos y la discinesia tardía por neurolépticos (sulpirida).
- *Tipo D (Delayed)*: son aquellas RAM que aparecen tiempo después de haber suspendido la medicación (días, meses o incluso años) en los pacientes e incluso en sus hijos. Algunas de ellas son la carcinogénesis por inmunosupresores (azatioprina) y la teratogénesis por antineoplásicos, talidomida y tetraciclinas.
- *Tipo E (End of treatment)*: corresponden a aquellas RAM que aparecen tras la supresión brusca del medicamento. Por ejemplo, las convulsiones por retirada brusca de anticonvulsivantes (fenobarbital) y el insomnio como consecuencia de la suspensión abrupta de las benzodiazepinas (lorazepam).
- *Tipo F (Foreign)*: son aquellas reacciones originadas por agentes ajenos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes).

Se considera **reacción adversa grave** cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento y aquellas que ocasionen una enfermedad o síndrome médicamente significativo, así como todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento [50].

Según la **frecuencia de aparición**, pueden ser muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos conocidos).

La seguridad de los medicamentos se persigue en todas las fases del desarrollo de los mismos (Figura 4).

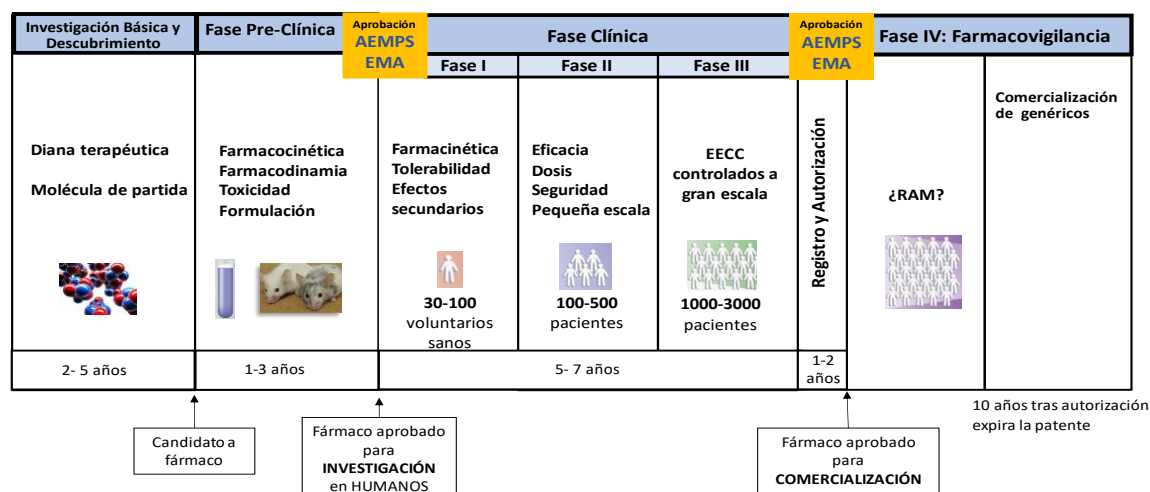


Figura 4. Fases del desarrollo de un medicamento

Durante las fases de investigación pre-comercialización de los medicamentos se evalúa su calidad, eficacia y seguridad, de manera que todo medicamento para obtener la autorización de comercialización debe tener una relación beneficio/riesgo favorable.

Así, en la fase de investigación básica y descubrimiento se identifica y valida la diana terapéutica, se realiza la búsqueda de las moléculas de partida, se optimizan dichas moléculas y se evalúan sus características farmacológicas. En la fase de desarrollo preclínico, se evalúa su farmacocinética, toxicidad aguda y crónica, carcinogenicidad, teratogenicidad, mutagenicidad y su formulación. Cuando los estudios en animales han demostrado la eficacia del producto y la falta de toxicidad, se puede iniciar la Fase Clínica de investigación en seres humanos. Los ensayos clínicos (EECC) en fase I se realizan en grupos reducidos de voluntarios sanos e intentan conocer los parámetros farmacocinéticos y la actividad farmacológica del nuevo producto, así como su seguridad y toxicidad a corto plazo y las dosis activas en humanos. Los EECC en fase II, se realizan en pacientes enfermos para confirmar (evidenciar) la seguridad a corto plazo y eficacia buscadas, así como la dosis más adecuada. Con los EECC en fase III, realizados en grupos de pacientes más numerosos, se pretende sobre todo conocer la eficacia y seguridad del producto en condiciones de uso habituales y su utilidad dentro del campo terapéutico.

Sin embargo, cuando un medicamento es comercializado no se conocen todas sus reacciones adversas, ya que algunas de ellas tienen baja o muy baja incidencia, son inesperadas con respecto a su mecanismo de acción, la exposición al medicamento se ha realizado en un número reducido y determinado de personas (no se incluye población

pediátrica ni mujeres embarazadas), durante cortos períodos de tiempo y/o son fruto de interacciones con otros medicamentos o sustancias.

2.2. Importancia de las RAM.

La incidencia y prevalencia de las RAM es un problema sanitario mundial porque son causa de morbilidad y mortalidad, tienen graves consecuencias, su tendencia es creciente, ocasionan un gran impacto sanitario, económico, social e incluso mediático y; muchas de ellas son potencialmente prevenibles [51–53].

El Programa Internacional de Vigilancia de Medicamentos de la OMS indica que las RAM son un serio problema para el sistema de salud pública y la causa de numerosas hospitalizaciones, estimando una prevalencia de RAM en la población que varía de 0,7% a 35%.

En EEUU según el estudio realizado por Poudel D. et al, el total de hospitalizaciones por RAM fue de 9.440.775 pacientes (6.28% del total) entre 2008 y 2011, observándose una tendencia creciente entre estos años (5.97% a 6.82%) [54].

En noviembre de 2008 la UE publicó la nota “Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines”, en la que expone que el 5% de los ingresos a urgencias son debidos a RAM lo que supone 145.000 millones de euros a los sistemas de salud y estiman que se producen 197.000 muertes por RAM al año en la Unión Europea [55].

Puche Cañas y Luna del Castillo publicaron un meta-análisis sobre las RAM en pacientes españoles hospitalizados o admitidos después de acudir al servicio de urgencias de un hospital que muestra una estimación total de RAM del 13% (8,9% en los pacientes hospitalizados y 15,6% para quienes acudieron a un servicio de urgencias). El 71% de las RAM fueron del tipo A, el 12% graves y el 0,1% mortales [56].

Del mismo modo en un estudio realizado en España en un hospital se detectaron RAM en el 21,34% de los pacientes. La incidencia de ingresos causados por RAM fue de 7,11% siendo el 72,2% de los pacientes polimedicados. En el 81,2% de los casos las RAM fueron graves y en 1,97% fueron mortales [57].

Además, las RAM son de frecuente aparición. Según el último informe anual publicado de la AEMPS durante el año 2019 se registraron en FEDRA 37.778 casos. El 46% de los casos notificados a través del SEFVH fueron graves, el 14 % de los casos describían RAM desconocidas para el medicamento que se consideró sospechoso, tomando como referencia su ficha técnica y el 8% fueron notificaciones graves y desconocidas [58].

Así, el fin primordial de la farmacovigilancia es proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos ya comercializados, posibilitando así la adopción de las medidas oportunas y asegurar, de este modo, que los medicamentos disponibles en el mercado presentan una relación beneficio-riesgo favorable para la población en las condiciones de uso autorizadas [50].

2.3. Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

El *WHO Programme for International Drug Monitoring (PIDM)* se inició en 1968 con la finalidad de desarrollar un sistema, aplicable en el ámbito internacional, para la

detección de RAM como consecuencia de la gran tragedia de los casos de focomelia en niños recién nacidos cuyas madres tomaron talidomida durante el embarazo.

En sus orígenes estaba formado por 10 países, pero actualmente cuenta con 156 miembros de pleno derecho, entre los que se encuentra España, y 22 miembros asociados.

Su primordial objetivo es identificar lo antes posible los problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos mediante la identificación y generación de señales. La OMS define estas “señales” como la notificación de una posible relación causal entre un medicamento y un evento adverso, que no haya sido detectada anteriormente.

Las RAM notificadas en cada país son enviadas por los centros nacionales de farmacovigilancia al Centro Colaborador de la OMS para la Farmacovigilancia Internacional, situado en Uppsala (Suecia). Los informes de RAM quedan registrados en su base de datos Vigibase, que contiene más de 30 millones de registros, constituyendo así la fuente más amplia de información internacional sobre RAM.

El Centro Colaborador de la OMS analiza y evalúa los informes que se encuentran en Vigibase con la finalidad de identificar rápidamente señales que indiquen RAM de gravedad a algún medicamento, evaluar los peligros derivados de las RAM e investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces.

2.4. Programa de Farmacovigilancia Europeo.

En la Unión Europea, la farmacovigilancia se encuentra plenamente integrada en el ciclo de vida de los medicamentos. Después de la autorización de comercialización, se obtiene información sobre la seguridad de los medicamentos a través de diversas fuentes, incluidos los informes espontáneos de RAM [59].

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) protege y promueve la salud humana y animal mediante la evaluación y el seguimiento de los medicamentos en la Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo desde el año 1995.

Las principales funciones de la EMA son facilitar el desarrollo de los medicamentos y su acceso a ellos, evaluar las solicitudes de autorizaciones de comercialización, realizar el seguimiento de la seguridad de los medicamentos a lo largo de todo su ciclo de vida y proporcionar información a los profesionales sanitarios y los pacientes.

Actualmente para poder comercializar cualquier medicamento en la UE, las empresas deben solicitar la autorización de los mismos, que es emitida, en su caso, por la Comisión Europea tras la evaluación positiva de la EMA. La autorización les permite comercializar el medicamento en toda la UE.

Además, la EMA es la responsable del desarrollo, mantenimiento y coordinación de EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance), que es la base de datos europea de sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano en el entorno pre y post-comercialización.

La EMA cuenta con el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC-Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Es el eje de la red de farmacovigilancia de la UE y el responsable de la evaluación de los riesgos asociados a los medicamentos cuya función es evitar los daños innecesarios provocados por el uso de medicamentos tal y como se establece en la Directiva 2010/84/UE. Así, su principal responsabilidad es elaborar recomendaciones sobre cuestiones relativas a actividades de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Estas recomendaciones se trasladan, según proceda, al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CSMH - Committee for Medicinal Products for Human Use), al Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y los Procedimientos Descentralizados – Humanos (CMDh - Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human), la secretaría de la Agencia Europea de Medicamentos, el Consejo de Administración y la Comisión Europea [50].

Además, la medición del impacto de las actividades de farmacovigilancia, la auditoría y las inspecciones garantizan que el sistema se encuentre en un proceso de mejora continua y pueda contar siempre con las mejores metodologías para salvaguardar la salud pública [59]

2.5. El Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H).

La Farmacovigilancia en España comenzó en noviembre de 1973 mediante una Orden del Ministerio de la Gobernación, en la que se estableció la obligación (obligatoriedad) de notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos para los laboratorios farmacéuticos titulares de los medicamentos y todos los profesionales sanitarios, aunque con poco seguimiento (actividad). En el año 1983 se implantó la “notificación espontánea” de RAM, mediante la tarjeta amarilla y se empezaron a crear los centros regionales en las CCAA. Posteriormente, España se incorporó al Programa Internacional de FV de la OMS en 1984. En 1986 se puso en marcha la primera versión de la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) con todos los datos acumulados desde 1983 y en 1999 se concluyó la puesta en marcha de todos los centros regionales coincidiendo con la creación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se ha desarrollado y establecido como Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y desde 2012, con un nuevo marco normativo europeo, la farmacovigilancia española mantiene una gran actividad. Además, desde el año 2013, se está desarrollando un proyecto de traslación tecnológica para adaptar la red de FEDRA a la región de Centroamérica y República Dominicana, en la que los 8 centros nacionales compartirán la información reunida en una sola base de datos, FACEDRA.

2.5.1. Estructura SEFV-H.

El SEFV-H presenta una estructura descentralizada, formada por una red de 17 Centros de todas las Comunidades Autónomas coordinados por el Ministerio de Sanidad a través de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, que integra las

actividades que las Administraciones sanitarias realizan para recoger, elaborar y procesar la información sobre las sospechas de RAM [50, 60, 61].

Dispone de la base de datos FEDRA «Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas», en dónde se reúnen todos los casos de sospechas de RAM ocurridos y notificados en España.

Los principales **agentes implicados en el SEFV-H** son:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (CTSEFV-H).
- Comunidades Autónomas.
- Centros Autonómicos de Farmacovigilancia.
- Profesionales Sanitarios.
- Ciudadanos.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Es el Organismo Público con personalidad jurídica, adscrito al Ministerio de Sanidad, con competencia para la evaluación, autorización, modificación, renovación, restricción, suspensión o revocación de la autorización de comercialización de los medicamentos de uso humano elaborados industrialmente asegurando que responden a un adecuado perfil beneficio-riesgo para su uso en el diagnóstico, prevención o tratamiento de las enfermedades [62]

Asimismo, tiene el compromiso de apoyar la investigación y la innovación, así como colaborar con los sectores e instituciones del ámbito público y privado, con el fin de que la disponibilidad de nuevos tratamientos se produzca de forma ágil y con el mayor nivel de seguridad posible para los ciudadanos y realizar los informes de utilidad terapéutica de los medicamentos[50, 61, 63].

La AEMPS tiene la obligación de comunicar las sospechas de RAM graves y no graves que hayan sido notificadas en España a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia dentro de los quince días naturales para las que se consideren graves y dentro de los noventa para las no graves [50]. El intercambio de información sobre sospechas de RAM entre la AEMPS y la EMA se realiza de forma electrónica, mediante la incorporación de las notificaciones en la base de datos europea, EudraVigilance, gestionada y administrada por la EMA, y que garantiza su accesibilidad a todos los Estados miembros [60].

Además, tiene que remitirlas periódicamente a través de la citada División al Centro Colaborador de la OMS, en Uppsala (Suecia). Esta información se integra, con la del resto de países colaboradores en el Programa Internacional de la OMS, en una base de datos común denominada VigiBase.

Por otra parte, la AEMPS está participando en un proyecto co-financiado por la Comisión Europea denominado “Joint Action on Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE)” cuya finalidad es mejorar los sistemas de detección y el conocimiento, evaluación y comunicación de los riesgos de los medicamentos. Para ello, se han organizado ocho grupos de trabajo, cada uno liderado

por un Estado miembro y a partir de sus resultados se elaborarán guías y recomendaciones comunes para todos los Estados miembros [64].

Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia (CTSEFV-H)

El CTSEFV-H es un órgano de coordinación cuyo objetivo es promover la operatividad y la calidad del trabajo realizado por el SEFVH.

Entre sus principales funciones destacan: garantizar la aplicación de los mismos métodos de trabajo e idénticos criterios de codificación, registro y evaluación de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos; someter a debate científico y validar las señales de RAM identificadas en el SEFV-H según el “Procedimiento de Gestión de Señales” del CTSEFV-H; facilitar y promover los trabajos de difusión del programa de notificación espontánea de RAM, con el fin de armonizar y aumentar los niveles de participación de los profesionales sanitarios y de los ciudadanos de cada comunidad autónoma y aprobar el Informe Anual de las actividades del SEFV-H [50, 62].

Comunidades autónomas

Las CCAA deben establecer y desarrollar de forma permanente y continuada un programa de notificación espontánea y deben comunicar a la AEMPS cuál es la unidad u órgano competente designado para ejecutar esta tarea en la comunidad autónoma [50].

Así, las CCAA, en coordinación con la AEMPS, garantizan en todo momento el intercambio de información generada por el programa de notificación espontánea y la integración de esta información en la base de datos FEDRA.

Además, también tienen que garantizar el intercambio de información relativa a los errores de medicación con daño al paciente, entre el SEFV-H y las unidades de seguridad del paciente [50].

Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CCAAFV)

Los CCAAFV son unidades técnicas de farmacovigilancia que deben registrar, validar, evaluar y cargar en FEDRA las sospechas de reacciones adversas originadas y notificadas en su ámbito geográfico, en un plazo máximo de 10 días naturales si son graves y en 80 días para las sospechas de RAM no graves. Así mismo, son responsables de identificar y gestionar las señales y de mantener contacto con los notificadores de su CA [50]. Estos Centros se coordinan entre ellos a través del CTSEFV-H y del Centro Coordinador del SEFV-H.

Profesionales Sanitarios

Están obligados a notificar todas las sospechas de RAM de las que tengan conocimiento, las relacionadas con errores de medicación con daño al paciente y las ocurridas por el uso al margen de los términos de la autorización de comercialización. Las notificaciones las enviarán a su CCAAFV correspondiente mediante el formulario de tarjeta amarilla y/o a través de las compañías farmacéuticas titulares de comercialización de los medicamentos (TAC) [50].

Ciudadanos

Los ciudadanos pueden notificar sospechas de RAM, poniéndolas en conocimiento de los profesionales sanitarios quienes, una vez realizada su valoración clínica, las pondrán en conocimiento del SEFV-H, o bien directamente al SEFV-H [50].

2.5.2. Funciones del SEFV-H.

Las funciones principales del SEFV-H son la gestión de las notificaciones de sospechas de RAM de uso humano y la detección y generación de señales.

La *gestión de las notificaciones* engloba:

- La elaboración y difusión de los formularios de notificación (“Tarjeta Amarilla”).
- La recepción y registro de las notificaciones: el archivo de notificaciones recibidas por el Centro debe conservarse el tiempo que dure la autorización del medicamento sospechoso y como mínimo 10 años después de expirar su autorización. Debe incluir una descripción somera de la reacción adversa y de los medicamentos implicados.
- La validación de las notificaciones: deben documentarse de manera especialmente detallada aquellas notificaciones que por su gravedad, novedad o interés de la sospecha de reacción adversa o del medicamento se consideren, especialmente aquellas que contengan medicamentos sujetos a seguimiento adicional.
- La codificación de las notificaciones: para la codificación de las notificaciones, los técnicos del SEFV-H emplean MedDRA® y siguen la “Guía de codificación del SEFV-H”, aprobada por el CTSEFV-H que tiene en consideración las recomendaciones a nivel internacional.
- Evaluación de los casos y carga en FEDRA: la evaluación se refiere al proceso que lleva a cabo el técnico de FV para realizar la valoración de causalidad de la notificación. La información recibida es evaluada por los técnicos del SEFV-H que la ponen en el contexto de otros datos procedentes de la Ficha Técnica del medicamento, de los resultados de ensayos clínicos, de datos publicados en la literatura médica u otros casos recogidos a través de las notificaciones realizadas en otros países.

La *detección y generación de señales* permite identificar posibles nuevos riesgos de los medicamentos o cambios en la gravedad o frecuencia de riesgos ya conocidos; es decir, una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento adverso, que se considera suficientemente verosímil para iniciar acciones para su verificación según el Procedimiento de Detección de señales del SEFV-H aprobado por el CTSEFV-H.

Las señales generadas se deben presentar en las reuniones del CTSEFV-H para su validación. Cuando un CAFV considere que la señal que ha generado constituye un problema inminente de salud pública, debe comunicarlo inmediatamente a todos los

CAFV, al Centro Coordinador de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS y al órgano competente de su CCAA.

Además, el SEFV-H desempeña otras funciones [60]:

- Elabora los informes anuales de actividad del SEFV-H.
- Realiza las comunicaciones de seguridad de medicamentos y medidas de prevención de riesgos entre las que se incluyen:
 - Notas informativas de seguridad.
 - Información sobre prevención de riesgos.
 - Otra información de seguridad: Informes mensuales de la AEMPS.
 - Cartas de seguridad de los laboratorios a los profesionales sanitarios.
 - Infografía sobre diversos aspectos como la confusión entre escopolamina y butilscopolamina.
- Mantiene actualizada la lista de medicamentos sujetos a seguimiento adicional.
- Realiza diversos eventos (cursos, jornadas) de farmacovigilancia como por ejemplo el Curso de Eudravigilance (EV Training on Electronic Reporting of ICSRs in the EEA) en la AEMPS, en colaboración con EMA y DIA; Cursos de codificación con MedDRA con ejercicios prácticos, en la AEMPS; las Jornadas de presentación de la base de datos BIFAP como fuente de información en investigación clínica independiente con medicamentos, el Curso práctico para la realización de estudios de Farmacoepidemiología con la base de datos BIFAP o las Jornadas informativas sobre el Real decreto de farmacovigilancia 577/2013.
- Elabora planes o informes de farmacovigilancia tales como el Plan de Farmacovigilancia de las vacunas pandémicas y el Plan de Farmacovigilancia para los antivirales utilizados en la nueva gripe A/H1N1.
- Colabora con los planes de calidad y con las unidades responsables de seguridad del paciente

2.5.3. Sistema de notificación espontánea “Tarjeta amarilla”.

El sistema de notificación espontánea es un método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida, registro y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos [50].

La comunicación se realiza a través de un formulario estandarizado de recogida de datos, denominado “Tarjeta amarilla” que, en la actualidad, pueden utilizar los profesionales sanitarios, los titulares de la autorización de comercialización y/o cualquier miembro de la sociedad [50].

La notificación de RAM a su CAFV es obligatoria en España para los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, profesionales de enfermería, odontólogos) y los titulares de la autorización de comercialización [50, 61, 63].

Dicho formulario se encuentra habilitado para ser recogido en diferentes soportes: correo postal, fax, servicios web, correo electrónico, teléfono o formulario electrónico disponible en el portal <https://www.notificaram.es> ; mantiene la confidencialidad tanto de los datos del paciente como del notificador y contiene datos del paciente (nombre, sexo edad, peso), de fármaco/s (dosis diaria y vía de administración, fechas de comienzo y final de tratamiento de cada fármaco y motivo de la prescripción), de las reacciones adversas (fechas de comienzo y final y desenlace de las mismas), del profesional o persona que lo notifica y otras observaciones.

La información notificada es recepcionada, cuantificada, evaluada y codificada por los centros de farmacovigilancia de cada comunidad autónoma y registrada en la base de datos FEDRA® (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) del SEFV-H. En ese momento la información está disponible para todos los centros del SEFV-H.

La información contenida en FEDRA®, es evaluada periódicamente por los técnicos del SEFV-H con el fin de identificar posibles problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos comercializados en España, detectar nuevas señales; es decir, posibles riesgos no conocidos anteriormente o cambios en la gravedad o frecuencia de riesgos ya conocidos.

Así, cuando la información notificada sobre una posible asociación causal entre una RAM y el uso de un medicamento es desconocida o está pobremente documentada, se identifican cambios en la gravedad o frecuencia de riesgos ya conocidos... se genera una “señal de alerta”. Además, para generar una señal es necesario tener más de una notificación dependiendo de la gravedad del evento y la calidad de la información [60].

Estas señales son evaluadas y validadas por el CTSEFV-H con el fin de cuantificar el riesgo y establecer la relación de causalidad medicamento-reacción adversa. Así, en caso de detectar un problema de salud pública, se pondrá en conocimiento de todos los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y de la AEMPS, a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia para que se adopten las medidas reguladoras necesarias e informar a los profesionales sanitarios [50, 60].

Por otra parte, se envían los casos de sospechas de RAM electrónicamente a la base de datos EudraVigilance Human de la EMA [65].

Además, todos los casos nuevos, sean graves o no, se envían al Centro Colaborador de la OMS para FV en Uppsala, el Uppsala Monitoring Centre, y se registran en la base de datos Vigibase [50]

En la Figura 5 se puede observar de manera esquemática el funcionamiento del sistema de notificación espontánea.

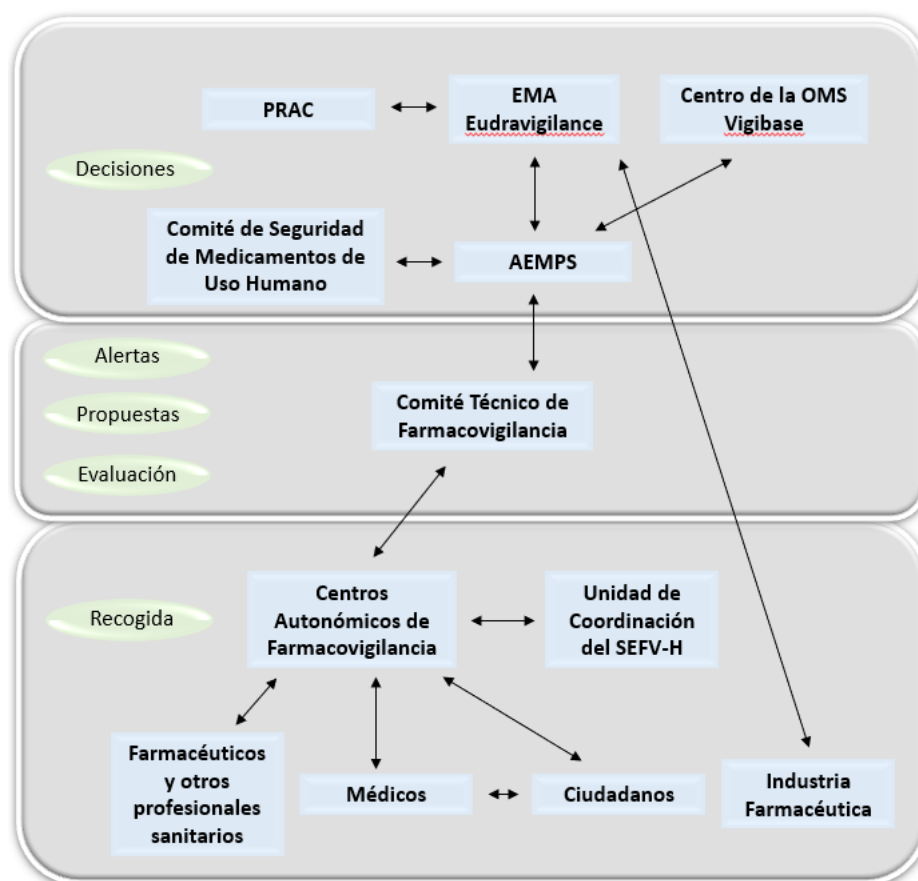


Figura 5. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad [66].

PRAC: Comité Europeo de Farmacovigilancia; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; OMS: Organización Mundial de la Salud; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; SEFV-H: Sistema Español de Farmacovigilancia Humana.

La AEMPS, a través del **Centro Coordinador**, supervisa la continuidad y calidad del programa de notificación espontánea en las CCAA y presenta un informe anual de actividades del SEFV-H al **Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH)**.

Es importante subrayar que, a pesar de todas las limitaciones de las que adolece el sistema de la “tarjeta amarilla”, su contribución en España ha sido fundamental (y prácticamente única) en todos los riesgos identificados por el SEFV-H que han dado lugar a la suspensión de la comercialización o a la retirada del medicamento, merced a las rápidas decisiones administrativas que permite el Sistema [60]. Algunos ejemplos al respecto son: cerivastatina-rabdomiólisis, ebrotidina-hepatotoxicidad o rofecoxib-infarto agudo de miocardio [67].

Además, puede afirmarse que la identificación del riesgo y las medidas reguladoras adoptadas se tomaron, en numerosos casos, sobre la base de la notificación espontánea, mediante tarjeta amarilla, sin que otros métodos de Farmacovigilancia con mayor fuerza de asociación en términos epidemiológicos contribuyeran a la generación de la alerta o a la decisión [68].

2.5.4. Fedra.

Fedra es la base de datos de sospechas de RAM del SEFV-H que permite a las administraciones sanitarias competentes en materia de farmacovigilancia disponer de forma telemática de toda la información sobre sospechas de RAM ocurridas en España de las que se ha tenido conocimiento [50].

Se encuentra regulada a nivel nacional por el Real decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamento de uso humano y cumple los requerimientos de la Unión Europea en materia de farmacovigilancia que se plasman en el R.D 577/2013. Además, se diseñó para adaptarla a la base de datos europea EudraVigilance que lleva en funcionamiento desde 2001.

Permite la realización de consultas y la incorporación de nuevas reacciones adversas electrónicamente desde cada uno de los CFVA del SEFV-H. Además, las notificaciones de esta base de datos se migran periódicamente a Eudravigilance, la base de datos de la EMA, y Vigibase, la base de datos de la OMS.

Para codificar las RAM en Fedra el SEFV-H emplea MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities): diccionario médico normalizado, rico en vocablos altamente específicos, desarrollado por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano, con la finalidad de facilitar el intercambio de información relativa a productos médicos de uso humano en un ámbito internacional.

Cada término de MedDRA® tiene asociado un código numérico de 8 dígitos que es el mismo en todas las traducciones de un concepto médico a las diferentes lenguas, permitiendo una interacción precisa de un amplio número de usuarios en sus respectivas lenguas nativas en el ámbito internacional.

MedDRA® presenta una estructura jerárquica, gracias a la cual se consigue una recuperación flexible de los datos, lo que facilita opciones para recuperar datos de grupos específicos o generales según el nivel de especificidad necesario. Así existen:

- Términos SOC u órgano: es el nivel más alto de la jerarquía que ofrece el concepto más amplio para la recuperación de datos.

- Términos HLT (Términos del nivel alto): son descriptores supraordenados de uno o más términos PT enlazados con el mismo y relacionados según anatomía, patología, fisiología, etiología o función. Facilitan la recuperación y presentación de los datos porque permiten la agrupación de términos por importancia clínica.

- Términos PT (término preferente): son descriptores bien diferenciados (un solo concepto médico), inequívocos y tan específicos y descriptivos como sea posible, cuya relación con el área de interés puede darse a través de un síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico, etc. Los términos PT están subordinados a los términos HLT y un PT debe tener por lo menos un enlace con un LLT.

- Términos LLT (Término del nivel más bajo): proporcionan la especificidad máxima. Cada término LLT está enlazado con un solo término PT.

Dentro de MedDRA® se encuentran las **SMQ**: grupos de términos MedDRA®, usualmente en el nivel del Término Preferente (PT), que se relacionan con una enfermedad definida o un área de interés, destinadas a ayudar en la identificación y recuperación de notificaciones de casos individuales potencialmente relacionados con determinados eventos.

Son elaboradas por un Grupo de expertos del Consejo para Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), compuesto por investigadores científicos de varios organismos de registro sanitario, industrias farmacéuticas internacionales, la Organización de Mantenimiento Japonesa (JMO), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras instituciones desde el año 2003.

Estas SMQ pueden ser sensibles con las que se identifican todos los términos posibles (incluye tanto los términos “específicos” como los términos adicionales) o específicas con las que se identifican los términos que tienen la mayor posibilidad de representar el trastorno de interés.

3. Violencia y fármacos

La sociedad actual convive con la violencia a todos los niveles: individual, comunitario y colectivo. Existen distintos factores de riesgo de violencia entre los cuales se encuentra el uso de fármacos, un factor de riesgo a nivel individual, sobre el que existe cierta controversia a pesar de que en el Resumen de las Características del Producto (SmPC) de algunos medicamentos consta como reacción adversa la posibilidad de desarrollar comportamientos violentos durante su utilización.

Especialmente en el caso de la violencia autoinfligida, se tiende a pensar que el medicamento ha sido simplemente el medio empleado para suicidarse o intentar suicidarse, pero no siempre es así. En ocasiones, el individuo comienza un tratamiento farmacológico y, posteriormente, comete el acto violento autolesivo bien mediante sobreingesta intencionada del medicamento prescrito, bien mediante sobreingesta intencionada de otro medicamento o sustancia distinta del tratamiento, bien mediante otro acto violento autolesivo.

Por su parte, la violencia interpersonal se relaciona y entiende sin ningún tipo de problema con el consumo de algunas sustancias como son el alcohol y las drogas ilícitas (cannabis, drogas de diseño...) sobre los que existen numerosos estudios ([69–75]. Sin embargo, cuando se trata de medicamentos, ya no se entiende con tanta facilidad y generalmente se piensa únicamente en fármacos psicotrópicos.

Sin embargo, existen algunos **estudios a nivel internacional de determinados fármacos y/o grupos farmacológicos** que avalan esta asociación.

Dentro de los fármacos neuropsicotrópicos de los que se dispone literatura científica se encuentran los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, las benzodiazepinas, hipnóticos no benzodiazepínicos y agonistas de la dopamina entre otros, como muestra un estudio realizado en el año 2016 en el que se analizaron las notificaciones de RAM de pensamientos y conductas suicidas asociadas a estos fármacos [76] .

Entre los más investigados se encuentran las benzodiazepinas. Así, un estudio realizado en Australia donde existe gran preocupación por su potencial de abuso y dependencia muestra que las benzodiazepinas rara vez inducen violencia, aunque es importante señalar que la literatura disponible tiene un alcance limitado y que hay información limitada disponible sobre los vínculos entre el uso de benzodiazepinas y la violencia [77]. Avalan esta relación otros estudios realizados en EEUU y Europa tanto para la violencia interpersonal como autoinfligida [78–82].

Por otro lado, algunas publicaciones indican el incremento de riesgo de violencia interpersonal de los antidepresivos, fundamentalmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) [83, 84] o el riesgo de autolesiones y conductas suicidas (pensamientos suicidas y autolesivos e intento de suicidio), especialmente en niños y adolescentes [85, 86]; mientras otros sugieren que el tratamiento con SSRI no sólo no aumenta el riesgo de comportamiento suicida en jóvenes y adultos, sino que puede reducirlo [87].

En 2008, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) emitió una alerta sobre un mayor riesgo de ideación suicida y comportamiento suicida en personas tratadas con medicamentos antiepilépticos (AEDs). Asimismo, algunas investigaciones asocian estos medicamentos con la violencia autoinfligida e indican que los subgrupos específicos de pacientes con epilepsia pueden tener un mayor riesgo [88, 89]. Desde entonces, se han publicado algunos estudios retrospectivos de cohortes y casos y controles que están tratando de abordar este tema, pero los resultados recopilados son contradictorios. La investigación futura con antiepilépticos debe centrarse específicamente en la depresión y los pensamientos suicidas [90].

Aunque entre los pacientes que reciben medicación para el TDAH, se produce una reducción significativa de la tasa de criminalidad según el estudio de Lichtenstein et al [91] y algunos estudios no apoyan una asociación causal entre metilfenidato e intentos de suicidio [92], estos fármacos pueden verse implicados en el desarrollo de conductas violentas [93].

Además, algunos estudios han relacionado los fármacos vareniclina y/o bupropión con pensamientos y actos de agresión hacia otras personas [94, 95], así como con ideación, depresión y comportamientos suicidas [95–97]. Sin embargo, otros estudios no han encontrado un incremento en el riesgo de suicidio y/o agresión, asociado con el uso de vareniclina [98–101] ni bupropión [96].

