

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

Servicio Social

“Farmacovigilancia en pacientes geriátricos en el Instituto Nacional de Psiquiatría
Ramón de la Fuente Muñiz”

Nombre del alumno:

Litzy Janet Santiago Villegas

No. Matrícula: 2182043798

Asesor interno:

M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares

No. Económico: 32807

Asesor externo:

Dr. Ismael Aguilar Salas

Cédula profesional: 2399041

Periodo de realización:

27 de Noviembre del 2023 al 28 de Mayo del 2024

ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Antecedentes	4
2.1 Farmacovigilancia	4
2.1.1 Reacciones adversas: Definición, clasificación (gravedad, calidad de la información e intensidad).....	5
2.1.2 Herramientas para evaluar la casualidad de las reacciones adversas	7
2.1.3 Flujograma de la Información de VigiFlow y VigiRam.....	9
2.2 Farmacoterapia en pacientes geriátricos con desórdenes psiquiátricos	11
2.3 Polifarmacia en pacientes geriátricos.....	13
2.4 Criterios STOPP/START	14
2.5 Farmacovigilancia en pacientes geriátricos (internacional).....	14
3. Planteamiento del problema.....	15
4. Justificación.....	16
5. Objetivos	17
5.1 Objetivo general.....	17
5.2 Objetivos Específicos.....	17
6. Metodología.....	17
7. Resultados y análisis de resultados	18
7.1 Medicamentos causantes de las Sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos.....	19
7.2 Género y edad de los pacientes.....	20
7.3 Incidencia de las Sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos.....	20
7.4 Severidad de los casos de las Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos	21
7.5 Gravedad de los casos de las Sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos	22
7.6 Calidad de la información.....	23
8. Conclusiones.....	24
9. Referencias	24

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE RAM SEGÚN LA GRAVEDAD DEL CASO	5
TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE RAM SEGÚN SU INTENSIDAD	5
TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE RAM SEGÚN EL GRADO DE INFORMACIÓN	6
TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE RAM SEGÚN SU CAUSALIDAD.	6
TABLA 5. ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA	7
TABLA 6. ALGORITMO DE NARANJO	8
TABLA 7. CAUSALIDAD.....	9
TABLA 8. ANTIPSICÓTICOS INCLUIDOS EN LA GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA	12

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1. ALGORITMO DE LA FDA -----	9
ILUSTRACIÓN 2. INGRESO DE INFORMACIÓN EN VigiFlow, (UPPSALA MONITORING CENTER, 2020) -----	10
ILUSTRACIÓN 3. INGRESO DE INFORMACIÓN EN VigiRAM, (COFEPRIS) -----	11
ILUSTRACIÓN 4. DETERMINAR LA INTENSIDAD, GRAVEDAD Y CALIDAD DE INFORMACIÓN NOTIFICACIÓN DE SRAM, ASÍ COMO APLICAR EL ALGORITMO DE NARANJO PARA EVALUAR LA CAUSALIDAD.-----	18
ILUSTRACIÓN 5. GÉNERO CON MAYOR FRECUENCIA DE SRAM'S-----	20
ILUSTRACIÓN 6. CALIDAD DE LA INFORMACIÓN DE LOS REPORTES DE SRAM -----	23

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1. MEDICAMENTOS QUE PROVOCARON SRAM'S DURANTE NOVIEMBRE 2023 HASTA MAYO 2024.	19
GRÁFICA 2. REACCIONES PROVOCADAS POR MEDICAMENTOS EN LOS PACIENTES GERIÁTRICOS.....	21
GRÁFICA 3. INTENSIDAD DE LOS CASOS DE SRAM EN PACIENTES GERIÁTRICOS.....	22
GRÁFICA 4. GRAVEDAD DE LOS CASOS DE SRAM EN PACIENTES GERIÁTRICOS.....	23

1. Introducción

De acuerdo con la OMS, en el 2020 había 1000 millones de personas con 60 años o más en el mundo, esta cifra aumentará 1400 millones en el 2030, lo que representa un aumento en la población de adultos mayores (AM) en todo el mundo. Se prevé que para 2050 el número de personas de 80 años o más será de aproximadamente 426 millones el cual representará uno de cada cuatro habitantes en el mundo (OMS, 2023).

En el 2021 la Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) estimó más de 25.9 millones de personas AM del cual el 45.6% corresponde a hombres y el 54.4% a mujeres (INEGI, 2023). Más del 20% de la población presenta algún trastorno mental o neural, asimismo el 13.5% sufre demencia no especificada, el 13.2% algún trastorno mental y de comportamiento debido al uso de alcohol y el 12.3% trastorno depresivo, de éste en el 2023 obtuvo un aumento a 35.5% debido a la pandemia que se vivió en el 2021 (INEGI, 2014).

El envejecimiento es el resultado de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo lo que lleva a modificaciones fisiológicas que a su vez afectan a la farmacocinética y farmacodinamia causando un incremento en el riesgo de enfermedades crónicas y agudas, aumentando de esta manera el consumo de medicamentos (OMS, 2024), llevando muchas veces a una polifarmacia (se le llama al consumo de tres o más fármacos de manera simultánea) en el paciente.

Una de las consecuencias más comunes de la polifarmacia son las reacciones adversas a medicamentos (RAM) misma que se puede identificar a través de la farmacovigilancia que nos ayuda a detectar, evaluar, comprender y prevenir los eventos adversos (EA), las reacciones adversas, así como las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) y los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos o vacunas.

El objetivo del presente estudio es realizar la actividad de farmacovigilancia dentro del Instituto Nacional Psiquiátrico Ramon de la Fuente Muñiz (INPRFM) en el área de geriatría, con la finalidad de identificar las SRAM en pacientes de edad avanzada que son presentadas durante su tratamiento psiquiátrico. Se realizarán diferentes actividades, entre ellas: asistir a consultas en el área de geriatría para identificar las SRAM manifestadas, recolectar información, llenar el formato físico de uso interno del Centro de farmacovigilancia del INPRFM para después reportarlas en el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV).

2. Antecedentes

2.1 Farmacovigilancia

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM) 220-SSA1-2016 DOF se le conoce como farmacovigilancia a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos (EA), sospechas de reacciones adversas al medicamento (SRAM), reacciones adversas a medicamentos (RAM), y los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI), o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas (COFEPRIS, 2017).

En las últimas cinco décadas, la farmacovigilancia ha cobrado importancia debido a los trágicos acontecimientos asociados con algunos medicamentos, ocasionando reacciones adversas graves. Un ejemplo es el caso del desastre de la talidomida entre 1960 y 1965 el cual afectó a más de 10,000 recién nacidos provocándoles alteraciones congénitas a nivel mundial (Maza-Larrea, Aguilar-Anguiano, & Mendoza-Betancourt, 2018); debido a este suceso, en 1968 la OMS propuso la creación de un centro para la farmacovigilancia internacional (UMC), en el marco del Programa Internacional para el Monitoreo de Medicamentos, actualmente establecido en Uppsala, Suecia (OPS, 2010).

En México la farmacovigilancia inició en 1995, cuando la Secretaría de Salud implementó, el Programa de Control y Vigilancia de Medicamentos como proyecto un permanente, al mismo tiempo se crea el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), unidad coordinadora que forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) - Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Lo anterior con el objetivo de fortalecer la racionalización y optimización del medicamento esperando, detectar los problemas relacionados con los mismos y con la finalidad de recibir información acerca de la SRAM, vacunas y dispositivos médicos, así como la evaluación, análisis y retroalimentación de la información (SSA, 2016).

