



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

**Evaluación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM)
en pacientes con esquizofrenia y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).**

Daniela Paola Rábago Mora
2183067443

Asesores

M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares 32807

Dr. Ismael Aguilar Salas 2399041

ÍNDICE

1. Introducción.....	4
2. Marco teórico.....	5
2.1 Farmacovigilancia.....	5
2.1.1 Farmacovigilancia en México.....	6
2.1.2 Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, Reacciones Adversas a Medicamentos y su clasificación.....	6
2.1.3 Métodos para evaluar la causalidad.....	8
2.1.4 Farmacovigilancia en psiquiatría.....	8
2.1.5 Interacciones farmacológicas (fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-planta medicinal).....	9
2.2 Trastornos psiquiátricos.....	11
2.2.1 Esquizofrenia.....	12
2.2.1.1 Definición, clasificación, signos y síntomas.....	12
2.2.1.2 Fisiopatología de la esquizofrenia.....	12
2.2.1.3 Tratamiento psicológico para la esquizofrenia.....	14
2.2.1.4 Tratamiento farmacológico para la esquizofrenia.....	14
2.2.2 Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).....	15
2.2.2.1 Definición, clasificación, signos y síntomas.....	15
2.2.2.2 Fisiopatología del TOC.....	15
2.2.2.3 Tratamiento psicológico para el TOC.....	16
2.2.2.4 Tratamiento farmacológico para el TOC.....	16
3. Planteamiento del problema.....	16
4. Justificación.....	17
5. Objetivos.....	17
6. Pregunta de investigación.....	17
7. Hipótesis.....	18
8. Metodología.....	18
9. Resultados y discusión.....	18
9.1 Causalidad de SRAM.....	19
9.2 Gravedad de SRAM.....	19
9.3 Intensidad de SRAM.....	19
9.4 IPP.....	21
10. Conclusión.....	22
11. Referencias.....	23

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. IPP de fármacos antipsicóticos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia.....	10
Tabla 2. IPP de fármacos antipsicóticos utilizados en el tratamiento del TOC.....	11
Tabla 3. IPP de los principales fármacos antipsicóticos reportados en las SRAM.....	21

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tasa anual de pérdida de materia gris en adolescentes con esquizofrenia.....	14
---	----

1. Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2019, 1 de cada 8 personas, o 970 millones de personas en todo el mundo, vivían con un trastorno psiquiátrico (Lu, 2020). Las personas con trastornos psiquiátricos experimentan altas tasas de discapacidad y mortalidad; por ejemplo, las personas con depresión grave y esquizofrenia tienen entre un 40% y un 60% más de posibilidades de morir prematuramente que la población general (World Health Organization, 2013).

En la población mexicana existe una prevalencia anual de alrededor de 19.9% de personas con algún trastorno mental y/o adicciones. Los trastornos con mayor frecuencia son la depresión, el trastorno bipolar, la esquizofrenia, los trastornos de pánico y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), se estima que en los próximos años cerca de 5% de la población presentará un trastorno severo que requerirá de una atención oportuna, disponible, accesible y de calidad (Alcocer Varela et al., 2022).

No obstante la gran mayoría de los antipsicóticos utilizados en la actualidad para tratar trastornos psiquiátricos pueden causar Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), las cuales representan un problema importante con respecto al aumento de la morbilidad, mortalidad y aumento de los costos de atención médica (Chawla & Kumar, 2017).

Por este motivo, el objetivo del presente trabajo es evaluar las Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) en pacientes con esquizofrenia y TOC mediante el algoritmo de Naranjo para contribuir a la seguridad del paciente y prevenir interacciones potencialmente peligrosas (IPP) en los medicamentos mediante la detección, evaluación y captura de SRAM recibidas durante el periodo noviembre-mayo del año 2024 en la clínica de esquizofrenia y TOC del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; un hospital de tercer nivel cuya misión es mejorar la salud mental de la población mexicana por medio de la investigación multidisciplinaria de excelencia, la atención médica especializada y la formación de recursos humanos en los principios de calidad y calidez.

2. Marco teórico

2.1 Farmacovigilancia

La farmacovigilancia (FV) es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro posible problema relacionado con el uso de medicamentos (Nour & Plourde, 2019). En las últimas cinco décadas ha tomado importancia debido a los desafortunados acontecimientos relacionados con algunos medicamentos que han ocasionado reacciones adversas graves, como los casos de uso de elixir de sulfanilamida en 1937 y el uso de la talidomida en 1957 que provocó más de 10,000 casos de defectos congénitos a nivel mundial (Maza Larrea et al., 2018).

En el 2004, la revista «Perspectivas políticas» de la OMS sobre medicamentos publicó un artículo relacionando la seguridad de los medicamentos con las actividades de farmacovigilancia, en donde se mencionaba que en algunos países, las RAM se encontraban entre las primeras 10 causas de mortalidad; otro artículo de 2006 refirió que el costo de eventos adversos por medicamentos ascendió a 847 millones de dólares anuales en el Servicio Nacional Británico, mientras que en Estados Unidos, el monto fue de 76.6 billones de dólares anualmente (Maza Larrea et al., 2018).

En el caso de México, la FV inicio desde el año 1989, con el programa notificación voluntaria de SRAM (Guardado Ruiz et al., 2018); posteriormente en 1995 se inauguró el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), integrándose al programa internacional en 1998. A partir del 2004 fue regulada con la NOM-220, instalación y operación de la FV. En los últimos años ha evolucionado, realizando la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos de medicamentos (EA), SRAM, RAM y eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI); de acuerdo con datos del CNFV en 2014 hubo un total de 40,499 reportes de SRAM, y para el 2015, incremento a un total de 54,795 (Maza Larrea et al., 2018).

2.1.1 Farmacovigilancia en México

En México, el CNFV es el área de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos, adscrita a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, que se encarga conforme la normativa aplicable, de emitir las políticas y lineamientos para la operación de la FV en el territorio nacional; por otra parte el Centro Institucional Coordinador de Farmacovigilancia (CICFV) es la instancia encargada de coordinar a las diversas unidades de farmacovigilancia de una institución y el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) es la unidad de FV de una institución del sistema nacional de salud que participa en la ejecución de las actividades de FV (Secretaría de Salud, 2017).