También se encuentran implicados algunos fármacos no psicotrópicos: fármacos antiinfecciosos (quinolonas, mefloquina, efavirenz, raltegravir, ribavirina), inmunomoduladores (interferones) y fármacos para el tratamiento del asma (montelukast y roflumilast) fundamentalmente.

Respecto a las quinolonas, algunos estudios las relacionan con comportamientos suicidas [102, 103] mientras que mefloquina estuvo relacionada tanto con comportamientos suicidas como con violencia interpersonal [104, 105].

Por su parte, se encontraron ciertos estudios en los que los fármacos antirretrovirales inhibidores de la transferencia de la cadena integrasa (INSTI) presentaron efectos adversos neuropsiquiátricos graves, como comportamiento suicida, para raltegravir,

elvitegravir y sobre todo dolutegravir que supone una preocupación emergente en Europa [106, 107].

Además, los informes de casos aislados y los datos no controlados sugieren tasas altas de efectos secundarios graves. Así, una publicación de Kheloufi et al en el año 2015 comunicó 4 casos de desórdenes psiquiátricos relacionados con dolutegravir al mes de iniciar el tratamiento, de los cuales uno fue de ideación suicida [108]. Asimismo, un estudio sobre las reacciones adversas neuropsiquiátricas que se desarrollan después del inicio del tratamiento con efavirenz, presentó un porcentaje significativo de pacientes (9,2%) que reportó ideas suicidas durante el tratamiento [109]; sin embargo, no hay evidencia clara de un riesgo ampliamente mayor de suicidio o comportamiento peligroso para los pacientes que toman efavirenz como parte de su régimen antirretroviral [110].

En cuanto a los fármacos para el tratamiento del asma se han encontrado varios estudios que los relacionan con ideaciones y conductas suicidas y comportamientos violentos interpersonales [111–116] entre los que se encuentran una notificación de restricción del uso de montelukast por parte de la FDA [116] y un análisis en la desproporción de la notificación de desórdenes psiquiátricos y montelukast en Vigibase [114].

También existen algunos estudios que han analizado la relación entre el conjunto de los **medicamentos comercializados en un país y la violencia** [117–119]. Estos estudios se han realizado fundamentalmente a partir de las notificaciones de sospechas de RAM de violencia disponibles en las bases de datos nacionales de Francia, Japón y Reino Unido.

Rouve et al. analizó sólo las sospechas de RAM de violencia interpersonal en Francia entre los años 1995 y 2008, aunque 11 de las 56 notificaciones incluían también RAM de autoagresividad [117]. Asimismo, Moore et al. evaluó las notificaciones de violencia interpersonal del Sistema de Notificación de Eventos Adversos (AERS) de la FDA entre 2004 y 2009 [94].

Por otra parte, Thomas et al. analizó los reportes de depresión y comportamientos suicidas con desenlace fatal y no fatal en reino Unido entre 1998 y 2011[120] .

Sin embargo, no se han encontrado estudios recientes que analicen el conjunto de los medicamentos comercializados en un país y la violencia tanto interpersonal como autoinfligida. Además, en España existen pocos estudios que evalúen esta asociación y ninguno que englobe el total de medicamentos comercializados.

Por todo ello, se considera necesario profundizar en el estudio de los comportamientos violentos como reacción adversa a medicamentos.

II. Justificación e Hipótesis

La violencia es un grave problema de salud a nivel nacional e internacional. Existen distintos factores de riesgo de violencia que han sido ampliamente estudiados. Sin embargo, hay un factor de riesgo sobre el que existen pocos estudios, el uso de medicamentos, a pesar de que en el Resumen de las Características del Producto (SmPC) de algunos medicamentos consta como reacción adversa la posibilidad de desarrollar comportamientos violentos durante su utilización.

Actualmente, existen ciertos estudios que han analizado los comportamientos violentos autoinfligidos y/o interpersonales de un fármaco o grupo farmacológico determinado. Además, algunos estudios han evaluado la relación entre el conjunto de los medicamentos aprobados para su comercialización en un país y la violencia interpersonal o autoinfligida con datos anteriores a 2011. Sin embargo, actualmente no existen estudios realizados que engloben todos los medicamentos autorizados en España para su comercialización.

Por ello, en respuesta a los vacíos existentes en la literatura científica se considera necesario profundizar en el estudio de los comportamientos violentos como reacción adversa a medicamentos.

Hipótesis: Existen principios activos capaces de inducir violencia y dicha RAM no está descrita suficientemente en la ficha técnica de los mismos.

III. Objetivos

El Objetivo principal de este estudio es analizar la violencia como reacción adversa a medicamentos, a nivel nacional, a partir de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de la Base de Datos del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (FEDRA®) desde 1984 hasta el 31 de marzo de 2021.

Objetivos específicos:

- Analizar las características de los pacientes implicados según edad y sexo, el perfil del notificador y el tipo de RAM de las notificaciones de sospecha de violencia interpersonal y/o autoinfligida.
- Identificar los fármacos y grupos farmacológicos implicados en las notificaciones de violencia interpersonal y/o autoinfligida
- Cuantificar la fuerza de asociación entre los fármacos sospechosos de las notificaciones y la violencia autoinfligida o interpersonal.
- Analizar la posibilidad de detectar fármacos cuya implicación en efectos adversos violentos es desconocida previamente.

IV. Material y métodos

Se plantea un estudio descriptivo y caso / no caso de las notificaciones espontáneas de reacciones adversas a medicamentos correspondientes a comportamientos violentos interpersonales y/o autolesivos, incluyendo tanto actos violentos físicos, psíquicos y verbales como de pensamiento (excluyendo la violencia colectiva), extraídas de la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA®) desde su implantación (1984) hasta el 31 de marzo de 2021.

1. Búsqueda y selección de las notificaciones de violencia

La selección de las notificaciones se llevó a cabo mediante la determinación y búsqueda del conjunto de términos preferentes (PT) del Medical Dictionary for Regulatory Affairs (MedDRA®) que mejor definen la reacción de violencia, a partir de los cuales se buscaron y seleccionaron en FEDRA® las notificaciones que incluyen dichos términos.

La recogida de datos se realizó a través de consultas a la base de datos FEDRA® del SEFV-H, la cual contiene todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en España, tras ser evaluadas y dadas de alta por los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia españoles de medicamentos de uso humano (CCAAFV).

Para ello, se solicitó permiso al Centro de Farmacovigilancia de Aragón para acceder a los datos de la base de datos FEDRA® por parte de alguien ajeno al SEFV-H. El Centro de Farmacovigilancia de Aragón (CFVA) siguiendo el procedimiento existente al efecto comunicó al resto de centros autonómicos la utilización de datos de FEDRA® por parte de una persona ajena al sistema para la realización de este estudio. Posteriormente, estos centros dieron su conformidad para la utilización de los datos con fines de investigación.

1.1. Búsqueda de términos relacionados con la violencia en MedDRA®24.0.

Para codificar las RAM el SEFV-H emplea MedDRA® que, como se indica en la introducción, presenta una estructura jerárquica presentando Términos SOC u órgano, Términos HLT (Términos del nivel alto), Términos PT (término preferente) y Términos LLT (Términos del nivel más bajo).

Un ejemplo de esta estructura jerárquica es: Órgano (Trastornos psiquiátricos) -> HLT (Síntomas psiquiátricos NCOC) -> PT (Síntoma psiquiátrico) -> LLT (Síntoma relacionado con la violencia).

Dentro de MedDRA® se encuentran las SMQ: grupos de términos MedDRA®, usualmente en el nivel del Término Preferente (PT), que se relacionan con una enfermedad definida o un área de interés. Estas SMQ pueden ser sensibles con las que se identifican todos los términos posibles (incluye tanto los términos “específicos” como los términos adicionales) o específicas con las que se identifican los términos que tienen la mayor posibilidad de representar el trastorno de interés.

1.1.1. Búsqueda de términos relacionados con la violencia autoinfligida en MedDRA®24.0.

En este estudio se ha empleado la SMQ Depresión y suicidio/autolesión que contiene dos SMQ inferiores jerárquicamente: la SMQ Suicidio y Autolesión y la SMQ Depresión (excluido suicidio/autolesión).

En primer lugar, se buscaron los términos incluidos en la SMQ específica Suicidio y Autolesión y posteriormente se buscaron los términos de la SMQ Depresión, suicidio y autolesión que no se encontraban en la anterior con la finalidad de aumentar la sensibilidad del estudio.

Búsqueda de términos MedDRA® en la SMQ Suicidio/Autolesión (SMQ S/A).

La SMQ Suicidio / Autolesión define:

-Suicidio: acto deliberado de quitarse la vida (OMS).

-Autolesión: daño físico que alguien se causa voluntariamente a sí mismo.

La SMQ específica Suicidio / Autolesión contiene los PT: autolesión intencional, comportamiento autolesivo, comportamiento suicida, depresión suicida, Escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio, anormal, ideación de autolesión, ideación suicida, intento de suicidio, intoxicación intencional, sobredosis intencional y suicidio consumado.

*En la búsqueda específica de Suicidio/autolesión (SMQ) están incluidos los términos PT Sobredosis intencional y PT Intoxicación intencional porque sus términos LLT son indicativos de suicidio o autolesión.

Búsqueda de términos MedDRA® en la SMQ Depresión, Suicidio y Autolesión.

La SMQ Depresión y suicidio/autolesión contiene los PT de la anterior más los PT que se pueden observar en la tabla 1.

Entre todos estos PT, se seleccionaron depresión agitada, sentimiento de culpa, sentimiento de desesperación, alteración del humor, descuido del aspecto personal, deterioro en el cuidado de sí mismo, disminución de la autoestima, hiperactividad psicomotora, ideación negativa, labilidad afectiva, sufrimiento emocional y trastorno del humor inducido por sustancias por considerarse que están relacionados con la violencia autoinfligida.

Se excluyeron los PT Mal uso intencional de producto y PT Problema relativo a uso intencional del producto porque el intencional no era intención de autolesión/suicidio sino mal uso del medicamento, supresión inadecuada.

Tabla 1. Términos PT de la SMQ Depresión y suicidio/autolesión no incluidos en la SMQ S/A.

PT Depresión (excluido suicidio/autolesión (SMQ))	
Abuso de drogas	Hiposomnia
Abuso de sustancias	Ideación negativa
Abuso del alcohol	Insomnio inicial
Afecto constreñido	Insomnio intermedio
Afecto embotado	Insomnio terminal
Alcoholismo	Interés disminuido
Alteración de la atención	Intoxicación etílica
Alteración de la memoria	Labilidad afectiva
Alteración del humor	Llanto
Anhedonia	Lloro
Apatía	Mal uso intencional de producto
Apático	Malhumorado
Apoyo psicosocial	Persona que abusa de sustancias adictivas
Cambios del estado de ánimo	Pobreza emocional
Dependencia a múltiples sustancias adictivas	Problema relativo a uso intencional del producto
Dependencia de drogas	Problemas por el alcohol
Dependencia de drogas anteparto	Psicoterapia
Dependencia de drogas postparto	Rehabilitación alcohólica
Depresión	Retraso psicomotor
Depresión agitada	Sentimiento de culpa
Depresión infantil	Sentimiento de desesperación
Depresión mayor	Sentimientos de ausencia de valor
Depresión menopáusica	Síndrome de activación
Depresión postictal	Síntomas depresivos
Depresión postictus	Sueño deficiente
Depresión postparto	Sufrimiento emocional
Depresión postquirúrgica	Terapia con antidepresivos
Descuido del aspecto personal	Terapia electroconvulsiva
Deterioro en el cuidado de sí mismo	Toxicómano
Disforia	Trastorno de adaptación con ansiedad y estado de ánimo deprimido
Disminución de la autoestima	Trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido
Disomnia	Trastorno del humor inducido por sustancias
Estado de ánimo deprimido	Trastorno distímico
Hiperactividad psicomotora	Uso de sustancias ilícitas
Hipersomnia	Uso materno de drogas ilegales

Búsqueda de términos no incluidos en SMQ Depresión, Suicidio y Autolesión.

A pesar de disponer de las anteriormente citadas SMQ, se realizó una búsqueda en MedDRA 24.0[®] de todos los términos que pudieran estar relacionados con la violencia autoinfligida y que no estuvieran incluidos en la misma para aumentar la sensibilidad del estudio.

La búsqueda se llevó a cabo siguiendo el orden jerárquico de Medra 24.0[®] partiendo del grupo más alto en la jerarquía (SOC) que ofrece el concepto más amplio para la recuperación de datos y descendiendo hasta los términos LLT que permiten recuperar datos en el nivel más específico de la terminología, encontrándose el LLT envenenamiento correspondiente al PT intoxicación.

1.1.2. Búsqueda de términos relacionados con la violencia interpersonal en MedDRA® 24.0.

Búsqueda de términos en la SMQ Hostilidad/agresión (SMQ H/A).

En este estudio se ha empleado la SMQ H/A, según la cual:

- Agresión es una forma de comportamiento de autoafirmación que puede surgir de impulsos innatos y/o una respuesta a la frustración y puede manifestarse mediante comportamiento destructivo y asaltos (ataques), mediante actitudes encubiertas de hostilidad y obstruccionismo, o mediante un impulso sano expresivo de dominio.
- Hostilidad es una tendencia a sentir enojo hacia una persona o grupo y buscar ocasionarles daño.

Además, se dispone de una SMQ H/A específica y una SMQ H/A sensible:

La SMQ H/A específica contiene los PT: abuso físico, abuso sexual, agresión, agresión física, alteración de conducta, amigdalotomía, beligerancia, comportamiento antisocial, conducta abusiva contra un niño, homicidio, hostilidad, ideación homicida, incesto, personalidad psicopática, reacción de ira, síntoma relacionado con la violencia, trastorno antisocial de la personalidad, trastorno explosivo intermitente, trastorno límite de personalidad.

La SMQ H/A sensible contiene los PT de la específica más los PT: abuso de un anciano, abuso del cónyuge, abuso psicológico, agitación, agitación postoperatoria, ahogamiento, alteración del comportamiento social, asfixia, cambio de personalidad, comportamiento anormal, comportamiento impulsivo, comportamiento para llamar la atención, comportamiento psicótico, conducta abusiva verbal, delincuencia, depresión agitada, desinhibición, encarcelamiento, encarcelamiento de familiar, esquizofrenia tipo paranoide, gritos, herida por arma de fuego, herida por puñalada, hiperactividad psicomotora, hipomanía, impaciencia, irritabilidad, irritabilidad postvacunal, labilidad afectiva, laceración, lesión, manía, mordedura, mordedura humana, parafilia, paranoia, pedofilia, pelea en la escuela, piromanía, robo, sadismo, síndrome de activación, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno de la personalidad, trastorno del control de los impulsos, trastorno delirante celotípico, trastorno delirante de persecución, trastorno delirante, tipo celotípico, trastorno negativista desafiante, trastorno paranoide de la personalidad, trastorno psicótico, trastorno psicótico inducido por sustancias y trastorno bipolar.

Se considera conveniente explicar algunos de los criterios de inclusión/exclusión de los PT en la SMQ H/A:

PT Incluidos:

- El PT Gritos porque puede ser un acto de agresión u hostilidad.
- Los PT herida por arma de fuego, ahogamiento, asfixia, mordedura humana, mordedura, encarcelamiento y robo porque es poco claro si el paciente fue la víctima o el autor.

- Los PT trastorno delirante de persecución, trastorno delirante celotípico, manía, hipomanía, esquizofrenia tipo paranoide, paranoia y trastorno paranoide de la personalidad por indicar un alto riesgo de hostilidad o agresión.
- Los PT que contienen términos LLT con un alto riesgo de hostilidad o agresión: PT lesión (LLT herida criminal), PT trastorno de la personalidad (LLT personalidad pasiva), PT síntoma psiquiátrico (LLT síntoma relacionado con la violencia), PT trastorno psicótico (LLT comportamiento psicótico).
- Los síntomas/síndromes muy asociados a hostilidad/agresión que suelen ser una parte de la enfermedad: PT trastorno bipolar, PT trastorno bipolar I y PT trastorno bipolar II.
- Los PT irritabilidad y PT agitación al representar un riesgo bastante alto y muy asociado a hostilidad/agresión.

PT Excluidos:

- Los PT relacionados con suicidio y autolesión.
- Los PT relacionados con demencia y delirio, psicosis debido a que no están muy asociados a hostilidad/agresión.
- Los PT pensamiento anormal, prueba neuropsiquiátrica anormal y evaluación psiquiátrica anormal por ser demasiado generales.
- El PT síndrome de malos tratos a un niño porque indica a un niño como la víctima y no como el agresor.
- Los síndromes metabólicos (hipertiroidismo, etc.) que posiblemente pueden derivar en hostilidad/agresión por ser demasiado no específicos.
- Los términos "maltrato" porque están codificados como abuso.
- El PT comportamiento asocial porque no es típicamente agresivo.
- Los términos que no son específicos para agresión: negativismo, inquietud, nerviosismo, ansiedad, frustración y grandiosidad.
- Los términos para retraso mental ya que la mayoría de los pacientes con retraso mental no son hostiles/agresivos.

Búsqueda de términos no incluidos en SMQ H/A.

A pesar de existir la SMQ H/A se revisaron en MedDRA® todos los términos que pudieran estar relacionados con la violencia interpersonal, y que no se encontraran incluidos en la SMQ H/A para aumentar la sensibilidad, seleccionándose sólo el PT Crimen, por considerarse altamente relacionado con violencia.

El crimen, definido como cierta acción ilegal según el sistema judicial, está íntimamente relacionado con la violencia, pero ambos conceptos no son equivalentes. La definición de violencia hace énfasis en el uso o amenaza de uso de la fuerza con la intención de

dañar, mientras que la definición del crimen presta mayor énfasis a la descripción y tipificación de ciertas conductas ilegales. De manera que un crimen puede ser no violento (fraude, hurto) o violento (homicidio, asesinato).

1.2. Búsqueda, análisis y selección de notificaciones en FEDRA®.

Se llevó a cabo la búsqueda, identificación y evaluación de todas aquellas notificaciones que contuvieran uno o más términos MedDRA® incluidos en la SMQ específica Hostilidad/Agresión, en la SMQ Suicidio/Autolesión, el LLT envenenamiento; y los PT seleccionados de las anteriormente citadas SMQ sensibles

Cuando el formulario de notificación no era suficientemente informativo o cuando las características de las RAM no podían definirse completamente, el informe no se incluyó en el análisis.

Además, en los casos en los que la notificación hacía referencia a alguna publicación, se procedió a la búsqueda y análisis de la misma.

El conjunto de todas las notificaciones espontáneas de violencia seleccionadas en FEDRA® son los casos de este estudio, sobre los cuales se realizó un estudio descriptivo.

2. Análisis descriptivo de las notificaciones

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo.

Las notificaciones espontáneas de violencia interpersonal/autoinfligida se analizaron aplicando técnicas de estadística descriptiva para cada variable, utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics 19 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Las variables estudiadas fueron, de entre todas las variables disponibles en las notificaciones, las siguientes:

- Datos generales de las notificaciones: fecha, gravedad de la notificación, seguimiento, necesidad de información adicional y consulta al Centro autonómico de farmacovigilancia.
- Fuentes primarias: intrahospitalarias o extrahospitalarias, así como si provienen de médicos, farmacéuticos, otros profesionales sanitarios o usuarios.
- Datos de los pacientes: sexo, edad y grupo de edad. Los grupos de edad son: lactante (0 - 1,9 años), niño (2 - 11 años), adolescente (12 - 17 años), adulto (18 - 65 años) y anciano (más de 65 años).
- Reacciones adversas a medicamentos: reacciones de violencia (se pueden notificar varias RAM en una misma notificación), que se analizaron según PT, Término de Alto Nivel (HLT), Término de Grupo de Alto Nivel (HLGT) y Clase de Órgano del Sistema (SOC), así como la gravedad, el desenlace y el tratamiento de las RAM.
- Medicamentos existentes en las notificaciones: nombre del fármaco, fármaco sospechoso o fármaco concomitante. Los fármacos sospechosos se analizaron según el Sistema de Clasificación Anatómica Química Terapéutica (ATC), en función de la vía de

administración y se realizó un análisis cualitativo que incluyó la secuencia temporal, el conocimiento previo, la reexposición y la causa alternativa.

3. Estudio caso / no caso

Este método se basa en las medidas de desproporcionalidad de caso / no caso entre un fármaco y la RAM de interés en la base de datos FEDRA®. Los casos son las notificaciones correspondientes a la RAM de interés (violencia) y los no casos son todas las demás notificaciones de la base de datos FEDRA® 3.0.

Se analizó la fuerza de la asociación de los fármacos que tenían tres o más notificaciones de violencia autoinfligida o interpersonal.

Para cuantificar la fuerza de la asociación entre la exposición al fármaco y la aparición de la reacción adversa se emplearon 3 estadísticos (Tabla 2):

- Reporting Odds Ratio (ROR): el cociente entre la razón de exposición al fármaco en las notificaciones que contienen la reacción de interés y la razón de exposición en el resto de notificaciones, de manera que permite estimar el riesgo relativo (el intervalo de confianza al 95% de ROR es mayor que 1).
- Razón entre proporciones de notificación (PRR): el cociente entre la proporción de notificaciones del fármaco que contienen la reacción adversa específica de interés y la proporción de notificaciones de resto de fármacos que contienen dicha reacción ($PRR > 2$).
- Chi-cuadrado (con corrección de Yates) (X^2): el estadístico compara lo esperado frente a lo observado con la finalidad de estudiar la asociación entre el medicamento y la reacción ($X^2 > 4$).

Tabla 2. Evaluación de las asociaciones basadas en la presencia o ausencia del fármaco y violencia.

	Notificaciones con RAM violencia	Notificaciones sin RAM violencia
Notificaciones con sospecha de fármaco	A	B
Notificaciones sin sospecha de fármaco	C	D

RAM: reacción adversa a un medicamento.

4. Generación de señal

La OMS define señal como la información notificada sobre una posible asociación causal entre un acontecimiento adverso y el uso de un medicamento cuando dicha relación es desconocida o está pobremente documentada.

Para generar una señal, es necesario tener varias notificaciones con dicha asociación. Estas señales pueden originarse a partir de la evaluación clínica de las notificaciones individuales o a partir de estudios epidemiológicos. Estas últimas son las denominadas “señales de notificación desproporcionada”: señales que se detectan como asociaciones estadísticas entre medicamentos y reacciones adversas.

Así, se evaluó la posibilidad de generar una señal con todos aquellos fármacos sospechosos presentes en 3 o más notificaciones de violencia autoinfligida o interpersonal:

- Graves, con conocimiento previo desconocido o conocido en referencias ocasionales y con causa alternativa 2, 3 o 4 (explicación alternativa igual o menos verosímil, no hay información para establecerla, hay información suficiente para descartarla)
- Sean fármacos de seguimiento adicional y con conocimiento previo poco conocido o desconocido (2,3).

Se realizó un análisis exhaustivo de los casos de violencia autoinfligida / violencia interpersonal desconocidos o poco conocidos graves y/o que incluyen fármacos de seguimiento adicional.

V. Resultados

Desde sus orígenes hasta el 31 de marzo de 2021 el SEFV-H recibió 438.836 notificaciones (353.165 notificaciones espontáneas) de las cuales 1.243 son notificaciones espontáneas de violencia (0,35%). Dentro de estas últimas, 533 corresponden a violencia interpersonal y 710 son notificaciones espontáneas de violencia autoinfligida como se puede observar en las Figuras 6 y 7.

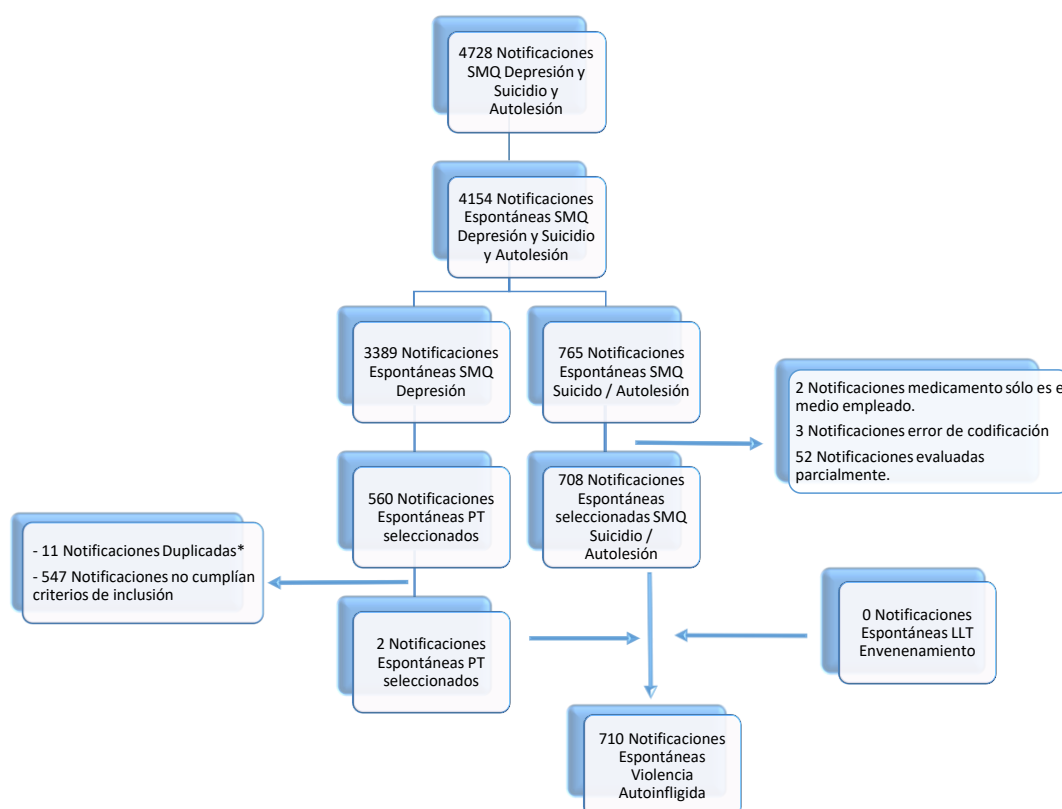


Figura 6. Diagrama de selección de las notificaciones de violencia autoinfligida.

*En la búsqueda de notificaciones por PT seleccionados de SMQ Depresión se encontraban en la misma notificación PT de SMQ suicidio/autolesión debido a que en una misma notificación pueden existir varios PT.

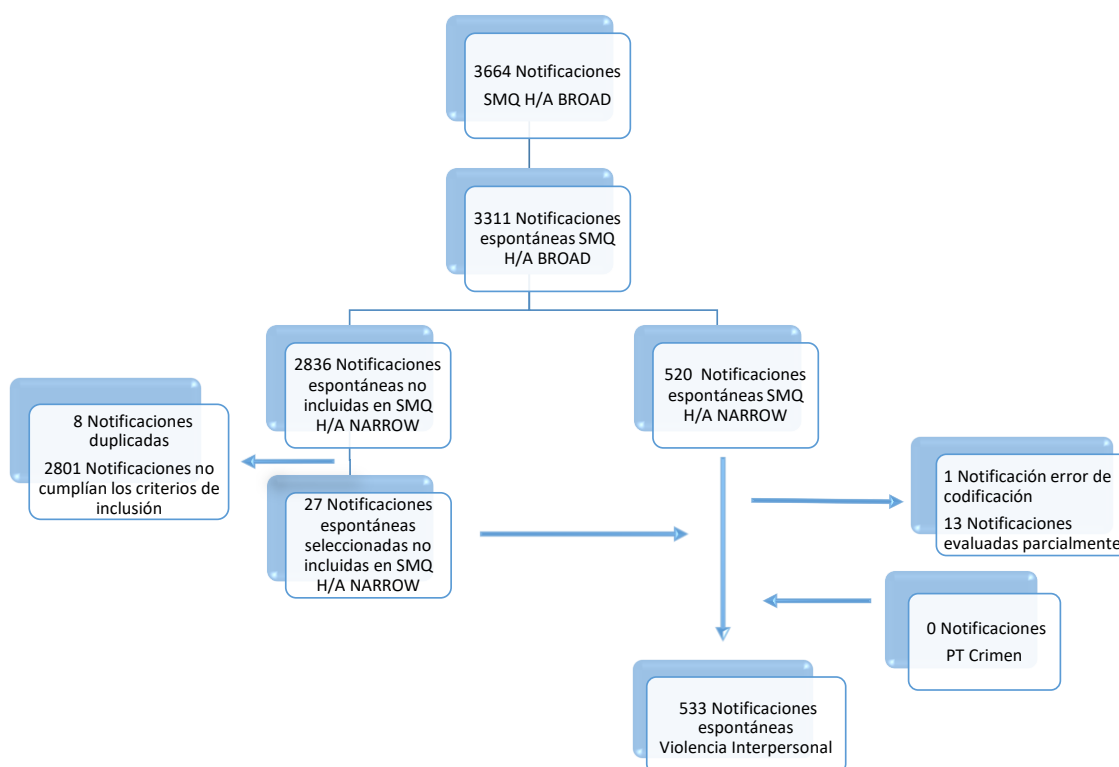


Figura 7. Diagrama de selección de las notificaciones de violencia interpersonal.

1. Estadística descriptiva de las notificaciones de violencia autoinfligida

1.1. Datos generales de las notificaciones.

Las 710 notificaciones espontáneas de violencia autoinfligida se han recibido mayoritariamente a partir del año 2007 (N=554; 78%) destacando especialmente el año 2012 (N=52; 7,3%).

Sin embargo, al tener en cuenta la tasa de notificación respecto al número de notificaciones totales recogidas en FEDRA 3.0®, se puede observar que el año con mayor tasa de notificación fue 2008. Asimismo, entre los años 2017 y 2020 a pesar de producirse un buen número de notificaciones de violencia autoinfligida, su tasa de notificación fue inferior a los años anteriores (Figura 8).

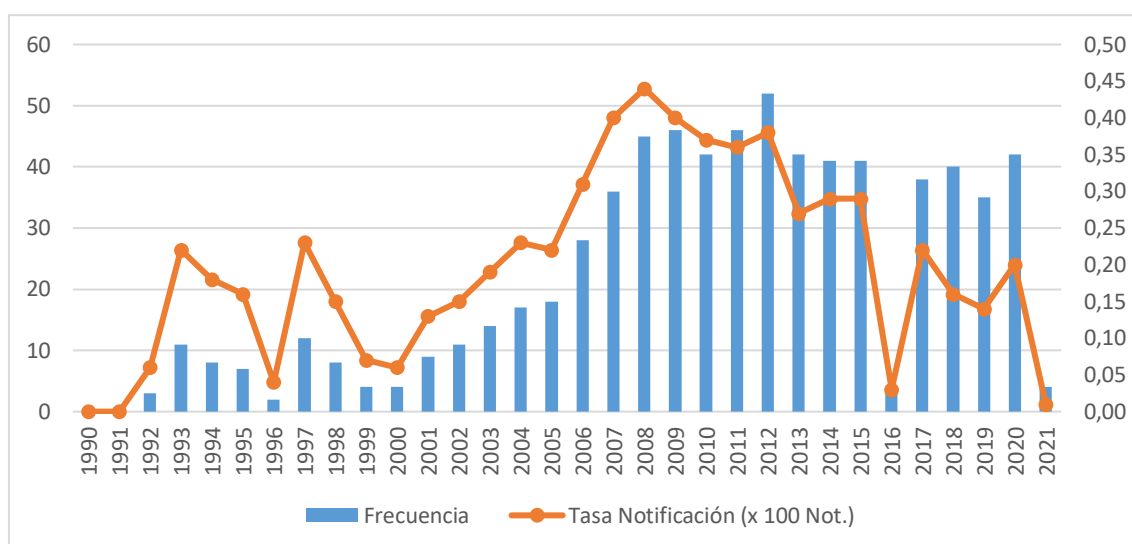


Figura 8. Evolución temporal de las notificaciones de violencia autoinfligida.

Las 710 notificaciones fueron comunicadas por 744 fuentes primarias. En cuanto al **origen**, el porcentaje de las notificaciones del medio extrahospitalario e intrahospitalario fue similar con un 36,7% (N=273) y 37,4% (N=278), respectivamente. Se desconoce el origen en 193 notificaciones (25,9%) (Figura 9).

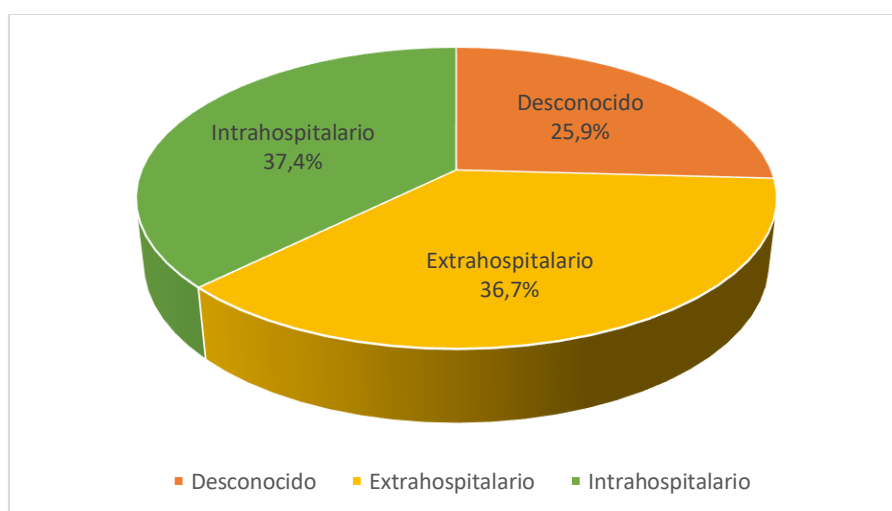


Figura 9. Porcentaje de notificaciones de violencia autoinfligida según el origen.

Los **profesionales** que notificaron mayoritariamente estas RAM fueron médicos (N=516; 69,4%) y farmacéuticos (N=107; 14,4%). Los usuarios notificaron en 61 ocasiones (8,20%).

Analizando el origen del notificador, los farmacéuticos del medio intrahospitalario notificaron el 58,90% (N=63) de los casos frente al 36,40% (N=39) de los farmacéuticos extrahospitalarios, desconociéndose en el 4,70% (N=5). Por su parte, los médicos extrahospitalarios notificaron el 40,10% (N=207), los médicos intrahospitalarios el 39,5% (N= 204) y se desconoce en el 20,30% (N=105) como se puede observar en la Figura 10.