En el 2002, COFEPRIS creó la NOM-220-SSA; sin embargo, fue publicada en el año 2003 en el Diario Oficial de la Federación (DOF), la NOM a presentado dos modificaciones las cuales fueron en el año 2012 y en 2016. Esta norma establece los lineamientos para la instalación y operación de la farmacovigilancia en el territorio nacional, así como las definiciones de los términos utilizados en este sistema, describe la manera en la cual está conformada la farmacovigilancia en donde se integra el Sistema Nacional de Salud público, social y privado, las instituciones donde se realice investigación para la salud, pacientes o consumidores, entre otros; nos habla también de las acciones que le corresponde a cada integrante de farmacovigilancia, entre otras cosa (COFEPRIS, 2017).

2.1.1 Reacciones adversas: Definición, clasificación (gravedad, calidad de la información e intensidad)

Se le llama reacción adversa a un medicamento a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonable atribuible (SSA, 2016).

Estas se clasifican de la siguiente manera:

- Según la gravedad del caso puede ser graves o no graves como se explica en la tabla 1:

Tabla 1. Clasificación de RAM según la gravedad del caso

Gravedad	Descripción
Graves	Cualquier manifestación que se presenta después de la administración de alguna dosis de un medicamento y que: Cause la muerte o ponga en peligro la vida del paciente, requiera hospitalización o prolongue la estancia en este, cause invalidez o incapacidad permanente y/o cause malformaciones en el recién nacido.
No graves	Cualquier SRAM, RAM, EA o ESAVI que no se relacione con los criterios de gravedad.

Fuente: SSA. (2016). NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Ciudad de México: SSA.

- Según la severidad del caso o la intensidad clínica en la tabla 2 se explica la descripción de cada una de ellas:

Tabla 2. Clasificación de RAM según su intensidad

Intensidad	Descripción
Leves	Se manifiestan signos y síntomas tolerables, los cuales no necesitan tratamientos, no prolonga ni necesita hospitalización y no se requiere de la suspensión del medicamento causante.
Moderadas	Impide la realización de actividades habituales, sin poner en riesgo la vida del paciente. Se necesita de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamentos.
Severas	Impide la realización de las actividades habituales, se necesita de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento.

Fuente: SSA. (2016). NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Ciudad de México: SSA.

- Según el grado de la calidad de la información, la descripción de cada una se explica en la tabla 3:

Tabla 3. Clasificación de RAM según el grado de información

Grado	Descripción
Grado 0	Es cuando podemos identificar al paciente con la RAM, se conoce al menos una SRAM, RAM, EA o ESAVI, se conoce el medicamento o vacuna sospechoso y tenemos los datos del notificador.
Grado 1	Cuando además de los datos del Grado 0 conocemos la fecha de inicio de la SRAM, RAM, EA o ESAVI, conocemos las fechas de inicio y termino del tratamiento (día, mes y año)
Grado 2	Cuando además de los datos del Grado 1 conocemos la denominación genérica y distintiva del medicamento, la posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento, datos importantes de la historia clínica, número de lote y nombre del laboratorio fabricante.
Grado 3	Cuando además de los datos del Grado 2 conocemos el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna (SSA, 2016).

Fuente: SSA. (2016). NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Ciudad de México: SSA.

Por último, está la clasificación de acuerdo con la valoración de su causalidad provista por la OMS y el Centro de Monitoreo de la Uppsala, la cual se explica en la tabla 4:

Tabla 4. Clasificación de RAM según su causalidad.

Causalidad	Descripción
Se refiere a un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, la cual se manifiesta en relación con la administración del medicamento...	
Cierta	*que es improbable que se tribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente relacionada con el medicamento.
Probable	*que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. Para asignar esta definición no se necesita una reexposición.
Posible	*aunque esta puede ser explicada también por la enfermedad concurrente, o por otras fármacos o sustancias. Se le puede atribuir la falta de información respecto a la retirada del medicamento.

Improbable	*y que puede ser relacionado con la enfermedad concurrente o por otro fármacos o sustancias.
Condicional/No clasificada	Se refiere a un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, en la cual no se puede realizar una evaluación apropiada debido a la falta de datos.
No evaluable/Inclasificable	Se refiere a la notificación con información insuficiente o contradictoria y que debido a esto no puede ser completada o evaluada.

Fuente: SSA. (2016). NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Ciudad de México: SSA.

Nota: las causalidades con * se relacionan con el primer párrafo

2.1.2 Herramientas para evaluar la causalidad de las reacciones adversas

Habitualmente es complicado identificar dentro de una situación clínica una RAM o SRAM, ya que también podríamos estar presentando una reacción secundaria a un deterioro de la condición del paciente (Kyonen, Folatre, Lagos, & Vargas, 2015); por esto existen diferentes tipos de herramientas que nos permite evaluar la causalidad del acontecimiento adverso con el fármaco de interés; entre ellos se encuentran los algoritmos para la evaluación de causalidad tales como:

- Algoritmo de Karch y Lasagna

Este método se utiliza desde 1999 y se trata de una escala de probabilidad en donde se valoran 5 criterios: Cronología entre el comienzo del tratamiento y la aplicación del efecto indeseable, la plausibilidad de la relación de causalidad, la evolución de la reacción tras la retirada del medicamento, el efecto de la re-administración del medicamento sospechoso o la re-exposición y por último la posible existencia de causas alternativas o explicación iatrogénica (Aráuz-Gutiérrez & Arróliga-Mejía, 2017) todo esto se resume en la tabla 5.

Tabla 5. Algoritmo de Karch y Lasagna

Criterio	Valoración de la relación causal			
	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal razonable	SI	SI	SI	SI
Respuesta al fármaco conocida	SI	SI	SI	NO
Mejoría de la reacción al retirar el fármaco	SI	SI	SI ó NO	SI ó NO
Reaparición de la reacción al reintroducir el fármaco	SI	¿?	¿?	¿?

Presencia de una explicación alternativa para la reacción	NO	NO	NO	NO
---	----	----	----	----

En esta tabla se observan los 5 criterios que este algoritmo toma en cuenta y su valoración para poder determinar si la causalidad es definida, probable, posible o condicional. Fuente: Flórez J, Armijo JA. Farmacología Humana. (5ta ed.). Barcelona, España: MASSON;2008

- Algoritmo de Naranjo

Es un cuestionario diseñado en 1981 por Naranjo y colaboradores, es un método sencillo y es el más común. Consiste en 10 preguntas que se responden con sí, no o no se sabe; cada respuesta tiene una puntuación que van desde -1 hasta como se puede observar en la Tabla 6; al final de este cuestionario se suman todos los puntos para poder identificar el grado de causalidad en el que se encuentra nuestra SRAM (Tabla 7) (Alcántara-Acevedo, 2010).

Tabla 6. Algoritmo de Naranjo

Pregunta	Si	No	No se sabe	Puntos
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0	
¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
¿Mejoró la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
¿Reapareció la reacción adversa tras la re-administración del fármaco?	+2	-1	0	
¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0	
¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causas por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición inferior?	+1	0	0	
¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
Puntuación Total				

Se observan las diez preguntas que se realizan junto con sus puntos según su respuesta, para obtener el puntaje total.
Fuente: Guadalupe, A. A. (2010). Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionalmente para evaluar Notificaciones Espontáneas de Sospecha de Reacción Adversa en el CNFV del año 2010. CDMX: Universidad Nacional Autónoma de México.

Tabla 7. Causalidad

Clasificación	Puntaje
Definida	>9
Probable	5-8
Posible	1-4
Dudosa	<0

Clasificación de la causalidad según el puntaje total obtenido en el algoritmo de Naranjo. Fuente: Guadalupe, A. A. (2010). Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionalmente para evaluar Notificaciones Espontáneas de Sospecha de Reacción Adversa

▪ Algoritmo FDA de los EUA

Se desarrolló en 1982 por la FDA, en comparación con los algoritmos anteriores este utiliza un diagrama de flujo en donde se consideran solo tres de los cinco criterios mencionados anteriormente: secuencia temporal, mejora al suspender el medicamento y re-administración de este (Ilustración 1), es muy sencillo, rápido y fácil de usar.