Por lo tanto, la FV es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes relacionados con los medicamentos y vacunas: integrantes del sistema nacional de salud, profesionales de la salud, instituciones o establecimientos que realicen investigación en seres humanos, titulares del registro sanitario o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de los medicamentos, incluyendo vacunas, que se utilicen en el tratamiento de seres humanos (Secretaría de Salud, 2017).

2.1.2 Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, Reacciones Adversas a Medicamentos y su clasificación

En FV se conoce como como una RAM a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible. Por otra parte se define como SRAM a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos (Secretaría de Salud, 2017).

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 (Secretaría de Salud, 2017)., Instalación y operación de la FV, las RAM pueden clasificarse de acuerdo a su gravedad como:

- **Graves:** A toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que causan la muerte del paciente, ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan, hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa, son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido, son considerados medicamento importantes.

- No graves: A las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad especificados arriba.

Con respecto a la intensidad, las RAM se pueden clasificar en:

- Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante
- Moderadas: Interfieren con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requieren de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.
- Severas: Interfieren con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

Por último, los criterios para determinar el grado de calidad de la información establecidos en la NOM-220-SSA1-2016 son:

- Grado 0: Se incluyen: a) un paciente/consumidor identificable; b) al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas; c) medicamento o vacuna sospechoso y d) datos del notificador.
- Grado 1: Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen: a) fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI; b) fecha de inicio del tratamiento y c) fecha de término del tratamiento (día, mes y año).
- Grado 2: Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen: a) denominación genérica; b) denominación distintiva; c) posología; d) vía de administración; e) motivo de prescripción; f) consecuencia del evento; g) datos importantes de la historia clínica para el caso; h) número de lote y i) nombre de laboratorio fabricante.
- Grado 3: Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna (Secretaría de Salud, 2017).

2.1.3 Métodos para evaluar la causalidad

Se han desarrollado herramientas de evaluación de causalidad para ayudar a determinar si un medicamento administrado causó o no una RAM; generalmente constan de preguntas centradas en varios temas, incluida la exposición al medicamento, la presentación de reacciones adversas y las características del paciente. Entre estos conjuntos de herramientas, el algoritmo de Naranjo es uno de los más utilizados; se compone de 10 preguntas sobre la medicación implicada y el fenotipo de reacción, cada pregunta respondida tiene una puntuación individual, que luego se suma para proporcionar una puntuación final asociada con una de las cuatro categorías de probabilidad de que el fármaco esté asociado con la reacción: improbable, posible, probable o definitivamente (Murali et al., 2021).

2.1.4 Farmacovigilancia en psiquiatría

A pesar de la disponibilidad de numerosos medicamentos antipsicóticos, muchos pacientes con esquizofrenia continúan experimentando RAM que contribuyen a la carga general de la enfermedad. La influencia combinada de la eficacia inadecuada del tratamiento y las RAM contribuye a las altas tasas de interrupción del tratamiento y al cambio frecuente entre medicamentos en pacientes con esquizofrenia (Achtys et al., 2018). Entre las RAM reportadas con el uso de antipsicóticos, se encuentran: síntomas extrapiramidales agudos (como distonía, acatisia, parkinsonismo y aquinesia), crónicos (como disquinesia tardía), síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, sedación, alteraciones cognitivas, hipotensión arterial, hipo-tensión ortostática, hiperprolactinemia, aumento de peso, xerostomía, estreñimiento, leucocitosis o leucopenia, elevación transitoria de enzimas hepáticas, reacciones alérgicas dermatológicas, fotosensibilidad de la piel, urticaria, cambios corneales, glaucoma de ángulo estrecho, retinopatía pigmentaria, disfunción sexual, entre otros (Arenas Borrero et al., 2014).

2.1.5 Interacciones farmacológicas (fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-planta medicinal)

Los riesgos asociados con la polifarmacia y las interacciones entre medicamentos representan un desafío en el tratamiento farmacológico. La polifarmacia se asocia con un mayor riesgo de interacciones entre medicamentos y RAM que conducen a deterioro funcional, ingreso hospitalario e incluso la muerte. Las interacciones entre fármacos ocurren cuando el efecto de un fármaco se ve afectado por la administración concomitante de un segundo fármaco. El resultado de las interacciones entre fármacos puede ser una disminución del efecto del fármaco afectado o un aumento del efecto y, en consecuencia, un mayor riesgo de RAM (Hermann et al., 2021).

También se sabe que la mayoría de los fármacos antipsicóticos interactúan con otros fármacos coadministrados. Los informes de interacciones entre medicamentos entre pacientes que reciben medicamentos antipsicóticos son comunes. La mayoría de los antipsicóticos son ampliamente metabolizados por las enzimas hepáticas del citocromo P450. Las isoenzimas CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4 son de particular importancia para el metabolismo de los antipsicóticos. La coadministración de inhibidores o inductores de estas enzimas puede provocar RAM clínicamente significativos o una disminución de la eficacia clínica, respectivamente (Aburamadan et al., 2021a).

Por otra parte, las interacciones entre medicamentos y alimentos pueden provocar RAM o fracaso de la terapia, lo que puede afectar la seguridad de los pacientes. Los alimentos y sus componentes pueden alterar los efectos de los medicamentos al interferir con la farmacodinámica y los procesos farmacocinéticos, lo que resulta en una disminución de la eficacia de los medicamentos o aumento de la toxicidad de los medicamentos (Osuala et al., 2022). Las interacciones entre alimentos y medicamentos más comunes existen con frutas (especialmente la toronja), lácteos, vitamina K, alimentos que contienen tiramina y alcohol. El asesoramiento a los pacientes y la colaboración entre los equipos de atención sanitaria pueden ayudar a evitar interacciones entre alimentos y medicamentos y como resultado, se puede optimizar la terapia con medicamentos y evitar RAM (Vuong et al., 2023).

La falta de efecto terapéutico o las RAM también puede deberse al uso concomitante de una planta medicinal. En particular, los constituyentes de los extractos de plantas medicinales pueden influir en la farmacocinética de los fármacos, provocando toxicidad o imposibilidad de obtener una respuesta terapéutica dependiendo de si el fármaco alcanza niveles tisulares demasiado altos o inadecuados, respectivamente (Rombolà et al., 2020).