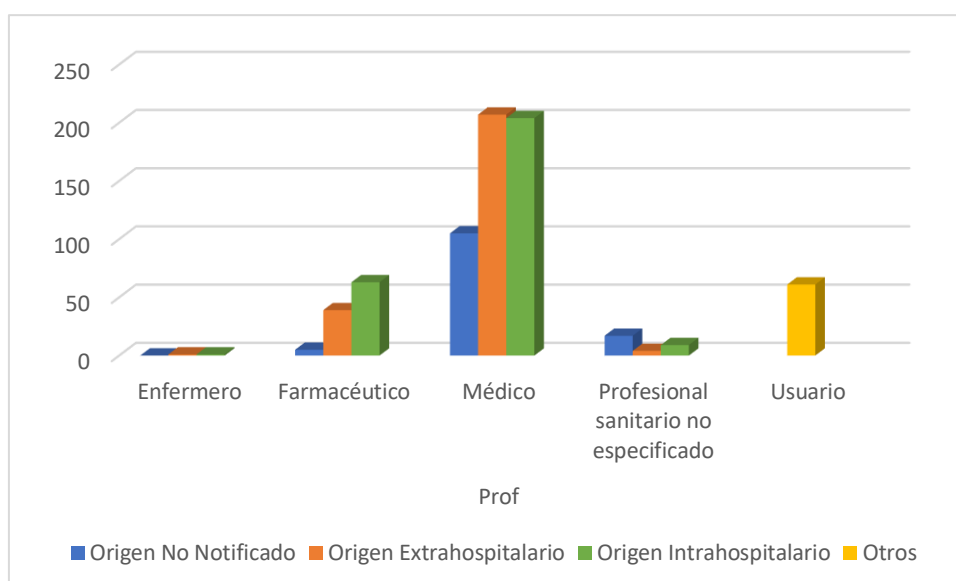


Figura 10. Número de notificaciones de violencia autoinfligida en función de las fuentes primarias.

Respecto a la **gravedad**, 16 notificaciones (2,3%) fueron codificadas como leves y 694 fueron graves. Dentro de las graves, 92 (13%) fueron mortales, 242 (34,1%) pusieron en peligro la vida del paciente, 216 (30,4%) causaron ingreso hospitalario, 3 (0,4%) prolongaron la estancia hospitalaria, 8 (1,1%) produjeron una incapacidad al paciente y 281 (39,6%) ocasionaron una enfermedad medicamente significativa.

Del total de 710 notificaciones recibidas, en 355 no se tuvieron datos sobre el **seguimiento**. Sin embargo, de las que sí había información, se observó que en el 41,5% de las notificaciones no fue necesaria información adicional, en 20 se pidió información por escrito (2,8%), en 26 la información fue pedida por teléfono (3,7%), en 7 se pidió información al laboratorio (1%) y en 7 se realizó seguimiento personal del caso.

Del mismo modo, en 675 no se realizó **consulta** al centro autonómico de farmacovigilancia (95,1%), en 32 se produjo la consulta – respuesta mediante informe escrito (4,5%) y en 3 notificaciones se consultó por teléfono (0,4%).

1.2. Datos de los pacientes.

La edad media de los pacientes fue 45,52 años con una desviación típica de 18,89 años con edades comprendidas entre 1 y 94 años, obteniéndose el mayor número de notificaciones en el grupo de adultos (N=518). La distribución porcentual en cuanto al grupo de edad se resume en la Figura 11.

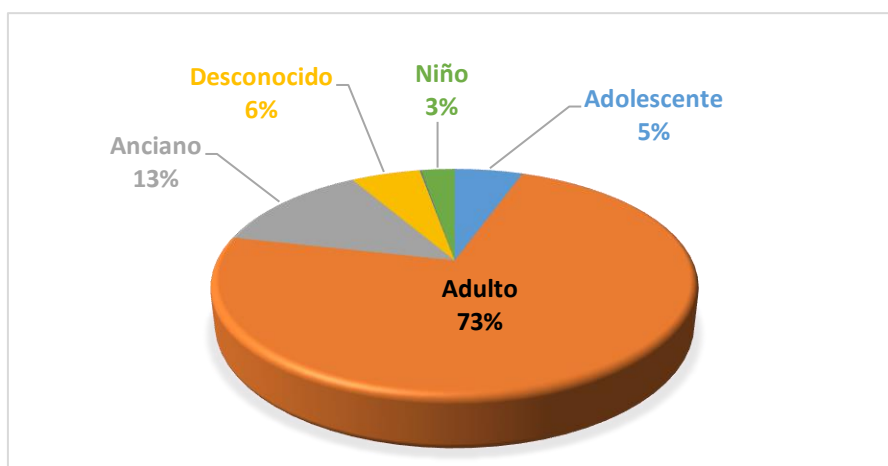


Figura 11. Porcentaje de notificaciones de violencia autoinfligida según grupo de edad

Al estudiar la distribución de las notificaciones según el **sexo**, se observó que 344 (48,5%) correspondieron a mujeres y 355 (50%) a hombres. No obstante, 11 de ellas no incluían el sexo (1,5%). En la Figura 12 se muestra el porcentaje teniendo en cuenta el grupo de edad y el sexo, donde únicamente se observaron diferencias en el grupo de edad niño, perteneciendo el 84.20% (N=16) al sexo masculino frente al 15.8% (N=3) del sexo femenino.

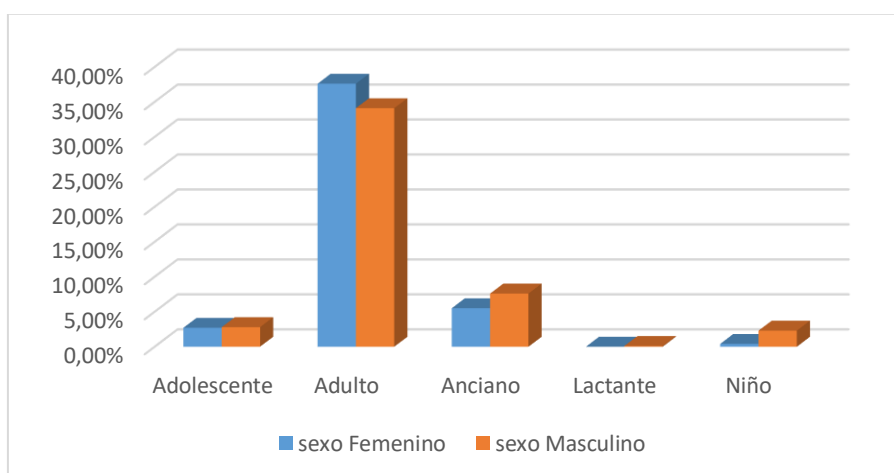


Figura 12. Porcentaje de notificaciones según grupo de edad y sexo

1.3. Reacciones adversas a medicamentos.

Las 710 notificaciones contienen 2175 RAM de las cuales 775 son reacciones de violencia autoinfligida. Dentro de éstas, 759 (97,9%) fueron graves y 16 (2,1%) se consideraron leves.

Como se muestra a continuación, de estas 775 RAM las sospechas de RAM más notificadas correspondieron a los PT intento de suicidio (N= 319; 41,2%) e ideación suicida (N= 224; 28,9%) (Tabla 3), al HLT comportamiento suicida o autolesivo (N= 645; 83,2%) (Tabla 4), al HLGT comportamientos suicidas o autolesivos NCOC (N= 645; 83,2%) y al órgano trastornos psiquiátricos (N= 649; 83,7%) (Tabla 5).

Tabla 3. Distribución de las notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en FEDRA® según los PT (términos preferentes) de la clasificación MedDRA®.

Términos preferentes de la clasificación MedDRA	Frecuencia	Porcentaje
Intento de suicidio	319	41,2
Ideación suicida	224	28,9
Sobredosis intencional	106	13,7
Suicidio consumado	54	7
Ideación de autolesión	29	3,7
Autolesión intencional	18	2,3
Intoxicación intencional	10	1,3
Comportamiento autolesivo	7	0,9
Comportamiento suicida	4	0,5
Depresión suicida	4	0,5
Total	775	100,0

Tabla 4. Distribución de las notificaciones de RAM de violencia autoinfligida según los HLT.

HLT RAM	Frecuencia	Porcentaje
Comportamiento suicida o autolesivo	645	83,2
Envenenamiento y toxicidad	10	1,3
Muerte y muerte súbita	10	1,3
Sobredosis NCOC	106	13,7
Trastornos depresivos	4	0,5
Total	775	100,0

Tabla 5. Distribución de las notificaciones de RAM de violencia autoinfligida según los SOC.

Órgano (SOC)	Frecuencia	Porcentaje
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	116	15,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10	1,3
Trastornos psiquiátricos	649	83,7
Total	775	100,0

A su vez, al clasificar las RAM según su gravedad, se observó que el 97,9 % fueron graves y el 2,1 % fueron leves. Además, en la mayoría de los casos (N= 395; 51%) se recuperaron sin secuelas y se desconoce si se realizó algún tratamiento para la RAM (N= 647; 83.5%) como se puede apreciar en las tablas 6 y 7 respectivamente.

Tabla 6. Distribución de las notificaciones de violencia autoinfligida según su desenlace global.

Desenlace Global	Frecuencia	Porcentaje
Desconocido	141	18,2
En recuperación / En resolución	60	7,7
Mortal	108	13,9
No recuperado / No resuelto	60	7,7
Recuperado / Resuelto	395	51,0
Recuperado / Resuelto con secuelas	11	1,5
Total	775	100,0

Tabla 7. Distribución de las notificaciones de RAM de violencia autoinfligida según su tratamiento.

Tratamiento RAM	Frecuencia	Porcentaje
Desconocido	647	83,5
Higiénico - dietético	3	,4
Farmacológico	94	12,1
Quirúrgico	2	,3
Terapia invasiva no quirúrgica	17	2,2
Terapia física (diálisis, rehabilitación)	9	1,2
Sin tratamiento	3	,4
Total	775	100,0

1.4. Fármacos

En las 710 notificaciones se registraron 1793 medicamentos que incluyen 1977 fármacos. Al analizar los resultados sólo se tuvieron en cuenta los fármacos sospechosos de producir la reacción adversa, ya sea por sí solos o por interaccionar con otros fármacos. Así, de los 1977 fármacos registrados, 1053 fueron sospechosos y 924 no sospechosos. Dentro de los sospechosos 79 fueron sospechosos por interacción.

Respecto a la **vía de administración**, la vía oral fue la más frecuentemente empleada para la administración de los fármacos sospechosos (858; 81,5%), seguida de la vía parenteral (90; 8,5%) (Tabla 8). Dentro de esta última se incluyeron la vía subcutánea (42; 4%), intramuscular (22; 2,1%), intravenosa (12; 1,1%) y parenteral sin especificar (14; 1,3%). Se desconocía la vía de administración en 80 fármacos (7,6%).

Tabla 8. Vía de administración de los fármacos sospechosos de las notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en FEDRA®.

Vía de administración	N*	Porcentaje
Oral	858	81,5
Parenteral	90	8,5
Inhalatoria	8	0,8
Bucal	5	0,5
Sublingual	3	0,3
Intestinal	2	0,2
Transdérmica	2	0,2
Nasal	1	0,1
Oftálmica	1	0,1
Rectal	1	0,1
Otras	2	0,2
Desconocida	80	7,6
Total	1053	100,0

*Número de fármacos sospechosos

Los grupos terapéuticos más frecuentes a los que pertenecen los fármacos sospechosos son los grupos farmacológicos del sistema nervioso (N=677; 64,5 %), antiinfecciosos para uso sistémico (N=139;13,2%), sistema respiratorio (N=57;5,5%), agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (N=54; 5,3%) y tracto alimentario y metabolismo (N= 44; 4,2%) (Tabla 9).

Tabla 9. Distribución de las notificaciones de violencia autoinfligida en FEDRA® según la Clasificación Anatómico Terapéutica (ATC).

GRUPO TERAPEÚTICO		N*	%
A	Tracto alimentario y metabolismo	44	4,2
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	5	0,5
C	Sistema cardiovascular	21	1,9
D	Dermatológicos	10	1
G	Sistema genitourinario y hormonas sexuales	2	0,2
H	Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	5	0,5
J	Antiinfecciosos para uso sistémico	139	13,2
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	54	5,3
M	Sistema musculoesquelético	26	2,5
N	Sistema nervioso	677	64,5
P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	12	1,1
R	Sistema respiratorio	57	5,5
S	Órganos de los sentidos	1	0,1
Total		1053	100

* Número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®

Dentro del sistema nervioso predominan los subgrupos terapéuticos de los psicolépticos (21,9 %), psicoanalépticos (19,5 %) y antiepilépticos (10,7%) (Tabla 10) y los principios activos vareniclina (4,2%), fluoxetina (3,1%), lorazepam (3%) y escitalopram (2,7%) reflejados en la Tabla 11.

Tabla 10. Distribución de las notificaciones de violencia autoinfligida en función de los subgrupos terapéuticos del sistema nervioso.

SISTEMA NERVIOSO		N*	%
Anestésicos	N01	4	0,4
Analgésicos	N02	32	3,1
Antiepilépticos	N03	113	10,7
Antiparkinsonianos	N04	17	1,6
Psicolépticos	N05	231	21,9
Psicoanalépticos	N06	204	19,5
Otros fármacos que actúan sobre el S.N.	N07	76	7,3
Total		677	64,5

* Número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®

Tabla 11: Distribución de los principios activos más frecuentes del sistema nervioso (N>5).

SISTEMA NERVIOSO		PRINCIPIO ACTIVO	N*	%
Analgésicos	N02	Paracetamol	16	1,5
		Tramadol	6	0,6
Antiepilépticos	N03	Pregabalina	21	2
		Topiramato	13	1,2
		Levetiracetam	12	1,1
		Clonazepam	11	1
		Gabapentina	9	0,9
		Lacosamida	9	0,9
		Lamotrigina	6	0,6
		Oxcarbazepina	6	0,6
Antiparkinsonianos	N04	Carbidopa	6	0,6
		Levodopa	6	0,6
Psicolépticos	N05	Lorazepam	32	3
		Veraliprida	22	2,1
		Aripiprazol	18	1,7
		Clorazepato	16	1,5
		Olanzapina	16	1,5
		Alprazolam	15	1,4
		Diazepam	15	1,4
		Quetiapina	15	1,4
		Risperidona	14	1,3
		Ziprasidona	9	0,9
		Litio carbonato	6	0,6
		Zolpidem	6	0,6

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®

Tabla 11 (continuación): Distribución de los principios activos más frecuentes del sistema nervioso (N>5).

SISTEMA NERVIOSO		PRINCIPIO ACTIVO	N*	%
Psicoanalépticos	N06	Fluoxetina	33	3,1
		Escitalopram	28	2,7
		Venlafaxina	23	2,2
		Amitriptilina	13	1,2
		Atomoxetina	12	1,1
		Duloxetina	11	1
		Mirtazapina	11	1
		Sertralina	10	0,9
		Paroxetina	9	0,9
		Citalopram	8	0,8
		Desvenlafaxina	6	0,6
		Metilfenidato	6	0,6
		Trazodona	6	0,6
Otros fármacos que actúan sobre el SN	N07	Vareniclina	44	4,2
		Bupropion	19	1,8

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®

Del mismo modo, entre los antiinfecciosos de uso sistémico destacan los antivirales (11%) y los antibacterianos (1,5%) (Tabla 12), especialmente lamivudina, ribavirina y abacavir (Tabla 13).

Tabla 12. Distribución de los subgrupos terapéuticos de los antiinfecciosos de uso sistémico en las notificaciones de violencia autoinfligida.

ANTIINFECCIOSOS DE USO SISTÉMICO		N*	%
Antibacterianos para uso sistémico	J01	16	1,5
Antimicóticos para uso sistémico	J02	1	0,1
Antimicobacterias	J04	2	0,2
Antivirales de uso sistémico	J05	116	11
Vacunas	J07	4	0,4
Total		139	13,2

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®

Asimismo, los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores más notificados fueron los inmunoestimulantes interferón alfa-2B, peginterferón alfa-2A y peginterferón alfa-2B, todos ellos con N=8; 0,8%, como se puede observar en las Tablas 14 y 15.

Tabla 13. Distribución de los principios activos más frecuentes de los antiinfecciosos de uso sistémico en las notificaciones de violencia autoinfligida (N≥3).

SUBGRUPO TERAPÉUTICO		PRINCIPIO ACTIVO	N	%
Antibacterianos para uso sistémico	J01	Levofloxacino	7	0,7
Antivirales de uso sistémico	J05	Lamivudina	15	1,4
		Ribavirina	15	1,4
		Abacavir	14	1,3
		Dolutegravir	13	1,2
		Efavirenz	11	1
		Emtricitabina	10	0,9
		Tenofovir	10	0,9
		Ritonavir	4	0,4
		Boceprevir	3	0,3

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®

Tabla 14. Distribución de los subgrupos terapéuticos de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores en las notificaciones de violencia autoinfligida.

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES		N*	%
Agentes antineoplásicos	L01	4	0,4
Terapia endocrina	L02	3	0,3
Inmunoestimulantes	L03	44	4,3
Inmunosupresores	L04	3	0,3
Total		54	5,3

* Número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®

Tabla 15. Distribución de los principios activos más frecuentes de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores de violencia autoinfligida (N≥3).

SUBGRUPO TERAPÉUTICO		PRINCIPIO ACTIVO	N	%
Inmunoestimulantes	L03	Interferón Alfa- 2B	8	0,8
		Peginterferón Alfa- 2A	8	0,8
		Peginterferón Alfa-2B	8	0,8
		Interferón Beta-1A	3	0,3
Inmunosupresores	L04	Infliximab	3	0,3
		Natalizumab	3	0,3

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®

Asimismo, dentro del sistema respiratorio predominan los agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratoria (N= 40; 3,9%) (Tabla 16) y los principios activos roflumilast (N=21; 2%) y montelukast (N=10; 0,9%).

Tabla 16. Distribución de las notificaciones de violencia autoinfligida pertenecientes a los subgrupos terapéuticos del sistema respiratorio.

SISTEMA RESPIRATORIO		N*	%
Preparados de uso nasal	R01	1	0,1
Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	R03	40	3,9
Preparados para la tos y el resfriado	R05	1	0,1
Antihistamínicos para uso sistémico	R06	10	0,9
Otros fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio	R07	5	0,5
Total		57	5,5

*Número de fármacos sospechosos / Número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®

La Tabla 17 muestra los fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones adversas a medicamentos de violencia autoinfligida. La lista completa del número de notificaciones de este tipo de RAM para cada uno de los 259 fármacos puede observarse en el **Anexo 1**.

Tabla 17. Fármacos más frecuentemente implicados en informes de casos de violencia autoinfligida en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia (n≥10).

Fármaco	N	%
Vareniclina	44	4,2
Fluoxetina	33	3,1
Lorazepam	32	3
Escitalopram	28	2,7
Venlafaxina	23	2,2
Veraliprida	22	2,1
Pregabalina	21	2
Roflumilast	21	2
Bupropion	19	1,8
Aripiprazol	18	1,7
Paracetamol	16	1,5
Clorazepato	16	1,5
Olanzapina	16	1,5
Lamivudina	15	1,4
Ribavirina	15	1,4
Alprazolam	15	1,4
Diazepam	15	1,4
Quetiapina	15	1,4
Abacavir	14	1,3
Risperidona	14	1,3
Dolutegravir	13	1,2
Topiramato	13	1,2
Amitriptilina	13	1,2
Levetiracetam	12	1,1
Atomoxetina	12	1,1
Efavirenz	11	1

Tabla 17 (continuación). Fármacos más frecuentemente implicados en informes de casos de violencia autoinfligida en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia ($n \geq 10$).

Fármaco	N	%
Clonazepam	11	1
Duloxetina	11	1
Mirtazapina	11	1
Emtricitabina	10	0,9
Tenofovir	10	0,9
Sertralina	10	0,9
Montelukast	10	0,9

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®

Vareniclina fue el fármaco más frecuentemente notificado con 44 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos, implicada en 5 casos de intento de suicidio, 34 casos de ideación suicida, 4 de ideación autolesiva y 2 de autolesión intencionada. Le siguieron los psicodépticos lorazepam y veraliprida, y los psicoanalépticos como fluoxetina, escitalopram y venlafaxina implicados en varios casos de intento de suicidio, sobredosis intencionada, comportamiento autolesivo, ideación suicida y suicidio consumado, con 14 desenlaces mortales en total.

El fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) roflumilast, fue notificado en 21 casos de violencia autoinfligida (17 en hombres), varios de ellos graves: una conducta autolesiva, diecinueve ideaciones suicidas, dos intentos de suicidio y una sobredosis intencionada.

También destaca el fármaco antiepiléptico pregabalina, con trece casos notificados en mujeres y asociado a una ideación autolesiva, ocho ideaciones suicidas, cinco intentos de suicidio, dos envenenamientos intencionados, cinco sobredosis intencionadas y dos suicidios consumados.

El psicoanaléptico simpaticomimético de acción central atomoxetina se notificó en 12 casos (7 casos en niños y 4 en adolescentes), once de ellos varones, que estuvo implicado en una autolesión intencionada, nueve ideaciones suicidas y dos intentos de suicidio.

Las principales características de los casos de violencia autoinfligida ($n \geq 3$) se pueden observar en los **Anexos 2 y 3**.

1.5. Análisis cualitativo de los casos de violencia autoinfligida.

En cuanto al estudio cualitativo de los casos, en el 97,2% hubo una secuencia temporal compatible, en el 71,7% de los casos la RAM era bien conocida, en el 53,2% se retiró el fármaco y mejoró la RAM, en el 16% se produjo una RAM mortal o irreversible y en el 83,2% no hubo reexposición o ésta fue desconocida. Asimismo, en el 31,1% no había información sobre la causa alternativa, en el 30,9% había información para descartarla y en el 29,5% había una explicación igual o menos verosímil.

2. Estadística descriptiva de las notificaciones de violencia interpersonal

2.1. Datos generales de las notificaciones.

Las 533 notificaciones espontáneas de violencia interpersonal se han recibido mayoritariamente a partir del año 2008 (N=354; 66,4%) destacando especialmente los años 2014 (N=40; 7,5%) y 2016 (N=37; 6.9%).

Sin embargo, al tener en cuenta la tasa de notificación respecto al número de notificaciones totales recogidas en FEDRA 3.0®, se puede observar que los años con mayor tasa de notificación fueron 1991 y 2014. Asimismo, el año 2018 a pesar de producirse un número considerable de notificaciones de violencia interpersonal, su tasa de notificación fue inferior a los años anteriores. Además, se observa un descenso tanto en el número de notificaciones como en la tasa de notificación a partir del año 2014 (Figura 13).

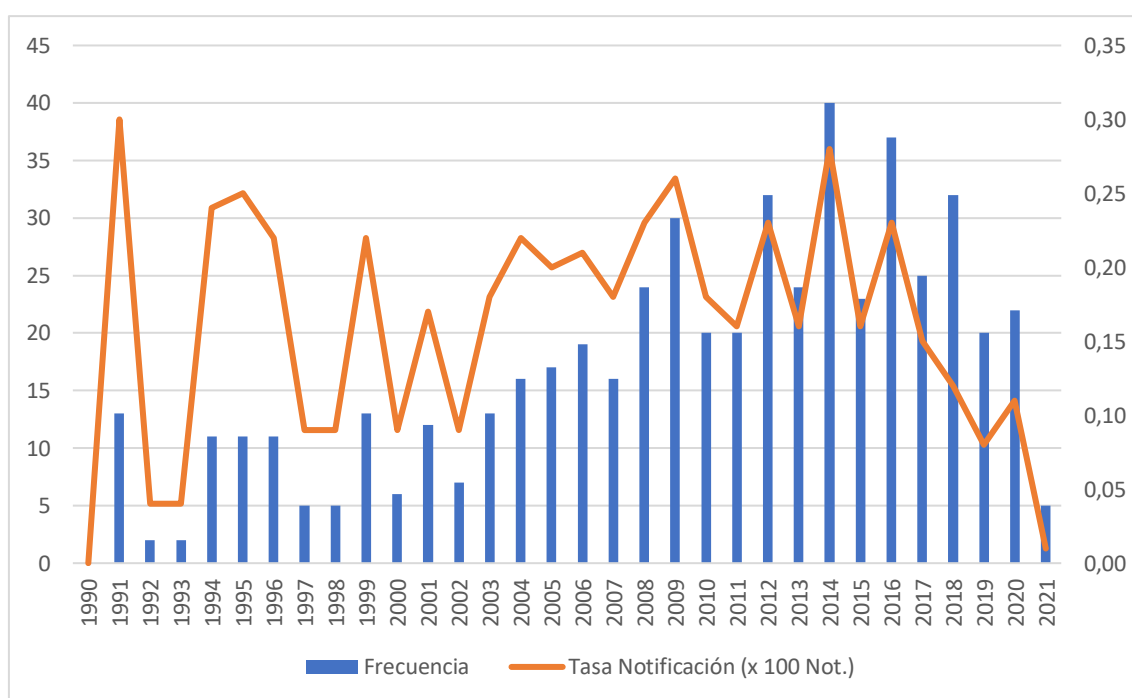


Figura 13. Evolución temporal de las notificaciones de violencia interpersonal.

Las 533 notificaciones fueron comunicadas por 546 fuentes primarias. En cuanto al **origen**, el porcentaje de las notificaciones del medio extrahospitalario (60.8%; N=332) fue superior al intrahospitalario (26.6%; N=145). Se desconoce el origen en 69 notificaciones (12.6%) (Figura 14).

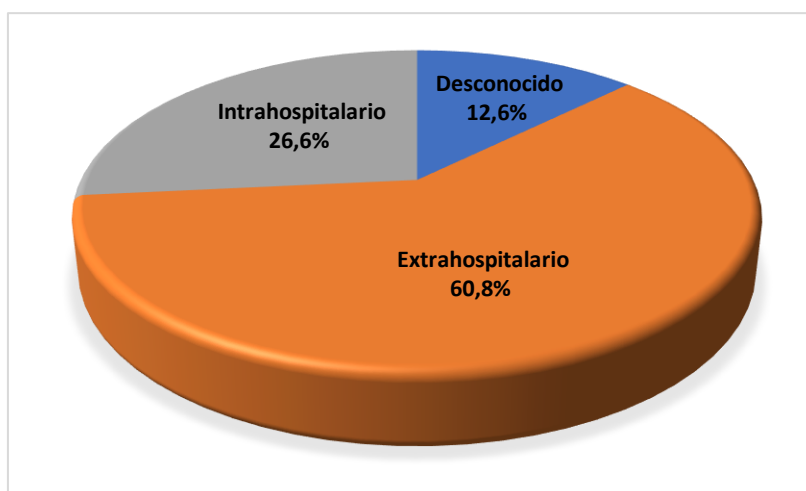


Figura 14. Porcentaje de notificaciones de violencia interpersonal según el origen.

Dentro de ellas, los **profesionales** que notificaron mayoritariamente fueron médicos (N=361; 66,1%) y farmacéuticos (N=116; 21,2%). Los usuarios notificaron en 43 ocasiones (7,9%).

Analizando el origen del notificador, los farmacéuticos del medio intrahospitalario notificaron el 42,20% (N=49) de los casos frente al 56,90% (N=66) de los farmacéuticos extrahospitalarios, desconociéndose en el 0,90% (N=1). Por su parte, los médicos extrahospitalarios notificaron el 66,80% (N=241), los médicos intrahospitalarios el 24,40 (N= 88) y se desconoce en el 8,9% (N=32) como se puede observar en la Figura 15.

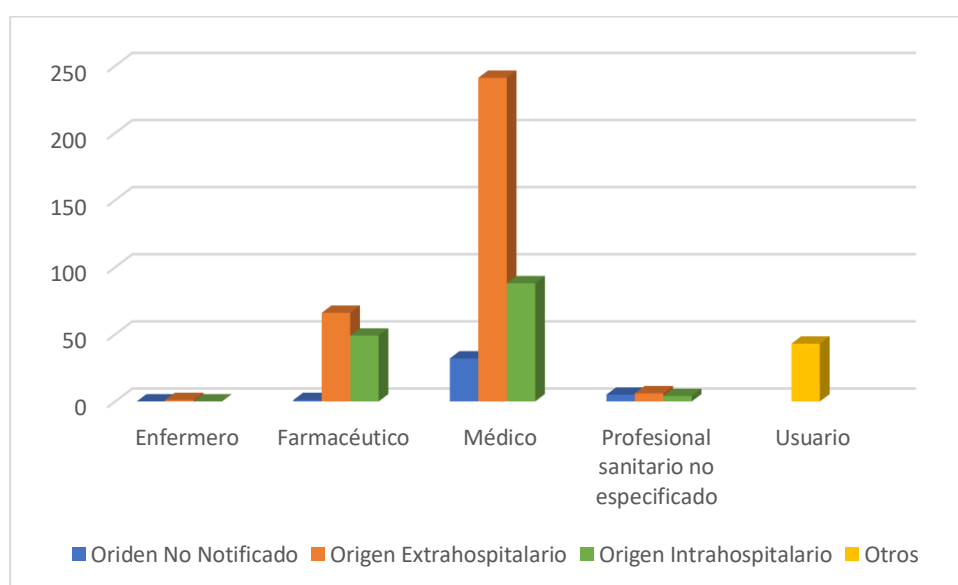


Figura 15. Número de notificaciones de violencia interpersonal en función de las fuentes primarias.

Al estudiar la **gravedad**, 233 notificaciones (43.7%) fueron codificadas como leves y 300 fueron graves. Dentro de las graves, 3 (0,6%) fueron mortales, 35 (6,6%) pusieron en peligro la vida del paciente, 65 (12,2%) causaron ingreso hospitalario, 5 (0,9%)

prolongaron la estancia hospitalaria, 2 (0.4%) produjeron una incapacidad al paciente y 207 (38.8%) ocasionaron una enfermedad medicamente significativa.

Del total de 533 notificaciones recibidas, en 228 no se tuvieron datos sobre el **seguimiento**. Sin embargo, de las que sí había información, se observó que en 247 no fue necesaria información adicional (46,4%), en 22 se pidió información por escrito (4,1%), en 30 la información fue pedida por teléfono (5,6%) y en 6 se realizó seguimiento personal del caso.

Del mismo modo, en 496 notificaciones no se realizó **consulta** al centro autonómico de farmacovigilancia (92,9%), en 35 se produjo la consulta – respuesta mediante informe escrito (6,5%) y en 3 notificaciones se consultó por teléfono (0,6%).

2.2. Datos de los pacientes.

La edad media de los pacientes fue 46,70 años con una desviación típica de 28,07 años con edades comprendidas entre 0 y 99 años, obteniéndose el mayor número de notificaciones en el grupo de adultos (N=232). La distribución porcentual en cuanto al grupo de edad se resume en la figura 16.

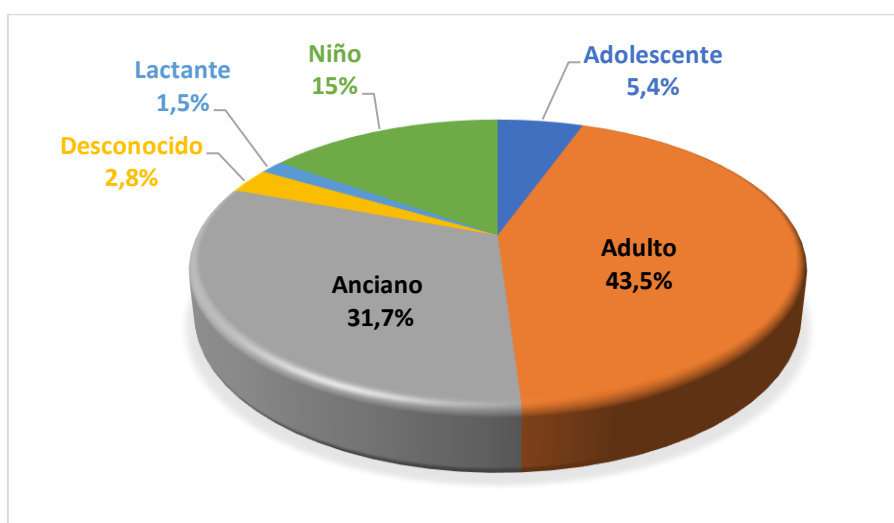


Figura 16. Porcentaje de notificaciones de violencia interpersonal según grupo de edad

Al estudiar la distribución de las notificaciones según el **sexo**, se observó que 208 (39%) correspondieron a mujeres y 315 (59,1%) a hombres. No obstante, 10 de ellas no incluían el sexo (1,9 %). En la Figura 17 se muestra el porcentaje teniendo en cuenta el grupo de edad y el sexo, donde se observaron diferencias en el grupo de edad niño, perteneciendo el 66.3% (N=53) al sexo masculino frente al 32.5% (N=26) del sexo femenino. Asimismo, en el grupo adolescente el 75,9% de los casos son del sexo masculino.

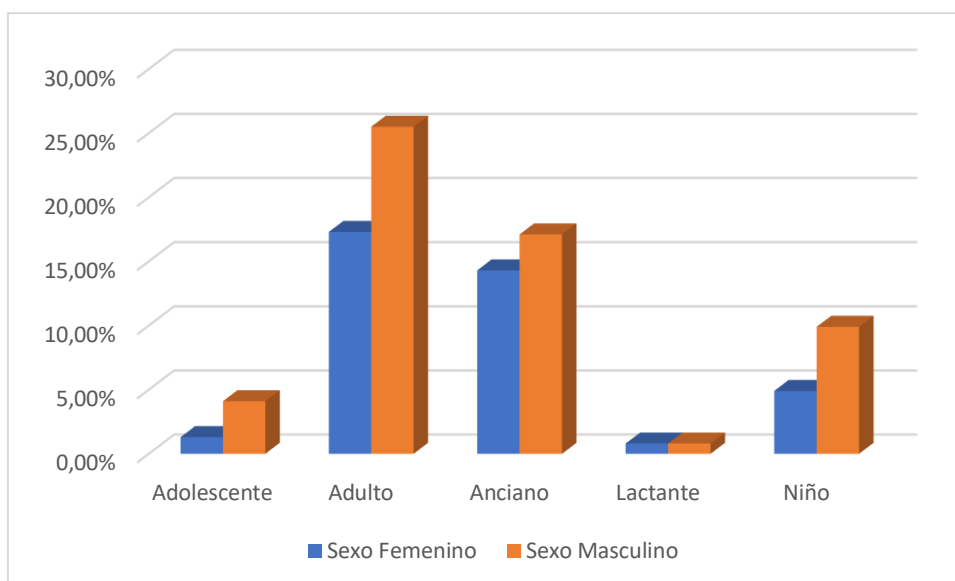


Figura 17. Porcentaje de notificaciones de violencia interpersonal según grupo de edad y sexo

2.3. Reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Las 533 notificaciones contienen 1769 RAM de las cuales 554 son reacciones de violencia interpersonal. Dentro de éstas, 316 (57%) fueron graves y 248 (43%) se consideraron leves.