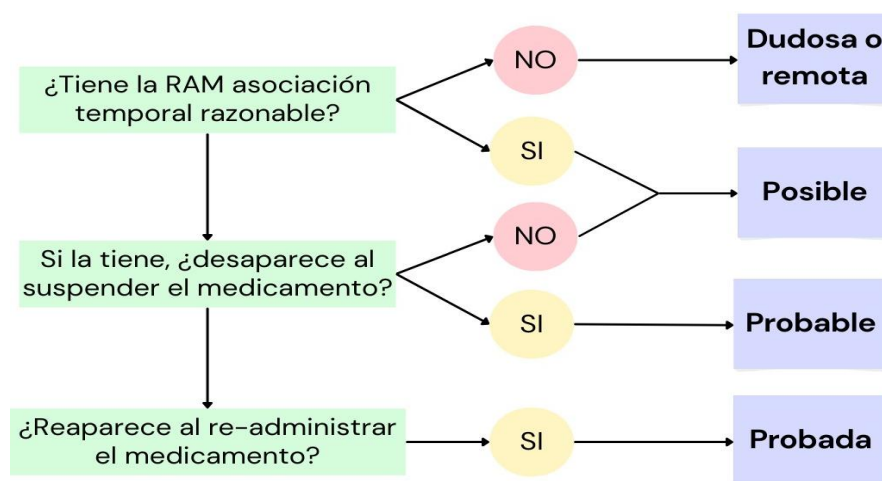


Ilustración 1. Algoritmo de la FDA

2.1.3 Flujograma de la Información de VigiFlow y VigiRam

VigiFlow es un sistema de gestión de notificaciones de SRAM, RAM, EA, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos que nos permite recolectar, procesar y analizar las notificaciones para obtener una base de

datos nacional en farmacovigilancia en el CNFV (COFEPRIS, 2020) En la ilustración 2 se puede observar un diagrama en donde explica los pasos realizar un reporte.

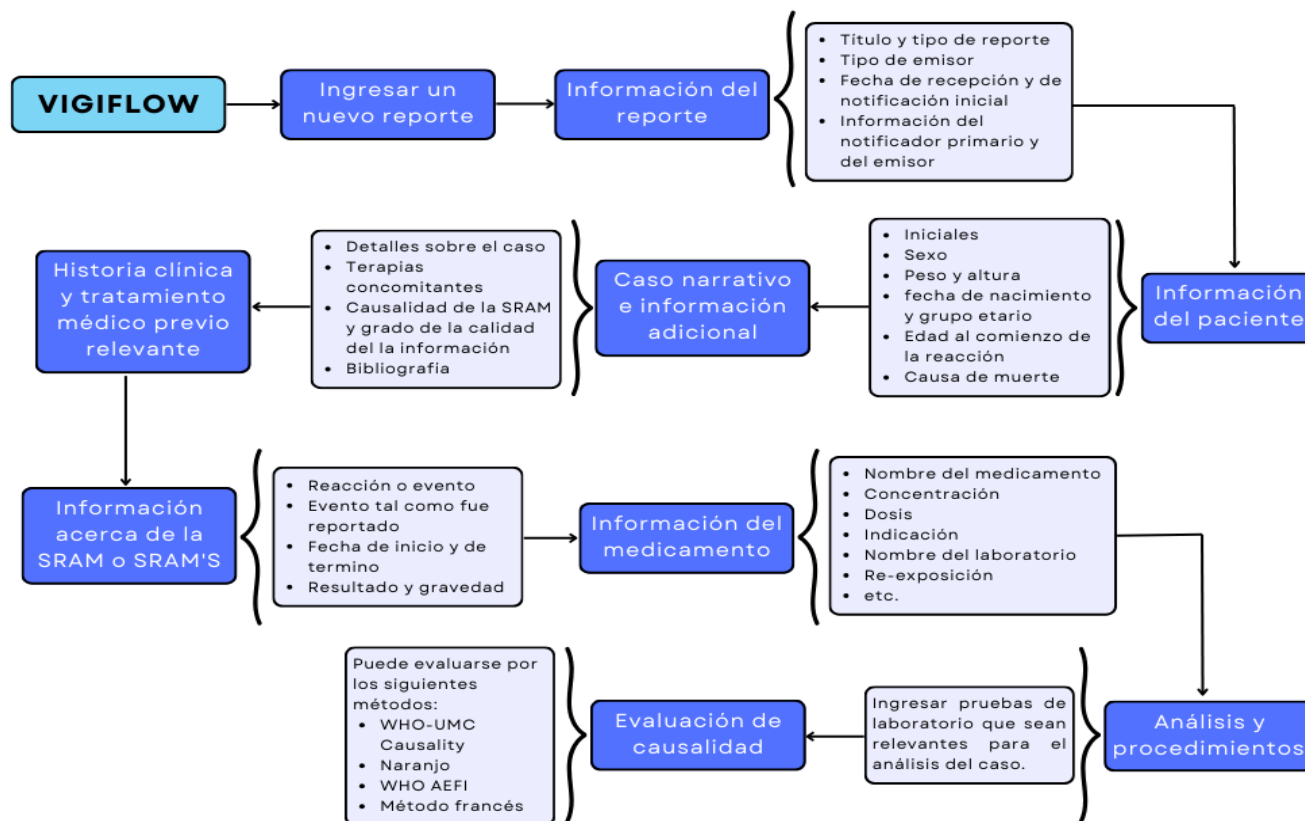


Ilustración 2. Ingreso de información en VigiFlow, (Uppsala Monitoring Center, 2020)

Por otro lado, VigiRam es una forma estandarizada para reportar RAM, SRAM, ESAVI a través del internet, desarrollada por la UMC para facilita el reporte de estos eventos por pacientes y profesionales de la salud (que no pertenezcan a un Centro Institucional Coordinador de Farmacovigilancia (CICFV), CIFV o una Unidad de Farmacovigilancia (UFV) registrada de un Centro Estatal de Farmacovigilancia (CEFV)), el reporte se transmite directamente a VigiFlow (COFEPRIS). Los pasos para realizar un reporte en VigiRam se pueden observar en la ilustración 3.



Ilustración 3. Ingreso de información en VigIRam, (COFEPRIS)

2.2 Farmacoterapia en pacientes geriátricos con desórdenes psiquiátricos

El tratamiento de la demencia como de cualquier otra enfermedad, debe enfocarse a la corrección de la causa, realizar el diagnóstico con la finalidad de detectar con certeza el síndrome, así como la búsqueda de revertirlo o controlar su avance (Ugalde Hernández, 2012).

En la tabla 8 muestra alguno de los medicamentos que son recetados en algunos trastornos, su indicación e interacción.