En la (tabla 1) se muestran los principales fármacos antipsicóticos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia y las IPP que pueden presentar con otros fármacos, alimentos y/o plantas (Lexicomp, n.d.).

Tabla 1. IPP de fármacos antipsicóticos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia

Fármaco	Fármaco-fármaco	Fármaco-alimento	Fármaco-planta medicinal
Risperidona	Presenta un total 666 interacciones conocidas con otros fármacos.	Presenta interacción con el alcohol, jugo de toronja.	Puede presentar interacción con la hierba de San Juan.
Clozapina	Presenta un total 919 interacciones conocidas con otros fármacos.	Presenta interacción con el alcohol.	Puede presentar interacción con la hierba de San Juan.
Olanzapina	Presenta un total 651 interacciones conocidas con otros fármacos.	Presenta interacción con el alcohol.	Puede presentar interacción con la hierba de San Juan.
Aripiprazol	Presenta un total 711 interacciones conocidas con otros fármacos.	Presenta interacción con el alcohol, jugo de toronja.	Puede presentar interacción con la hierba de San Juan.
Haloperidol	Presenta un total 731 interacciones conocidas con otros fármacos.	Presenta interacción con el alcohol.	Puede presentar interacción con la hierba de San Juan.

Tabla 1. Principales fármacos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia y las IPP que pueden presentar (Lexicomp, n.d.).

Por otra parte, en la (tabla 2) se muestran los principales fármacos antipsicóticos utilizados en el tratamiento del TOC y las IPP que pueden presentar con otros fármacos, alimentos y/o plantas (Lexicomp, n.d.).

Tabla 2. IPP de fármacos antipsicóticos utilizados en el tratamiento del TOC.

Fármaco	Fármaco-fármaco	Fármaco-alimento	Fármaco-planta medicinal
Sertralina	Presenta un total 654 interacciones conocidas con otros fármacos.	Presenta interacción con el alcohol, jugo de toronja.	Puede presentar interacción con la hierba de San Juan y cúrcuma.
Paroxetina	Presenta un total 494 interacciones conocidas con otros fármacos.	Presenta interacción con el alcohol, jugo de toronja.	Puede presentar interacción con la hierba de San Juan y cúrcuma.
Escitalopram	Presenta un total 683 interacciones conocidas con otros fármacos.	Presenta interacción con el alcohol.	Puede presentar interacción con la hierba de San Juan y cúrcuma.
Fluoxetina	Presenta un total 683 interacciones conocidas con otros fármacos.	Presenta interacción con el alcohol, jugo de toronja.	Puede presentar interacción con la hierba de San Juan y cúrcuma.
Venlafaxina	Presenta un total 682 interacciones conocidas con otros fármacos.	Presenta interacción con el alcohol, jugo de toronja.	Puede presentar interacción con la hierba de San Juan y cúrcuma.

Tabla 2. Principales fármacos utilizados para el tratamiento del TOC y las IPP que pueden presentar (Lexicomp, n.d.).

2.2 Trastornos psiquiátricos

Un trastorno psiquiátrico se caracteriza por una alteración clínicamente significativa de la cognición, la regulación de las emociones o el comportamiento de un individuo que refleja una disfunción en los procesos psicológicos, biológicos o de desarrollo subyacentes al funcionamiento mental (Stein et al., 2021).

Los trastornos psiquiátricos tienen como principales síntomas de malestar psicológico la ansiedad, la depresión y la ideación suicida, además de síntomas no psicóticos como irritabilidad, insomnio, fatiga y problemas de memoria. Los

trastornos psiquiátricos afectan las actividades de la vida diaria, dañando las relaciones sociales, familiares y en el entorno laboral (Bezerra et al., 2021).

Dentro de los trastornos psiquiátricos más comunes se encuentran la esquizofrenia y el TOC, los cuales deterioran la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Aunque estas dos condiciones se consideran trastornos diferentes, comparten algunas características clínicas, como la similitud entre obsesiones y delirios (Kim et al., 2023). La esquizofrenia afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y el TOC tiene una prevalencia a lo largo de la vida de entre el 2% y el 3% en la población (Hudak & Rasmussen, 2022).

2.2.1 Esquizofrenia

2.2.1.1 Definición, clasificación, signos y síntomas

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo y con frecuencia conduce a una discapacidad persistente y un deterioro del funcionamiento cognitivo, social y emocional.

Se caracteriza por síntomas positivos como (delirios y alucinaciones), síntomas negativos (que incluyen anhedonia, alogia, abulia y retraimiento social) y síntomas cognitivos (como déficits de atención, velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal, aprendizaje visuoespacial, resolución de problemas, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva). Debido al estilo de vida desordenado, una dieta poco saludable, la falta de ejercicio, el tabaquismo, las RAM del tratamiento antipsicótico, un acceso limitado a la atención médica y la propia enfermedad psiquiátrica, los pacientes con esquizofrenia tienen más probabilidades tener un síndrome metabólico, una enfermedad cardiovascular, diabetes, otras endocrinopatías, una enfermedad inmune y una enfermedad pulmonar, en particular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Orsolini et al., 2022).

2.2.1.2 Fisiopatología de la esquizofrenia

La fisiopatología de la esquizofrenia es compleja y se ha estudiado durante años con muchos factores aún por descubrir. Los estudios genéticos muestran que la esquizofrenia involucra diferentes locus genéticos y es altamente pleiotrópica. Entre todos los neurotransmisores implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia, la dopamina desempeña un papel importante en la psicosis. La disfunción presináptica de la dopamina parece mediar la psicosis en la esquizofrenia (Luvsannyam et al., 2022).

Los estimulantes como las anfetaminas potencian el efecto de la dopamina y pueden inducir síntomas psicóticos en personas sanas. Cuando las personas con esquizofrenia toman estimulantes, son más sensibles a los efectos psicóticos debido al aumento del contenido de dopamina sináptica subcortical, la síntesis de

dopamina y la liberación anormalmente alta de dopamina. Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) han demostrado que el aumento del contenido de dopamina sináptica se localiza en el cuerpo estriado. En pacientes con esquizofrenia, las alteraciones en la función de la dopamina dentro del cuerpo estriado causan delirios y psicosis (Luvsannyam et al., 2022).