Como se muestra a continuación, de estas 554 RAM las sospechas de RAM más notificadas correspondieron a los PT agresión (480; 86,6%) y alteración de la conducta (35; 6,3%) (Tabla 18), al HLT alteraciones del comportamiento o de la socialización (499; 90,1%) (Tabla 19) y todas al órgano trastornos psiquiátricos (554; 100%).

Tabla 18. Distribución de las notificaciones de violencia interpersonal en FEDRA® según los PT (términos preferentes) de la clasificación MedDRA.

Términos preferentes de la clasificación MedDRA	Frecuencia	Porcentaje
Agresión	480	86,6
Alteración de conducta	35	6,3
Reacción de ira	19	3,4
Hostilidad	10	1,8
Síntoma relacionado con la violencia	4	,7
Ideación homicida	3	,5
Comportamiento antisocial	2	,4
Trastorno explosivo intermitente	1	,2
Total	554	100,0

Tabla 19. Porcentaje de los HLT de las RAM

HLT	Frecuencia	Porcentaje
Alteraciones del comportamiento o de la socialización	499	90,1
Trastornos por déficit de atención y comportamiento problemático	35	6,3
Alteraciones emocionales o del estado de ánimo NCOC	19	3,4
Trastornos del control de los impulsos	1	,2
Total	554	100,0

A su vez, al clasificar las RAM según su gravedad, se observó que el 57% fueron graves y el 43% fueron leves. Además, en la mayoría de los casos (N= 353; 63.7%) se recuperaron sin secuelas y se desconoce si se realizó algún tratamiento para la RAM (N= 505; 91,1%) como se puede apreciar en las tablas 20 y 21 respectivamente.

Tabla 20. Distribución de las notificaciones de violencia interpersonal según su desenlace global.

Desenlace	Frecuencia	Porcentaje
Desconocido	105	19,0
En recuperación / En resolución	39	7,0
Mortal	3	0,5
No recuperado / No resuelto	47	8,5
Recuperado / Resuelto	353	63,7
Recuperado / Resuelto con secuelas	7	1,3
Total	554	100,0

Tabla 21. Distribución de las notificaciones de RAM de violencia interpersonal según su tratamiento.

Tratamiento RAM	Frecuencia	Porcentaje
Desconocido	505	91,1
Higiénico - dietético	7	1,3
Farmacológico	39	7,0
Terapia invasiva no quirúrgica	1	0,2
Sin tratamiento	2	0,4
Total	554	100,0

2.4. Fármacos.

En las 533 notificaciones se registraron 1369 fármacos de los cuales 671 fueron sospechosos y 696 no sospechosos. Dentro de los sospechosos 49 fueron sospechosos por interacción.

Respecto a la **vía de administración**, la vía oral fue la más frecuentemente empleada para la administración de los fármacos sospechosos (N=507; 75,8%), seguida de la vía parenteral (N=60; 8,8%) (Tabla 22). Dentro de esta última se incluyeron la vía subcutánea (N=15;2.2%), intramuscular (N=25;3.7%), intravenosa (N=14;2%), intratecal (N=2;0,3%), intraarterial, intrauterina, intracerebral e intravesical con una notificación cada una de ellas. Se desconocía la vía de administración en 80 fármacos (11.9%).

Tabla 22. Vía de administración de los fármacos sospechosos de las notificaciones de violencia interpersonal recogidas en FEDRA 3.0®.

Vía de administración	Frecuencia	Porcentaje
Oral	507	75,8
Parenteral	60	8,8
Desconocida	80	11,9
Transdérmica	10	1,5
Bucal	5	0,7
Inhalatoria	5	0,7
Nasal	2	0,3
Oftálmica	1	0,1
Tópica	1	0,1
Total	671	100,0

Los grupos terapéuticos más frecuentes a los que pertenecen los fármacos sospechosos son los grupos farmacológicos del sistema nervioso (N=420; 62,4 %), antiinfecciosos para uso sistémico (N=67; 10%), sistema respiratorio (N=57; 5,5 %), agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (N=26; 3,9%) y tracto alimentario y metabolismo (N= 20; 3 %) (Tabla 23).

Tabla 23. Distribución de las notificaciones de violencia interpersonal en FEDRA® según la Clasificación Anatómico Terapéutica (ATC).

GRUPO TERAPEÚTICO		N*	%
A	Tracto alimentario y metabolismo	25	3,2
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	5	0,7
C	Sistema cardiovascular	14	2,1
D	Dermatológicos	2	0,2
G	Sistema genitourinario y hormonas sexuales	15	2,4
H	Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	16	2,2
J	Antiinfecciosos para uso sistémico	67	10
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	26	3,9
M	Sistema musculoesquelético	13	1,6
N	Sistema nervioso	419	62,3
P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	8	1,2
R	Sistema respiratorio	57	8,6
S	Órganos de los sentidos	3	0,4
V	Varios	1	0,1
Total		671	100

* Número de notificaciones de violencia interpersonal recogidas en Fedra®

Dentro del sistema nervioso predominan los subgrupos terapéuticos de los psicoanalépticos (18,8 %), psicolépticos (15,3 %) y antiepilépticos (12,8%) (Tabla 24) y los principios activos levetiracetam (N=23; 3,4 %), bupropión (N= 18; 2,7 %), donepezilo (N=14; 2,1%) y perampanel, quetiapina y fluoxetina (N=13; 1,9%) reflejados en la Tabla 25.

Tabla 24. Distribución de las notificaciones de violencia autoinfligida de los fármacos del sistema nervioso.

SISTEMA NERVIOSO		N*	%
Anestésicos	N01	5	0,7
Analgésicos	N02	27	4,2
Antiepilépticos	N03	84	12,8
Antiparkinsonianos	N04	32	4,7
Psicolépticos	N05	105	15,3
Psicoanalépticos	N06	126	18,8
Otros fármacos que actúan sobre el S.N.	N07	40	5,8
Total		419	62,3

* Número de notificaciones de violencia interpersonal recogidas en Fedra®

Tabla 25. Porcentaje de los principios activos más frecuentes del sistema nervioso (N≥5).

GRUPO TERAPÉUTICO		PRINCIPIO ACTIVO	N*	%
Anestésicos	N01	Lidocaína	3	0,5
Analgésicos	N02	Fentanilo	6	1
		Tapentadol	5	0,8
		Tramadol	5	0,8
Antiepilépticos	N03	Levetiracetam	23	3,4
		Perampanel	13	1,9
		Carbamazepina	6	1
		Gabapentina	5	0,8
		Lamotrigina	5	0,8
		Pregabalina	5	0,8
		Topiramato	5	0,8
		Valproico Acido	5	0,8
		Clonazepam	4	0,6
Antiparkinsonianos	N04	Levodopa	7	1,1
		Pramipexol	7	1,1
		Carbidopa	6	1
		Rotigotina	4	0,6
Psicolépticos	N05	Quetiapina	13	1,9
		Lorazepam	12	1,8
		Zolpidem	11	1,6
		Olanzapina	9	1,3
		Alprazolam	7	1,1
		Risperidona	7	1,1
		Haloperidol	5	0,8

* Número de notificaciones de violencia interpersonal recogidas en Fedra®

Tabla 25 (continuación). Porcentaje de los principios activos más frecuentes del sistema nervioso (N≥5).

GRUPO TERAPÉUTICO		PRINCIPIO ACTIVO	N*	%
Psicoanalépticos	N06	Donepezilo	14	2,1
		Fluoxetina	13	1,9
		Escitalopram	11	1,6
		Metilfenidato	11	1,6
		Memantina	10	1,5
		Duloxetina	8	1,2
		Atomoxetina	7	1,1
		Rivastigmina	5	0,8
		Sertralina	5	0,8
Otros fármacos que actúan sobre el SN	N07	Bupropion	18	2,7
		Vareniclina	10	1,5
		Buprenorfina	5	0,8

* Número de notificaciones de violencia interpersonal recogidas en Fedra

Del mismo modo, entre los antiinfecciosos de uso sistémico destacan los antibacterianos (N= 34; 5,2%) y los antivirales (N= 30; 4,5%) (Tabla 26), especialmente azitromicina (N=8; 1,2%), claritromicina y ribavirina (N=6; 1,0%) (Tabla 27).

Tabla 26. Distribución de las notificaciones de violencia interpersonal de los fármacos antiinfecciosos de uso sistémico.

ANTIINFECCIOSOS DE USO SISTÉMICO		N*	%
Antibacterianos de uso sistémico	J01	34	5,2
Antivirales de uso sistémico	J05	30	4,5
Vacunas	J07	3	0,3
Total		67	10

* Número de notificaciones de violencia interpersonal recogidas en Fedra®

Tabla 27. Porcentaje de los principios activos más frecuentes del grupo antiinfecciosos de uso sistémico (N≥3).

GRUPO TERAPÉUTICO		PRINCIPIO ACTIVO	N	%
Antibacterianos de uso sistémico	J01	Azitromicina	8	1,2
		Claritromicina	6	1
		Ciprofloxacino	3	0,5
		Amoxicilina	3	0,5
Antivirales de uso sistémico	J05	Ribavirina	6	1

* Número de notificaciones de violencia interpersonal recogidas en Fedra®

Los agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias fueron los más frecuentemente notificados del sistema respiratorio (N=41;6,1%) (Tabla 28), especialmente montelukast (N= 35; 5,2%) (Tabla 29).

Tabla 28. Distribución de las notificaciones de violencia interpersonal de los fármacos del sistema respiratorio.

SISTEMA RESPIRATORIO		N*	%
Preparados de uso nasal	R01	2	0,3
Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	R03	41	6,1
Preparados para la tos y el resfriado	R05	6	1
Antihistamínicos para uso sistémico	R06	8	1,2
Total		57	8,6

* Número de notificaciones de violencia interpersonal recogidas en Fedra®

Tabla 29: Porcentaje de los principios activos más frecuentes del sistema respiratorio (N≥3).

GRUPO TERAPÉUTICO	PRINCIPIO ACTIVO	N	%
Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	R03 Montelukast	35	5,2
Preparados para la tos y el resfriado	R05 Dextrometorfano	3	0,5

* Número de notificaciones de violencia interpersonal recogidas en Fedra®

Asimismo, los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores más notificados fueron los inmunoestimulantes interferón alfa-2B (N=4; 0,6%), peginterferón alfa-2B (N=3; 0,5%); y el inmunosupresor adalimumab (N=3; 0,5%).

La tabla 30 proporciona una lista de los fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones adversas a medicamentos de violencia interpersonal. La lista completa del número de RAM de violencia interpersonal para cada uno de los fármacos puede encontrarse en el **Anexo 4**.

Tabla 30. Fármacos más frecuentemente implicados en informes de casos de violencia interpersonal en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia (n≥6).

Fármaco	N*	%
Montelukast	35	5,2
Levetiracetam	23	3,4
Bupropion	18	2,7
Donepezilo	14	2,1
Perampanel	13	1,9
Quetiapina	13	1,9
Fluoxetina	13	1,9
Lorazepam	12	1,8
Zolpidem	11	1,6
Escitalopram	11	1,6
Metilfenidato	11	1,6
Memantina	10	1,5
Vareniclina	10	1,5
Olanzapina	9	1,3

* Número de notificaciones de violencia interpersonal recogidas en Fedra®

Tabla 30 (continuación). *Fármacos más frecuentemente implicados en informes de casos de violencia interpersonal en la Base de Datos Española de FarmacoVigilancia (n≥6).*

Fármaco	N*	%
Azitromicina	8	1,2
Duloxetina	8	1,2
Levodopa	7	1,1
Pramipexol	7	1,1
Alprazolam	7	1,1
Risperidona	7	1,1
Atomoxetina	7	1,1
Claritromicina	6	1
Ribavirina	6	1
Fentanilo	6	1
Carbamazepina	6	1
Carbidopa	6	1

* Número de notificaciones de violencia interpersonal recogidas en Fedra®

Montelukast fue el fármaco más frecuentemente notificado con 35 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos, implicadas en 32 agresiones, 2 casos de alteración de la conducta, uno de hostilidad y un comportamiento antisocial. De éstas, 23 tuvieron lugar en niños, 6 en adolescentes y uno en lactante. En cuanto al género, 29 fueron en hombres y 6 en mujeres.

Levetiracetam fue notificado como fármaco sospechoso en 23 casos: 20 agresiones, una ideación homicida, 2 alteraciones de la conducta y un caso de hostilidad, produciéndose 2 en adolescentes y uno en un niño.

Bupropión fue notificado en 18 casos: 17 agresiones y 4 casos de hostilidad (11 hombres y 7 mujeres) siendo evaluados 9 como graves.

Perampanel se notificó en 13 casos de violencia interpersonal que incluyeron 11 agresiones y 3 reacciones de ira. De éstas, 4 tuvieron lugar en niños y 2 en adolescentes; 9 en hombres y 4 en mujeres.

Se notificaron 11 casos con metilfenidato: 10 agresiones y una alteración de la conducta (6 fueron en niños, 2 en adolescentes y 3 en adultos; 8 de ellos fueron varones).

Respecto a los antibióticos, se notificaron 8 casos de agresión relacionadas con azitromicina (5 niños, 2 lactantes y un anciano) de los cuales 7 eran hombres y 1 mujer. Con Claritromicina se encontraron 6 agresiones correspondiéndose 4 al grupo de edad niño.

Los casos de violencia interpersonal notificados que incluyen antiparkinsonianos como medicamentos sospechosos se produjeron fundamentalmente en hombres (20 en

hombres y 4 en mujeres) que incluyen 14 agresiones, una hostilidad y 3 alteraciones de la conducta.

Las principales características de los casos de violencia interpersonal ($n \geq 3$) se pueden ver en los **Anexos 5 y 6**.

2.5. Estudio cualitativo de los casos de violencia interpersonal

En cuanto al estudio cualitativo de los casos, en el 96,6% hubo secuencia temporal compatible, en el 75,6% de los casos la RAM era bien conocida, en el 68% se retiró el fármaco y mejoró la RAM, en el 0,7% se produjo una RAM mortal o irreversible y en el 96,4% no hubo reexposición o ésta fue desconocida. Además, en el 32% no había información sobre la causa alternativa, en el 44,4% había información para descartarla y en el 19,2% había una explicación igual o menos verosímil.

3. Caso / No Caso violencia autoinfligida

Como resultado del estudio, se obtuvieron 710 casos de violencia autoinfligida, relacionados con 259 fármacos diferentes.

Se encontró asociación estadísticamente significativa con los antiepilépticos pregabalina, topiramato, levetiracetam, clonazepam, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, oxcarbazepina y perampanel; el antiparkinsoniano carbidopa; los psicodélicos Lorazepam, veraliprida, aripiprazol, clorazepato, olanzapina, alprazolam, diazepam, quetiapina, risperidona, ziprasidona, carbonato de litio, amisulprida, paliperidona, clometiazol, y zuclopentixol; los psicoanalépticos fluoxetina, escitalopram, venlafaxina, amitriptilina, atomoxetina, duloxetina, mirtazapina, sertralina, citalopram, desvenlafaxina, metilfenidato, agomelatina, clomipramina, vortioxetina; y otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso bupropión y vareniclina (Tabla 31).

También se evidenció asociación con fármacos no relacionados con el sistema nervioso: el preparado antiobesidad rimonabant, el preparado antiacné de uso sistémico isotretinoína, los antiinfecciosos de uso sistémico lamivudina, ribavirina, abacavir, dolutegravir, efavirenz, emtricitabina, tenofovir y boceprevir; los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores interferón alfa-2B, interferón alfa-2A y peginterferón alfa-2B; los productos antiparasitarios hidroxiclороquina y mefloquina y del sistema respiratorio roflumilast, montelukast e ivacaftor (Tabla 31).

No se obtuvo asociación estadísticamente significativa con lidocaína, tramadol, paracetamol, metamizol, ácido valproico, levodopa, zolpidem, lormetazepam, bromazepam, paroxetina, trazodona, naloxona, metformina, insulina glargina, tiamina, cianocobalamina, omeprazol, dexametasona, levofloxacino, ritonavir, interferón beta-1A, infliximab, natalizumab e ibuprofeno (Tabla 31).

Tabla 31. Fármacos implicados en las notificaciones de violencia autoinfligida de Fedra® y análisis de desproporcionalidad calculado mediante el método de caso/no caso.

FÁRMACO	N	ROR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	Chi Cuadrado **
Sistema Nervioso				
Anestésicos				
Lidocaína	4	1,12 (0,42-0,30)	1,12 (0,42-2,99)	0
Analgésicos				
Paracetamol	16	0,48 (0,29-0,79)	0,48 (0,29-0,79)	0,01
Tramadol	6	0,41 (0,18-0,91)	0,41 (0,18-0,91)	4,58*
Metamizol	3	0,2 (0,06-0,61)	0,2 (0,06-0,61)	0,01
Antiepilépticos				
Pregabalina	21	3,5 (2,26-5,41)*	3,48 (2,26 - 5,37)*	33,76*
Topiramato	13	5,28 (3,04-10,17)*	5,24 (3,03 - 9,04)*	39,77*
Levetiracetam	12	4,78 (2,69-8,47)*	4,74 (2,69 - 8,37)*	31,3*
Clonazepam	11	4,38 (2,41-7,97)*	4,35 (2,41-7,88)*	24,81*
Gabapentina	9	2,48 (1,28-4,79)*	2,47 (1,28 - 4,77)*	6,42*
Lacosamida	9	11,62 (5,98-22,59)*	3,76 (1,22 - 11,64)*	74,33*
Lamotrigina	6	2,94 (1,31-6,57)*	2,93 (1,31 - 6,52)*	5,76*
Oxcarbazepina	6	4,42 (1,97-9,9)*	4,39 (1,97 - 9,76)*	12,39*
Perampanel	5	15,91 (6,51-38,89)*	15,45 (6,50 -36,74)*	53,64*
Valproico	5	1,86 (0,77-4,50)	1,86 (0,77-4,48)	1,21
Zonisamida	5	9,39 (3,86-22,82)*	9,24 (3,86 - 22,08)*	28,79*
Antiparkinsonianos				
Carbidopa	6	2,61 (1,17-5,84)*	2,6 (1,17 - 5,80)*	4,39*
Levodopa	6	2,19 (0,98-4,90)	2,19 (0,98-4,87)	2,74
Psicolépticos				
Lorazepam	32	3,03 (2,13 - 4,33)*	3,02 (2,12 - 4,30)*	39,47*
Veraliprida	22	30,1 (19,46 - 46,57)*	28,49 (18,85 - 43,05)*	540,12*
Aripiprazol	18	11,86 (7,39-19,05)*	11,62 (7,31 -18,45)*	160,34*
Clorazepato	16	5,57 (3,38-9,16)*	5,52 (3,37 - 9,03)*	53,58*
Olanzapina	16	6,99 (4,25-11,52)*	6,91 (4,22 - 11,31)*	73,54*
Alprazolam	15	3,01 (1,8-5,03)*	3 (1,80 - 5,00)*	17,69*
Diazepam	15	2,95 (1,77-4,93)*	2,94 (1,77 - 4,90)*	16,99*
Quetiapina	15	5,34 (3,20-8,93)*	5,3 (3,18 - 8,81)*	47,15*
Risperidona	14	4,32 (2,54-7,35)*	3,05 (1,64 - 5,68)*	31,53*
Ziprasidona	9	27,41 (13,96-53,84)*	26,05 (13,73-49,42)*	190,37*
Carbonato de Litio	6	4,61 (2,06-10,34)*	4,58 (2,06 - 10,19)*	13,31*
Zolpidem	6	1,94 (0,87-4,34)	1,94 (0,87-4,32)	1,85
Amisulprida	5	24,74 (10,05 - 60,92)*	12,77 (5,36 -30,44)*	86,44*
Lormetazepam	5	1,18 (0,49-2,85)	1,18 (0,49-2,84)	0,02
Paliperidona	5	3,05 (1,26-7,36)*	3,03 (1,26 - 7,29)*	4,9*
Clometiazol	4	4,12 (1,54-11,05)*	4,09 (1,54 - 10,90)*	6,49*
Bromazepam	3	0,98 (0,29-2,78)	0,98 (0,29-2,78)	0,01
Zuclopentixol	3	11,59 (3,68-36,49)*	11,35 (3,70 -34,82)*	18,86*

*p< 0.05 ROR: Reporting odds ratio. PRR: Reporting Proportion Ratio. **Chi-square (con corrección de Yates)
N: número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®.

Tabla 31 (continuación). Fármacos implicados en las notificaciones de violencia autoinfligida de Fedra® y análisis de desproporcionalidad calculado mediante el método de caso/no caso.

FÁRMACO	N	ROR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	Chi Cuadrado **
Psicoanalépticos				
Fluoxetina	33	7,45 (5,24 - 10,60)*	7,36 (5,20 - 10,42)*	167,28*
Escitalopram	28	6,72 (4,59 - 9,83)*	6,64 (4,56 - 9,67)*	126,23*
Venlafaxina	23	6,68 (4,40 - 10,15)*	6,61 (4,37 - 9,99)*	173,5*
Amitriptilina	13	3,56 (2,05-6,17)*	3,54 (2,05 - 6,11)*	20,84*
Atomoxetina	12	42,06 (23,23-76,15)*	38,9 (22,48 - 67,34)*	399,98*
Duloxetina	11	3,27 (1,8-5,94)*	3,26 (1,80 - 5,89)*	14,7*
Mirtazapina	11	3,17 (1,74-5,75)*	3,15 (1,74 - 5,71)*	13,89*
Sertralina	10	2,34 (1,25-4,37)*	2,33 (1,25 - 4,35)*	6,25*
Paroxetina	9	1,65 (0,85-3,19)	1,65 (0,85-3,18)	1,67
Citalopram	8	2,77 (1,38-5,57)*	2,76 (1,38 - 5,53)*	7,22*
Desvenlafaxina	6	8,31 (3,7-18,69)*	8,19 (3,69 - 18,18)*	30,83*
Metilfenidato	6	5,6 (2,49-12,55)*	5,54 (2,49 - 12,33)*	17,91*
Trazodona	6	1,83 (0,82-4,10)	1,83 (0,82-4,08)	1,49
Agomelatina	4	7,56 (2,81-20,34)*	7,46 (2,81 - 19,79)*	16,32*
Clomipramina	4	4,61 (1,72-12,36)*	4,57 (1,72 - 12,16)*	7,85*
Vortioxetina	3	3,33 (1,07-10,40)*	3,32 (1,07 - 10,28)*	2,81
Otros fármacos del Sistema Nervioso				
Vareniclina	44	31,79 (23,23 - 43,50)*	30,04 (22,32 - 40,42)*	1166,02*
Bupropion	19	8,81 (5,56-13,95)*	8,67 (5,52 - 13,63)*	118,4*
Naloxona	3	2,71 (0,87-8,46)	2,71 (0,87-8,38)	1,74
Fármacos No Sistema Nervioso				
Tracto alimentario y metabolismo				
Metformina	7	0,46 (0,22-0,96)	0,46 (0,22-0,96)	3,94
Insulina Glargina	5	1,1 (0,45-2,65)	1,1 (0,46-2,64)	0
Rimonabant	4	68,85 (24,14-196,37)*	60,63 (24,12 - 152,38)*	178,09*
Tiamina	4	0,98 (0,36-2,61)	0,98 (0,37-2,60)	0,04
Cianocobalamina	3	0,61 (0,19-1,89)	0,61 (0,20-1,88)	0,42
Omeprazol	3	0,1 (0,03-0,32)	0,1 (0,03-0,32)	0,01
Dermatológicos				
Isotretinoína	7	6,14 (2,9-12,98)*	6,07 (2,90 - 12,73)*	24,61*
Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas				
Dexametasona	6	0,71 (0,32-1,59)	0,71 (0,32-1,59)	0,44

*p< 0.05 ROR: Reporting odds ratio. PRR: Reporting Proportion Ratio. **Chi-square (con corrección de Yates). N: número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®.

Tabla 31 (continuación). Fármacos implicados en las notificaciones de violencia autoinfligida de Fedra® y análisis de desproporcionalidad calculado mediante el método de caso/no caso.

FÁRMACO	N	ROR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	Chi Cuadrado **
Antiinfecciosos de uso sistémico				
Lamivudina	15	6,24 (3,73 - 10,44)*	6,18 (3,71 - 10,27)*	58,82*
Ribavirina	15	3,92 (2,35-6,55)*	3,9 (2,34 - 6,49)*	28,9*
Abacavir	14	12,31 (7,21-21,03)*	12,04 (7,14 - 20,31)*	128,57*
Dolutegravir	13	24,06 (13,73-42,18)*	23,01 (13,46 - 39,34)*	248,03*
Efavirenz	11	9,15 (5,02-16,69)*	9,01 (4,99 - 16,25)*	69,53*
Emtricitabina	10	3,87 (2,07-7,25)*	3,85 (2,07 - 7,17)*	18,13*
Tenofovir	10	2,98 (1,6-5,58)*	2,97 (1,60 - 5,54)*	11,02*
Levofloxacino	7	0,86 (0,41-1,81)	0,86 (0,41-1,80)	0,05
Ritonavir	4	1,41 (0,53-3,77)	1,41 (0,53-3,76)	0,02
Boceprevir	3	12,56 (3,99-39,6)*	12,28 (4,01 - 37,64)*	20,78*
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores				
Interferon Alfa-2B	8	11,73 (5,8-23,74)*	11,49 (5,77 - 22,88)*	65,84*
Peginterferon Alfa-2A	8	5,25 (2,61-10,58)*	5,21 (2,60 - 10,42)*	22,94*
Peginterferon Alfa-2B	8	7,68 (3,81-15,51)*	7,58 (3,80 - 15,14)*	38,99*
Interferon Beta-1A	3	3,02 (0,97-9,43)	3,01 (0,97-9,33)	2,26
Infliximab	3	0,54 (0,17-1,68)	0,54 (0,17-1,68)	0,74
Natalizumab	3	2,42 (0,78-7,53)	2,41 (0,78-7,47)	1,26
Sistema músculoesquelético				
Ibuprofeno	6	0,45 (0,2-1,02)	0,45 (0,2-1,02)	3,36
Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes				
Hidroxiclороquina	8	4,56 (2,27-9,19)*	4,53 (2,26 - 9,07)*	18,44*
Mefloquina	3	6,1 (1,95-19,09)*	6,04 (1,96 - 18, 64)*	8,06*
Sistema Respiratorio				
Roflumilast	21	36,14 (23,07 - 56,61)*	33,82 (22,22 - 51,47)*	618,79*
Montelukast	10	3,56 (1,9-6,66)*	3,54 (1,90 - 6,60)*	15,6*
Ivacaftor	3	31,82 (9,88-102,46)*	29,97 (9,98 - 89,99)*	57,4*

*p< 0.05 ROR: Reporting odds ratio. PRR: Reporting Proportion Ratio. **Chi-square (con corrección de Yates). N: número de notificaciones de violencia autoinfligida recogidas en Fedra®.

4. Caso/No Caso violencia interpersonal

Como resultado del estudio, se encontraron 533 casos de violencia interpersonal, relacionados con 252 fármacos diferentes.

Se encontró asociación estadísticamente significativa con el analgésico tapentadol, los antiepilépticos levetiracetam, perampanel, carbamazepina, lamotrigina, topiramato y ácido valproico; los antiparkinsonianos carbidopa, levodopa, pramipexol y rotigotina; los psicodépticos quetiapina, zolpidem, olanzapina, risperidona, haloperidol, clobazam e hidroxizina; los psicoanalépticos donepezilo, fluoxetina, escitalopram, metilfenidato, memantina, duloxetina, atomoxetina, rivastigmina, mianserina, agomelatina y vortioxetina; y otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso bupropión, vareniclina y buprenorfina (Tabla 32).

También se evidenció asociación con fármacos no relacionados con el sistema nervioso: preparados hormonales sistémicos (prednisolona), antiinfecciosos de uso sistémico (azitromicina y claritromicina), agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (interferón alfa- 2b y peginterferón alfa-2b) y del sistema respiratorio (montelukast) (Tabla 32).

No se obtuvo asociación estadísticamente significativa con lidocaína, fentanilo, tramadol, paracetamol, gabapentina, pregabalina, clonazepam, fenitoína, oxcarbazepina, lorazepam, alprazolam, aripiprazol, bromazepam, clorazepato, sertralina, trazodona, amitriptilina, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina, omeprazol, tiamina, dexametasona, ribavirina, amoxicilina, ciprofloxacino, adalimumab, ibuprofeno, metronidazol, hidroxiclороquina y dextrometorfano (Tabla 32).

Tabla 32. Fármacos implicados en las notificaciones de violencia interpersonal de Fedra® y análisis de desproporcionalidad calculado mediante el método de caso/no caso.

FÁRMACO	Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®	ROR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	Chi Cuadrado **
Sistema Nervioso				
Anestésicos				
Lidocaína	3	1.12 (0.36-3.49)	1.12 (0.36-3.48)	0.01
Analgésicos				
Fentanilo	6	1.81 (0.81-4.05)	1.81 (0.81-4.04)	1.40
Tapentadol	5	4.83 (2.00-11.69)*	4.80 (2.00-11.55)*	11.26*
Tramadol	5	0.45 (0.19-1.09)	0.45 (0.19-1.09)	2.78
Paracetamol	3	0.12 (0.04-0.37)	0.12 (0.04-0.37)	18.65
Antiepilépticos				
Levetiracetam	23	12.65 (8.30-19.28)*	12.44 (8.22-18.82)*	216.31*
Perampanel	13	59.14 (33.34-104.93)*	54.48 (32.12-92.40)*	568.01*
Carbamazepina	6	2.51 (1.12-5.62)*	2.50 (1.12-5.59)*	3.93
Gabapentina	5	1.83 (0.76-4.41)	1.82 (0.76-4.40)	1.10
Lamotrigina	5	3.26 (1.35-7.88)*	3.25 (1.35-7.82)*	5.59*
Pregabalina	5	1.08 (0.45-2.61)	1.08 (0.45-2.61)	0.01
Topiramato	5	2.67 (1.10-6.44)*	2.66 (1.10-6.41)*	3.58*
Valproico Acido	5	2.49 (1.03-6.02)*	2.48 (1.03-5.98)*	3.02
Clonazepam	4	2.10 (0.78-5.61)	2.09 (0.78-5.59)	1.29
Fenitoína	3	1.72 (0.55-5.34)	1.71 (0.55-5.32)	0.31
Oxcarbazepina	3	2.92 (0.94-9.11)	2.91 (0.94-9.04)	2.06
Antiparkinsonianos				
Levodopa	7	3.42 (1.62-7.23)*	3.41 (1.62-7.18)*	9.43*
Pramipexol	7	11.66 (5.50-24.74)*	11.48 (5.48-24.04)*	55.07*
Carbidopa	6	3.49 (1.56-7.82)*	3.48 (1.56-7.76)*	8.08*
Rotigotina	4	9.38 (3.48-25.26)*	9.26 (3.49-24.61)*	21.29*
Psicolépticos				
Quetiapina	13	6.18 (3.56-10.75)*	6.14 (3.55-10.61)*	49.06*
Lorazepam	12	1.48 (0.83-2.62)	1.47 (0.83-2.61)	1.34
Zolpidem	11	4.82 (2.65-8.77)*	4.79 (2.64-8.68)*	28.41*
Olanzapina	9	5.18 (2.67-10.04)*	5.15 (2.67-9.93)*	25.38*
Alprazolam	7	1.85 (0.88-3.91)	1.85 (0.88-3.89)	1.90
Risperidona	7	2.85 (1.35-6.01)*	2.84 (1.35-5.97)*	6.45*
Haloperidol	5	3.59 (1.48-8.67)*	3.57 (1.48-8.60)*	6.73*
Clobazam	4	9.55 (3.55-25.72)*	9.43 (3.55-25.04)*	21.77*
Aripiprazol	3	2.53 (0.81-7.90)	2.53 (0.81-7.85)	1.43
Hidroxizina	3	4.48 (1.43-13.99)*	4.46 (1.44-13.81)*	4.88*
Bromazepam	3	1.19 (0.38-3.72)	1.19 (0.38-3.71)	0.01
Clorazepato	3	1.35 (0.44-4.22)	1.35 (0.44-4.21)	0.03

*p< 0.05 ROR: Reporting odds ratio. PRR: Reporting Proportion Ratio. **Chi-square (con corrección de Yates).

Tabla 32 (continuación). Fármacos implicados en las notificaciones de violencia interpersonal de Fedra® y análisis de desproporcionalidad calculado mediante el método de caso/no caso.

FÁRMACO	Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®	ROR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	Chi Cuadrado **
Psicoanalépticos				
Donepezilo	14	19.47 (11.36-33.34)*	18.95 (11.23-31.99)*	208.43*
Fluoxetina	13	3.79 (2.18-6.58)*	3.78 (2.18-6.54)*	23.03*
Escitalopram	11	3.42 (1.88-6.23)*	3.41 (1.88-6.19)*	15.92*
Metilfenidato	11	13.97 (7.64-25.54)*	13.71 (7.59-24.76)*	112.28*
Memantina	10	22.09 (11.70-41.71)*	21.42 (11.57-39.65)*	165.89*
Duloxetina	8	3.16 (1.57-6.37)*	3.15 (1.57-6.33)*	9.47*
Atomoxetina	7	31.48 (14.68-67.51)*	30.11 (14.53-62.43)*	159.31*
Rivastigmina	5	5.28 (2.18-12.79)*	5.25 (2.18-12.62)*	12.94*
Sertralina	5	1.55 (0.64-3.74)	1.55 (0.64-3.73)	0.48
Mianserina	4	8.22 (3.06-22.12)*	8.13 (3.06-21.62)*	17.99*
Trazodona	4	1.63 (0.61-4.35)	1.62 (0.61-4.34)	0.43
Agomelatina	3	7.53 (2.40-23.56)*	7.45 (2.41-23.04)*	10.71*
Amitriptilina	3	1.07 (0.34-3.34)	1.07 (0.35-3.34)	0.03
Mirtazapina	3	1.13 (0.36-3.53)	1.13 (0.36-3.52)	0.01
Paroxetina	3	0.73 (0.23-2.26)	0.73 (0.23-2.26)	0.10
Venlafaxina	3	1.12 (0.36-3.48)	1.12 (0.36-3.47)	0.01
Vortioxetina	3	4.45 (1.43-13.89)*	4.43 (1.43-13.72)*	4.82*
Otros fármacos del Sistema Nervioso				
Bupropion	18	11.19 (6.97-17.97)*	11.03 (6.92-17.58)*	146.34*
Vareniclina	10	8.79 (4.69-16.51)*	8.69 (4.67-16.19)*	58.58*
Buprenorfina	5	3.49 (1.44 -8.44)*	3.48 (1.44 -8.37)*	6.40*

*p< 0.05 ROR: Reporting odds ratio. PRR: Reporting Proportion Ratio. **Chi-square (con corrección de Yates).