Tabla 8. Antipsicóticos incluidos en la guía farmacoterapéutica

Medicamento	Indicación	IPP	T 1/2	Vd	Cl	Referencias
Haloperidol	Delirios y alucinaciones en esquizofrenia aguda y crónica paranoia, confusión aguda, alcoholismo/ Delirio hipocondríaco/ Trastorno de la personalidad obsesivo-compulsiva/ Agitación, agresividad y conductas de evitación en pacientes geriátricos.	Medicamentos con alargamiento QT como antiarrítmicos de clase I y III, determinados antidepresivos, antibiótico, entre otros y fármacos que se metabolizan mediante el P450 2D6.	En la administración oral la semivida fue de 14.5 y 36.7 horas. En la inyección intramuscular la semivida media fue de 20.7 horas.	El volumen de distribución aparente oscila entre 9.5 y 21.7 L/kg.	En la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático o sérico es de 0.39 a 0.708 L/h/kg, tras la administración oral, se encontró que el aclaramiento es de 141.65 L/h	(CIMA AEMPS, 2020) (DRUGBANK, 2005) (Hernández, 2019)
Olanzapina	Esquizofrenia/ Episodio maniaco moderado o grave/ Recaída bipolar.	Tabaco, carbamazepina, fluvoxamina, disminuyen la concentración de olanzapina. No administrar con antiparkinsonianos	La vida media oscila entre 21 a 54 horas con una vida media promedio de 30 horas.	El volumen de distribución es de 1000 litros, lo que indica una gran distribución en el cuerpo.	La tasa media de aclaramiento es de 29.4 L/h, aunque algunos estudios han informado un aclaramiento aparente de 25 L/h.	(Hernández, 2019) (DRUGBANK, 2005)
Quetiapina	Esquizofrenia/ Episodio maniaco moderado a grave.	Medicamentos de acción central y alcohol/ Contraindicado el uso concomitante con inhibidores de CYP3A4/ No está recomendado tomar jugo toronja durante el tratamiento/ Precaución con fármacos que causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.	La vida media terminal promedio es aproximadamente de 6 a 7 horas.	Se distribuye por todos los tejidos del organismo. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 10 ± 4 L/Kg.	El aclaramiento en pacientes "sanos" es de 101.04 ± 39.11 L/h sin embargo en pacientes de edad avanzada puede reducirse hasta un 50% por lo que requieren dosis más bajas	(Hernández, 2019) (DRUGBANK, 2005)
Risperidona	Esquizofrenia/ Episodios maníacos de moderados a graves asociados a los trastornos bipolares/ Tratamiento a corto plazo de la agresión persistente en	Fenitoina, fenobarbital, fluoxetina, paroxetina, verapamilo, galantamina, donepezilo/ Medicamentos que prolongan el intervalo QT o que causan desequilibrio	3 horas en metabolizador es rápidos, hasta 20 horas en metabolizador es lentos.	1 a 2 L/Kg aproximadamente	Se elimina por vía renal. El aclaramiento disminuye en pacientes de edad avanzada y en aquellos con un aclaramiento de creatinina entre 15 y 59 mL/min, en quienes el	(Hernández, 2019) (DRUGBANK, 2005)

	pacientes con demencia tipo Alzheimer de moderada a grave.	electrolítico o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de risperidona.			aclaramiento disminuye aprox. un 60%.	
Clorpromazina	Estados de agitación psicomotriz: psicosis aguda, crisis maníacas, accesos delirantes, síndromes confusionales, procesos psicogerítricos, etc./ Procesos psicóticos: esquizofrenia, síndromes delirantes crónicos.	Medicamentos dopaminérgicos, sin incluir agentes antiparkinsonianos dopaminérgicos, están contraindicados/ Fármacos que aumentan el intervalo QT, antiparkinsonianos, litio, alcohol, antidiabéticos.	30 horas	20 L/Kg	Se elimina por orina y heces	(Hernández, 2019) (DRUGBANK, 2005)
Levomepromazina	Estados de ansiedad (de cualquier origen) / Estados de agitación y excitación psicomotriz/ Estados depresivos/ Psicosis agudas y crónicas/ Trastornos del sueño/ Algas graves.	Antiparkinsoniano s/ Depresores SNC/ Sales de óxidos/ Antihipertensivos/ Anticolinérgicos/ Fármacos QT/ Fármacos con metabolismo P450 2D6.	15 a 30 horas	20 a 45 L/Kg aproximadamente	Se elimina por orina y heces	(Hernández, 2019) (Republica de Argentina - Poder Ejecutivo Nacional, 2017)

Algunos medicamentos psiquiátricos comunes en pacientes geriátricos, su indicación, IPP (Interacción potencialmente peligrosa), t_{1/2} (tiempo de vida media), Vd (volumen de distribución) y Cl (aclaramiento), (Hernández, 2019).

2.3 Polifarmacia en pacientes geriátricos

Parte de los problemas de salud que afectan al adulto mayor (AM) son encontrados en la polifarmacia el cual definidos como el uso rutinario de cinco o más medicamentos prescritos o no, utilizadas por un paciente (World Health Organization, 2019), situación que es muy común en los pacientes geriátrico debido a las diferentes comorbilidades que padecen.

La polifarmacia provoca algunas consecuencias, entre ellas el incremento en la posibilidad de que los pacientes geriátricos experimenten RAM, además, contribuyen al desarrollo de síndromes geriátricos y a su vez aumenta la fragilidad de la persona causando de esta manera una reducción en la calidad de vida de los AM e incrementar las consultas, atenciones de urgencia y hospitalizaciones. Debido a la disminución

significativa del aclaramiento renal, hepático, la afectación de la distribución tisular y la reducción de los niveles séricos de albumina que provoca el principio activo (Martínez, Pérez, Carballo, & Larrondo, 2005; Pontificia Universidad Católica de Chile, 2021).

La polifarmacia es un factor importante dentro de la falta de adherencia debido a la cantidad de diferentes medicamentos que consumen, ya que es difícil cumplir con la farmacoterapia debido al olvido o confusión que genera en el paciente. El impacto económico en la salud es otro efecto importante de la polifarmacia debido a la consideración del gasto en consultas médicas, atenciones de urgencias, hospitalizaciones y la compra de los medicamentos este gasto se le atribuye tanto al paciente como al sistema sanitario y en ocasiones se considera un gasto innecesario de medicamentos (Pontificia Universidad Católica de Chile, 2021).

2.4 Criterios STOPP/START

Además de la polifarmacia otro problema que se presenta en la población AM es la prescripción inapropiada de medicamentos (PIM), afectando negativamente la salud, las funciones y la calidad de vida, generando EA, interacciones medicamentosas o falta de eficacia. La prescripción potencialmente inapropiada (PPI) es una consecuencia del uso inapropiado de medicamentos, ya sea por dosis incorrectas, duración inapropiada o duplicidad en la prescripción, así como por interacciones medicamentosas. Además, se incluye la prescripción potencialmente inapropiada por omisión (PPO), que ocurre cuando se dejan de indicar medicamentos necesarios (Delgado Silveira E. M., 2023).

Los criterios STOPP/START (Screening Tool of Older Person's Prescriptions/ Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment), son una herramienta utilizada para la detección de PPI, desarrollada en Irlanda en el 2008 y actualizada en 2015, cuentan con el respaldo de la European Union Geriatric Medicine Society. El uso de los criterios START/STOPP ha permitido identificar las causas más frecuentes que justifican el retiro de un fármaco (criterio STOPP) o el inicio de un tratamiento cuando está indicado (criterio START) (Mejía Vázquez. R.).

Los criterios están divididos en dos grupos: STOPP (“parar” en inglés) y START (“Comenzar”) organizados por sistemas fisiológicos, menciona los errores más comunes de tratamiento y omisión en la prescripción son fáciles de relacionar con los diagnósticos activos y los medicamentos registrados en las historias clínicas de los pacientes (Delgado Silveira E. M., 2009).

2.5 Farmacovigilancia en pacientes geriátricos (internacional)

Las RAM conforman una de las diez principales causas de muerte y de enfermedad en el mundo, la farmacovigilancia nos ayuda como una herramienta internacional que se utiliza para conocer los efectos de los medicamentos en diferentes poblaciones, esta herramienta se ha complementado en más de 160 países a través del tiempo (Sanz-Marduga, 2019). Es una herramienta que ayuda con la población adulta mayor ya que en debido a que en esta etapa los adultos mayores pasa por cambios en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos; lo que los convierte en un grupo vulnerable a presentar RAM como consecuencia a la polifarmacia que habitualmente consumen (García, Cuba-Venereo, González Atá, & Garcia Agustin, 2021).