En los estudios de esquizofrenia por resonancia magnética, los hallazgos más consistentes incluyen volúmenes reducidos de materia gris de las áreas temporal medial, temporal superior y prefrontal. Estas son regiones de las cuales la memoria episódica, el procesamiento de la información auditiva y la memoria a corto plazo y toma de decisiones, respectivamente, son críticamente dependientes (Karlsgodt et al., 2010).

En un estudio que abarcó un período de cinco años, se realizaron resonancias magnéticas del cerebro de 12 adolescentes diagnosticados con esquizofrenia (Fig. 1). Posteriormente se compararon los resultados mediante el uso de una estrategia computacional de coincidencia de patrones corticales que alinea las ubicaciones correspondientes en la superficie cortical, a lo largo del tiempo y entre sujetos. Así, el procedimiento permitió mapear la pérdida de materia gris de un individuo a lo largo del tiempo y calcular las tasas promedio de cualquier pérdida de materia gris a lo largo del tiempo (Arehart-Treichel, 2001).

Figura 1. Tasa anual de pérdida de materia gris en adolescentes con esquizofrenia.

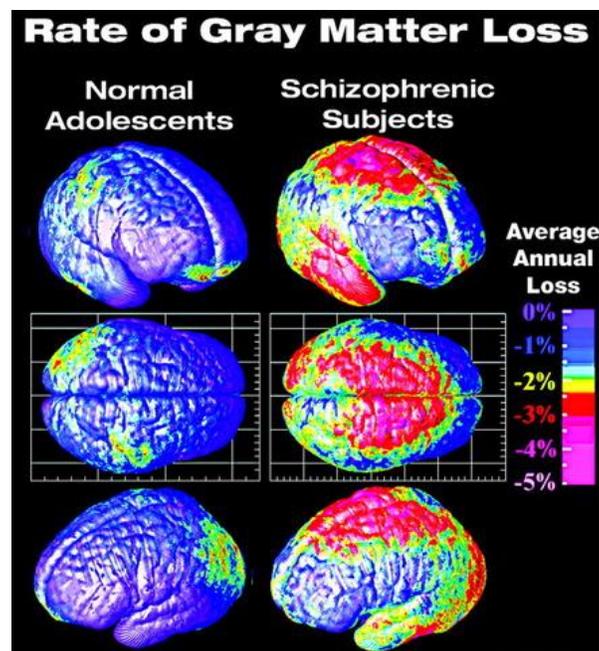


Figura 1. Los sujetos con esquizofrenia perdieron materia gris durante un período de cinco años, los primeros afectados fueron los lóbulos parietales, posteriormente los lóbulos temporales, lóbulos frontales y campos oculares frontales. En general, los adolescentes sanos perdieron materia gris, a un ritmo de alrededor del 0.5 al 1 por ciento al año, sobre todo en los lóbulos parietales. La pérdida en los adolescentes con esquizofrenia fue mucho mayor: alrededor del 2 por ciento al año (Arehart-Treichel, 2001).

Otro aspecto intrigante del estudio es que la pérdida de materia gris parecía ser un reflejo de la progresión de la enfermedad. Síntomas positivos como alucinaciones, pensamientos extraños y alteraciones sensoriales; síntomas negativos como depresión y retraimiento social; y la función global se asociaron con la pérdida de materia gris. Los pacientes con los peores síntomas de la enfermedad también tuvieron la mayor pérdida de materia gris (Arehart-Treichel, 2001).

2.2.1.3 Tratamiento psicológico para la esquizofrenia

Se han desarrollado intervenciones psicológicas para la esquizofrenia que permiten abordar muchos aspectos del trastorno y, según las directrices del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención en el Reino Unido y el Equipo de Investigación de Resultados de Pacientes con Esquizofrenia en los Estados Unidos de América, se consideran intervenciones útiles. Las intervenciones de terapia cognitivo-conductual TCC para los trastornos psicóticos comenzaron a difundirse en la década de 1980 (Bighelli et al., 2018). La TCC involucra a la persona en examinar y desafiar sus experiencias psicóticas y desarrollar estrategias de afrontamiento para controlar los síntomas. Se recomienda el uso de esta terapia junto con fármacos antipsicóticos y atención habitual integral. Los objetivos de la TCC son reducir la aparición de síntomas, la angustia asociada con ellos y/o el grado en que los síntomas interfieren con el funcionamiento y la calidad de vida de la persona. Los componentes cognitivos de la TCC tienen como objetivo enseñar a las personas con esquizofrenia a identificar y monitorear sus pensamientos y suposiciones en situaciones específicas y a evaluar y corregir estos pensamientos y suposiciones frente a evidencia externa objetiva y circunstancias reales (Health Quality Ontario, 2018).

2.2.1.4 Tratamiento farmacológico para la esquizofrenia

El tratamiento farmacológico actual de la esquizofrenia emplea fármacos que interfieren con la neurotransmisión de dopamina, con el objetivo de suprimir la exacerbación aguda de la psicosis y el tratamiento de mantenimiento para reducir el riesgo de recurrencia de la psicosis (Davidson et al., 2024).

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia se basa, fundamentalmente, en el empleo de fármacos antipsicóticos, a pesar de que existe una amplia gama de posibilidades de tratamiento; la efectividad y/o las RAM de los antipsicóticos con diferentes perfiles farmacológicos pueden variar (Orsolini et al., 2022). Algunas estrategias utilizadas en la práctica clínica incluyen la adición de otro antipsicótico, la administración concomitante de benzodiazepinas o estabilizadores del estado de ánimo, estimulación magnética transcraneal repetitiva o terapia electroconvulsiva (L'upták et al., 2021).