Tabla 32 (continuación). Fármacos implicados en las notificaciones de violencia interpersonal de Fedra® y análisis de desproporcionalidad calculado mediante el método de caso/no caso.

FÁRMACO	Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra	ROR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	Chi Cuadrado **
Fármacos No Sistema Nervioso				
<i>Tracto alimentario y metabolismo</i>				
Omeprazol	3	0.14 (0.04-0.43)	0.14 (0.04-0.43)	15.26
Tiamina	3	0.97 (0.31-3.03)	0.97 (0.31-3.03)	0.06
<i>Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas</i>				
Dexametasona	5	0.79 (0.33-1.91)	0.79 (0.33-1.91)	0.11
Prednisolona	4	6.28 (2.34-16.88)*	6.23 (2.34-16.59)*	12.48*
<i>Antiinfecciosos de uso sistémico</i>				
Azitromicina	8	2.72 (1.35-5.47)*	2.71 (1.35-5.44)	6.83*
Claritromicina	6	2.30 (1.03-5.16)*	2.30 (1.03-5.30)*	3.14
Ribavirina	6	2.06 (0.92-4.61)	2.06 (0.92-4.59)	2.23
Amoxicilina	3	0.15 (0.05-0.45)	0.15 (0.05-0.45)	14.13
Ciprofloxacino	3	0.52 (0.17-1.62)	0.52 (0.17-1.62)	0.89
<i>Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores</i>				
Interferon Alfa- 2B	4	7.70 (2.86-20.71)*	7.62 (2.87-20.27)*	16.50*
Peginterferon Alfa- 2B	3	3.78 (1.21-11.80)*	3.77 (1.21-11.68)*	3.58
Adalimumab	3	0.89 (0.29-2.78)	0.89 (0.29-2.78)	0.01
<i>Sistema Musculoesquelético</i>				
Ibuprofeno	3	0.30 (0.10-0.94)	0.30 (0.10-0.94)	4.14
<i>Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes</i>				
Metronidazol	3	1.40 (0.45-4.35)	1.40 (0.45-4.34)	0.05
Hidroxicloroquina	3	2.25 (0.72-7.03)	2.25 (0.72-6.99)	1.00
<i>Sistema Respiratorio</i>				
Montelukast	35	17.85 (12.62-25.25)*	17.43 (12.42-24.46)*	478.66*
Dextrometorfano	3	1.14 (0.37-3.56)	1.14 (0.37-3.55)	0.01

*p< 0.05 ROR: Reporting odds ratio. PRR: Reporting Proportion Ratio. **Chi-square (con corrección de Yates).

5. Generación de señal en el estudio de la Violencia Autoinfligida

Tras analizar el conjunto de las notificaciones de violencia autoinfligida se seleccionaron para evaluar la posibilidad de generar una señal los fármacos natalizumab y emtricitabina.

Natalizumab

En Fedra se han encontrado 3 notificaciones espontáneas de violencia autoinfligida que incluyen natalizumab como fármaco sospechoso. Los notificadores son dos médicos (uno intrahospitalario y uno de origen desconocido) y un profesional sanitario no especificado.

La mediana de edad es de 46 años con un rango de 36 a 46 (la media es 42,67). Todos los casos son adultos. Asimismo, 2 casos son en mujeres y 1 en hombres.

Natalizumab es el único medicamento que se ha considerado sospechoso en todos los casos. En uno de ellos existe medicación concomitante, pregabalina.

En 2 casos se notifica el PT suicidio consumado y en uno, intento de suicidio.

Los 3 casos presentan secuencia temporal compatible. La latencia de inicio consta en todos ellos, siendo 707, 900 y 730 días respectivamente.

Dos casos presentan RAM mortales o irreversibles y en el caso no mortal, no consta ni tratamiento farmacológico para la RAM ni información sobre la retirada del fármaco.

No hay ningún caso con reexposición.

En 2 casos no consta ni en antecedentes personales, ni en las indicaciones de los medicamentos concomitantes, ni en el narrativo, información suficiente que permita establecer alguna causa alternativa. En uno sí hay información e indica una explicación más verosímil.

La Tabla 33 muestra la información resumida de cada caso.

Tabla 33. *Notificaciones de Violencia Autoinfligida de natalizumab*

Edad/Sexo	Grave (criterio)	Dosis, Vía Administración, indicación	Medicación concomitante	PtRam	Desenlace	Causas Alternativas	Latencia desde 1ª dosis *
36 / Femenino	Sí, mortal	300 mg/mes Intravenosa, Esclerosis múltiple	Pregabalina	Suicidio consumado	Mortal	Explicación más verosímil	730
46 / Femenino	Sí, peligro	300 mg/mes Intravenosa, Esclerosis múltiple		Intento de suicidio	Desconocido	No hay información para establecerlas	707
46 / Masculino	Sí, mortal	300 mg/mes Intravenosa, Esclerosis múltiple		Suicidio consumado	Mortal	No hay información para establecerlas	900

*días

En cuanto a las medidas de desproporcionalidad (Tabla 34), en FEDRA no existen más notificaciones de violencia interpersonal con natalizumab que con cualquier otro medicamento.

Tabla 34. Medidas de desproporcionalidad en las notificaciones registradas en Fedra de violencia autoinfligida – natalizumab (PA sospechoso).

	Caso	No caso
Expuesto	3	618
No expuesto	707	351837
	710	352455

ROR =	2,42	IC 95% =	0,78 – 7,53
PRR =	2,41	IC 95% =	0,78 – 7,47
Chi ² Yates =	1,26		

Emtricitabina

En Fedra hay 10 notificaciones espontáneas de violencia autoinfligida que incluyen emtricitabina como fármaco sospechoso. Los notificadores son 5 médicos (4 intrahospitalarios), 4 farmacéuticos (3 intrahospitalarios) y un profesional sanitario no especificado.

La mediana de edad es de 40,0 años con un rango de 19 a 55 y en todos los casos son adultos. Asimismo, 7 casos son en hombres y 3 en mujeres.

En todos los casos emtricitabina es sospechosa en combinación con tenofovir. Concretamente es sospechosa en 4 casos combinada con efavirenz y tenofovir (en uno de ellos además son sospechosos clonazepam y lorazepam); en 2 casos con elvitegravir, cocibista y tenofovir (en uno también es sospechoso lorazepam), en 2 casos con bictegravir y tenofovir y en un caso en combinación con tenofovir (fosamprenavir y ritonavir también son sospechosos).

En 2 casos existe medicación concomitante no sospechosa: en uno de ellos es dienogestrel / etinilestradiol y en el otro citalopram, diazepam y lorazepam. En 5 casos no hay medicación concomitante.

En 7 casos se notifica el PT intento de suicidio, en 2 ideación suicida y en uno ideación de autolesión. En total hay 2 casos en los que consta sobredosis intencional como RAM simultánea al intento de suicidio.

Los 10 casos presentan secuencia temporal compatible. La latencia de inicio no consta en 3 casos. En los 7 casos que sí constan las fechas, las latencias son de 1 día en 2 de ellos, 3, 8, 23, 27 y 60 días.

En un caso consta tratamiento farmacológico y en 9 es desconocido. Aunque el tratamiento resolviera la reacción adversa, el medicamento se retira en 8 casos y la RAM mejora, en un caso el medicamento no se retira y la RAM no mejora y en un caso no se conoce si se retiró o no la medicación.

No hay ningún caso con reexposición.

En 4 casos no consta ni en antecedentes personales, ni en las indicaciones de los medicamentos concomitantes, ni en el narrativo, información suficiente que permita establecer alguna causa alternativa. En los 6 restantes sí hay información y la que

aparece, en 4 casos descarta una causa alternativa y en 2 casos existe una alternativa igual o menos verosímil.

La Tabla 35 muestra la información resumida de cada caso.

Tabla 35. Notificaciones de Violencia Autoinfligida de emtricitabina

Edad/Sexo	Grave (criterio)	Dosis, Vía Administración, indicación	Fármacos en combinación (S)	Otros fármacos	PtRam	Desenlace	Causas Alternativas	Medida Tomada	Latencia desde 1ª dosis	Medicamento	PT CIMA
51 / Masculino	Si (IH, MedSigImp)	30 DF / día, Oral	Elvitegravir, Cocibistat Tenofovir	Lorazepam (S)	Intento de suicidio, Sobredosis intencional	Recuperado	No hay información para establecerlas	Retirada del fármaco	1 día	Genvoya (2015) ▼	Ideación suicida, intento de suicidio
Desconocido / Femenino	Si (MedSigImp)	Oral, Infección VIH	Efavirenz Tenofovir		Intento de suicidio	Desconocido	Hay información para descartarlas	Desconocida		Atripla (Revocada comercialización 24/01/2022) (2007)	Ideación suicida, intento de suicidio sólo para Efavirenz
52 / Femenino	Si (MedSigImp)	22 DF / total, Oral, Infección VIH	Efavirenz Tenofovir	Clonazepam(S) Lorazepam(S)	Intento de suicidio, Sobredosis intencional	Desconocido	No hay información para establecerlas	Desconocida		Atripla (Revocada comercialización 24/01/2022)	Ideación suicida, intento de suicidio sólo para Efavirenz
35 / Masculino	Si (Peligro, IH)	Infección VIH	Rilpivirina Tenofovir	Citalopram Diazepam Lorazepam	Intento de suicidio	Recuperado	Explicación igual o menos verosímil	Desconocida	8 días	Eviplera (2012)	NO REFLEJADOS en CIMA
19 / Femenino	Si (Peligro, IH)	1 DF / día, Oral, Infección VIH	Elvitegravir Cocibistat Tenofovir	Dienogestrel Etinilestradiol	Intento de suicidio	Recuperado	Explicación igual o menos verosímil	Retirada del fármaco	23 días	Stribild (2013)	Ideación suicida, intento de suicidio
35 / Masculino	Si (MedSigImp)	1 DF / día, Oral, Infección VIH	Efavirenz Tenofovir		Ideación de autolesión	Recuperado	No hay información para establecerlas	Desconocida	60 días	Atripla (Revocada comercialización 24/01/2022)	Ideación suicida, intento de suicidio sólo para Efavirenz
37 / Masculino	Si (IH)	1 DF / día, Oral, Infección VIH	Efavirenz Tenofovir		Intento de suicidio	Recuperado	Hay información para descartarlas	Tratamiento farmacológico	27 días	Atripla (Revocada comercialización 24/01/2022)	Ideación suicida, intento de suicidio sólo para Efavirenz
40 / Masculino	Si (IH)	12 DF / total, Oral, Infección VIH	Tenofovir	Fosamprenavir (S) Ritonavir(S)	Intento de suicidio	Recuperado	Hay información para descartarlas	Desconocida		Truvada (2005)	NO REFLEJADOS en CIMA

Tabla 35 (continuación). *Notificaciones de Violencia Autoinfligida de emtricitabina*

Edad/Sexo	Grave (criterio)	Dosis, Vía Administración, indicación	Fármacos en combinación (S)	Otros fármacos	PtRam	Desenlace	Causas Alternativas	Medida Tomada	Latencia desde 1ª dosis	Medicamento	PT CIMA
55 / Masculino	Si (Peligro)	1 DF / día, Oral, Infección VIH	Bictegravir, tenofovir		Ideación suicida	En recuperación	Hay información para descartarlas	Retirada del fármaco	1 día	Biktarvy (2018) ▼	Comportamiento suicida
43 / Masculino	Si (Peligro)	Oral, Infección VIH	Bictegravir, tenofovir		Ideación suicida	Recuperado	No hay información para establecerlas	Retirada del fármaco	3 días	Biktarvy (2018) ▼	Comportamiento suicida

S: fármaco sospechoso

En cuanto a las medidas de desproporcionalidad (Tabla 36), en FEDRA existen al menos 2,07 veces más notificaciones de violencia autoinfligida con emtricitabina que con cualquier otro medicamento.

Tabla 36. Medidas de desproporcionalidad en las notificaciones registradas en Fedra violencia autoinfligida – emtricitabina (PA sospechoso).

	Caso	No caso
Expuesto	10	1295
No expuesto	700	351160
	710	352455

ROR =	3,87	IC 95% =	2,07 – 7,25
PRR =	3,85	IC 95% =	2,07 – 7,17
Chi ² Yates =	18,13		

6. Generación de señal en el estudio de la Violencia Interpersonal

Tras analizar el conjunto de las notificaciones de violencia interpersonal se seleccionaron para evaluar la posibilidad de generar una señal los fármacos claritromicina y adalimumab.

Claritromicina

En Fedra hay 6 notificaciones espontáneas de violencia interpersonal que incluyen claritromicina como fármaco sospechoso. En todas ellas los notificadores son médicos extrahospitalarios.

La mediana de edad es de 5,5 años con un rango de 3 a 96 años. Cuatro casos son en niños y 2 casos en mayores de 65 años. Asimismo, 3 casos son en hombres y 3 en mujeres.

La claritromicina es el único medicamento que se ha considerado sospechoso en todos los casos. En 2 de los 6 casos existe medicación concomitante: en un caso levotiroxina y en otro, amitriptilina, perfenazina y trimetazidina.

En todos ellos se notifica el PT agresión. En total hay 2 casos en los que consta agitación como RAM simultánea a la agresión, en uno figura irritabilidad y agitación psicomotora, en otro comportamiento anormal y en un tercero consta trastorno de la personalidad. En un caso se notifica únicamente agresión.

Los 6 casos presentan secuencia temporal compatible. La latencia de inicio no consta en un caso. En los 5 casos que sí constan las fechas, las latencias son de 1 día en 3 de ellos, 3 y 6 días.

En 2 casos consta tratamiento farmacológico y en 4 es desconocido. Aunque el tratamiento resolviera la reacción adversa, el medicamento se retira en 5 casos y la RAM mejora y en un caso no se conoce si se retiró o no la medicación.

No hay ningún caso con reexposición positiva ni constan antecedentes personales.

En 3 casos no consta ni en antecedentes personales, ni en las indicaciones de los medicamentos concomitantes, ni en el narrativo ninguna información que permita evaluar si existe o no alguna causa alternativa. En los 3 restantes sí hay información y la que aparece no constituye una posible causa alternativa.

La Tabla 37 muestra la información resumida de cada caso.

Tabla 37. Notificaciones de violencia interpersonal de claritromicina.

Nº Caso	Edad/Sexo	Grave (criterio)	Dosis, Vía Administración, indicación	Medicación concomitante	PtRam	Desenlace	Causas Alternativas	Medida Tomada	Latencia desde 1ª dosis
1	3 / Masculino	Si (MedSigImp)	10 ml, Oral, Tonsilitis		Agresión	Recuperado	No hay información para establecerlas	Desconocida	
2	96 / Masculino	Si (MedSigImp)	1 g/día, Oral, Neumonía bacteriana	Levotiroxina	Agresión	Recuperado	No hay información para establecerlas	Retirada del fármaco	6 días
3	8 / Masculino	No	250 mg?, Oral		Agresión	En recuperación	Hay información para descartarlas	Retirada del fármaco	1 día
4	3 / Femenino	No	225 mg?, Oral, Otitis media		Agresión	Recuperado	Hay información para descartarlas	Retirada del fármaco	3 días
5	3 / Femenino	No	250 mg?, Oral, Bronquitis		Agresión	Recuperado	No hay información para establecerlas	Retirada del fármaco	1 día
6	69 / Femenino	Si (MedSigImp)	500 mg/ día, Oral, Bronquitis	Amitriptilina, perfenazina, trimetazidina	Agresión	Recuperado	Hay información para descartarlas	Retirada del fármaco	1 día

En cuanto a las medidas de desproporcionalidad (Tabla 38), en FEDRA existen al menos 1,03 veces más notificaciones de agresión con claritromicina que con cualquier otro medicamento.

Tabla 38. Medidas de desproporcionalidad en las notificaciones registradas en Fedra violencia interpersonal – Claritromicina (PA sospechoso).

	Caso	No caso
Expuesto	6	1506
No expuesto	527	351126
	533	352632

ROR =	2,3	IC 95% =	(1,03 - 5,16)
PRR =	2,3	IC 95% =	(1,03 - 5,30)
Chi ² Yates =	3,14		

Adalimumab

En Fedra hay 3 notificaciones espontáneas de violencia interpersonal que incluyen adalimumab como fármaco sospechoso. En 2 los notificadores son médicos y en una es farmacéutico intrahospitalario.

La mediana de edad es 46,5 años con un rango de 20 a 73 años. Dos casos son en adultos y un caso en mayores de 65 años. Asimismo, un caso es en hombres, un caso en mujeres y se desconoce el sexo en uno de ellos.

Adalimumab es el único medicamento que se ha considerado sospechoso en 2 casos y en uno es sospechoso junto con paroxetina. En todos los casos existe medicación concomitante: en un caso azatioprina, en otro metotrexato y en un tercero cianocobalamina, citalopram, denosumab, diazepam, fentanilo, naproxeno, pantoprazol y paracetamol.

En todos ellos se notifica el PT agresión. En un caso se notifica únicamente agresión. En uno consta delirio y en otro, cefalea, disfunción motora, encefalitis, estado confusional, hipotensión, pirexia, torpeza y trastorno extrapiramidal como RAM simultáneas a la agresión.

Los 3 casos presentan secuencia temporal compatible. La latencia de inicio es de 33, 730 y 1065 días.

En todos los casos se desconoce si se ha realizado algún tratamiento farmacológico o de otro tipo para la RAM y no se conoce si se retiró o no la medicación. En un caso el tratamiento continuó durante 30 días tras el inicio de la RAM.

No hay ningún caso con reexposición positiva.

En un caso no consta ni en antecedentes personales, ni en las indicaciones de los medicamentos concomitantes, ni en el narrativo ninguna información que permita evaluar (establecer) si existe o no alguna causa alternativa. En los 2 restantes sí hay información y existe una alternativa igual o menos verosímil.

La Tabla 39 muestra la información resumida de cada caso.

Tabla 39. Notificaciones de violencia interpersonal de adalimumab

Edad/Sexo	Grave (criterio)	Dosis, Vía Administración, indicación	Otros fármacos sospechosos	Medicación concomitante	PtRam	Desenlace	Causas Alternativas	Medida Tomada	Latencia desde 1ª dosis
20 / Femenino	Si (MedSigImp)	40 mg / 14 días, Subcutánea, Enfermedad de Crohn		Azatioprina	Agresión	Recuperado	Explicación alternativa igual o menos verosímil	Desconocida/ No hay información	730 días
Adulto / Desconocido	Si (IH, MedSigImp)	Subcutánea, Psoriasis	Paroxetina	Metotrexato	Agresión	En recuperación	No hay información para establecerlas	Desconocida/ No hay información	1065 días
73 / Masculino	Si (IH)	40 mg / 14 días, Subcutánea, Enfermedad de Crohn		Cianocobalamina citalopram denosumab diazepam fentanilo naproxeno pantoprazol paracetamol	Agresión	Desconocido	Explicación alternativa igual o menos verosímil	Desconocida/ No hay información	33 días

En cuanto a las medidas de desproporcionalidad (Tabla 40), en FEDRA no existe mayor probabilidad de violencia interpersonal con adalimumab que con cualquier otro medicamento.

Tabla 40. Medidas de desproporcionalidad en las notificaciones registradas en Fedra violencia interpersonal – adalimumab (PA sospechoso).

	Caso	No caso
Expuesto	3	2218
No expuesto	530	350414
	533	352632

ROR =	0,89	IC 95% =	0,29 – 2,78
PRR =	0,89	IC 95% =	0,29 – 2,78
Chi ² Yates =	0,01		

VI. Discusión

Este estudio se llevó a cabo para identificar los medicamentos que pueden estar implicados en actos de violencia, ya que el papel de los medicamentos en este tipo de comportamiento ha sido poco estudiado y a menudo es poco entendido. Además, este es un tema de vital importancia y gran sensibilidad que afecta cada vez a un mayor número de personas, como muestran los datos del año 2022, en el que la tasa de homicidios en España, que se situó en el 0,61 por cada cien mil habitantes y se produjo el mayor número de casos de suicidio registrados en España (siendo el tercer año consecutivo en superarla), resultando especialmente preocupante el aumento de suicidios en la población más joven: 75 niños (44 chicos y 21 chicas) y 117 mujeres adolescentes [32].

Por ello, la metodología de este estudio incluyó una amplia y rigurosa búsqueda y selección tanto de términos MedDRA®24.0. como de notificaciones en FEDRA® 3.0. Se llevó a cabo una búsqueda altamente sensible, no realizando sólo búsquedas en las SMQ específicas, sino que se realizaron tanto en la SMQ Hostilidad/ Agresión específica como en la SMQ Hostilidad/ Agresión sensible, en la SMQ Suicidio/Autolesión específica, en la SMQ Depresión, suicidio y autolesión sensible y, además, se buscaron términos relacionados con la violencia no incluidos en los anteriores y sus correspondientes notificaciones. Asimismo, se analizó rigurosamente la inclusión de dichos términos como por ejemplo en el caso de la autointoxicación, en la que existen 3 amplias categorías: suicidio, autointoxicación accidental y autolesión deliberada. Así, un episodio de autointoxicación puede definirse como “la autoexposición de un individuo (por ingestión o inhalación) a una cantidad de sustancia asociada con el potencial significativo de causar daño. Los episodios de autointoxicación pueden ser accidentales o deliberados, fatales o no mortales”[29].

En cuanto a los resultados de este estudio, en primer lugar, éstos indican que la violencia es un fenómeno raramente notificado, ya que representa un porcentaje muy bajo de todas las reacciones adversas notificadas (0,20% para violencia autoinfligida y 0,15% para violencia interpersonal) y corresponde a un número relativamente pequeño de medicamentos. Este porcentaje observado en España es similar al de estudios realizados en otros países como Francia y Reino Unido [117, 120].

En segundo lugar, la mayoría de las notificaciones de violencia autoinfligida se observaron en el **grupo de edad** adulto, lo que concuerda con algunos estudios como los realizados por Thomas et al. [120] y Rouve et al. [117]; mientras que las notificaciones de violencia interpersonal incluían fundamentalmente adultos y ancianos. Es comprensible que se notifiquen más reacciones adversas en estos grupos de edad debido a que consumen mayor cantidad de medicación que otros grupos poblacionales.

En relación con el **sexo**, no se observaron diferencias en el total de notificaciones de violencia. Sin embargo, en el grupo de edad infantil, la mayoría de las notificaciones de violencia autoinfligida correspondieron a varones (84,20%). Asimismo, en los casos de violencia interpersonal, los varones predominaron tanto en el grupo infantil (66,3%) como en el adolescente (75,9%). Sin embargo, el estudio de Rouve et al. muestra un mayor porcentaje de notificaciones en hombres que en mujeres [117].

En lo que respecta al perfil del **notificador**, los médicos fueron los principales notificadores, tanto intrahospitalarios como extrahospitalarios, en los casos de violencia

autoinfligida. Sin embargo, en situaciones de violencia interpersonal, sobresalieron las notificaciones realizadas por médicos extrahospitalarios.

En cuanto a la **gravedad** de las RAM, la mayor parte de ellas fueron codificadas como graves, especialmente en el caso de la violencia autoinfligida, dado que las reacciones adversas más notificadas fueron las agresiones, los intentos de suicidio, las sobredosis intencionales y los suicidios consumados. Es importante considerar que algunas de las codificadas como leves también revisten cierta gravedad, ya que entre ellas se incluían caso de ideación suicida, ideación de autolesión e ideación homicida que, además, pueden ser premonitorias de un suicidio y agresión posterior.

En tercer lugar, este estudio muestra la relación entre la violencia y determinados fármacos y grupos farmacológicos, la mayoría de las cuales están relacionadas con la dopamina, la serotonina y el GABA (ácido gamma aminobutírico), cuya presencia en exceso o en defecto podría provocar trastornos psiquiátricos como la ansiedad y la depresión. En particular, parece ampliamente aceptado que la disminución del nivel de serotonina, la reducción del GABA y el aumento de la dopamina están implicados en la etiología de la agresividad y la violencia [121, 122, 123].

Entre los fármacos que se encontraron asociados con la **violencia autoinfligida** en este estudio, se encuentran los *antiparkinsonianos* dopaminérgico carbidopa y levodopa. De hecho, los comportamientos violentos forman parte del síndrome de desregulación dopaminérgica que puede complicar el tratamiento sintomático a largo plazo de la enfermedad de Parkinson. Se trata de trastornos del control de los impulsos y alteraciones del comportamiento, como ideación suicida, intento de suicidio y suicidio consumado. En relación con estos medicamentos, un estudio francés halló asociaciones con los agonistas dopaminérgicos bromocriptina, pergolida, piribedil, pramipexol y levodopa [117].

En este estudio también se encontró implicado el grupo de las *benzodiacepinas*, destacando lorazepam, diazepam y alprazolam en las notificaciones, los cuales obtuvieron una fuerza de asociación estadísticamente significativa. Estos fármacos potencian la transmisión del GABA, que es un importante neurotransmisor inhibitorio en los seres humanos. Sin embargo, también tienen los llamados efectos "paradójicos", como la desinhibición y la falta de control, que pueden darse especialmente en pacientes susceptibles [119].

En cuanto a los *antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* identificados en este estudio (fluoxetina, escitalopram, paroxetina y sertralina), su relación con la violencia ha sido ampliamente explicada por Breggin, según el cual estos fármacos provocan una amplia gama de trastornos mentales, como suicidalidad, y depresión agitada, que pueden conducir al suicidio [124]. La asociación de estos mismos antidepresivos con la violencia se ha encontrado en varios estudios [117, 121, 125, 126]. No obstante, en este trabajo no se encontró asociación de causalidad estadísticamente significativa en el caso de paroxetina en contraposición al estudio de Rouve et al. [117].

Tanto en el caso de las benzodiacepinas como de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, además, de lo anteriormente mencionado, influye en su elevado número de notificaciones que son fármacos numerosos prescritos en España tal y como muestra la evolución anual del número de Dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día que ha incrementado de 64.73 en el año 2010 a 96.53 en el año 2022.

Entre los fármacos *antipsicóticos* se notificaron olanzapina, quetiapina, risperidona y paliperidona, que tienen reacciones adversas extrapiramidales que se han asociado con el desarrollo de violencia autinfligida. Existe controversia respecto a estos fármacos, ya que algunos estudios los relacionan con conductas violentas y suicidio [120, 127], mientras que en otros no [117].

Un hallazgo de este estudio fue la notificación de casos de violencia autoinfligida con los fármacos *antiepilépticos* valproato sódico, levetiracetam, pregabalina y topiramato, en concordancia con las fichas técnicas de estos fármacos y los hallazgos de otra investigación realizada a la población danesa, según la cual el inicio del tratamiento con fármacos antiepilépticos aumentaba el riesgo de suicidio (OR: 1,84, IC del 95%: 1,36-2,49) [128]. Aunque en el estudio que nos atañe, la fuerza de la asociación entre valproato sódico y este tipo de violencia no fue estadísticamente significativa.

Del mismo modo, se ha encontrado asociación en este estudio entre la violencia autoinfligida y *montelukast*, un antagonista de los receptores de leucotrienos utilizado para el tratamiento del asma bronquial y el alivio de las alergias, cuyas reacciones adversas incluyen ideación suicida, comportamiento autolesivo, agitación, agresividad, ansiedad e irritabilidad [113, 114]; así como *roflumilast*, un fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), que se ha relacionado con ideaciones suicidas, intentos de suicidio y suicidio consumado [129, 130]. Así, en este estudio la mayoría de los casos asociados a montelukast se produjeron en menores de 17 años, principalmente varones, mientras que todos los casos relacionados con roflumilast se produjeron en adultos, principalmente también varones. Esto se corresponde con los niveles de consumo de estos fármacos, ya que montelukast es un fármaco administrado por vía oral prescrito fundamentalmente a niños y adolescentes mientras que roflumilast es pautado principalmente a adultos. Cabe destacar la alta significación estadística de ambos fármacos en este trabajo.

Otro hallazgo importante fue la presencia de los *inmunoestimulantes* interferón alfa-2b, peginterferón alfa-2a y peginterferón alfa-2b y los *inmunosupresores* infliximab, natalizumab, adalimumab, etanercept y apremilast; aunque sólo se evidenció significación estadística en el caso de los inmunoestimulantes citados. El interferón alfa-2b presenta reacciones adversas psiquiátricas como depresión, ansiedad y labilidad emocional, entre otras [117]. Del mismo modo, ribavirina, un fármaco antiviral utilizado en asociación con el interferón alfa-2b en el tratamiento del virus de la hepatitis C, cuyo perfil de reacciones adversas psiquiátricas es similar al del interferón [117], se encontró en las notificaciones de este estudio. Otros fármacos *antivirales sistémicos* implicados en informes autodirigidos fueron lamivudina, abacavir, dolutegravir, efavirenz, tenofovir y emtricitabina. Todos los fármacos antivirales anteriores mostraron asociación estadísticamente significativa.

En el caso específico de efavirenz, los datos de los ensayos clínicos iniciales ya eran preocupantes, ya que sugerían la aparición de depresión e intentos de suicidio en pacientes con VIH con antecedentes de enfermedad mental o abuso de sustancias al ser tratados con este fármaco. Así, se sugirió una posible asociación entre efavirenz y un aumento del riesgo de suicidio en los informes de Sustiva/Atripla emitidos por el titular de la autorización de comercialización [131, 132]. Estos datos han sido corroborados por un estudio realizado en el Reino Unido en el que se informó de casos de suicidio asociados a efavirenz [120].

Por lo tanto, no debería iniciarse el tratamiento con este fármaco en pacientes con enfermedad psiquiátrica activa no controlados, antecedentes de psicosis, manía, suicidio o enfermedad mental y, en el caso de los pacientes tratados, es necesario un estrecho seguimiento por parte de los psiquiatras que trabajen en colaboración con los médicos especialistas en VIH [133].

Respecto a los *antibacterianos de uso sistémico*, el grupo farmacológico de las quinolonas fue el más frecuentemente notificado. Concretamente levofloxacino fue el fármaco con mayor número de notificaciones de violencia autoinfligida (siete) de este grupo farmacológico, a pesar de que no alcanzó significación estadística. En este sentido, ya en el año 2016 un estudio que incluyó todas las reacciones adversas de los antibacterianos recogidas en la base de datos de la OMS, Vigibase, encontró 608 notificaciones de comportamientos suicidas relacionados con quinolonas incluyendo 97 casos de suicidio consumado; indicando, además, que hubo una mayor notificación de conductas suicidas con quinolonas que con otros antibióticos (ROR: 2.78, IC del 95%: 2.51-3.0) [103]. Entre los posibles mecanismos de acción que pueden desencadenar este tipo de conductas se encuentran el antagonismo GABA_A, la activación de los receptores NMDA, la disminución de los niveles de serotonina y el estrés oxidativo.

Mención especial merecen *vareniclina* y *bupropión*. Estos fármacos ampliamente utilizados en la deshabituación tabáquica, presentaron un elevado número de notificaciones y alta significación estadística. Vareniclina aumenta la disponibilidad de dopamina mediante el antagonismo parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina y se ha asociado repetidamente con comportamiento suicida no mortal [117, 120, 123, 134]. Bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) que, como en este estudio, se asoció con la violencia en varios trabajos [96, 120, 135, 136].

También se encontró alta asociación significativa entre la violencia autoinfligida y los *psicoestimulantes* metilfenidato y atomoxetina, que se utilizan para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en consonancia con el trabajo de Reith y Edmonds [121]. Concretamente, en este estudio, la mayoría de los casos se encontraron en los grupos de adolescentes y niños, lo que concuerda con los datos disponibles de consumo de estos fármacos. Así, se debe tener especial precaución con ellos, ya que en los últimos años se está observando un fuerte incremento en la utilización de éstos y pueden desencadenar graves reacciones adversas como dependencia y comportamientos violentos.

Cabe destacar el retinoide para el tratamiento sistémico del acné, *isotretinoína*, con el que se encontró una desproporción en la notificación significativa y cuyas fichas técnicas enumeran la ideación suicida, los intentos de suicidio y el suicidio consumado como reacciones adversas al fármaco del mismo modo que varios estudios [120, 137, 138]. Por ello, se debe prescribir con cautela y para las formas graves de acné (por ejemplo, acné nodular o acné con riesgo de cicatrización permanente) y resistente al tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía sistémica y por vía tópica.

Además, se identificaron reacciones de ideación suicida, intento de suicidio, sobredosis intencional y suicidio consumado asociadas a los fármacos *antiprotzoarios* mefloquina, hidroxiclороquina y cloroquina, los cuales se han utilizado recientemente en el tratamiento del Covid-19 [120, 139], situación en la que se produjo un incremento importante de las RAM de estos fármacos principalmente de los trastornos hepáticos,

gastrointestinales y cardíacos (mayoritariamente arritmias ventriculares) así como de los trastornos psiquiátricos anteriormente mencionados, entre otros.

A pesar de que algunos estudios, entre los que se encuentra el realizado por Tuccori et al. a partir de la base de datos italiana de farmacovigilancia, han encontrado notificaciones de violencia autoinfligida con estatinas como fármacos sospechosos [140], en este estudio no se ha encontrado ningún caso. En este sentido, un estudio reciente realizado a pacientes de entre 40 y 75 años a los que se les prescribió una estatina entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2012 en un hospital de Hong Kong, muestra que, a pesar de que se produjeron casos de intento de suicidio, depresión y ansiedad, la relación directa entre el uso de estatinas y estas RAM no puede establecerse, ya que estos riesgos podrían explicarse por eventos cardiovasculares, para los que se recetaron estatinas y se ha realizado con los datos de prescripción pero no disponían de datos de adherencia [141].