Algunas de las reacciones más frecuentes en el paciente geriátrico son:

- Síntomas extrapiramidales
- Alteraciones de la presión arterial o frecuencia cardíaca
- Reacciones de hipersensibilidad
- Delirio
- Trastornos de salivación
- Somnolencia
- Deterioro de la función renal y síntomas relacionados con el tracto urinario
- Agitación
- Constipación
- Alucinaciones
- Depresión
- Disfunción cognitiva
- Hipotiroidismo
- Hiperhidrosis

Entre otras.

3. Planteamiento del problema

A nivel mundial la prevalencia de la polifarmacia varía entre el 5 y 78%, obteniendo un 57% en EUA y un 51% en Europa. En México la prevalencia de la polifarmacia en el AM asciende entre un 55 y 65%. Esto tiene que ver con algunos factores demográficos como la edad avanzada, el género femenino y el bajo nivel educativo. Los pacientes con polifarmacia tienen el 50% de probabilidad de padecer alguna interacción medicamentosa importante y cuando se trata de más de siete fármacos por paciente esta probabilidad aumenta al 100%, de esta aproximadamente el 20% podría provocar una RAM severa, más aún las interacciones medicamentosas son origen de RAM generalmente de grado grave dentro del 14 y 25% en pacientes geriátricos y es causa de hospitalización en el 1.6% del total de ingresos (Sanchez-Pérez, Ramírez-Rosillo, &

Carrillo-Esper, 2022). La prevalencia de las RAM en México varía entre 0.7 y 35% de la población general y son causa de hospitalización en hasta un 8% (Becerril-Ángeles, Aranda-Jan, & Moreno-Quiróz, 2011).

La farmacovigilancia contribuye con la seguridad del paciente mediante el registro de un nuevo medicamento considerando que a pesar de que este se somete a diferentes ensayos clínicos, no es suficiente para detectar todas las reacciones adversas que el medicamento pudiera ocasionar. Durante la etapa de comercialización el número de pacientes expuestos y la duración del medicamento es mayor a los estudios clínicos y el tipo de población es más extensa. El médico se expone a que alguno de los pacientes pueda presentar alguna SRAM nueva o conocida y que más allá de esto pueda implicar un aumento de incidencia y/o gravedad. El reportar estas sospechas de reacciones adversas contribuye a conocer de forma más específica la toxicidad de algunos medicamentos (Borja-Villegas & Souto-Pais, 2006).

Esta es una actividad compartida con la industria farmacéutica, las instituciones de salud y el paciente, en donde todos podemos documentar las RAM mediante diferentes plataformas como VigiFlow para personal de salud y VigiRam para pacientes, con la intención de obtener más reportes de SRAM y a su vez una mayor información de los medicamento por otra parte nos resulta efectivo al momento de identificar si existe la posibilidad de que algún lote de un medicamento "X" este contaminado y retirarlo al momento.

El INPRFM brinda un área de atención a los pacientes psicogerítricos para atender padecimientos como: ansiedad, depresión, hipocondriasis, problemas de memoria, psicosis, entre otros. Implementando en el área el sistema de farmacovigilancia en donde se analiza cada consulta para obtener la posible presencia de alguna SRAM, contribuyendo así con el uso racional de medicamentos y la prevención de RAM en los pacientes geriátricos.

4. Justificación

La presente investigación se enfocará en la farmacovigilancia en los pacientes geriátricos en el INPRFM, debido a que el uso de la polifarmacia sigue creciendo en México y en el mundo; siendo la población AM la más afectada y convirtiéndose en un factor de morbilidad y mortalidad para ellos, por causa de las diferentes consecuencias que provoca como: interacciones potencialmente peligrosas (IPP), RAM, SRAM, ESAVI entre otras (Barragán-Moctezuma, 2023). Algunos de los medicamentos que la Fundación para la Salud durante el Envejecimiento de la Sociedad Americana de Geriátría recomienda mantener en una mayor cuidado al indicar en pacientes geriátricos son: se recomienda evitar el uso regular y prolongado de Anti-Inflamatorios No Esteroideos (AINES) debido al aumento en el riesgo de indigestión, úlceras y

sangrado en estómago o intestinos, así como el aumento de la presión arterial, la afectación en los riñones y el empeoramiento en la insuficiencia cardiaca; otro medicamento es digoxina (Lanoxin) empleado para tratar la insuficiencia cardiaca y problemas con el ritmo del corazón, este puede ser toxico para la población AM; se recomienda tener mayor precaución con algunos antipsicóticos debido al aumento de riesgo de derrame cerebral, puede provocar temblores, riesgo de sufrir caídas entre otras; así como estos existen muchos medicamentos que pueden causar RAM en pacientes geriátricos (Health In Aging Foundation , 2019).

Debido a esto es importante el uso de la farmacovigilancia dentro de los hospitales para identificar, documentar, analizar y prevenir las RAM además de brindarles mayor seguridad a los AM y así mejorar su calidad de vida. Además, los resultados pueden ayudar en la concientización hacia el personal de la salud al implementar esta herramienta de una mejor manera, así como a los pacientes para el uso adecuado del tratamiento.

De lo anterior, se desprende la siguiente **pregunta de investigación**: *¿Cuáles son las SRAM que se presentan en el servicio de geriatría de un hospital psiquiátrico de tercer nivel durante el periodo de noviembre de 2023 a mayor de 2024?*

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Evaluar las SRAM derivadas de las consultas geriátricas durante el periodo de noviembre de 2023 a mayo de 2024, para identificar, documentar, analizar y prevenir las RAM brindándole de esta manera una mayor seguridad al paciente.

5.2 Objetivos Específicos

- Detectar las SRAM del paciente en la consulta geriátrica para notificarlas al CIFV.
- Evaluar la causalidad, intensidad, gravedad y calidad de la información de las SRAM mediante el algoritmo de Naranjo.

6. Metodología

1. En las consultas geriátricas identificar la presencia de SRAM al interrogar si el/los medicamento/s le pudo provocar alguna manifestación clínica, de laboratorio o gabinete no deseada. En caso de identificar alguna SRAM seguir los pasos de la ilustración 4.