2.2.2 Trastorno obsesivo-compulsivo TOC

2.2.2.1 Definición, clasificación, signos y síntomas

El TOC es un trastorno común, crónico y, a menudo, incapacitante, caracterizado por pensamientos no deseados y angustiosos (obsesiones) y comportamientos repetitivos que el individuo se siente impulsado a realizar compulsiones (Goodman et al., 2021). El TOC afecta entre el 1% y el 3% de la población general; los síntomas se pueden clasificar según su presentación: miedo a la contaminación y limpieza compulsiva; pensamientos obsesivos sobre causar daño y rituales de control compulsivos; obsesiones con la simetría y el orden compulsivo; obsesiones por coleccionar objetos inútiles y acaparamiento compulsivo (Jalal et al., 2023).

El diagnóstico de TOC se basa en la evaluación clínica; los criterios de diagnóstico específicos según el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5) incluyen tener obsesiones y/o compulsiones que consumen mucho tiempo y causan angustia considerable o interfieren con las actividades cotidianas (Jalal et al., 2023).

2.2.2.2 Fisiopatología del TOC

Las hipótesis etiológicas del TOC actualmente involucran una combinación de factores de vulnerabilidad y exposición a factores estresantes a lo largo de la vida. Las experiencias adversas a lo largo de la vida pueden inducir adaptaciones neurobiológicas y conductuales del sistema nervioso central dentro de una ventana genética de vulnerabilidad. Según una revisión de datos familiares, la contribución genética al TOC oscila entre el 35 y el 50%. Los sistemas de neurotransmisores disfuncionales que probablemente estén implicados en la patología neurobiológica del TOC incluyen la serotonina, la dopamina y el glutamato. La alteración de los circuitos “cortico-estriato-tálamo-corticales”, que incluyen la corteza orbitofrontal, el núcleo caudado y el tálamo, es la principal base patológica del TOC. Cabe destacar que esta disfunción puede modularse después de un tratamiento exitoso del TOC. También se han observado en estudios de neuroimagen sistemas inmunes alterados debido a mecanismos cerebrales modulados (Roh et al., 2023).

Comprender la neurobiología del TOC es fundamental para el desarrollo de tratamientos más eficaces, especialmente para aquellos pacientes resistentes a las terapias convencionales. Múltiples estudios respaldan una contribución genética significativa al TOC, pero identificar los determinantes genéticos específicos requiere investigación adicional (Goodman et al., 2021).

2.2.2.3 Tratamiento psicológico para el TOC

Las terapias psicológicas como la TCC y la terapia de exposición con prevención de respuesta (EPR) suelen ser eficaces en el tratamiento del TOC (Fineberg et al., 2020). La TCC implica varios componentes: reevaluación cognitiva, reestructuración e intervención conductual. Este último, normalmente en forma de EPR, es el tratamiento psicológico de elección más utilizado para el TOC. La terapia de EPR para el TOC es una intervención psicológica estructurada y manualizada que implica una confrontación sistemática gradual y repetida con señales obsesivas externas e internas (exposición) y la abstención de rituales compulsivos (prevención de respuesta) (Roh et al., 2023).

2.2.2.4 Tratamiento farmacológico para el TOC

Las terapias farmacológicas como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y clomipramina tricíclica suelen ser eficaces en el tratamiento del TOC. Los ISRS se recomiendan particularmente como opción de tratamiento de primera línea en el TOC, en aquellos que tienen depresión comórbida, en aquellos con antecedentes de buena respuesta a los ISRS, en aquellos que no cooperan con la TCC, en situaciones en las que la EPR y la TCC no está disponible, o no es accesible ni la prefieren los pacientes (Fineberg et al., 2020).

3. Planteamiento problema

Existen más de 970.8 millones de personas que padecen trastornos psiquiátricos en todo el mundo, los cuales pueden causar problemas de salud emocional, conductual y física e incluso pueden tener resultados graves o fatales, como el suicidio. De acuerdo con la OMS, una persona se suicida cada 40 segundos en el mundo y la mayoría de los suicidios están relacionados con trastornos psiquiátricos (Lu, 2020). Las personas que padecen trastornos psiquiátricos tienen una esperanza de vida más corta y el aumento de las tasas de mortalidad se debe principalmente a enfermedades físicas, estilos de vida poco saludables y comorbilidades asociadas (Bukhari, 2022).

En el caso de México se estima que el 17% de la población padece algún trastorno psiquiátrico y sólo uno de cada cinco de ellos recibe atención. El estigma y la discriminación impiden que las personas busquen tratamiento temprano. Además, los recursos económicos y humanos son insuficientes (Gonzalez & Rios, 2023).

Para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos se utilizan medicamentos antipsicóticos, sin embargo, las RAM se encuentran entre los principales desafíos en el tratamiento de pacientes con trastornos psiquiátricos (Bahta et al., 2020). Las RAM representan un problema de salud pública a nivel mundial que merece atención debido al impacto en la mortalidad, la morbilidad y los costos de atención médica. Según un informe de la OMS, el 60% de las RAM se pueden prevenir;

siendo las interacciones entre medicamentos una causa importante de RAM prevenibles (Jiang et al., 2022).

Por lo tanto, resulta de vital importancia la FV en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz para evaluar con precisión las SRAM, minimizar el daño inducido por los medicamentos y mejorar la calidad del cuidado del paciente.

4. Justificación

Las RAM son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo, especialmente en las personas mayores, por lo cual su análisis y evaluación son necesarias en los sistemas de salud. A pesar de que los medicamentos antipsicóticos son cruciales en el tratamiento de una variedad de trastornos psiquiátricos, su uso está asociado a RAM por lo que es fundamental evaluar y dar seguimiento a las notificaciones de SRAM para desarrollar estrategias de intervención apropiadas que permitan gestionar, prevenir y minimizar los riesgos de las RAM y así mejorar la adherencia, la calidad de vida del paciente y reducir los costos del tratamiento.

Es por este motivo que el presente trabajo abordara la problemática de las RAM y pretende demostrar la importancia de la FV mediante la evaluación de notificaciones de SRAM en pacientes con esquizofrenia y TOC, así como las IPP con la finalidad de garantizar la seguridad del paciente en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

5. Objetivos

Objetivo general: Evaluar las SRAM en pacientes con esquizofrenia y TOC.

Objetivos específicos:

1. Determinar la intensidad y gravedad de las SRAM.
2. Establecer mediante el Algoritmo de Naranjo la causalidad de las SRAM.