De manera similar, aunque existen estudios que han sugerido una posible relación entre el uso de finasterida y un mayor riesgo de ideación suicida y autolesiones [142], y pese a que la EMA incluyó una advertencia sobre este riesgo en la información del medicamento en 2018, seguida por Health Canada en 2023 [143] y la AEMPS en 2020 [144], en este estudio no se identificó ningún caso relacionado.

Entre los fármacos que se encontraron asociados significativamente con la **violencia interpersonal** en este estudio, se encontraron los *antiparkinsonianos* carbidopa, levodopa, pramipexol y rotigotina. Se relacionaron concretamente con agresiones y alteraciones de la conducta. El estudio de Rouve et al. halló asociación con los agonistas dopaminérgicos pramipexol y levodopa [117].

Otro grupo farmacológico que se encontró en las notificaciones de violencia interpersonal fue el grupo de las *benzodiacepinas*. Lorazepam, clobazam y alprazolam fueron los más notificados, aunque sólo se alcanzó asociación significativa con clobazam. La agresividad se encuentra entre los “efectos paradójicos” de estos fármacos, que pueden darse especialmente en pacientes susceptibles [119]. Esta asociación de las benzodiacepinas con este tipo de violencia, también ha sido hallada con los hipnóticos y sedantes en varios estudios [77, 81, 117, 123].

Asimismo, los fármacos fluoxetina, escitalopram, paroxetina, sertralina, duloxetina y vortioxetina, *antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*, se encontraron de manera numerosa en las notificaciones de violencia interpersonal; aunque paroxetina y sertralina no mostraron asociación significativa. Estos fármacos pueden verse implicados en diversos trastornos mentales, como psicosis maníaca, pudiendo inducir violencia hacia otras personas. La asociación de estos antidepresivos con la violencia se ha encontrado en varios estudios [117, 123, 126].

Entre los fármacos *antipsicóticos* notificados se encuentran olanzapina, quetiapina, risperidona, haloperidol y aripiprazol, aunque con este último fármaco no se alcanzó significación estadística. Esta relación también se evidenció en otros estudios, como el de Moore et al. [123], en contraposición al de Rouve et al. [117].

En este estudio se encontró asociación causal estadísticamente significativa entre violencia interpersonal y los fármacos *antiepilépticos* valproato sódico, levetiracetam, topiramato, lamitrigina, carbamazepina, perampanel. También se identificaron notificaciones de pregabalina, pero la asociación no fue significativa. En cuanto al

topiramato, un estudio de Nadège Rouve muestra que puede causar hiperactividad y agresividad en niños [117], aunque en este estudio no se encontraron casos de violencia asociada al topiramato en niños.

El mayor número de casos de violencia interpersonal notificados en este estudio incluían al fármaco *montelukast* como sospechoso de la RAM. Esta asociación fue significativa, tal y como era de esperar, teniendo en cuenta que existen diversos estudios que mostraban esta evidencia con anterioridad y que entre las reacciones adversas de su ficha técnica (SmPC) se encuentran agitación, agresividad, ansiedad e irritabilidad [112, 114, 123].

Respecto a los *agentes antineoplásicos e inmunomoduladores*, sólo se encontraron notificaciones de violencia interpersonal de los inmunoestimulantes interferón alfa-2b y peginterferón alfa-2b y el inmunosupresor adalimumab; aunque no se alcanzó significación estadística en el caso de este último. El interferón alfa-2b presenta reacciones adversas psiquiátricas como irritabilidad, agitación o paranoia que suelen aparecer al cabo de 1 a 3 meses y suelen mejorar a los pocos días de disminuir o retirar el fármaco [117, 123].

A diferencia de los resultados presentados en la violencia autoinfligida, los únicos *antiinfecciosos de uso sistémico* registrados en notificaciones de violencia interpersonal que presentan asociación significativa, fueron azitromicina y claritromicina, no encontrándose en la ficha técnica de claritromicina como reacción adversa la agresión, aunque sí figuran otras como la ansiedad, los trastornos psicóticos o las alucinaciones.

Al igual que en el caso de la violencia autoinfligida, *vareniclina* y *bupropión*, presentaron un elevado número de notificaciones de violencia interpersonal y con asociación causal significativa. Vareniclina se ha asociado en numerosas ocasiones con agresividad e ideación homicida [117, 123]. Esto mismo sucede con los *psicoestimulantes* metilfenidato y atomoxetina, con la diferencia de que estos últimos en la mayoría de los casos se encontraron en los grupos de adolescentes y niños.

A pesar de existir algunos estudios y varios informes de casos que han descrito la aparición de manía, psicosis y síntomas relacionados con la violencia interpersonal durante el tratamiento con *efavirenz*, requiriendo posteriormente algunos de los pacientes tratamiento con neurolépticos o ingreso hospitalario, en este trabajo sólo se ha encontrado una notificación y, por lo tanto, no se ha encontrado esta asociación significativa. No obstante, estas RAM que pueden ser graves, generalmente desaparecen al suprimir el tratamiento [132].

En cuanto a la **generación de señal**, las notificaciones graves además de desconocidas fueron una pequeña proporción que correspondieron fundamentalmente a los fármacos emtricitabina y natalizumab en el caso de la violencia autoinfligida y claritromicina y adalimumab en la violencia interpersonal. Al analizar exhaustivamente las notificaciones de estos fármacos, emtricitabina y claritromicina han generado una leve señal, que sería conveniente analizar en estudios posteriores.

Aunque estas reacciones adversas están descritas para prácticamente todos estos fármacos en su Resumen de Características del Producto (SmPC), es necesario hacer hincapié en ellas para mejorar su prescripción con el objetivo de prevenirlas.

Este estudio presenta ciertas **limitaciones** inherentes a los estudios basados en notificaciones espontáneas de reacciones adversas a medicamentos.

La primera de ellas se debe a la infranotificación de la que adolece el Sistema de Farmacovigilancia de notificación espontánea y especialmente en el caso de la violencia autoinfligida, ya que no es fácil notificar la creencia de la asociación entre un fármaco y un acto violento en la mayoría de los pacientes, especialmente en aquellos con enfermedad psiquiátrica crónica o antecedentes de violencia, lo que da lugar a una subestimación de la magnitud del problema.

Además, la tasa de notificación puede variar en función del tipo y la gravedad de la reacción, de los fármacos implicados y de si se trata de un nuevo medicamento o no.

Por otro lado, en los informes FEDRA®, cada informe se describe utilizando una serie de términos médicos estandarizados, y frecuentemente no se rellena el apartado donde se puede explicar narrativamente el hallazgo, por lo que la calidad y detalle de los informes varía de unos a otros. También es necesario mencionar la falta de datos suficientes en la mayoría de los informes sobre antecedentes familiares y/o individuales de violencia, consumo de alcohol y drogas y dosificación de la medicación utilizada.

Por ello, los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela y teniendo en cuenta las limitaciones descritas anteriormente, ya que pueden producirse sesgos como los debidos a la enfermedad subyacente de los pacientes. Por lo tanto, aunque permiten detectar posibles asociaciones, requieren una evaluación más exhaustiva [145]. Por otro lado, deberían realizarse estudios en niños y adolescentes, ya que se trata de grupos de población especialmente sensibles a los que se prescriben medicamentos claramente relacionados con comportamientos violentos.

A pesar de todas las limitaciones, al igual que los métodos cuantitativos de detección de señales, se utilizan cada vez más tanto para la generación de señales en farmacovigilancia como para la investigación de la seguridad de los medicamentos, ya que facilitan en gran medida la identificación de nuevos problemas de seguridad o posibles efectos nocivos de un producto [146–152]. Así, estos métodos contribuyen a la protección de la salud pública mediante la detección de reacciones adversas raras a los medicamentos, al tiempo que abarcan todos los medicamentos disponibles en el mercado. Es necesario desarrollar nuevas investigaciones que integren el uso de medicamentos en el conjunto de los diversos factores que influyen en la violencia: sociales, biológicos, económicos, políticos, culturales y educativos.

Aunque no se han podido generar señales de relevancia, se han detectado algunos resultados novedosos. Por lo tanto, este estudio puede servir como evidencia científica para apoyar la relación entre la violencia y los fármacos porque, aunque existe información sobre la violencia en la industria farmacéutica, las fichas técnicas de los medicamentos, la literatura científica y las publicaciones relacionadas con la justicia penal, el derecho, la psicología y el abuso de sustancias, hay pocos datos epidemiológicos y clínicos. También podría ser una herramienta de concienciación para los profesionales sanitarios, ya que deberían ser conscientes de esta asociación para evitar o minimizar sus consecuencias.

VII. Conclusiones

Las conclusiones más importantes que se extraen de este trabajo de tesis doctoral son las siguientes:

1. La violencia es una reacción adversa real poco frecuente relacionada con el uso de un pequeño grupo de medicamentos.
2. La mayoría de las RAM notificadas de violencia, tanto autoinfligida como interpersonal, se codificaron como graves.
3. Las notificaciones de violencia autoinfligida tuvieron lugar principalmente en el grupo de edad adulto, sin presentar diferencias en cuanto al género.
4. En el caso de la violencia interpersonal, la mayoría de las notificaciones se produjeron en el grupo de edad adulto y anciano, sin presentar tampoco diferencias en cuanto al género.
5. Los principales fármacos notificados sospechosos de violencia autoinfligida fueron vareniclina, fluoxetina, lorazepam, escitalopram, venlafaxina, veraliprida, pregabalina, roflumilast y bupropión.
6. Los principales fármacos notificados sospechosos de violencia interpersonal fueron montelukast, levetiracetam, bupropión, donepezilo, perampanel, quetiapina, fluoxetina y lorazepam.
7. Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la violencia autoinfligida y diferentes fármacos acorde con la literatura, entre los que destacan: atomoxetina, vareniclina y roflumilast.
8. Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la violencia interpersonal y diferentes fármacos acorde con la literatura, entre los que destacan: atomoxetina y perampanel.
9. Los fármacos emtricitabina y claritromicina han generado una leve señal, que requeriría estudios posteriores.
10. La Farmacovigilancia es una herramienta eficaz para la detección de reacciones adversas raras y poco frecuentes.

VIII. Bibliografía

- [1] World Health Organization. Global Consultation on Violence and Health. Violence: a public health priority. 1996.
- [2] World Health Organization. World report on violence and health, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112670/1/9275315884_spa.pdf?ua=1 (2002, accessed 10 January 2018).
- [3] Acosta M. Comportamiento de la Violencia Intrafamiliar. Fundación Ideas para la Paz 2015; 199–290.
- [4] World Health Organization. Global plan of action to strengthen the role of the health system within a national multisectoral response to address interpersonal violence, in particular against women and girls, and against children. World Health Organization, <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/violence/global-plan-of-action/en/> (2016, accessed 18 January 2018).
- [5] Mundial De La O, Ginebra S. Declaración de Toronto para la Prevención Global del Maltrato de las Personas Mayores, http://www.who.int/ageing/projects/elder_abuse/alc_toronto_declaration_es.pdf?ua=1 (2002, accessed 25 January 2018).
- [6] Pereira Tercero R. Construção psicopedagógica. Instituto Sedes Sapientiae, http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-69542017000100002 (2017, accessed 17 January 2018).
- [7] Cottrell B, Monk P. Adolescent-to-parent abuse: A qualitative overview of common themes. J Fam Issues 2004; 25: 1072–1095.
- [8] Cottrell B. Parent abuse: The abuse of parents by their teenage children. Family Violence Prevention Unit, Health Canada, https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Cottrell%2C+B.+%282001%29.+Parent+Abuse%3A+The+abuse+of+parents+by+their+teenage+children.+Ottawa%2C+ON%3A+Health+Canada%2C+Population+and+Public+Health+Branch%2C+National+Clearinghouse+on+Family+Violence&btnG= (2001, accessed 10 February 2023).
- [9] Ley Orgánica 1/2004, de 28 de diciembre, de Medidas de Protección Integral contra la Violencia de Género, <http://www.violenciagenero.msssi.gob.es/definicion/home.htm> (2004).
- [10] Novo-Corti I, Varela-Candamio L, Cidoncha-Gómez MA. Los recursos de la Administración Pública para combatir la violencia de género: la importancia de los centros de información a la mujer (CIM). Atlantic Review of Economics 2017; 26.
- [11] World Health Organization. Violence against women prevalence estimates, 2018 : global, regional and national prevalence estimates for intimate partner violence against women and global and regional prevalence estimates for non-partner sexual violence against women.
- [12] World Health Organization. WHO | Global status report on violence prevention 2014. World Health Organization, http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/status_report/2014/en/ (2014, accessed 10 January 2018).
- [13] World Health Organization. The economic dimensions of interpersonal violence. 2004.
- [14] Jans T, Taneli Y, Geneva AW the, et al. Suicide and self-harming behaviour. iacapap.org, https://iacapap.org/_Resources/Persistent/94537deaa193a47344a3091780fde96a1af68bb8/E.4-Suicide-update-2018.pdf (accessed 10 February 2023).
- [15] De Leo D, Burgis S, Bertolote JM, et al. Definitions of Suicidal Behavior: Lessons Learned from the WHO/EURO Multicentre Study. Crisis The Journal of Crisis Intervention and Suicide Prevention 2006; 27: 4–15.

- [16] McIntosh JL. Research on suicidology: A bibliography. Westport, CT: Greenwood Press.
- [17] O'Carroll PW, Berman AL, Maris RW, et al. Beyond the Tower of Babel: a nomenclature for suicidology. *Suicide Life Threat Behav* 1996; 26: 237–52.
- [18] Silverman MM, Berman AL, Sanddal ND, et al. Rebuilding the tower of Babel: a revised nomenclature for the study of suicide and suicidal behaviors. Part 1: Background, rationale, and methodology. *Suicide Life Threat Behav* 2007; 37: 248–63.
- [19] Silverman MM, Berman AL, Sanddal ND, et al. Rebuilding the tower of Babel: a revised nomenclature for the study of suicide and suicidal behaviors. Part 2: Suicide-related ideations, communications, and behaviors. *Suicide Life Threat Behav* 2007; 37: 264–77.
- [20] Ministerio de Sanidad PS e I. Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida, <https://consaludmental.org/publicaciones/GPCprevencionconductasuicida.pdf> (2011, accessed 5 August 2019).
- [21] American Psychiatric Association. Practice Guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. 2003. Epub ahead of print 2003. DOI: 10.1176/appi.book.9780890423363.56008.
- [22] Posner K, Ph D, Oquendo MA, et al. (C-CASA): Classification of Suicidal Events in the FDA ' s Pediatric Suicidal Risk Analysis of Antidepressants. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes* 2007; 164: 1035–1043.
- [23] CDC. SELF-DIRECTED VIOLENCE SURVEILLANCE, <https://www.cdc.gov/violenceprevention/pdf/Self-Directed-Violence-a.pdf> (2011, accessed 7 August 2019).
- [24] Autolesión: Definición, Causas, Factores de Riesgo, Síntomas, Diagnóstico, Tratamiento y Prevención – Sociedad Internacional de Autolesión, <http://www.autolesion.com/2011/11/16/autolesion-definicion-causas-factores-de-riesgo-sintomas-diagnostico-tratamiento-y-prevencion/> (accessed 29 January 2018).
- [25] La violencia autoinfligida y otras formas de autolesión | CDC, <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/disabilityandsafety/self-injury.html> (accessed 7 August 2019).
- [26] Centers for Disease Control and Prevention. Definitions: Self- Directed Violence, 2014, <https://www.cdc.gov/violenceprevention/suicide/definitions.html> (accessed 30 January 2018).
- [27] World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. 2014.
- [28] De Leo D, Burgis S, Bertolote JM, et al. Definitions of Suicidal Behavior. *Crisis* 2006; 27: 4–15.
- [29] Camidge DR, Wood RJ, Bateman DN. The epidemiology of self-poisoning in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 613–619.
- [30] UNODC. Global Study on Homicide, <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/global-study-on-homicide.html> (2023, accessed 16 January 2024).
- [31] INE. Tasa de homicidios por sexo y periodo., <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/ICV/Graficos/dim6/I0/&file=611G2.px> (2024, accessed 16 January 2024).
- [32] INE. Estadística de defunciones según la causa de muerte, https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175 (2024, accessed 16 January 2024).
- [33] UNODC. Gender-related killing of women and girls (femicide/feminicide), <https://dataunodc.un.org/dp-femicide> (2022, accessed 6 July 2019).

- [34] C.G.P.J. Violencia doméstica y de género | Actividad del Observatorio | Informes de violencia doméstica y de género | Comparativa Violencia de Género-Violencia Doméstica Íntima, <https://www.poderjudicial.es/cgpj/es/Temas/Violencia-domestica-y-de-genero/Actividad-del-Observatorio/Informes-de-violencia-domestica-y-de-genero/Comparativa-Violencia-de-Genero-Violencia-Domestica-Intima> (2024, accessed 16 January 2024).
- [35] Consejo General del Poder Judicial. La violencia sobre la mujer en la estadística judicial - Anual 2022, <https://www.poderjudicial.es/cgpj/es/Temas/Violencia-domestica-y-de-genero/Actividad-del-Observatorio/Datos-estadisticos/La-violencia-sobre-la-mujer-en-la-estadistica-judicial---Anual-2022> (accessed 13 March 2023).
- [36] INE. Víctimas mortales por violencia de género. Serie 1999-2022., https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/mujeres_hombres/tablas_1/I0/&file=v02001.px (accessed 13 March 2023).
- [37] Delegación del Gobierno contra la Violencia de Género. Portal Estadístico Violencia de Género, <http://estadisticasviolenciagenero.igualdad.mpr.gob.es/> (accessed 13 March 2023).
- [38] Unesco. School violence and bullying: global status report. UNESCO, 2017. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.54675/POIV1573.
- [39] UNICEF. U-Report/SRSG-VAC, <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=UNICEF+U-Report%2FSRSG-VAC+del+a%C3%B1o+2016+> (2016, accessed 16 January 2024).
- [40] Oñate A, Piñuel I. Informe Cisneros X. Violencia y acoso escolar en España. 2007.
- [41] Equipo IMECA-UAH. Ministerio de Educación y Formación Profesional. I Estudio Estatal de la Convivencia Escolar en Educación Primaria en el Pleno del Observatorio Estatal de la Convivencia Escolar, <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=I+Estudio+Estatal+de+la+Convivencia+Escolar+en+Educaci%C3%B3n+Primaria+en+el+Pleno+del+Observatorio+Estatal+de+la+Convivencia+Escolar+> (2023, accessed 16 January 2024).
- [42] Yon Y, Mikton CR, Gassoumis ZD, et al. Elder abuse prevalence in community settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5: e147–e156.
- [43] Bachmann S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. *Int J Environ Res Public Health*; 15. Epub ahead of print 6 July 2018. DOI: 10.3390/IJERPH15071425.
- [44] World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. World Health Organization, Geneva 2021; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [45] Eurostat. Causes of death statistics - Statistics Explained, https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics&oldid=563103 (2022, accessed 15 November 2022).
- [46] Observatorio del Suicidio en España 2020 - Prevención del suicidio., <https://www.fsme.es/observatorio-del-suicidio-2020/> (accessed 15 November 2022).
- [47] ONU. Objetivo 16: Paz y justicia e instituciones sólidas, <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/peace-justice/> (2015, accessed 16 January 2024).
- [48] UNESCO. School violence and bullying: Global status report., <http://unesdoc.unesco.org/images/0024/002469/246970e.pdf> (2017).
- [49] Prendes Espinosa MP. Bullying and Cyberbullying: Two Forms of Violence in Schools. *Journal of New Approaches in Educational Research* 2018; 7: 1–2.
- [50] BOE-A-2013-8191 Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano., <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2013-8191> (accessed 29 September 2023).

- [51] Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remón C, Vitaller-Burillo J, et al. Impact and preventability of adverse events in Spanish public hospitals: Results of the Spanish national study of adverse events (ENEAS). *International Journal for Quality in Health Care*; 21. Epub ahead of print 19 October 2009. DOI: 10.1093/INTQHC/MZP047.
- [52] Limón-Ramírez R, García-Rubio J, Miralles-Bueno JJ, et al. Estudio de eventos adversos en sanidad privada. Proyecto Confianza de seguridad del paciente. *Revista de Calidad Asistencial* 2012; 27: 139–145.
- [53] Eaton L. Adverse reactions to drugs increase. *BMJ : British Medical Journal* 2002; 324: 8.
- [54] Poudel DR, Acharya P, Ghimire S, et al. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 635–641.
- [55] European Commission. MEMO/08/782. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines, https://ec.europa.eu/commision/presscorner/detail/de/MEMO_o8_782 (2008, accessed 20 January 2024).
- [56] Puche Cañas E, Luna Del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: Un meta-análisis de resultados. *Anales de Medicina Interna* 2007; 24: 574–578.
- [57] Esteban Jiménez O, Navarro Pemán C, González Rubio F, et al. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Rev Esp Salud Publica*; 91, https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es&nrm=iso&tlng=es (2017, accessed 18 January 2024).
- [58] AEMPS. Informe de actividad del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/> (2023, accessed 19 January 2024).
- [59] Santoro A, Genov G, Spooner A, et al. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf* 2017; 40: 855–869.
- [60] Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Buenas+pr%C3%A1cticas+de+farmacovigilancia+del+Sistema+Espa%C3%B1ol+de+Farmacovigilancia+de+medicamentos+de+Uso+Humano> (2016, accessed 29 September 2023).
- [61] BOE-A-2006-13554 Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios., <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554> (accessed 29 September 2023).
- [62] BOE-A-2011-15044 Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal ‘Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios’ y se aprueba su Estatuto., <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2011-15044> (accessed 18 January 2024).
- [63] BOE-A-2015-8343 Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios., <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343> (accessed 29 September 2023).
- [64] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Proyecto SCOPE (Acción Conjunta Europea en Farmacovigilancia), <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso>

humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/scope/ (accessed 18 January 2024).

[65] EMEA. Guideline on the use of Statistical Signal Detection Methods in the EudraVigilance Data Analysis System (EV-DAS), <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=EMA+Guideline+on+the+use+of+Statistical+Signal+Detection+> (2008, accessed 29 September 2023).

[66] Memorias - Farmacovigilancia - Farmacia - Departamento de Salud - Gobierno Vasco - Euskadi.eus, <https://www.euskadi.eus/informacion/memorias-farmacovigilancia/web01-a2farmvi/es/> (accessed 17 January 2024).

[67] Rodríguez GM, Balsera AH, Iglesias FJ de A, et al. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano 2010; 131–144.

[68] Arnaiz JA, Carné X, Riba N, et al. The use of evidence in pharmacovigilance. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 89–91.

[69] Zhong S, Yu R, Fazel S. Drug Use Disorders and Violence: Associations With Individual Drug Categories. *Epidemiol Rev* 2020; 42: 103.

[70] Rivara FP, Mueller BA, Somes G, et al. Alcohol and Illicit Drug Abuse and the Risk of Violent Death in the Home. *JAMA* 1997; 278: 569–575.

[71] Markowitz S. Alcohol, Drugs and Violent Crime. *Int Rev Law Econ* 2005; 25: 20–44.

[72] Coomber K, Mayshak R, Liknaitzky P, et al. The Role of Illicit Drug Use in Family and Domestic Violence in Australia. <https://doi.org/10.1177/0886260519843288> 2019; 36: NP8247–NP8267.

[73] Parker RN, Auerhahn K. Alcohol, Drugs, and Violence. <https://doi.org/10.1146/annurev.soc.24.1291> 2003; 24: 291–311.

[74] Stepanović D, Hall W, Leung J. Illicit drug use and violence. *Handb Clin Neurol* 2023; 197: 121–145.

[75] Duke AA, Smith KMZ, Oberleitner LMS, et al. Alcohol, drugs, and violence: A meta-meta-analysis. *Psychol Violence* 2017; 8: 238–249.

[76] Takeuchi T, Takenoshita S, Taka F, et al. The Relationship between Psychotropic Drug Use and Suicidal Behavior in Japan: Japanese Adverse Drug Event Report. *Pharmacopsychiatry* 2016; 50: 69–73.

[77] Jones KA, Nielsen S, Bruno R, et al. Benzodiazepines their role in aggression and why GPs should prescribe with caution. *Aust Fam Physician* 2011; 40: 862–865.

[78] Guina J, Merrill B. Benzodiazepines II: Waking Up on Sedatives: Providing Optimal Care When Inheriting Benzodiazepine Prescriptions in Transfer Patients. *J Clin Med*; 7. Epub ahead of print 30 January 2018. DOI: 10.3390/jcm7020020.

[79] Koniuszewski F, Vogel FD, Dajić I, et al. Navigating the complex landscape of benzodiazepine- and Z-drug diversity: insights from comprehensive FDA adverse event reporting system analysis and beyond. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1188101.

[80] Dodds TJ. Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk. *Prim Care Companion CNS Disord*; 19. Epub ahead of print 2 March 2017. DOI: 10.4088/PCC.16r02037.

[81] Sañas T, Gallarda T. Paradoxical aggressive reactions to benzodiazepine use: A review. *Encephale* 2008; 34: 330–336.

[82] Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *J Clin Med*; 7. Epub ahead of print 30 January 2018. DOI: 10.3390/jcm7020017.

- [83] Healy D, Herxheimer A, Menkes DB. Antidepressants and violence: Problems at the interface of medicine and law. *PLoS Med* 2006; 3: 1478–1487.
- [84] Keen C, Foulds JA, Willoughby M, et al. Antidepressant use and interpersonal violence perpetration: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021; 11: e043306.
- [85] Miller M, Swanson SA, Azrael D, et al. Antidepressant Dose, Age, and the Risk of Deliberate Self-harm. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 899–909.
- [86] Boylan K, Szatmari P. Review: Antidepressants may increase risk of self-harm or suicidal behaviour in children and adolescents. *Evid Based Ment Health* 2007; 10: 89–89.
- [87] Lagerberg T, Fazel S, Sjölander A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidal behaviour: a population-based cohort study. *Neuropsychopharmacology* 2022; 47: 817–823.
- [88] Patorno E, Bohn RL, Wahl PM, et al. Anticonvulsant Medications and the Risk of Suicide, Attempted Suicide, or Violent Death. *JAMA* 2010; 303: 1401.
- [89] Taylor FR. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death: Comments. *Headache* 2010; 50: 1619–1621.
- [90] Fountoulakis KN, Gonda X, Baghai TC, et al. Report of the WPA section of pharmacopsychiatry on the relationship of antiepileptic drugs with suicidality in epilepsy. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2015; 19: 158–167.
- [91] Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et al. Medication for Attention Deficit–Hyperactivity Disorder and Criminality. *New England Journal of Medicine* 2012; 367: 2006–2014.
- [92] Man KKC, Coghill D, Chan EW, et al. Association of Risk of Suicide Attempts With Methylphenidate Treatment. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 1048.
- [93] Ghaeli P, Mahmoudi-Gharaei J, Kouti L, et al. Risk of Suicidal Events in Youths Taking Atomoxetine Compared with Those on Methylphenidate; An Observational Cross-Sectional Study. *Journal of Pharmaceutical Care* 2021; 166–170.
- [94] Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Thoughts and acts of aggression/violence toward others reported in association with varenicline. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1389–1394.
- [95] Harrison-Woolrych M, Ashton J. Psychiatric Adverse Events Associated with Varenicline: an intensive postmarketing prospective cohort study in New Zealand. *Drug Saf* 2011; 34: 763–772.
- [96] Pollock M, Lee J, Mosholder A. Suicidality: Varenicline, bupropion, nicotine transdermal patch.
- [97] Tadrous M, Martins D, Yao Z, et al. Varenicline and risk of self-harm: A nested case-control study. *PLoS One* 2016; 11: e0163681.
- [98] Hughes JR. Varenicline as a Cause of Suicidal Outcomes. *Nicotine & Tobacco Research* 2015; 18: ntu275.
- [99] Molero Y, Lichtenstein P, Zetterqvist J, et al. Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h2388.
- [100] Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *American Journal of Psychiatry* 2013; 170: 1460–1467.
- [101] Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h1109.
- [102] Jick SS, Vasilakis C, Martinez C, et al. A study of the relation of exposure to quinolones and suicidal behaviour. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 77–81.

- [103] Samyde J, Petit P, Hillaire-Buys D, et al. Quinolone antibiotics and suicidal behavior: analysis of the World Health Organization's adverse drug reactions database and discussion of potential mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233: 2503–2511.
- [104] Mawson A. Mefloquine use, psychosis, and violence: A retinoid toxicity hypothesis. *Medical Science Monitor* 2013; 19: 579–583.
- [105] Tickell-Painter M, Saunders R, Maayan N, et al. Deaths and parasuicides associated with mefloquine chemoprophylaxis: A systematic review. *Travel Med Infect Dis* 2017; 20: 5–14.
- [106] Menard A, Montagnac C, Solas C, et al. Neuropsychiatric adverse effects on dolutegravir: an emerging concern in Europe. *AIDS* 2017; 31: 1201–1203.
- [107] Kheloufi F, Boucherie Q, Blin O, et al. Neuropsychiatric events and dolutegravir in HIV patients. *AIDS* 2017; 31: 1775–1777.
- [108] Kheloufi F, Allemand J, Mokhtari S, et al. Psychiatric disorders after starting dolutegravir: Report of four cases. *AIDS* 2015; 29: 1723–1725.
- [109] Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003; 4: 62–66.
- [110] Kenedi CA, Goforth HW. A Systematic Review of the Psychiatric Side-Effects of Efavirenz. *AIDS Behav* 2011; 15: 1803–1818.
- [111] Jick H, Hagberg KW, Egger P. Rate of suicide in patients taking montelukast. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 165–166.
- [112] Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, et al. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 858–864.
- [113] Philip G, Hustad C, Noonan G, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124: 691-696.e6.
- [114] Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric Disorders and Montelukast in Children: A Disproportionality Analysis of the VigiBase®. *Drug Saf* 2016; 39: 69–78.
- [115] Marchand M-S, Jonville-Béra A-P, Autret-Leca E. Troubles psychiatriques associés au montélukast : données de la base nationale de pharmacovigilance. *Archives de Pédiatrie* 2013; 20: 269–273.
- [116] FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis | FDA, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug> (accessed 8 March 2020).
- [117] Rouve N, Bagheri H, Telmon N, et al. Prescribed drugs and violence: A case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 1189–1198.
- [118] Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription Drugs Associated with Reports of Violence Towards Others. *PLoS One* 2010; 5: e15337.
- [119] Anderson PD, Bokor G. Forensic Aspects of Drug-Induced Violence. *J Pharm Pract* 2012; 25: 41–49.
- [120] Thomas KH, Martin RM, Potokar J, et al. Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15: 54.
- [121] Reith DM, Edmonds L. Assessing the role of drugs in suicidal ideation and suicidality. *CNS Drugs* 2007; 21: 463–472.
- [122] Sheard MH. Clinical pharmacology of aggressive behavior. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11: 483–492.

- [123] Moore T, Glenmullen J, Furberg C. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLoS One*; 5.
- [124] PR Breggin. Suicidality, violence and mania caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): a review and analysis. *International Journal of Risk & Safety* 2004; 16: 31–49.
- [125] Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 396–399.
- [126] Phiri TM, Nyamaruze P, Akintola O. Suicidality, violence and mania caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): A review and analysis. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 2004; 16: 31–49.
- [127] Pfeifer P, Greusing S, Kupferschmidt H, et al. A comprehensive analysis of attempted and fatal suicide cases involving frequently used psychotropic medications. *Gen Hosp Psychiatry* 2020; 63: 16–20.
- [128] Olesen JB, Hansen PR, Erdal J, et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 518–524.
- [129] Garnock-Jones KP. Roflumilast: A Review in COPD. *Drugs* 2015; 75: 1645–1656.
- [130] Ayad K Ali. Pharmacovigilance analysis of adverse psychiatric events and suicidality reported for roflumilast, an add-on COPD therapy. *British Journal of Pharmaceutical*; 2013. https://www.researchgate.net/profile/A-Ali/publication/268037114_Pharmacovigilance_Analysis_of_Adverse_Psychiatric_Events_and_Suicidality_Reported_for_Roflumilast_an_Add-On_COPD_Therapy/links/5460183c0cf2c1a63bfdbfaa/Pharmacovigilance-Analysis-of-Adverse-Psychiatric-Events-and-Suicidality-Reported-for-Roflumilast-an-Add-On-COPD-Therapy.pdf.
- [131] Sustiva [efavirenz; product information]. Wilmington, Delaware: DuPont Pharmaceuticals. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_sustiva.pdf. - Buscar con Google, https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Sustiva+%5Befavirenz%3Bproductinformation%5D.Wilmington%2C+Delaware%3A+DuPont+Pharmaceuticals.+http%3A%2F%2Fpackageinserts.bms.com%2Fpi%2Fpi_sustiva.pdf.
- [132] Kenedi CA, Goforth HW. A systematic review of the psychiatric side-effects of efavirenz. *AIDS Behav* 2011; 15: 1803–1818.
- [133] Gill MJ, Rachlis A, Walmsley S, et al. Canadian expert panel recommendations on the management of CNS symptoms related to efavirenz. *Canadian Journal of Infectious Diseases*; 12. Epub ahead of print 2001. DOI: 10.1155/2001/645147.
- [134] Moore T, Furberg C. Varenicline and suicide. Risk of psychiatric side effects with varenicline [letter]. *BMJ*; 339.
- [135] Kriikku P, Ojanperä I. The relationship between bupropion and suicide in post-mortem investigations. *Forensic Sci Int* 2016; 266: 343–348.
- [136] Ascher J, Stemhagen A, Stender M, et al. Patient Understanding of the Neuropsychiatric Risks Associated with Branded Bupropion Hydrochloride Products Used for Smoking Cessation. *Drugs Real World Outcomes* 2018; 5: 181–191.
- [137] Prevost N, English JC. Isotretinoin: Update on Controversial Issues. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26: 290–293.
- [138] Sundstrom A, Alfredsson L, Sjolín-Forsberg G, et al. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *Bmj* 2010; 341: c5812.