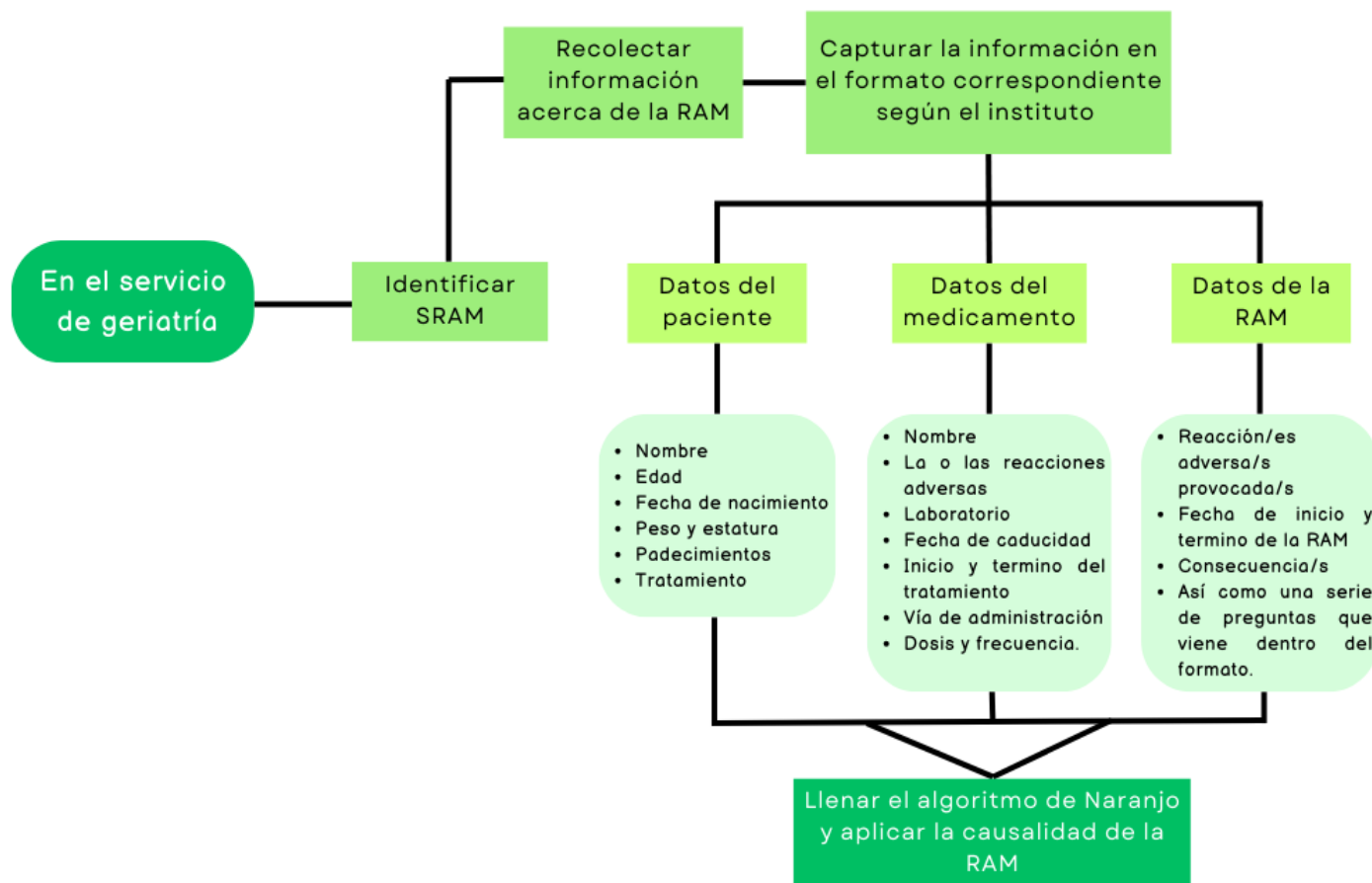


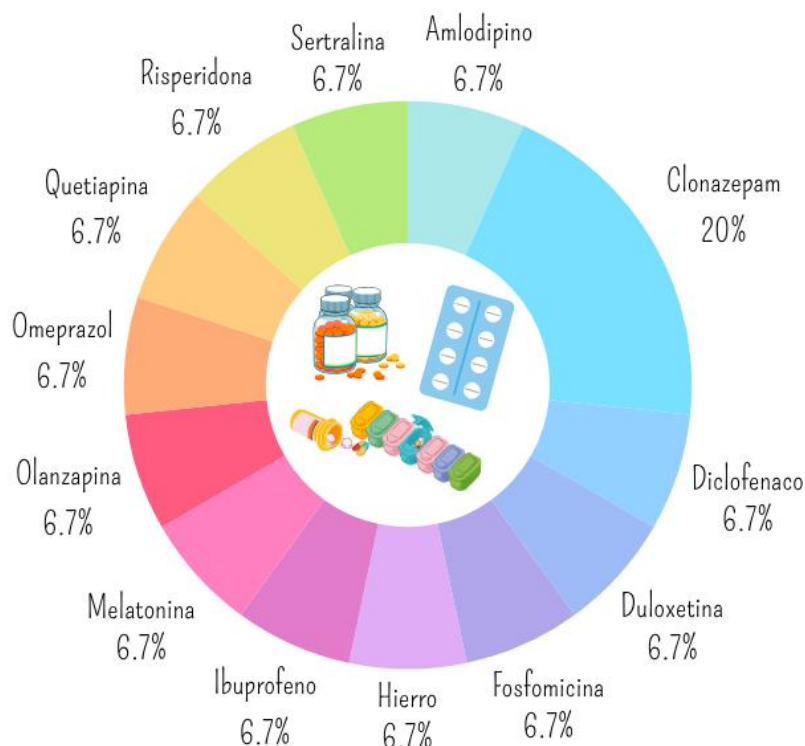
Ilustración 4. Determinar la intensidad, gravedad y calidad de información notificación de SRAM, así como aplicar el algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad.

7. Resultados y análisis de resultados

Durante el periodo comprendido entre noviembre del 2023 y mayo del 2024 detectando un total de 15 SRAM's en el INPRFM). Los datos obtenidos fueron organizados tomando en cuenta las siguientes variables: incidencia, intensidad y medicamentos causantes de la SRAM, así como gravedad de los casos y calidad de la información.

7.1 Medicamentos causantes de las Sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos

El clonazepam (benzodiacepina) fue el medicamento que provocó la mayor cantidad de SRAM's, como muestra la gráfica 1.



Gráfica 1. Medicamentos que provocaron SRAM's durante noviembre 2023 hasta mayo 2024.

Según (Sánchez Pérez, Ramírez Rosillo, & Carrillo Esper, 2022), los medicamentos potencialmente inapropiados que deberían evitarse en el AM son:

- Barbitúricos, debido a la dependencia que generan y al mayor riesgo de sobredosificación a bajas dosis.
- Benzodiacepinas, provocan disminución en el metabolismo, deterioro cognitivo, caídas, fracturas y delirium.
- Relajantes musculares, asociados con efectos anticolinérgicos, sedación y riesgo de fracturas.
- Antiinflamatorios no esteroideos, conllevan al riesgo de hemorragia y de enfermedad ácido-péptica.
- Inhibidores de la bomba de protones, aumentan el riesgo de infección por *Clostridium difficile*, osteopenia, osteoporosis y fracturas.

7.2 Género y edad de los pacientes

La edad que predominó entre los pacientes geriátricos con SRAM fue de 60 a 79 años. Según la ilustración 5, el 87% de pacientes eran femeninos y 13% masculinos. Esto indica un mayor número de SRAM en mujeres, debido a que acuden con mayor frecuencia a los servicios de salud y a la prevalencia de la depresión y polifarmacia (González Lopez, et al., 2014).