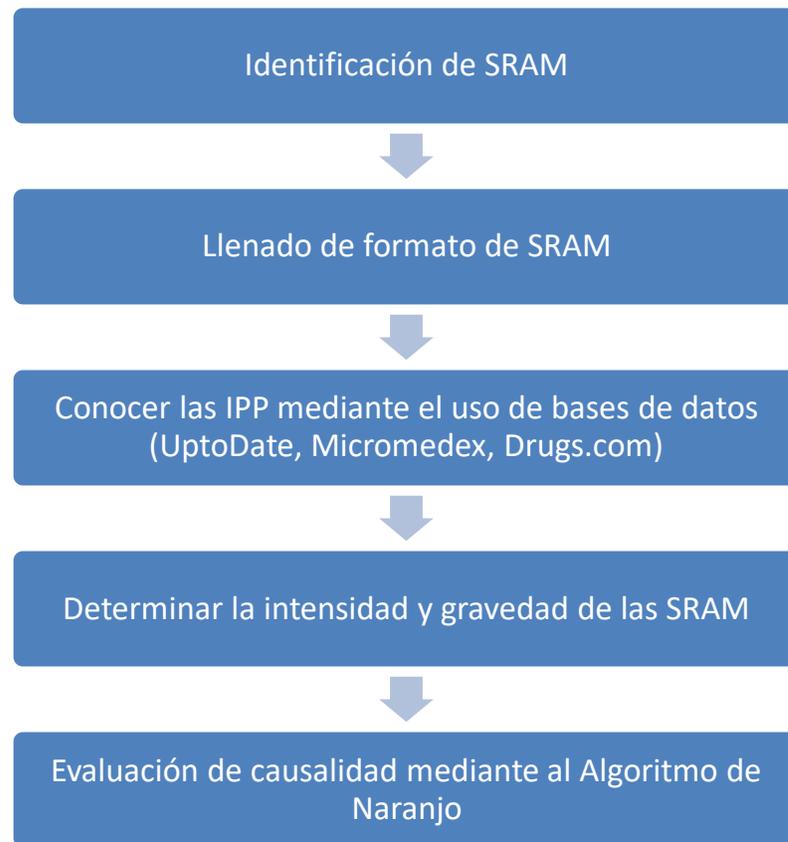
6. Pregunta de investigación

¿Cuál es la evaluación de las SRAM en pacientes con esquizofrenia y TOC?

7. Hipótesis

Los pacientes con esquizofrenia y TOC presentan SRAM más frecuentemente que sean leves, no graves y probables.

8. Metodología



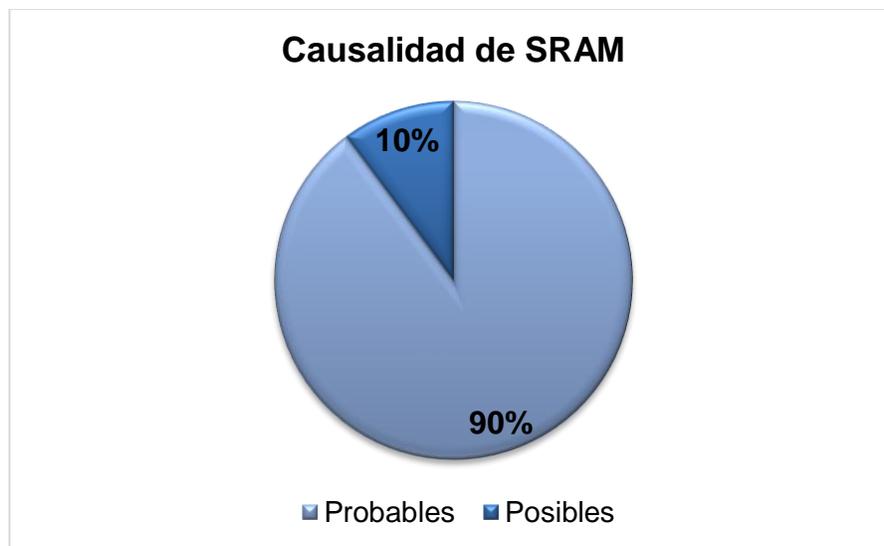
9. Resultados y discusión

Los presentes resultados se obtuvieron del Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz durante el periodo de noviembre a mayo del 2024. Para la evaluación de la causalidad, la gravedad y la intensidad de las SRAM encontradas en pacientes ambulatorios con esquizofrenia y TOC se utilizó el algoritmo de Naranjo.

9.1 Causalidad de SRAM

Respecto a la causalidad, el 90% de las SRAM fueron probables y el 10% posibles (Gráfica 1); estos datos demuestran que se cumplió la hipótesis en la cual se establece que de acuerdo a los criterios de probabilidad del algoritmo de Naranjo, existe un mayor % de puntaje de reacciones (>4) probables en pacientes con esquizofrenia y TOC. Los presentes resultados coinciden con los obtenidos en el estudio realizado por (Chawla & Kumar, 2017) en donde la mayoría de las SRAM encontradas en pacientes que recibían tratamiento con antipsicóticos en un hospital de tercer nivel en Delhi fueron clasificadas como probables de acuerdo al algoritmo de Naranjo.

Gráfica 1. Causalidad de SRAM.