- [139] Garcia P, Revet A, Yroni A, et al. Psychiatric Disorders and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A VigiBase Study. *Drug Saf* 2020; 43: 1315–1322.
- [140] Tuccori M, Lapi F, Testi A, et al. Statin-associated psychiatric adverse events: A case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Saf* 2008; 31: 1115–1123.
- [141] Ye X, Blais JE, Ng VWS, et al. Association between statins and the risk of suicide attempt, depression, anxiety, and seizure: A population-based, self-controlled case series study. *J Affect Disord* 2023; 320: 421–427.
- [142] Merck anti-baldness drug Propecia has long trail of suicide reports, records show | Reuters, <https://www.reuters.com/article/idUSKBN2A40GV/>.
- [143] Summary Safety Review - Finasteride - Assessing the Potential Risks of Suicide, Suicidal Thoughts (Suicidal Ideation) and Self-injury - Drug and Health Products Portal, <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR00290>.
- [144] :: CIMA :: Ficha técnica finasterida, https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62441/FT_62441.html.
- [145] EMA Guideline on the use of Statistical Signal Detection Methods in the EudraVigilance Data Analysis System (EV-DAS). Doc ref EMEA/106464/2006rev.1. Disponible en la página web de la EMA: <http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/docs/10646406en.pdf>, <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=EMA+Guideline+on+the+use+of+Statistical+Signal+Detection+Methods+in+the+EudraVigilance+Data+Analysis+System+%28EV-DAS%29.Doc+ref+EMEA%2F106464%2F2006rev.1.+%28fecha+de+acceso+5+de+Mayo+de+2014%29.+Disponible+en+la+p%C3%A1gina+web+de+la+EMA%3A+http%3A%2F%2Feudravigilance.emea.europa.eu%2Fhuman%2Fdocs%2F10646406en.pdf+>.
- [146] Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 427–436.
- [147] Moore N, Thiessard F, Begaud B. The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 285–286.
- [148] Almenoff J, Tonning JM, Gould AL, et al. Perspectives on the Use of Data Mining in Pharmacovigilance. *Drug Saf* 2005; 28: 981–1007.
- [149] Alvarez Y, Hidalgo A, Maignen F, et al. Validation of Statistical Signal Detection Procedures in EudraVigilance Post-Authorization Data. *Drug Saf* 2010; 33: 475–487.
- [150] Hauben M, Horn S, Reich L. Potential Use of Data-Mining Algorithms for the Detection of ‘Surprise’ Adverse Drug Reactions. *Drug Saf* 2007; 30: 143–155.
- [151] Hauben M, Madigan D, Gerrits CM, et al. The role of data mining in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 929–948.
- [152] Carvajal A, Maciá MA, del Pozo JG, et al. Small risk ratios may have strong public health impact. *BMJ* 2003; 327: 1050–1.

IX. Anexos

Anexo 1. Fármacos implicados en informes de casos de violencia autoinfligida en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
A	Tracto alimentario y metabolismo			
A02	Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos	Omeprazol	3	0,3
		Esomeprazol	1	0,1
		Pantoprazol	1	0,1
A03	Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestino	Metoclopramida	1	0,1
A04	Antieméticos y antinauseosos	Levosulpirida	1	0,1
A07	Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios / antiinfecciosos intestinales	Loperamida	1	0,1
		Mesalazina	1	0,1
A08	Preparados contra la obesidad, excluidos productos dietéticos	Rimonabant	4	0,4
		Sibutramina	2	0,2
A10	Fármacos usados en diabetes	Metformina	7	0,7
		Insulina glargina	5	0,5
		Insulina soluble neutra humana PRB	2	0,2
		Insulina Glulisina	1	0,1
		Insulina isofana humana PRB	1	0,1
		Insulina lispro	1	0,1
		Insulina aspartato	1	0,1
		Linagliptida	1	0,1
		Liraglutida	1	0,1
		Gliclazida	1	0,1
		Glimepirida	1	0,1
A11	Vitaminas	Tiamina	4	0,4
		Cianocobalamina	3	0,3
		Hidroxycobalamina	1	0,1
		Piridoxina	1	0,1
A12	Suplementos minerales	Ácido ascórbico	1	0,1
		Potasio	1	0,1
B	Sangre y órganos hematopoyéticos			
B01	Antitrombóticos	Ácido acetilsalicílico	2	0,2
		Clopidogrel	2	0,2
B03	Antianémicos	Hierro sulfato	1	0,1
C	Sistema cardiovascular			
C01	Terapia cardíaca	Digoxina	2	0,2
		Ivabradina	2	0,2
		Flecainida	1	0,1
C03	Diuréticos	Eplerenona	1	0,1
		Espironolactona	1	0,1
C07	Agentes beta-bloqueantes	Carvedilol	1	0,1
		Labetalol	1	0,1
		Propranolol	1	0,1
C08	Bloqueantes de canales de calcio	Diltiazem	2	0,2

N: Número de notificaciones de violencia autodirigida en Fedra

Anexo 1 (continuación). Fármacos implicados en informes de casos de violencia autoinfligida en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
C09	Agentes que actúan sobre el sistema renina - angiotensina	Losartán	2	0,2
		Hidroclorotiazida	1	0,1
		Ramipril	1	0,1
C10	Agentes modificadores de los lípidos	Evolocumab	2	0,2
		Atorvastatina	1	0,1
		Pravastatina	1	0,1
		Simvastatina	1	0,1
D	Dermatológicos			
D10	Preparados anti-acné	Isotretinoína	7	0,7
D11	Otros preparados dermatológicos	Finasterida	2	0,2
		Dupilumab	1	0,1
G	Sistema genitourinario y hormonas sexuales			
G03	Hormonas sexuales y moduladores genitales	Desogestrel	1	0,1
		Ulipristal	1	0,1
H	Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales			
H02	Corticoides sistémicos	Dexametasona	6	0,6
		Betametasona	1	0,1
		Metilprednisolona	1	0,1
		Prednisona	1	0,1
H03	Terapia tiroidea	Levotiroxina	2	0,2
J	Antiinfecciosos para uso sistémico			
J01	Antibacterianos para uso sistémico	Levofloxacino	7	0,7
		Ciprofloxacino	2	0,2
		Claritromicina	2	0,2
		Amoxicilina	1	0,1
		Azitromicina	1	0,1
		Cefditoreno	1	0,1
		Moxifloxacino	1	0,1
		Ofloxacino	1	0,1
J02	Antimicóticos para uso sistémico	Voriconazol	1	0,1
J04	Antimicobacterias	Isoniazida	1	0,1
		Rifampicina	1	0,1
J05	Antivirales para uso sistémico	Lamivudina	15	1,4
		Ribavirina	15	1,4
		Abacavir	14	1,3
		Dolutegravir	13	1,2
		Efavirenz	11	1
		Emtricitabina	10	0,9
		Tenofovir	10	0,9
		Ritonavir	4	0,4
		Boceprevir	3	0,3
		Bistegravir	2	0,2

Anexo 1 (continuación). Fármacos implicados en informes de casos de violencia autoinfligida en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
J05	Antivirales para uso sistémico	Cobicistat	2	0,2
		Elvitegravir	2	0,2
		Indinavir	2	0,2
		Rilpivirina	2	0,2
		Fosamprenavir	1	0,1
		Glecaprevir	1	1
		Lopinavir	1	0,1
		Ombitasvir	1	0,1
		Paritaprevir	1	0,1
		Pibrentasvir	1	0,1
		Raltegravir	1	0,1
		Simeprevir	1	0,1
		Sofosbuvir	1	0,1
		Telaprevir	1	0,1
		Zalcitabina	1	0,1
J07	Vacunas	H1N1 Virus Influenza inactivado	1	0,1
		H3N2 Virus Influenza A inactivado	1	0,1
		Virus Influenza B inactivado	1	0,1
		Papilomavirus humano	1	0,1
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores			
L01	Agentes antineoplásicos	Azacitidina	1	0,1
		Decitabina	1	0,1
		Hidroxycarbamida	1	0,1
		Metotrexato	1	0,1
L02	Terapia endocrina	Enzalutamida	2	0,2
		Leuprorelina	1	0,1
L03	Inmunoestimulantes	Interferón Alfa- 2B	8	0,8
		Peginterferón Alfa- 2A	8	0,8
		Peginterferón Alfa-2B	8	0,8
		Interferón Beta-1A	3	0,3
		Glatiramero	2	0,2
		Interferón Alfa- 2A	2	0,2
		Interferón Beta-1B	1	0,1
L04	Inmunosupresores	Infliximab	3	0,3
		Natalizumab	3	0,3
		Adalimumab	2	0,2
		Etanercept	2	0,2
		Apremilast	2	0,2
		Belimumab	1	0,1
		Leflunomida	1	0,1
		Tacrólimus	1	0,1

N: Número de notificaciones de violencia autodirigida en Fedra®.

Anexo 1 (continuación). Fármacos implicados en informes de casos de violencia autoinfligida en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
M	Sistema musculoesquelético			
M01	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	Ibuprofeno	6	0,6
		Dexketoprofeno	1	0,1
		Diclofenaco	1	0,1
		Etoricoxib	1	0,1
		Glucosamina	1	0,1
		Indometacina	1	0,1
		Naproxeno	1	0,1
M03	Relajantes musculares	Baclofeno	1	0,1
		Metocarbamol	1	0,1
		Tetrazepam	1	0,1
M05	Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas	Alendróico ácido	1	0,1
N	Sistema Nervioso			
N01	Anestésicos	Lidocaina	4	0,4
N02	Analgésicos	Paracetamol	16	1,5
		Tramadol	6	0,6
		Metamizol	3	0,3
		Fentanilo	2	0,2
		Oxicodona	2	0,2
		Tapentadol	2	0,2
		Sumatriptán	1	0,1
N03	Antiepilépticos	Pregabalina	21	2
		Topiramato	13	1,2
		Levetiracetam	12	1,1
		Clonazepam	11	1
		Gabapentina	9	0,9
		Lacosamida	9	0,9
		Lamotrigina	6	0,6
		Oxcarbazepina	6	0,6
		Perampanel	5	0,5
		Valproico ácido	5	0,5
		Zonisamida	5	0,5
		Carbamazepina	2	0,2
		Eslicarbazepina	2	0,2
		Fenobarbital	2	0,2
		Brivaracetam	1	0,1
		Fenitoína	1	0,1
		Retigabina	1	0,1
		Valpromida	1	0,1
		Vigabatrina	1	0,1

N: Número de notificaciones de violencia autodirigida en Fedra®.

Anexo 1 (continuación). Fármacos implicados en informes de casos de violencia autoinfligida en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
N04	Antiparkinsonianos	Carbidopa	6	0,6
		Levodopa	6	0,6
		Pramipexol	2	0,2
		Apomorfina	1	0,1
		Biperideno	1	0,1
		Rotigotina	1	0,1
N05	Psicolépticos	Lorazepam	32	3
		Veraliprida	22	2,1
		Aripiprazol	18	1,7
		Clorazepato	16	1,5
		Olanzapina	16	1,5
		Alprazolam	15	1,4
		Diazepam	15	1,4
		Quetiapina	15	1,4
		Risperidona	14	1,3
		Ziprasidona	9	0,9
		Litio carbonato	6	0,6
		Zolpidem	6	0,6
		Amisulprida	5	0,5
		Lormetazepam	5	0,5
		Paliperidona	5	0,5
		Clometiazol	4	0,4
		Bromazepam	3	0,3
		Zuclopentixol	3	0,3
		Asepina	2	0,2
		Clobazam	2	0,2
		Clorpromazina	2	0,2
		Clotiapina	2	0,2
		Flunitrazepam	2	0,2
		Flurazepam	2	0,2
		Levomepromazina	2	0,2
		Difenhidramina	1	0,1
		Flufenazina	1	0,1
		Haloperidol	1	0,1
		Ketazolam	1	0,1
		Meprobamato	1	0,1
		Tiaprida	1	0,1
		Trifluoperazina	1	0,1
		Zopiclona	1	0,1

N*: Número de notificaciones de violencia autodirigida en Fedra®.

Anexo 1 (continuación). Fármacos implicados en informes de casos de violencia autoinfligida en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
N06	Psicoanalépticos	Fluoxetina	33	3,1
		Escitalopram	28	2,7
		Venlafaxina	23	2,2
		Amitriptilina	13	1,2
		Atomoxetina	12	1,1
		Duloxetina	11	1
		Mirtazapina	11	1
		Sertralina	10	0,9
		Paroxetina	9	0,9
		Citalopram	8	0,8
		Desvenlafaxina	6	0,6
		Metilfenidato	6	0,6
		Trazodona	6	0,6
		Agomelatina	4	0,4
		Clomipramina	4	0,4
		Vortioxetina	3	0,3
		Donepezilo	2	0,2
		Fluvoxamina	2	0,2
		Lisdexanfetamina	2	0,2
		Memantina	2	0,2
		Mianserina	2	0,2
		Flupentixol	1	0,1
		Galantamina	1	0,1
		Maprotilina	1	0,1
		Melitraceno	1	0,1
		Moclobemida	1	0,1
		Piracetam	1	0,1
		Tianeptina	1	0,1
N07	Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso	Vareniclina	44	4,2
		Bupropión	19	1,8
		Naloxona	3	0,3
		Metadona	2	0,2
		Nalmefeno	2	0,2
		Oxibato de sodio	2	0,2
		Buprenorfina	1	0,1
		Carbamida	1	0,1
		Flunarizina	1	0,1
		Riluzol	1	0,1

N: Número de notificaciones de violencia autodirigida en Fedra®.

Anexo 1 (continuación). Fármacos implicados en informes de casos de violencia autoinfligida en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes			
P01	Antiprotozoarios	Hidroxicloroquina	8	0,7
		Mefloquina	3	0,3
		Cloroquina	1	0,1
R	Sistema respiratorio			
R01	Preparados de uso nasal	Fenilefrina	1	0,1
R03	Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	Roflumilast	21	2
		Montelukast	10	0,9
		Fluticasona	2	0,2
		Teofilina	2	0,2
		Budesonida	1	0,1
		Ipratropio bromuro	1	0,1
		Salbutamol	1	0,1
		Salmeterol	1	0,1
		Tiotropio bromuro	1	0,1
R05	Preparados para la tos y el resfriado	Acetilcisteína	1	,1
R06	Antihistamínicos de uso sistémico	Desloratadina	2	0,2
		Mepiramina	2	0,2
		Cetirizina	1	0,1
		Doxilamina	1	0,1
		Ebastina	1	0,1
		Ketotifeno	1	0,1
		Pseudoefedrina	1	0,1
		Rupatadina	1	0,1
R07	Otros productos para el sistema respiratorio	Ivacaftor	3	0,3
		Lumacaftor	1	0,1
		Tezacaftor	1	0,1
S	Órganos de los sentidos			
S01	Oftalmológicos	Taluprost	1	0,1
TOTAL			1053	100

N*: Número de notificaciones de violencia autodirigida en Fedra®.

Anexo 2 Principales características de los casos de violencia autoinfligida de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Analgésicos							
Paracetamol	16	3 adolescente 11 adulto 2 anciano	8 / 8	100% Sí (3 mortal 6 peligro 11 IH 4 medsig)	2 Ideación de autolesión 1 Ideación suicida 13 Sobredosis intencional 2 Intento de suicidio	3 fatal 8 recuperado 2 en recuperación 3 no notificado	7 categoría A 5 categoría B 4 categoría O
Tramadol	6	5 adulto 1 anciano	3/3	83,33% Sí (2 mortal 1 IH 5 medsig)	2 Ideación de autolesión 1 Ideación suicida 1 Intento de suicidio 2 Sobredosis intencional 1 Suicidio consumado	2 fatal 3 recuperado 1 no notificado	1 categoría A 5 categoría B
Antiepilépticos							
Clonazepam	11	1 adolescente 10 adulto	4/7	100% Sí (1 mortal 5 peligro 6 IH 3 medsig)	2 Ideación suicida 8 Intento de suicidio 3 Sobredosis intencional	1 fatal 7 recuperado 1 en recuperación 1 no recuperado 1 no notificado	4 categoría A 4 categoría B 3 categoría O
Gabapentina	9	9 adulto	3/6	100% Sí (2 mortal 2 peligro 3 IH 5 medsig)	2 Ideación suicida 8 Intento de suicidio 3 Sobredosis intencional	2 fatal 5 recuperado 2 no notificado	4 categoría A 3 categoría B 2 categoría O
Lacosamida	9	8 adulto 1 anciano	3/6	100% Sí (4 mortal 2 peligro 1 IH 3 medsig)	1 Ideación de autolesión 3 Ideación suicida 2 Intento de suicidio 4 Suicidio consumado	4 fatal 4 recuperado 1 no notificado	2 categoría A 4 categoría B 3 categoría O

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 2 (continuación) Principales características de los casos de violencia autoinfligida de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Lamotrigina	6	1 adolescente 5 adulto	4/2	100% Sí (1 mortal 2 peligro 4 IH 1 medsig)	1 Ideación suicida 3 Intento de suicidio 1 Sobredosis intencional 1 Suicidio consumado	1 fatal 5 recuperado	1 categoría A 2 categoría B 3 categoría O
Levetiracetam	12	1 niño 1 adolescente 8 adulto 2 anciano	5/7	100% Sí (2 peligro 2 IH 9 medsig)	1 Autolesión intencional 9 Ideación suicida 2 Intento de suicidio	6 recuperado 3 no recuperado 3 no notificado	4 categoría A 8 categoría B
Oxcarbazepina	6	1 adolescente 5 adulto	2/4	100% Sí (1 mortal 2 peligro 2 IH 2 medsig)	1 Comportamiento suicida 1 Ideación suicida 2 Intento de suicidio 2 Sobredosis intencional 1 Suicidio consumado	1 fatal 4 recuperado 1 no notificado	1 categoría A 3 categoría B 2 categoría O
Perampanel	5	1 niño 5 adulto	2/3	100% Sí (1 mortal 2 peligro 1 IH 2 medsig)	2 Ideación suicida 2 Intento de suicidio 1 Suicidio consumado	1 fatal 3 recuperado 1 no notificado	4 categoría B 1 categoría O
Pregabalina	21	14 adulto 5 anciano 2 No notificado	13/8	90,48% Sí (3 mortal 5 peligro 7 IH 7 medsig)	1 Ideación de autolesión 8 Ideación suicida 5 Intento de suicidio 2 Intoxicación intencional 5 Sobredosis intencional 2 Suicidio consumado	3 fatal 9 recuperado 2 en recuperación 7 no notificado	4 categoría A 12 categoría B 5 categoría O
Topiramato	13	1 adolescente 12 adulto	8/5	92,31% Sí (2 mortal 5 peligro 4 IH 4 medsig)	4 Ideación suicida 8 Intento de suicidio 1 Intoxicación intencional 2 Sobredosis intencional	2 fatal 10 recuperado 1 en recuperación	5 categoría A 4 categoría B 4 categoría O
Zonisamida	5			100% Sí (1 peligro 4 medsig)	4 Ideación suicida 1 Intento de suicidio	4 recuperado 1 no notificado	5 categoría A

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 2 (continuación) Principales características de los casos de violencia autoinfligida de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Antiparkinsonianos							
Carbidopa	6	3 adulto 3 anciano	2/3 1 no notificado	100% Sí (1 mortal 1 peligro 1 IH 3 medsig)	2 Ideación suicida 3 Intento de suicidio 1 Suicidio consumado	1 fatal 1 recuperado 1 no recuperado 3 no notificado	2 categoría B 4 categoría O
Levodopa	6	3 adulto 3 anciano	2/3 1 no notificado	100% Sí (1 mortal 1 peligro 1 IH 3 medsig)	2 Ideación suicida 3 Intento de suicidio 1 Suicidio consumado	1 fatal 1 recuperado 1 no recuperado 3 no notificado	2 categoría B 4 categoría O
Psicolépticos							
Alprazolam	15	1 adolescente 11 adulto 2 anciano 1 no notificado	7/8	93,33% Sí (4 mortal 5 peligro 6 IH 2 medsig)	1 Ideación suicida 5 Intento de suicidio 7 Sobredosis intencional 2 Suicidio consumado	4 fatal 6 recuperado 2 en recuperación 1 no recuperado 2 no notificado	6 categoría A 6 categoría B 3 categoría O
Amisulprida	5	4 adulto 1 no notificado	2/3	80% Sí (3 peligro 4 IH 2 medsig)	1 Autolesión intencional 4 Intento de suicidio 2 Sobredosis intencionada	3 recuperado 1 no recuperado 1 no notificado	1 categoría A 1 categoría B 3 categoría O
Aripiprazol	18	1 adolescente 12 adulto 1 anciano 4 no notificado	9/8	100% Yes (3 mortal 11 peligro 8 IH 1 Incapa 3 medsig)	1 Autolesión intencional 1 Ideación suicida 16 Intento de suicidio 1 Suicidio consumado	3 fatal 11 recuperado 1 en recuperación 3 no notificado	4 categoría A 6 categoría B 8 categoría O
Clometiazol	4	3 adulto 1 anciano	4/0	100% Sí (2 peligro 3 IH 1 medsig)	2 Intento de suicidio 1 Intoxicación intencional 1 Sobredosis intencional	3 recuperado 1 en recuperación	2 categoría A 2 categoría B

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 2 (continuación) Principales características de los casos de violencia autoinfligida de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio ($n \geq 3$).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Clorazepato	16	13 adulto 3 no notificado	7/9	100% Sí (1 mortal 11 peligro 11 IH 1 medsig)	12 Intento de suicidio 2 Intoxicación intencional 3 Sobredosis intencional	1 fatal 12 recuperado 2 en recuperación 1 no notificado	4 categoría A 5 categoría B 7 categoría O
Diazepam	15	1 adolescente 12 adulto 1 anciano 1 no notificado	7/8	100% Sí (2 mortal 5 peligro 7 IH 4 medsig)	1 Ideación de autolesión 1 Ideación suicida 5 Intento de suicidio 2 Intoxicación intencional 6 Sobredosis intencional 1 Suicidio consumado	2 fatal 8 recuperado 2 en recuperación 1 no recuperado 1 no notificado	4 categoría A 6 categoría B 5 categoría O
Litio carbonato	6	6 adulto	4/2	100% Sí (4 peligro 5 IH)	4 Intento de suicidio 1 Intoxicación intencional 4 Sobredosis intencional	3 recuperado 2 recuperado 1 no notificado	5 categoría A 1 categoría O
Lorazepam	32	25 adulto 5 anciano 2 no notificado	17/15	93,75% Sí (4 mortal 14 peligro 15 IH 6 medsig)	1 Autolesión intencional 6 Ideación suicida 16 Intento de suicidio 1 Intoxicación intencional 12 Sobredosis intencional 2 Suicidio consumado	4 fatal 19 recuperado 2 en recuperación 7 no notificado	9 categoría A 9 categoría B 14 categoría O
Olanzapina	16	13 adulto 2 anciano 1 no notificado	5/11	100% Sí (5 mortal 6 peligro 11 IH 1 ProIH 3 medsig)	1 Comportamiento autolesivo 2 Ideación suicida 12 Intento de suicidio 3 Sobredosis intencional	5 fatal 5 recuperado 1 recuperado con secuelas 1 en recuperación 2 no recuperado 2 no notificado	2 categoría B 14 categoría O

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 2 (continuación) Principales características de los casos de violencia autoinfligida de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Paliperidona	5	3 adulto 1 anciano 1 no notificado	1/4	100% Sí (3 mortal 1 IH 2 medsig)	2 Sobredosis intencional 2 Intento de suicidio 3 Suicidio consumado	3 fatal 1 en recuperación 1 no notificado	1 categoría B 4 categoría O
Quetiapina	15	1 adolescente 13 adulto 1 no notificado	5/10	100% Sí (1 mortal 11 peligro 9 IH 2 medsig)	1 Ideación suicida 8 Intento de suicidio 2 Intoxicación intencional 6 Sobredosis intencional	1 fatal 9 recuperado 2 en recuperación 1 no recuperado 2 no notificado	4 categoría A 8 categoría B 3 categoría O
Risperidona	14	13 adulto 1 no notificado	6/8	92,86% Sí (3 mortal 7 peligro 7 IH 1 medsig)	1 Ideación suicida 11 Intento de suicidio 2 Sobredosis intencional	3 fatal 9 recuperado 1 no recuperado	5 categoría A 1 categoría B 8 categoría O
Veraliprida	22	20 adulto 2 anciano	21/1	90,91% Sí (1 mortal 9 peligro 3 IH 11 medsig)	22 Intento de suicidio	1 fatal 1 recuperado 9 no recuperado 11 no notificado	8 categoría A 5 categoría B 9 categoría O
Ziprasidona	9	7 adulto 2 no notificado	6/3	100% Sí (1 mortal 6 peligro 7 IH)	9 Intento de suicidio	1 fatal 7 recuperado 1 no notificado	3 categoría A 1 categoría B 5 categoría O
Zolpidem	6	1 adulto 5 anciano	3/3	83,33% Sí (1 mortal 2 peligro 3 IH 1 medsig)	2 Intento de suicidio 4 Sobredosis intencional	1 fatal 2 recuperado 2 en recuperación 1 no recuperado	1 categoría A 3 categoría B 2 categoría O
Zuclopentixol	3	3 adulto	1/2	100% Sí (2 mortal 1 IH)	3 Intento de suicidio	2 fatal 1 recuperado	1 categoría B 2 categoría O

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 2 (continuación) Principales características de los casos de violencia autoinfligida de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Psicoanalépticos							
Agomelatina	4	3 adulto 1 no notificado	4/0	100% Sí (1 mortal 1 peligro 2 medsig)	1 Ideación suicida 2 Sobredosis intencional 2 Intento de suicidio 1 Suicidio consumado	1 fatal 3 recuperado	2 categoría A 1 categoría B 1 categoría O
Amitriptilina	13	1 adolescente 10 adulto 2 anciano	10/3	76,92% Sí (3 mortal 1 peligro 3 IH 3 medsig)	1 Ideación de autolesión 4 Ideación suicida 3 Intento de suicidio 3 Sobredosis intencional 2 Suicidio consumado	3 fatal 5 recuperado 4 en recuperación 1 no notificado	6 categoría A 4 categoría B 3 categoría O
Atomoxetina	12	7 niño 4 adolescente 1 no notificado	1/11	100% Sí (4 peligro 9 medsig)	1 Autolesión intencional 9 Ideación suicida 2 Intento de suicidio	3 recuperado 1 no recuperado 8 no notificado	2 categoría A 7 categoría B 3 categoría O
Citalopram	8	5 adulto 3 anciano	3/5	100% Sí (6 mortal 2 peligro 1 IH 1 medsig)	1 Ideación suicida 4 Intento de suicidio 2 Sobredosis intencional 2 Suicidio consumado	6 fatal 1 recuperado 1 en recuperación	1 categoría A 2 categoría B 5 categoría O
Clomipramina	4	2 adulto 1 anciano 1 no notificado	2/2	75% Sí (1 mortal 2 peligro 1 medsig)	4 Intento de suicidio	1 fatal 2 recuperado 1 recuperado con secuelas	1 categoría A 2 categoría B 1 categoría O
Desvenlafaxina	6	5 adulto 1 no notificado	4/2	100% Sí (1 mortal 1 peligro 2 IH 2 medsig)	1 Autolesión intencional 1 Ideación suicida 2 Intento de suicidio 1 Sobredosis intencional 1 Suicidio consumado	1 fatal 1 recuperado 1 en recuperación 2 no recuperado 1 no notificado	6 categoría B

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 2 (continuación) Principales características de los casos de violencia autoinfligida de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Duloxetina	11	8 adulto 2 anciano 1 no notificado	8/3	81,82% Sí (2 mortal 4 peligro 2 IH 4 medsig)	4 Ideación suicida 5 Intento de suicidio 1 Sobredosis intencional 1 Suicidio consumado	2 fatal 4 recuperado 1 no recuperado 4 no notificado	4 categoría A 5 categoría B 2 categoría O
Escitalopram	28	3 adolescente 18 adulto 4 anciano 3 no notificado	19/9	96,43% Sí (3 mortal 8 peligro 8 IH 12 medsig)	1 Depresión suicida 3 Ideación de autolesión 6 Ideación suicida 14 Intento de suicidio 1 Intoxicación intencional 1 Conducta autolesiva 3 Sobredosis intencional 3 Suicidio consumado	3 fatal 13 recuperado 1 recuperado con secuelas 4 en recuperación 1 no recuperado 6 no notificado	12 categoría A 9 categoría B 7 categoría O
Fluoxetina	33	4 adolescente 22 adulto 4 anciano 3 no notificado	17/14	96,97% Sí (7 mortal 16 peligro 12 IH 1 Incap 5 medsig)	1 Comportamiento autolesivo 4 Ideación suicida 1 Suicidio consumado 26 Intento de suicidio 3 Sobredosis intencional	7 fatal 20 recuperado 1 recuperado con secuelas 2 en recuperación 2 no recuperado 1 no notificado	9 categoría A 9 categoría B 15 categoría O
Metilfenidato	6	2 niño 2 adolescente 2 adulto	0/6	100% Sí (2 peligro 3 IH 4 medsig)	1 Autolesión intencionada 2 Ideación suicida 2 Intento de suicidio 1 Sobredosis intencional	4 recuperado 2 no notificado	3 categoría A 2 categoría B 1 categoría O
Mirtazapina	11	10 adulto 1 no notificado	5/6	100% Sí (2 mortal 5 peligro 5 IH 2 medsig)	2 Ideación suicida 7 Intento de suicidio 2 Sobredosis intencional 1 Suicidio consumado	2 fatal 8 recuperado 1 en recuperación	3 categoría A 2 categoría B 6 categoría O

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 2 (continuación) Principales características de los casos de violencia autoinfligida de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Paroxetina	9	5 adulto 4 anciano	8/1	77,78% Sí (4 peligro 4 IH 2 medsig)	1 Ideación de autolesión 3 Ideación suicida 5 Intento de suicidio	8 recuperado 1 no recuperado	3 categoría A 3 categoría B 3 categoría O
Sertralina	10	1 niño 3 adolescente 4 adulto 2 anciano	5/5	100% Sí (2 mortal 4 peligro 3 IH 2 medsig)	3 Ideación suicida 4 Intento de suicidio 1 Sobredosis intencional 2 Suicidio consumado	2 fatal 7 recuperado 1 no recuperado	3 categoría A 5 categoría B 2 categoría O
Trazodona	6	4 adulto 2 anciano	2/4	100% Sí (1 mortal 1 peligro 4 IH 1 medsig)	2 Ideación suicida 2 Intento de suicidio 3 Sobredosis intencional	1 fatal 4 recuperado 1 no notificado	3 categoría A 1 categoría B 2 categoría O
Venlafaxina	23	17 adulto 5 anciano 1 no notificado	14/9	100% Sí (4 mortal 12 peligro 14 IH 3 medsig)	3 Ideación suicida 17 Intento de suicidio 2 Intoxicación intencional 5 Sobredosis intencional 1 Suicidio consumado	4 fatal 15 recuperado 2 en recuperación 2 no notificado	4 categoría A 9 categoría B 10 categoría O
Vortioxetina	3	3 adulto	1/2	100% Sí (2 peligro 1 IH 1 medsig)	2 Ideación suicida 1 Intento de suicidio	3 recuperado	2 categoría A 1 categoría B
Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso							
Bupropión	19	18 adulto 1 anciano	14/5	100% Sí (3 peligro 6 IH 11 medsig)	3 Ideación de autolesión 8 Ideación suicida 8 Intento de suicidio 4 Sobredosis intencional	11 recuperado 2 en recuperación 6 no notificado	8 categoría A 7 categoría B 4 categoría O
Vareniclina	44	42 adulto 2 anciano	22/21 1 no notificado	93,18% Yes (9 peligro 3 IH 30 medsig)	2 Autolesión intencional 4 Ideación de autolesión 34 Ideación suicida 5 Intento de suicidio	25 recuperado 8 en recuperación 5 no recuperado 6 no notificado	30 categoría A 11 categoría B 3 categoría O

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 3. Principales características de los casos de violencia autoinfligida relacionados con medicamentos no pertenecientes al sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Tracto alimentario y metabolismo							
Omeprazol	3	70% adulto 30% anciano	1/2	100% Sí (2 mortal 1 peligro 3 IH)	1 Intento de suicidio 2 Sobredosis intencional	2 fatal 1 recuperado	3 categoría O
Rimonabant	4	100% adulto	3/1	100% Sí (4 medsig)	100% Ideación suicida	2 en recuperación 2 recuperado	3 categoría A 1 categoría O
Metformina	7	70% adulto 30% anciano	4/3	100% Sí (2 mortal 2 peligro 6 IH)	7 Sobredosis intencional 1 Intento de suicidio	2 fatal 5 recuperado	4 categoría A 1 categoría B 2 categoría O
Insulina Glargina	5	60% adulto 40% no notificado	1/3	100% Sí (4 peligro 3 IH 1 medsig)	5 Intento de suicidio 3 Sobredosis intencional	4 recuperado 1 no notificado	1 categoría A 2 categoría B 3 categoría O
Tiamina	4	75% adulto 25% anciano	1/3	100% Sí (1 mortal 1 peligro 1 IH 2 medsig)	3 Ideación suicida 1 Suicidio consumado 1 Intento de suicidio	1 fatal 1 no recuperado 1 recuperado 1 no notificado	1 categoría B 3 categoría O
Dermatológicos							
Isotretinoína	7	42,86% adolescente 42,86% adulto 14,28% no notificado	3/4	100% Sí (1 mortal 1 peligro 2 IH 3 medsig)	1 Autolesión intencional 2 Ideación de autolesión 2 Ideación suicida Intento de suicidio Suicidio consumado	2 en recuperación 1 3 recuperado 1 1 fatal	4 categoría A 2 categoría B 1 categoría O
Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales							
Dexametasona	6	83,33% adulto 16,67% anciano	1/5	100% Sí (2 mortal 1 peligro 2 IH 2 medsig)	4 Ideación suicida Suicidio consumado Intento de suicidio	1 1 no recuperado 1 2 recuperado 2 fatal	1 categoría A 1 categoría B 4 categoría O