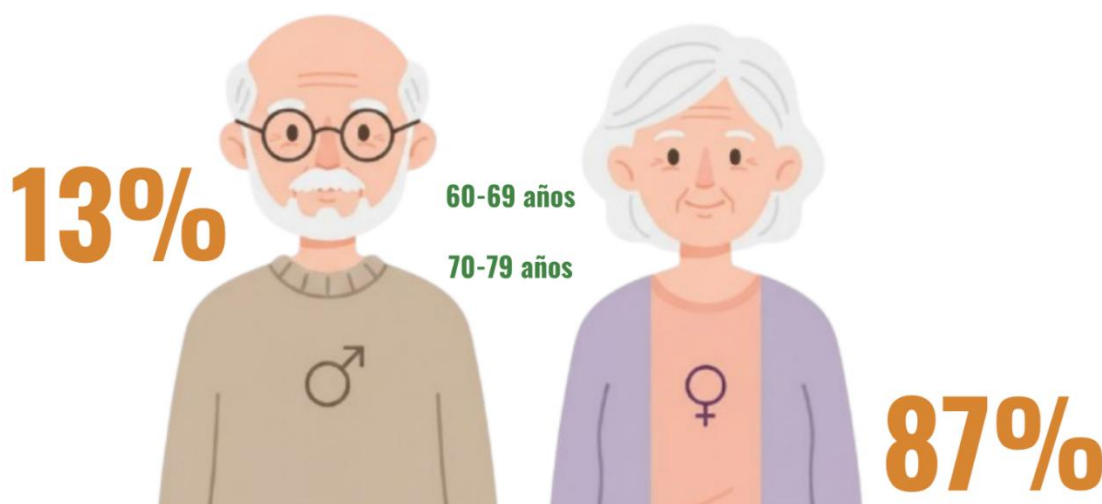
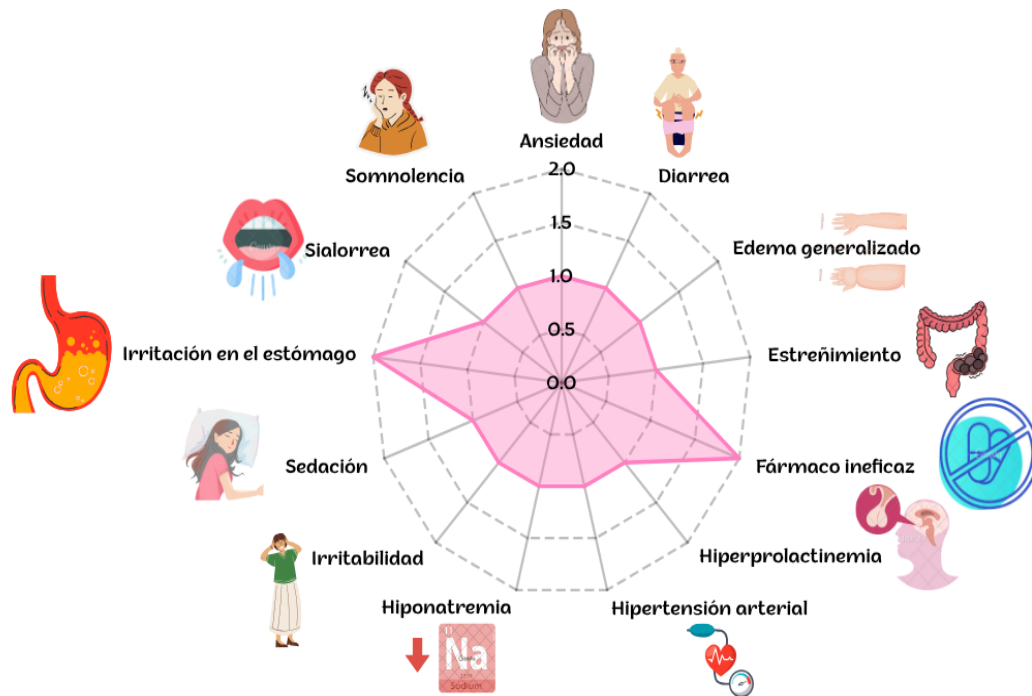


Ilustración 5. Género con mayor frecuencia de SRAM's

7.3 Incidencia de las Sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos

La gráfica 3 indica que las reacciones más frecuentes en los pacientes geriátricos son la sensación de irritación en el estómago y la ineficacia del fármaco, esto suele deberse al consumo frecuente de analgésicos, que inhiben enzimas encargadas de proteger la mucosa digestiva, lo que provoca el dolor, ardor, náuseas, e incluso altera la función renal en algunos pacientes (Moreira & López San Román, 2004).



Gráfica 2. Reacciones provocadas por medicamentos en los pacientes geriátricos

El fármaco ineficaz es un término utilizado e incorporado en la terminología de reacciones adversas de la OMS. Esto corresponde al fallo terapéutico o falta de eficacia del medicamento, puede asociarse con el uso inadecuado del mismo, a la resistencia parcial o total, natural o adquirida a la terapia, a los defectos biofarmacéuticos como análisis de calidad con inconformidades, estudios de biodisponibilidad para fármacos con cinética compleja, y/o alerta de agencia regulatoria, dudas sobre falsificación o adulteración, entre otras (Vaca c. Drug Safety, Good Clinical and Regulatory Practices Across the Latin American Region, 2011).

7.4 Severidad de los casos de las Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos

Del total de las notificaciones de SRAM el 93% fue clasificada como intensidad moderada, debido a que la reacción Impidió la realización de actividades habituales, sin poner en riesgo la vida del paciente y no necesariamente requirió la suspensión del medicamento. Por otro lado, en una proporción de casos del 7% los pacientes describieron signos y síntomas tolerables, no necesitaron tratamiento ni hospitalización,

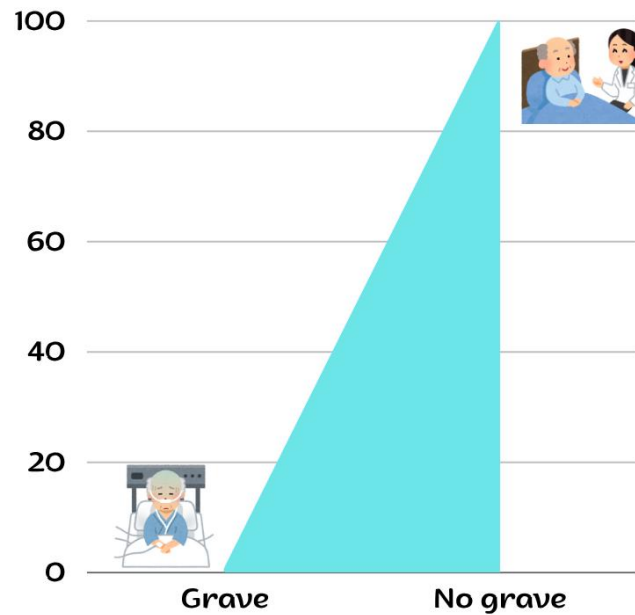
lo que anuló la posibilidad de suspender el medicamento, esto permitió clasificarlas como de intensidad leve (gráfica 5).



Gráfica 3. Intensidad de los casos de SRAM en pacientes geriátricos.

7.5 Gravedad de los casos de las Sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos

La gravedad de las notificaciones de SRAM fueron evaluadas en función del riesgo representan para la vida del paciente, lo que destaca la importancia de considerar este parámetro en el análisis de la seguridad de los medicamentos. En el estudio realizado, todas las SRAM notificadas resultaron no graves (gráfica 6), ya que no pusieron en peligro la vida del paciente, no requirieron hospitalización ni causaron invalidez o incapacidad permanente, aunque ocurrieron después de la administración de al menos una dosis de algún medicamento.



Gráfica 4. Gravedad de los casos de SRAM en pacientes geriátricos

7.6 Calidad de la información

En la gran parte de los casos se llevó a cabo un seguimiento adecuado de la SRAM, identificando el medicamento sospechoso y obteniendo información sobre la re-administración y el resultado. Tal como se muestra en la ilustración 6, en donde el 87% de los casos obtuvo un grado de calidad 3 mientras el 13% un grado 2. Los resultados de este estudio sugieren que la gran mayoría de los casos de SRAM son detectados y seguidos de manera adecuada.

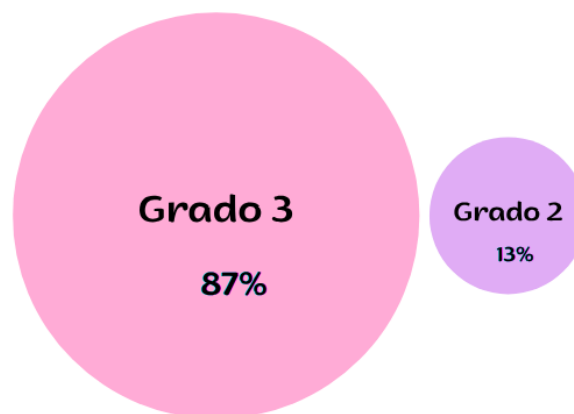


Ilustración 6. Calidad de la información de los reportes de SRAM

8. Conclusiones

Entre noviembre de 2023 y mayo de 2024, resultaron notificadas 15 SRAM's en el área de geriatría del INPRFM. De estos, 13 casos correspondieron a mujeres y 2 a hombres. El grupo etario más afectado corresponde a 60-79 años. El clonazepam fue el medicamento más comúnmente asociado con SRAM, y la irritación gástrica representó la reacción adversa más frecuente. En cuanto a la calidad de la información, las sospechas con mayor incidencia fueron grado 3. La gran mayoría de las sospechas calificaron como moderadas de acuerdo con su severidad, con pocas reacciones leves. Además, los casos resultaron ser no graves.