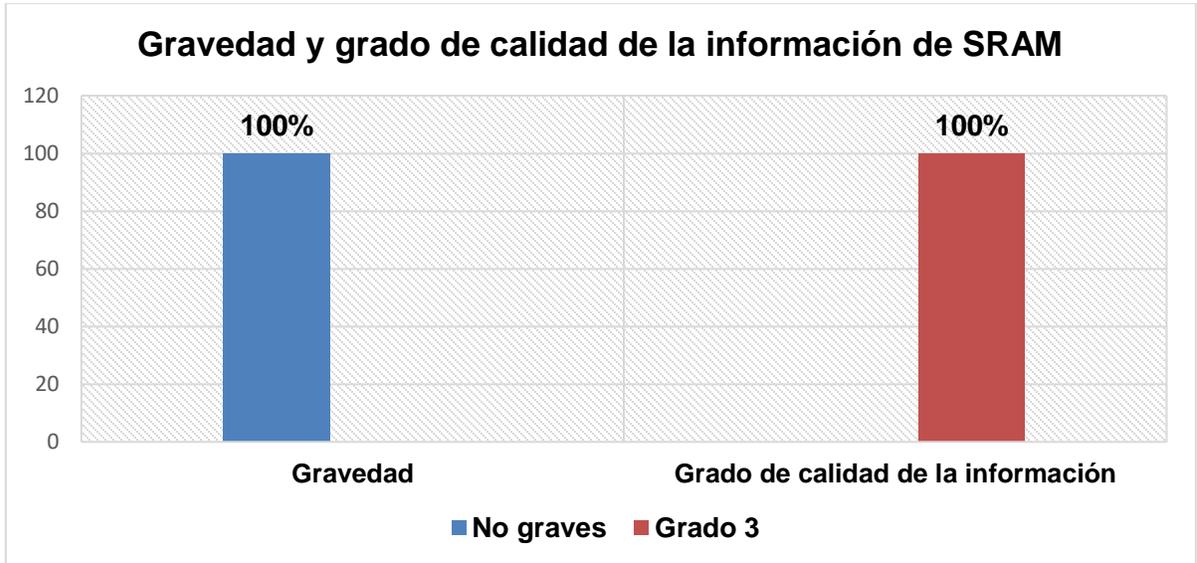
Gráfica 1. Causalidad de las SRAM en pacientes con esquizofrenia y TOC.

9.2 Gravedad de SRAM

Afortunadamente el 100% de las SRAM fueron no graves (Gráfica 2), lo que significa que no representaron un peligro para la vida del paciente; sin embargo fue importante dar un adecuado seguimiento a cada una de las SRAM con la finalidad de garantizar la seguridad del paciente.

Cabe destacar que el 100% de las SRAM tuvieron un grado de calidad de la información 3 (Gráfica 2), como lo establece la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016; demostrando que se incluyeron los datos del Grado 2 y el resultado de la re-administración del medicamento.

Gráfica 2. Gravedad y grado de calidad de la información de SRAM.



Gráfica 2. Gravedad y grado de calidad de la información de SRAM en pacientes con esquizofrenia y TOC.

9.3 Intensidad de SRAM

En cuanto a la intensidad (Gráfica 3), el 90% fueron leves indicando que se presentaron con signos y síntomas fácilmente tolerados por lo tanto no necesitaron tratamiento farmacológico; por otra parte un 10% fueron moderadas, es decir, requirieron tratamiento farmacológico y en algunos casos la suspensión del medicamento causante.

Gráfica 3. Intensidad de SRAM



Gráfica 3. Intensidad de SRAM en pacientes con esquizofrenia y TOC.

De manera general dentro de los principales medicamentos sospechosos reportados se encontraron aripiprazol, quetiapina, fluoxetina, olanzapina, sertralina, haloperidol, clozapina, duloxetina, escitalopram y risperidona.

Como se menciona en un estudio realizado por (Stroup & Gray, 2018) los efectos adversos de los antipsicóticos varían desde problemas como sedación, estreñimiento, aumento de peso hasta aquellos que pueden poner en peligro la vida como miocarditis o agranulocitosis. Además cada medicamento antipsicótico tiene un perfil de efectos adversos único, que afecta a los individuos de manera diferente. En contraste, algunas de las SRAM más frecuentemente reportadas en pacientes con esquizofrenia y TOC fueron somnolencia, mareo, apetito aumentado, aumento de peso, estreñimiento y temblor en las extremidades.

9.4 IPP

Por último, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos identificando IPP asociadas a los antipsicóticos descritos previamente (tabla 3), se encontraron IPP de tipo (fármaco-fármaco, fármaco-alimento y fármaco-planta medicinal) similares a los resultados obtenidos en el estudio realizado por (Aburamadan et al., 2021) en el cual realizaron una evaluación de las IPP en pacientes psiquiátricos en un hospital de los atención secundaria; finalmente resultaimportante mencionar que el hecho de conocer y brindar información sobre las IPP permitió contribuir a la seguridad del paciente y prevenir efectos adversos.

Tabla 3. IPP de los principales fármacos antipsicóticos reportados en las SRAM.

Fármaco	Fármaco-Fármaco	Fármaco-Alimento	Fármaco-Planta medicinal
Aripiprazol	715 interacciones conocidas con otros fármacos.	Alcohol y jugo de toronja.	Hierba de San Juan.
Quetiapina	708 interacciones conocidas con otros fármacos.	Alcohol y jugo de toronja.	Hierba de San Juan.
Fluoxetina	668 interacciones conocidas con otros fármacos.	Alcohol.	Hierba de San Juan y cúcuma.
Olanzapina	657 interacciones conocidas con otros fármacos.	Alcohol y jugo de toronja.	Hierba de San Juan.
Sertralina	656 interacciones conocidas con otros fármacos.	Alcohol y jugo de toronja.	Hierba de San Juan y cúcuma.

Haloperidol	737 interacciones conocidas con otros fármacos.	Alcohol.	Hierba de San Juan.
Clozapina	925 interacciones conocidas con otros fármacos.	Alcohol.	Hierba de San Juan.
Duloxetina	592 interacciones conocidas con otros fármacos.	Alcohol y jugo de toronja.	Hierba de San Juan.
Escitalopram	685 interacciones conocidas con otros fármacos.	Alcohol y jugo de toronja.	Hierba de San Juan y cúrcuma.
Risperidona	671 interacciones conocidas con otros fármacos.	Alcohol y jugo de toronja.	Hierba de San Juan.

Tabla 3. Principales fármacos antipsicóticos reportados en las SRAM y las IPP que pueden presentar (Lexicomp, n.d.).

10. Conclusión

Al evaluar las SRAM en pacientes con esquizofrenia y TOC mediante el algoritmo de Naranjo se logró contribuir a la seguridad del paciente y prevenir IPP, con el uso de los principales fármacos antipsicóticos reportados en las SRAM, como fueron la quetiapina, olanzapina, sertralina, escitalopram, risperidona y fluoxetina; y gracias a que la todas las SRAM tuvieron un de grado de calidad 3 la determinación de la causalidad fue más precisa.

En cuanto a la intensidad el 90% de las SRAM fueron leves, afortunadamente el 100% fueron no graves, y en relación con la causalidad el 90% fueron probables.