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 3 (continuación). Principales características de los casos de violencia autoinfligida relacionados con medicamentos no pertenecientes al sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Antiinfecciosos para uso sistémico							
Levofloxacin	7	71,43% adulto 28,57% anciano	3/4	85,71% Sí (1 mortal 1 peligro 4 medsig)	1 Comportamiento suicida 1 Depresión suicida 3 Ideación suicida 1 Intento de suicidio 1 Suicidio consumado	1 en recuperación 3 recuperado 1 fatal 2 no notificado	3 categoría A 2 categoría B 2 categoría O
Lamivudina	15	100% adulto	4/11	100% Sí (2 mortal 7 peligro 5 IH 5 medsig)	1 Autolesión intencional 7 Ideación suicida 4 Intento de suicidio 1 Sobredosis intencional 2 Suicidio consumado	6 en recuperación 4 recuperado 2 fatal 3 no notificado	6 categoría A 6 categoría B 3 categoría O
Ribavirina	15	80% adulto 20% no notificado	2/13	100% Sí (6 mortal 5 peligro 3 IH 2 medsig)	2 Ideación suicida 11 Intento de suicidio 1 Sobredosis intencional 1 Suicidio consumado	1 en recuperación 4 recuperado 2 no recuperado 6 fatal 2 no notificado	2 categoría A 4 categoría B 9 categoría O
Abacavir	14	100% adulto	4/10	100% Sí (2 mortal 6 peligro 4 IH 5 medsig)	1 Autolesión intencional 7 Ideación suicida 3 Intento de suicidio 1 Sobredosis intencional 2 Suicidio consumado	6 en recuperación 3 recuperado 2 fatal 3 no notificado	6 categoría A 6 categoría B 2 categoría O
Dolutegravir	13	100% adulto	4/9	100% Sí (2 mortal 7 peligro 3 IH 5 medsig)	1 Autolesión intencional 7 Ideación suicida 3 Intento de suicidio 2 Suicidio consumado	5 en recuperación 3 recuperado 2 fatal 3 no notificado	4 categoría A 6 categoría B 3 categoría O

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 3 (continuación). Principales características de los casos de violencia autoinfligida relacionados con medicamentos no pertenecientes al sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Efavirenz	11	90% adulto 10% no notificado	2/9	92,3% Sí (2 peligro 5 IH 6 medsig)	1 Ideación de autolesión 2 Ideación suicida 7 Intento de suicidio 2 Sobredosis intencional	1 en recuperación 8 recuperado 2 no notificado	10 categoría A 1 categoría B
Emtricitabina	10	90% adulto 10% no notificado	3/7	100% Sí (4 peligro 5 IH 4 medsig)	1 Ideación de autolesión 3 Ideación suicida 7 Intento de suicidio 2 Sobredosis intencional	1 en recuperación 7 recuperado 2 no notificado	6 categoría A 3 categoría B 1 categoría O
Tenofovir	10	90% adulto 10% no notificado	3/7	100% Sí (4 peligro 5 IH 4 medsig)	1 Ideación de autolesión 3 Ideación suicida 7 Intento de suicidio 2 Sobredosis intencional	1 en recuperación 7 recuperado 2 no notificado	6 categoría A 3 categoría B 1 categoría O
Ritonavir	4	75% adulto 25% no notificado	1/3	50% Sí (1 IH 2 medsig)	1 Ideación suicida 2 Intento de suicidio	1 recuperado 1 no recuperado 2 no notificado	2 categoría A 1 categoría B 1 categoría O
Boceprevir	3	100% adulto	1/2	100% Sí (1 peligro 1 IH 2 medsig)	1 Ideación suicida 2 Intento de suicidio	3 recuperado	1 categoría A 1 categoría B 1 categoría O

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 3 (continuación). Principales características de los casos de violencia autoinfligida relacionados con medicamentos no pertenecientes al sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores							
Interferón Alfa- 2B	8	75% adulto 25% no notificado	2/6	100% Sí (4 mortal 3 peligro 1 IH 1 medsig)	8 Intento de suicidio	3 recuperado 4 fatal 1 no notificado	1 categoría A 5 categoría B 2 categoría O
Peginterferón Alfa- 2A	8	87,5% adulto 12,5 % no notificado	2/6	100% Sí (2 mortal 3 IH 3 medsig)	4 Ideación suicida 3 Intento de suicidio 1 Sobredosis intencional	2 en recuperación 3 recuperado 2 fatal 1 no notificado	4 categoría A 4 categoría B
Peginterferón Alfa-2B	8	100% adulto	3/5	100% Sí (3 mortal 4 peligro 1 IH 1 medsig)	8 Intento de suicidio	2 no recuperado 2 recuperado 3 fatal 1 no notificado	2 categoría A 3 categoría B 3 categoría O
Interferón Beta-1A	3	66,67% adulto 33,33% no notificado	2/1	100% Sí (1 mortal 1 peligro 1 medsig)	1 Ideación de autolesión 2 Intento de suicidio	1 recuperado 1 fatal 1 no notificado	1 categoría A 2 categoría B
Infliximab	3	100% adulto	0/3	100% Sí (3 mortal)	3 Suicidio consumado	3 fatal	1 categoría B 2 categoría O
Natalizumab	3	100% adulto	2/1	100% Sí (2 mortal 1 peligro)	1 Intento de suicidio 2 Suicidio consumado	2 fatal 1 no notificado	3 categoría O
Sistema musculoesquelético							
Ibuprofeno	6	1 lactante 2 adolescente 2 adulto 1 no notificado	2/4	100% Sí (1 mortal 2 peligro 4 IH 2 medsig)	1 Autolesión intencional 5 Sobredosis intencional 1 Intento de suicidio	1 en recuperación 4 recuperado 1 fatal	2 categoría A 2 categoría B 2 categoría O

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 3 (continuación). Principales características de los casos de violencia autoinfligida relacionados con medicamentos no pertenecientes al sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes							
Hidroxicloroquina	8	50% adulto 50% anciano	2/6	100% Sí (4 mortal 4 peligro 1 IH 1 ProIH 2 medsig)	1 Ideación suicida 3 Intento de suicidio 1 Sobredosis intencional 4 Suicidio consumado	3 recuperado 4 fatal 1 no notificado	1 categoría A 3 categoría B 4 categoría O
Mefloquina	3	100% adulto	1/2	100% Sí (1 mortal 2 medsig)	3 Intento de suicidio	1 no recuperado 1 recuperado 1 fatal	1 categoría A 2 categoría B
Sistema respiratorio							
Roflumilast	21	33% adulto 61,90% anciano 5,10% no notificado	4/17	100% Sí (4 peligro 17 medsig)	1 Comportamiento autolesivo 19 Ideación suicida 2 Intento de suicidio 1 Sobredosis intencional	5 no recuperado 12 recuperado 4 no notificado	9 categoría A 9 categoría B 3 categoría O
Montelukast	10	30% niño 20% adolescente 30% adulto 10% anciano 10% no notificado	2/8	100% Sí (1 mortal 3 IH 7 medsig)	1 Autolesión intencional 2 Ideación de autolesión 1 Comportamiento autolesivo 3 Ideación suicida 3 Intento de suicidio 1 Suicidio consumado	8 recuperado 1 fatal 1 no notificado	7 categoría A 1 categoría B 2 categoría O
Ivacaftor	3	33,33% adolescente 66,67% adulto	3/0	100% Sí (1 peligro 3 medsig)	2 Ideación suicida 1 Intento de suicidio	2 en recuperación 1 no notificado	2 categoría B 1 categoría O

*Número de notificaciones de violencia autoinfligida en Fedra®.

Anexo 4. Fármacos implicados en informes de casos de violencia interpersonal en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
A	Tracto alimentario y metabolismo			
A02	Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos	Omeprazol	3	0,5
		Esomeprazol	2	0,3
		Lansoprazol	1	0,1
A03	Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestino	Cisaprida	1	0,1
A04	Antieméticos y antinauseosos	Ondansetrón	1	0,1
A07	Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios / antiinfecciosos intestinales	Colistimetato	1	0,1
A08	Preparados contra la obesidad, excluidos productos dietéticos	Rimonabant	2	0,3
		Sibutramina	2	0,3
		Fenproporex	1	0,1
A10	Fármacos usados en diabetes	Glimepirida	2	0,3
		Metformina	1	0,1
		Sitagliptina	1	0,1
		Vildagliptina	1	0,1
A11	Vitaminas	Tiamina	3	0,5
		Piridoxina	2	0,3
A16	Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo	Miglustat	1	0,1
B	Sangre y órganos hematopoyéticos			
B01	Antitrombóticos	Clopidogrel	2	0,3
B03	Antianémicos	Cianocobalamina	2	0,3
		Hidroxocobalamina	1	0,1
C	Sistema cardiovascular			
C01	Terapia cardíaca	Amiodarona	1	0,1
C02	Antihipertensivos	Doxazosina	1	0,1
C03	Diuréticos	Furosemida	1	0,1
		Espironolactona	1	0,1
C07	Agentes beta-bloqueantes	Propranolol	2	0,3
C08	Bloqueantes de canales de calcio	Amlodipino	2	0,3
C09	Agentes que actúan sobre el sistema renina - angiotensina	Hidroclorotiazida	1	0,1
		Losartan	1	0,1
		Telmisartán	1	0,1
		Enalapril	1	0,1
C10	Agentes modificadores de los lípidos	Atorvastatina	1	0,1
		Ezetimiba	1	0,1
D	Dermatológicos			
D05	Antipsoriásicos	Etretinato	1	0,1
D08	Antisépticos y desinfectantes	Quinolínol	1	0,1

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 4 (continuación). Fármacos implicados en informes de casos de violencia interpersonal en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
G	Sistema genitourinario y hormonas sexuales			
G02	Otros productos ginecológicos	Cabergolina	1	0,1
		Lenonorgestrel	1	0,1
G03	Hormonas sexuales y moduladores genitales	Gonadotrofina coriónica	2	0,3
		Etinilestradiol	1	0,1
		Ulipristal	1	0,1
		Hormona Folículo Estimulante	1	0,1
		Hormona Luteinizante	1	0,1
		Testosterona	1	0,1
		Gestodeno	1	0,1
G04	Preparados urológicos	Fesoterodina	2	0,3
		Sildenafil	1	0,1
		Propiverina	1	0,1
		Oxibutinina	1	0,1
H	Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales			
H01	Hormonas hipotalámicas e hipofisiarias y sus análogos	Somatropina	2	0,3
H02	Corticoides sistémicos	Dexametasona	5	0,8
		Prednisolona	4	0,6
		Deflazacort	1	0,1
		Metilprednisolona	1	0,1
H03	Terapia tiroidea	Tiratricol	2	0,3
H05	Homeostasis del calcio	Teriparatida	1	0,1
J	Antiinfecciosos para uso sistémico			
J01	Antibacterianos para uso sistémico	Azitromicina	8	1,2
		Claritromicina	6	1
		Ciprofloxacino	3	0,5
		Amoxicilina	3	0,5
		Levofloxacino	2	0,3
		Moxifloxacino	2	0,3
		Cefuroxima	2	0,3
		Cefditoreno	1	0,1
		Cefixima	1	0,1
		Clavulánico Ácido	1	0,1
		Eritromicina	1	0,1
		Fenoximetilpenicilina	1	0,1
		Nitrofurantoína	1	0,1
		Trovafloxacino	1	0,1
		Bencilpenicilina	1	0,1

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 4 (continuación). Fármacos implicados en informes de casos de violencia interpersonal en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
J05	Antivirales para uso sistémico	Ribavirina	6	1
		Lamivudina	2	0,3
		Dolutegravir	2	0,3
		Ritonavir	2	0,3
		Dasabuvir	2	0,3
		Ombitasvir	2	0,3
		Paritaprevir	2	0,3
		Abacavir	1	0,1
		Efavirenz	1	0,1
		Emtricitabina	1	0,1
		Tenofovir	1	0,1
		Aciclovir	1	0,1
		Amikacina	1	0,1
		Darunavir	1	0,1
		Ganciclovir	1	0,1
		Oseltamivir	1	0,1
		Valaciclovir	1	0,1
		Zidovudina	1	0,1
		Bictegravir	1	0,1
J07	Vacunas	H1N1 Virua Influenza inactivado	1	0,1
		Toxoide tetánico	1	0,1
		Rotavirus humano	1	0,1
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores			
L01	Agentes antineoplásicos	Bortezomib	1	0,1
		Carmustina	1	0,1
		Lapatinib	1	0,1
		Nilotinib	1	0,1
		Metotrexato	1	0,1
L02	Terapia endocrina	Enzalutamida	1	0,1
		Bicalutamida	1	0,1
L03	Inmunoestimulantes	Interferon Alfa- 2B	4	0,6
		Peginterferon Alfa-2B	3	0,5
		Interferon Alfa-N1	1	0,1
		BCG Cultivo vivo desecado	1	0,1
		Interferon Beta-1B	1	0,1
L04	Inmunosupresores	Adalimumab	3	0,5
		Infliximab	1	0,1
		Micofenolato de mofetilo	1	0,1
		Apremilast	1	0,1
		Fingolimod	1	0,1
		Ciclosporina	1	0,1
		Tacrolimus	1	0,1

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 4 (continuación). Fármacos implicados en informes de casos de violencia interpersonal en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
M	Sistema musculoesquelético			
M01	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	Ibuprofeno	3	0,5
		Etoricoxib	2	0,3
		Naproxeno	2	0,3
		Dexketoprofeno	1	0,1
		Glucosamina	1	0,1
		Ketorolaco	1	0,1
M03	Relajantes musculares	Ciclobenzaprina	1	0,1
		Metocarbamol	1	0,1
		Tetrazepam	1	0,1
N	Sistema Nervioso			
N01	Anestésicos	Lidocaína	3	0,5
		Propofol	2	0,3
N02	Analgésicos	Fentanilo	6	1
		Tapentadol	5	0,8
		Tramadol	5	0,8
		Paracetamol	3	0,5
		Metamizol	2	0,3
		Ziconotida	2	0,3
		Pizotifeno	2	0,3
		Oxicodona	1	0,1
		Morfina	1	0,1
		Levetiracetam	23	3,4
		Perampanel	13	1,9
N03	Antiepilépticos	Carbamazepina	6	1
		Gabapentina	5	0,8
		Lamotrigina	5	0,8
		Pregabalina	5	0,8
		Topiramato	5	0,8
		Valproico ácido	5	0,8
		Clonazepam	4	0,6
		Fenitoína	3	0,5
		Oxcarbazepina	3	0,5
		Eslicarbazepina	2	0,3
		Vigabatrina	2	0,3
		Brivaracetam	1	0,1
		Lacosamida	1	0,1
		Tiagabina	1	0,1

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 4 (continuación). Fármacos implicados en informes de casos de violencia interpersonal en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
N04	Antiparkinsonianos	Levodopa	7	1,1
		Pramipexol	7	1,1
		Carbidopa	6	1
		Rotigotina	4	0,6
		Bromocriptina	2	0,3
		Entacapona	1	0,1
		Rasagilina	1	0,1
		Ropirinol	1	0,1
		Selegilina	1	0,1
		Safinamida	1	0,1
		Trihexifenidil	1	0,1
N05	Psicolépticos	Quetiapina	13	1,9
		Lorazepam	12	1,8
		Zolpidem	11	1,6
		Olanzapina	9	1,3
		Alprazolam	7	1,1
		Risperidona	7	1,1
		Haloperidol	5	0,8
		Clobazam	4	0,6
		Aripiprazol	3	0,5
		Hidroxizina	3	0,5
		Bromazepam	3	0,5
		Clorazepato	3	0,5
		Clometiazol	2	0,3
		Diazepam	2	0,3
		Flunitrazepam	2	0,3
		Ketazolam	2	0,3
		Paliperidona	2	0,3
		Perfenazina	2	0,3
		Amisulprida	1	0,1
		Clordiazepóxido	1	0,1
		Difenhidramina	1	0,1
		Flufenazina	1	0,1
		Flurazepam	1	0,1
		Levomepromazina	1	0,1
		Litio carbonato	1	0,1
		Lormetazepam	1	0,1
		Midazolam	1	0,1
		Triazolam	1	0,1
		Veraliprida	1	0,1
		Ziprasidona	1	0,1
		Zuclopentixol	1	0,1

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 4 (continuación). Fármacos implicados en informes de casos de violencia interpersonal en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
N06	Psicoanalépticos	Donepezilo	14	2,1
		Fluoxetina	13	1,9
		Escitalopram	11	1,6
		Metilfenidato	11	1,6
		Memantina	10	1,5
		Duloxetina	8	1,2
		Atomoxetina	7	1,1
		Rivastigmina	5	0,8
		Sertralina	5	0,8
		Mianserina	4	0,6
		Trazodona	4	0,6
		Agomelatina	3	0,5
		Amitriptilina	3	0,5
		Mirtazapina	3	0,5
		Paroxetina	3	0,5
		Venlafaxina	3	0,5
		Vortioxetina	3	0,5
		Citalopram	2	0,3
		Clomipramina	2	0,3
		Lisdexanfetamina	2	0,3
		Modafinilo	2	0,3
		Citicolina	1	0,1
		Fluvoxamina	1	0,1
		Galantamina	1	0,1
		Imipramina	1	0,1
		Moclobemida	1	0,1
		Piritinol	1	0,1
		Reboxetina	1	0,1
		Tianeptina	1	0,1
N07	Otros fármacos que actúan sobre el SN	Bupropion	18	2,7
		Vareniclina	10	1,5
		Buprenorfina	5	0,8
		Oxibato de sodio	2	0,3
		Fampridina	1	0,1
		Fumarato	1	0,1
		Metadona	1	0,1
		Nalmefeno	1	0,1
		Naloxona	1	0,1

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 4 (continuación). Fármacos implicados en informes de casos de violencia interpersonal en la Base de Datos Española de Farmacovigilancia.

ATC	GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	N*	%
P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes			
P01	Antiprotozoarios	Metronidazol	3	0,5
		Hidroxiclороquina	3	0,5
		Mefloquina	2	0,3
R	Sistema respiratorio			
R01	Preparados de uso nasal	Fenilefrina	1	0,1
		Clorfenamina	1	0,1
R03	Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	Montelukast	35	5,2
		Fluticasona	2	0,3
		Salbutamol	2	0,3
		Salmeterol	1	0,1
		Terbutalina	1	0,1
R05	Preparados para la tos y el resfriado	Dextrometorfano	3	0,5
		Ambroxol	1	0,1
		Tiprolidina	1	0,1
		Codeína	1	0,1
R06	Antihistamínicos de uso sistémico	Desloratadina	2	0,3
		Fenilpropanolamina	1	0,1
		Clocinizina	1	0,1
		Ketotifeno	1	0,1
		Mepiramina	1	0,1
		Pseudoefedrina	1	0,1
		Bilastina	1	0,1
S	Órganos de los sentidos			
S01	Oftalmológicos	Ciclopentolato	1	0,1
		Tetrazolina	1	0,1
		Gentamicina	1	0,1
V	Varios			
V08	Medios de contraste	Ioversol	1	0,1
TOTAL			671	100

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 5. Principales características de los casos de violencia interpersonal de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Anestésicos							
Lidocaína	3	1 adulto 2 anciano	2/1	66,67% (2 medsig)	3 Agresión	3 Recuperado	2 categoría A 1 categoría B
Analgésicos							
Fentanilo	6	5 adulto 1 anciano	1/4 1 no notificado	50% (1 peligro 2 medsig)	6 Agresión	1 Recuperado 3 No recuperado 1 Desconocido	6 categoría B
Tapentadol	5	3 adulto 2 anciano	3/2	4 (4 medsig)	5 Agresión Reacción de ira	1 4 Recuperado 1 No recuperado	1 categoría A 3 categoría B 1 categoría 0
Tramadol	5	2 adulto 3 anciano	1/4	3 (2 IH 1 medsig)	5 Agresión	2 Recuperado 1 En recuperación 2 No recuperado 1 Desconocido	2 categoría A 2 categoría B 1 categoría 0
Paracetamol	3	2 adulto 1 anciano	0/3	2 (1 IH 1 medsig)	3 Agresión	1 Recuperado 1 No recuperado 1 Desconocido	1 categoría A 1 categoría B 1 categoría 0
Antiepilépticos							
Levetiracetam	23	11 adulto 7 anciano 2 adolescente 1 niño 1 desconocido	11/12	69,57% (2 IH 1 proIH 1 peligro 10 medsig)	20 Agresión 1 Ideación homicida 2 alteración de la conducta 1 hostilidad	12 Recuperado 1 En recuperación 3 No recuperado 7 Desconocido	1 categoría A 18 categoría B 4 categoría 0

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 5 (continuación). Principales características de los casos de violencia interpersonal de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Perampanel	13	4 adulto 2 anciano 2 adolescente 4 niño 1 desconocido	4/9	9 (2 peligro 1 IH 7 medsig)	11 Agresión Reacción de ira	3 3 Recuperado 6 En recuperación 2 No recuperado 2 Desconocido	4 categoría A 7 categoría B 2 categoría 0
Carbamazepina	6	3 adulto 3 niño	3/3	1 (1 medsig)	6 Agresión	5 Recuperado 1 Desconocido	1 categoría A 3 categoría B 2 categoría 0
Gabapentina	5	2 adulto 3 anciano	3/3	2 (1 peligro 1 medsig)	4 Agresión Hostilidad	1 2 Recuperado 2 No recuperado 1 Desconocido	1 categoría A 4 categoría B
Lamotrigina	5	2 adulto 2 adolescente 1 niño	2/3	4 (2 IH 1 peligro 1 medsig)	5 Agresión	2 Recuperado 1 En recuperación 1 No recuperado 1 Desconocido	4 categoría B 1 categoría 0
Pregabalina	5	3 adulto 2 anciano	2/3	3 (3 medsig)	5 Agresión	4 Recuperado 1 Desconocido	1 categoría A 3 categoría B 1 categoría 0
Topiramato	5	4 adulto 1 anciano	2/3	3 (1 peligro 2 mdsig)	5 Agresión	4 Recuperado 1 No recuperado	1 categoría A 4 categoría B
Valproico	5	2 adulto 1 anciano 2 niño	3/2	3 (1 IH 3 medsig)	5 Agresión	2 Recuperado 2 En recuperación 1 Desconocido	4 categoría B 1 categoría 0
Clonazepam	4	1 adulto 2 anciano 1 niño	1/3	1 (1 medsig)	4 Agresión Hostilidad	1 4 Recuperado 1 Desconocido	1 categoría B 3 categoría 0
Fenitoína	3	2 adulto 1 niño	2/1	1 (1 IH)	2 Agresión Alteración de la conducta	1 3 Recuperado	2 categoría B 1 categoría 0

Anexo 5 (continuación). Principales características de los casos de violencia interpersonal de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Oxcarbazepina	3	2 adulto 1 anciano	1/2	2 (1 IH 1 peligro 1 med sig)	3 Agresión	2 Recuperado 1 No recuperado	2 categoría B 1 categoría 0
Antiparkinsonianos							
Levodopa	7	4 adulto 3 anciano	1/6	6 (1 IH 2 peligro 4 medsig)	7 Agresión	7 Recuperado	1 categoría A 4 categoría B 2 categoría 0
Pramipexol	7	1 adulto 6 anciano	1/6	6 (2 IH 1 peligro 3 medsig)	5 Agresión Alteración de la conducta Hostilidad	1 6 Recuperado 1 Desconocido	5 categoría B 2 categoría 0
Carbidopa	6	3 adulto 3 anciano	1/5	5 (1 IH 2 peligro 3 medsig)	6 Agresión	2 Recuperado 4 Desconocido	1 categoría A 3 categoría B 2 categoría 0
Rotigotina	4	4 anciano	1/3	100% (2 IH 1 peligro 2 medsig)	2 Agresión Alteración de la conducta	2 3 Recuperado 1 No recuperado	3 categoría B 1 categoría 0
Psicolépticos							
Quetiapina	13	4 adulto 9 anciano	3/10	4 (1 IH 1 peligro 3 medsig)	12 Agresión 1 Alteración de la conducta	10 Recuperado 1 Desconocido	2 categoría A 7 categoría B 4 categoría 0
Lorazepam	12	5 adulto 6 anciano 1 no notificado	5/7	9 (1 IH 8 medsig)	11 Agresión 1 Alteración de la conducta 1 Reacción de ira	6 Recuperado 1 En recuperación 1 No recuperado 4 Desconocido	2 categoría A 7 categoría B 3 categoría 0
Zolpidem	11	6 adulto 4 anciano 1 no notificado	5/6	6 (1 IH 2 peligro 3 medsig)	9 Agresión 2 Alteración de la conducta	8 Recuperado 1 En recuperación 2 Desconocido	11 categoría B

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 5 (continuación). Principales características de los casos de violencia interpersonal de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Olanzapina	9	5 adulto 2 anciano 1 adolescente	5/4	8 (2 IH 1 proIH 6 medsig)	8 Agresión 1 Alteración de la conducta 1 Reacción de ira 1 Trastorno explosivo intermitente	3 Recuperado 1 No recuperado 5 Desconocido	6 categoría B 3 categoría 0
Alprazolam	7	7 adulto	3/4	4 (4 medsig)	6 Agresión 1 Alteración de la conducta	7 Recuperado	2 categoría A 5 categoría B
Risperidona	7	2 adulto 3 anciano 1 adolescente 1 niño	4/3	4 (1 IH 1 peligro 2 medsig)	7 Agresión	4 Recuperado 2 No recuperado 1 Desconocido	4 categoría B 3 categoría 0
Haloperidol	5	1 adulto 4 anciano	3/2	1 (1 peligro)	5 Agresión	4 Recuperado 1 Desconocido	1 categoría A 4 categoría B
Clobazam	4	1 adulto 3 niño	2/2	1 (1 IH)	4 Agresión	2 Recuperado 2 Desconocido	3 categoría B 1 categoría 0
Aripiprazol	3	2 adulto 1 adolescente	1/2	100% (3 medsig)	3 Agresión	1 Recuperado 2 Desconocido	2 categoría B 1 categoría 0
Hidroxizina	3	2 adulto 1 lactante	3/0	0%	3 Agresión	3 Recuperado	2 categoría A 1 categoría B
Bromazepam	3	2 adulto 1 anciano	1/2	1 (1 medsig)	3 Agresión	2 Recuperado 1 Desconocido	1 categoría A 1 categoría B 1 categoría C
Clorazepato	3	2 adulto 1 anciano	2/1	1 (1 medsig)	3 Agresión	2 Recuperado 1 En recuperación	3 categoría B

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 5 (continuación). Principales características de los casos de violencia interpersonal de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Psicoanalépticos							
Donepezilo	14	13 anciano 1 no notificado	10/4	6 (1 peligro 5 medsig)	14 Agresión	11 Recuperado 1 En recuperación 2 Desconocido	4 categoría A 10 categoría B
Fluoxetina	13	10 adulto 1 anciano 1 adolescente 1 no notificado	3/9 1 no notificado	8 (1 IH 4 peligro 3 medsig)	12 Agresión 1 Alteración de la conducta	11 Recuperado 1 No recuperado 1 Desconocido	12 categoría B 1 categoría 0
Escitalopram	11	7 adulto 4 anciano	7/4	8 (2 IH 6 medsig)	8 Agresión 2 Alteración de la conducta 1 Síntoma relacionado con la violencia	7 Recuperado 1 En recuperación 1 Desconocido	1 categoría A 7 categoría B 3 categoría 0
Metilfenidato	11	3 adulto 2 adolescente 6 niño	3/8	8 (2 IH 6 medsig)	10 Agresión 1 Alteración de la conducta	7 Recuperado 1 En recuperación 2 No recuperado 1 Desconocido	3 categoría A 7 categoría B 1 categoría 0
Memantina	10	10 anciano	7/3	6 (1 IH 1 peligro 4 medsig)	9 Agresión 2 Alteración de la conducta	8 Recuperado 1 No recuperado 1 Desconocido	8 categoría B 2 categoría 0
Duloxetina	8	4 adulto 3 anciano 1 no notificado	3/4 1 no notificado	5 (1 IH 4 medsig)	7 Agresión 1 Reacción de ira	4 Recuperado 1 No recuperado 3 Desconocido	5 categoría B 3 categoría 0
Atomoxetina	7	2 adolescente 5 niño	2/4 1 no notificado	6 (6 medsig)	6 Agresión 1 Hostilidad 1 Reacción de ira	4 Recuperado 1 No recuperado 2 Desconocido	6 categoría B 1 categoría 0

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 5 (continuación). Principales características de los casos de violencia interpersonal de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Rivastigmina	5	4 anciano 1 no notificado	4/1	2 (2 medsig)	5 Agresión	2 Recuperado 1 No recuperado 1 En recuperación 1 Desconocido	1 categoría A 4 categoría B
Sertralina	5	1 adulto 2 anciano 1 adolescente 1 niño		2 (1 peligro 1 medsig)	4 Agresión 1 Alteración de la conducta	5 Recuperado	1 categoría A 4 categoría B
Mianserina	4	4 anciano	0/4	4 (4 medsig)	2 Agresión 2 Síntoma relacionado con la violencia	4 Recuperado	1 categoría A 1 categoría B 2 categoría 0
Trazodona	4	3 anciano 1 no notificado	2/1 1 no notificado	2 (2 medsig)	4 Agresión	4 Recuperado	1 categoría A 2 categoría B 1 categoría 0
Agomelatina	3	2 adulto 1 anciano	3/0	2 (2 medsig)	3 Agresión	3 Recuperado	3 categoría B
Amitriptilina	3	2 adulto 1 anciano	2/1	0	2 Agresión 1 Alteración de la conducta	3 Recuperado	3 categoría B
Mirtazapina	3	1 adulto 2 anciano	1/1 1 no notificado	3 (2 IH 1 peligro 1 medsig)	2 Agresión 1 Alteración de la conducta	1 Recuperado 1 En recuperación 1 Desconocido	2 categoría B 1 categoría 0
Paroxetina	3	2 adulto 1 anciano	1/1 1 no notificado	1 (1 IH 1 medsig)	3 Agresión	1 Recuperado 1 En recuperación 1 Desconocido	1 categoría B 2 categoría 0
Venlafaxina	3	2 adulto 1 anciano	1/2	1 (1 IH)	3 Agresión	3 Recuperado	1 categoría A 1 categoría B 1 categoría 0

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 5 (continuación). Principales características de los casos de violencia interpersonal de medicamentos del sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Vortioxetina	3	1 adulto 2 anciano	3/0	2 (2 medsig)	2 Agresión 1 Reacción de ira	1 En recuperación 2 No recuperado	2 categoría B 1 categoría 0
Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso							
Bupropión	18	16 adulto 1 anciano 1 no notificado	7/11	9 (1 IH 1 peligro 7 medsig)	17 Agresión 4 Hostilidad	11 Recuperado 2 No recuperado 1 En recuperación 4 Desconocido	1 categoría A 15 categoría B 2 categoría 0
Vareniclina	10	10 adulto	5/5	8 (1 peligro 7 medsig)	8 Agresión 1 Ideación homicida 1 Síntoma relacionado con la violencia	4 Recuperado 2 No recuperado 2 En recuperación 2 Desconocido	2 categoría A 5 categoría B 3 categoría 0
Buprenorfina	5	1 adulto 4 anciano	2/3	4 (3 IH 1 medsig)	3 Agresión 2 Alteración de la conducta	3 Recuperado 2 Desconocido	2 categoría A 3 categoría B

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 6. Principales características de los casos de violencia interpersonal relacionados con medicamentos no pertenecientes al sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Tracto alimentario y metabolismo							
Omeprazol	3	2 adulto 1 anciano	1/2	1 (1 IH)	3 Agresión	2 Recuperado 1 Desconocido	2 categoría B 1 categoría 0
Tiamina	3	1 adulto 2 anciano	1/1 1 no notificado	1 (1 medsig)	3 Agresión	3 Recuperado	1 categoría A 2 categoría B
Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales							
Dexametasona	5	2 adulto 2 anciano 1 niño	1/4	4 (1 IH 3 medsig)	5 Agresión	4 Recuperado 1 En recuperación	2 categoría A 3 categoría B
Prednisolona	4	1 adulto 1 anciano 1 niño 1 lactante	2/2	1 (1IH)	4 Agresión	4 Recuperado	4 categoría B
Antiinfecciosos para uso sistémico							
Azitromicina	8	1 anciano 5 niño 2 lactante	1/7	2 (2 medsig)	8 Agresión	6 Recuperado 2 Desconocido	1 categoría A 6 categoría B 1 categoría 0
Claritromicina	6	2 anciano 4 niño	3/3	3 (3 medsig)	6 Agresión	5 Recuperado 1 En recuperación	6 categoría B
Ribavirina	6	5 adulto 1 no notificado	0/5 1 no notificado	3 (1 IH 1 peligro 1 medsig)	6 Agresión	3 Recuperado 1 No recuperado 2 Desconocido	3 categoría B 3 categoría 0
Ciprofloxacino	3	1 adulto 2 anciano	1/2	2 (2 medsig)	3 Agresión	3 Recuperado	2 categoría A 1 categoría B
Amoxicilina	3	1 anciano 2 niño	1/2	1 (1 medsig)	3 Agresión	3 Recuperado	2 categoría A 1 categoría B

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.

Anexo 6 (continuación). Principales características de los casos de violencia interpersonal relacionados con medicamentos no pertenecientes al sistema nervioso registrados en Fedra® e incluidos en el estudio (n≥3).

Principio activo	N*	Grupo de edad	Sexo (F/M)	Grave (Criterios de gravedad)	PT	Desenlace	Análisis cualitativo
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores							
Interferón Alfa- 2B	4	3 adulto 1 no notificado	1/3	2 (1 peligro 1 medsig)	4 Agresión	2 Recuperado 1 No recuperado 1 Desconocido	1 categoría A 1 categoría B 2 categoría 0
Peginterferón Alfa-2B	3	2 adulto 1 no notificado	0/2 1 no notificado	2 (2 medsig)	3 Agresión	2 Recuperado 1 Desconocido	3 categoría B
Adalimumab	3	2 adulto 1 anciano	0/2 1 no notificado	3 (2 IH 2 medsig)	3 Agresión	1 Recuperado 1 En recuperación 1 Desconocido	3 categoría 0
Sistema musculoesquelético							
Ibuprofeno	3	1 adulto 1 adolescente 1 niño	2/1	1 (1 medsig)	2 Agresión 1 Reacción de ira	2 Recuperado 1 Desconocido	2 categoría B 1 categoría 0
Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes							
Hidroxiclороquina	3	1 adulto 2 anciano	0/3	3 (1 peligro 1 IH 1 mortal)	3 Agresión	1 Recuperado 1 Mortal 1 No recuperado	1 categoría A 1 categoría B 1 categoría 0
Metronidazol	3	2 adulto 1 anciano	1/2	2 (2 medsig)	2 Agresión 1 Reacción de ira	2 Recuperado 1 No recuperado	2 categoría B 1 categoría 0
Sistema respiratorio							
Montelukast	35	4 adulto 1 anciano 6 adolescente 23 niño 1 lactante	6/29	22 (1 IH 1 peligro 21 medsig)	32 Agresión 1 hostilidad 1 comportamiento antisocial 2 alteración de la conducta	29 Recuperado 3 En recuperación 3 Desconocido	4 categoría A 31 categoría B
Dextrometorfano	3	1 anciano 2 niño	0/3	2 (1 IH 1 medsig)	3 Agresión	3 Recuperado	2 categoría A 1 categoría 0

N: Número de notificaciones de violencia interpersonal en Fedra®.