La farmacovigilancia en pacientes geriátricos con trastornos mentales es un tema crucial gracias a los distintos factores en el AM, como polifarmacia, interacción medicamentosa, idoneidad de la prescripción, adherencia terapéutica, entre otros. Por lo tanto, la farmacovigilancia en pacientes geriátricos con trastornos mentales requiere un atención especial debido a las reacciones adversas que podrían presentar. Es importante educar y capacitar tanto a los profesionales de la salud como a la población en general sobre la importancia de realizar notificaciones en los diferentes medios y plataformas, con el fin de mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento en los AM y conseguir que mejore su calidad de vida.

9. Referencias

1. Alcántara-Acevedo, L. (2010). *Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionalmente para evaluar Notificaciones Espontaneas de Sospecha de Reacción Adversa en el CNFV del año 2010*. CDMX: Universidad Nacional Autónoma de México.
2. Aráuz-Gutiérrez, M., & Arróliga-Mejía, P. (2017). *Farmacovigilancia Intensiva en los servicios de Medicina Interna, Pediatría, Gineco-Obstetricia, Ortopedia y Cirugía del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, León-Nicaragua, Enero-Marzo 2016*. León: UNAN.
3. Barragán-Moctezuma, A. (15 de 05 de 2023). Uso de polifarmacia en los tratamientos crónicos de adultos mayores y presencia de RAM. México, Ciudad de México, México.
4. Becerril-Ángeles, M., Aranda-Jan, A., & Moreno-Quiróz, J. (2011). Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados . *Alegría México*, 179-184.
5. Borja-Villegas, J., & Souto-Pais, M. (2006). Importancia de la farmacovigilancia en la práctica del médico de familia . *Medicina de familia. SEMERGEN*, 334-338.
6. CIMA AEMPS. (Mayo de 2020). CIMA. Obtenido de CIMA: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58343/FT_58343.html#10

7. COFEPRIS. (19 de 07 de 2017). NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. CDMX, México.
8. COFEPRIS. (2020). *Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM, ESAVI o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas* . CDMX: SSA.
9. COFEPRIS. (s.f.). *VIGIRAM*. Obtenido de VigiRam: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/921619/INSTRUCTIVO_VIGIRAM.PDF
10. Delgado Silveira, E. M. (2009). Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 273-279.
11. Delgado Silveira, E. M. (2023). Versión en español ~ de los criterios STOPP/START 3. Avances en la detección de la prescripción inapropiada de medicamentos en personas mayores. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 2-15.
12. DRUGBANK. (13 de Junio de 2005). *DrugBank Online*. Obtenido de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00502>
13. DRUGBANK. (13 de Junio de 2005). *Drugbank online*. Obtenido de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00734>
14. DRUGBANK. (13 de Junio de 2005). *DRUGBANK online*. Obtenido de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00477>
15. DRUGBANK. (13 de Junio de 2005). *DRUGBANK ONLINE*. Obtenido de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00334>
16. DRUGBANK. (13 de Junio de 2005). *DRUGBANK ONLINE*. Obtenido de <https://go.drugbank.com/drugs/DB01224>
17. García, Y., Cuba-Venereo, M., González Atá, A., & Garcia Agustin, D. (2021). Aspectos de la farmacovigilancia: Adulto mayor y susceptibilidad de reacciones adversas a medicamentos. *CENIC Ciencias Biológicas*.
18. González Lopez, A., Vázquez Cruz, E., Romero Medina, J., Gutiérrez Gabriel, I., Montiel Jarquín, A., Salvatori Rubí, J., . . . Mendoza Pinto, C. (2014). Geriatric syndromes in patients with a non-recent hip fracture seen at a primary health care unit. *Acta ortopédica mexicana* , 287-290.
19. Health In Aging Foundation . (2019). *Diez Medicamentos que las Personas Mayores de 65 años deben evitar o usar con precaución* . NEW YORK: Fundación para la Salud durante el Envejecimiento.
20. Hernández, M. (2019). Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con demencia ingresados en una unidad de psicogeriatría. Barcelona: Universitat de Barcelona.
21. INEGI. (2014). *Estadísticas a propósito del día internacional de las personas de edad (1 de Octubre)*. Aguascalientes : Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
22. INEGI. (2023). Encuesta Nacional sobre la Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) y encuesta de evaluación cognitiva 2021. *Comunicación Social* (págs. 1-33). México : INEGI.
23. Kyonen, M., Folatre, I., Lagos, X., & Vargas, S. (2015). Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). *Rev Med Chile*, 880-886.

24. Martínez, C., Pérez, V., Carballo, M., & Larrondo, J. (2005). Polifarmacia en adultos mayores. *Revista Cubana de Medicina Integral*, 2.
25. Maza-Larrea, J., Aguilar-Anguiano, L., & Mendoza-Betancourt, J. (2018). Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Sanidad Militar*, 47-53.
26. Mejía Vázquez. R., D. C. (s.f.). *Crterios START-STOPP*. Ciudad de México : Ciudad Innovadora y de derechos.
27. Moreira, V., & López San Román, A. (2004). Alteraciones digestivas por antiinflamatorios no esteroideos . *Revista española de enfermedades digestivas* , 732.
28. OMS. (20 de Octubre de 2023). *Salud mental de los adultos mayores*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>
29. OMS. (01 de Octubre de 2024). *Organización Mundial de la Salud* . Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
30. OPS. (2010). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Americas*. Washington, DC: Banco Interamericano de Desarrollo (IDB).
31. Pontificia Universidad Católica de Chile. (2021). Uso de Medicamentos y Polifarmacia en Personas Mayores. *Observatorio del Envejecimiento para un Chile con Futuro*, 1-19.
32. Republica de Argentina - Poder Ejecutivo Nacional . (2017). Obtenido de https://boletin.anmat.gob.ar/diciembre_2017/Dispo_12923-17.pdf
33. Sánchez Pérez, H., Ramírez Rosillo, F., & Carrillo Esper, R. (2022). Polypharmacy in the older adult. Perioperative considerations. *Revista mexicana de anestesiología*, 40-47.
34. Sanchez-Pérez, H., Ramírez-Rosillo, F. J., & Carrillo-Esper, R. (2022). Polifarmacia en el adulto mayor. Consideraciones en el perioperatorio. *Revista mexicana de anestesiología*, 40-47.
35. Sanz-Marduga, M. (2019). OMS: 5 años de farmacovigilancia. *Salud y fármacos*.
36. SSA. (2016). *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Ciudad de México: SSA.
37. Ugalde Hernández, O. (2012). Demencias y su tratamiento. En A. Córdoba Castañeda, *Tópicos fundamentales en psicogeriatría* (pág. 28).
38. Uppsala Monitoring Center. (2020). Vigiflow. Ingreso de información. *Bulding a global safety culture*, 32-112.
39. Vaca c. Drug Safety, Good Clinical and Regulatory Practices Across the Latin American Region. (2011). *Validación de un algoritmo de análisis de FT en grupos terapéuticos relevantes*.
40. World Health Organization. (2019). *Medication Safety in Polypharmacy*. Ginebra, Suiza: Medication whithout harm .