Además, esto nos permite ver la importancia de la farmacovigilancia y el trabajo multidisciplinario que realizan los profesionales de la salud para mantener la seguridad del paciente asociada al uso de medicamentos.

11. Referencias

- Aburamadan, HaneenA. R., Sridhar, S., & Tadross, T. (2021a). Assessment of potential drug interactions among psychiatric inpatients receiving antipsychotic therapy of a secondary care hospital, United Arab Emirates. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 12(1), 45. https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_110_20
- Aburamadan, HaneenA. R., Sridhar, S., & Tadross, T. (2021b). Assessment of potential drug interactions among psychiatric inpatients receiving antipsychotic therapy of a secondary care hospital, United Arab Emirates. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 12(1), 45. https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_110_20
- Achtyes, E., Simmons, A., Skabeev, A., Levy, N., Jiang, Y., Marcy, P., & Weiden, P. J. (2018). Patient preferences concerning the efficacy and side-effect profile of schizophrenia medications: a survey of patients living with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 18(1), 292. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1856-y>
- Alcocer Varela, J., López-Gatell Ramírez, H., Alonso Novelo Baeza, J., Ignacio Santos Preciado, J., Ferrer Aguilar, J., María Eugenia Lozano Torres, D., Zabicky Sirot Comisionado Nacional contra las Adicciones Mtra Diana Tejadilla Orozco, G., & Manuel Quijada Gaytán, J. (2022). *Directorio de la Secretaría de Salud Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/730678/SAP-DxSMA-Informe-2022-rev07jun2022.pdf>
- Arehart-Treichel, J. (2001). Imaging Studies Document Schizophrenia's Devastation. *Psychiatric News*, 36(22), 18–18. <https://doi.org/10.1176/pn.36.22.0018>
- Arenas Borrero, Á. E., Gómez Restrepo, C., Bohórquez Peñaranda, A. P., Vélez Traslaviña, Á., Castro Díaz, S. M., Jaramillo González, L. E., & García Valencia, J. (2014). Prevención y tratamiento de los efectos adversos agudos más frecuentes por el uso de antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 44, 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2015.05.009>
- Bahta, M., Berhe, T., Russom, M., Tesfamariam, E. H., & Ogbaghebiel, A. (2020). <p>Magnitude, Nature, and Risk Factors of Adverse Drug Reactions Associated with First Generation Antipsychotics in Outpatients with Schizophrenia: A Cross-Sectional Study</p>. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, Volume 9, 205–217. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S271814>
- Bezerra, H. de S., Alves, R. M., Nunes, A. D. d., & Barbosa, I. R. (2021). Prevalence and Associated Factors of Common Mental Disorders in Women: A Systematic Review. *Public Health Reviews*, 42. <https://doi.org/10.3389/phrs.2021.1604234>
- Bighelli, I., Salanti, G., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Reitmeir, C., Wallis, S., Schwermann, F., Pitschel-Walz, G., Barbui, C., Furukawa, T. A., & Leucht, S. (2018). Psychological interventions to reduce positive symptoms in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry*, 17(3), 316–329. <https://doi.org/10.1002/wps.20577>

- Bukhari, S. N. A. (2022). Consequences of Antipsychotic Medications on Mental Health. *Current Drug Safety*, 17(4), 285–293. <https://doi.org/10.2174/1574886317666220216101106>
- Chawla, S., & Kumar, S. (2017a). Adverse Drug Reactions and their Impact on Quality of Life in Patients on Antipsychotic Therapy at a Tertiary Care Center in Delhi. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 39(3), 293–298. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.207332>
- Chawla, S., & Kumar, S. (2017b). Adverse Drug Reactions and their Impact on Quality of Life in Patients on Antipsychotic Therapy at a Tertiary Care Center in Delhi. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 39(3), 293–298. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.207332>
- Davidson, M., & Carpenter, W. T. . (2024). Targeted Treatment of Schizophrenia Symptoms as They Manifest, or Continuous Treatment to Reduce the Risk of Psychosis Recurrence. *Schizophrenia Bulletin*, 50(1), 14–21. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad145>
- Fineberg, N. A., Hollander, E., Pallanti, S., Walitza, S., Grünblatt, E., Dell’Osso, B. M., Albert, U., Geller, D. A., Brakoulias, V., Janardhan Reddy, Y. C., Arumugham, S. S., Shavitt, R. G., Drummond, L., Grancini, B., De Carlo, V., Cinosi, E., Chamberlain, S. R., Ioannidis, K., Rodriguez, C. I., ... Menchon, J. M. (2020). Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: a position statement by the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(4), 173–193. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000314>
- Gonzalez, V. V., & Rios, J. M. (2023). Conceptions of Recovery and Relapse of Severe Mental Illness from the Perspective of Mental Health Personnel in Mexico City. *International Journal of Mental Health and Addiction*. <https://doi.org/10.1007/s11469-023-01055-5>
- Goodman, W. K., Storch, E. A., & Sheth, S. A. (2021). Harmonizing the Neurobiology and Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 178(1), 17–29. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20111601>
- Guardado Ruiz, M. , Bermúdez Camps, I. , Reyes Hernández, I. , Flores de la Torre, J. , & Argelia López, M. . (2018). Farmacovigilancia en México. *Revista Cubana de Farmacia*. 51(2). <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/204/134>
- Health Quality Ontario. (2018). Cognitive Behavioural Therapy for Psychosis: A Health Technology Assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 18(5), 1–141.
- Hermann, M., Carstens, N., Kvinge, L., Fjell, A., Wennersberg, M., Folleso, K., Skaug, K., Seiger, A., Cronfalk, B. S., & Bostrom, A.-M. (2021). Polypharmacy and Potential Drug–Drug Interactions in Home-Dwelling Older People – A Cross-Sectional Study. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, Volume 14, 589–597. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S297423>
- Hudak, R., & Rasmussen, A. (2022). Obsessive-Compulsive Disorder and Schizophrenia: Conceptualization, Assessment and Cognitive Behavioral Treatment. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 36(3), 247–267. <https://doi.org/10.1891/JCP-2021-0008>

- Jalal, B., Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2023). Obsessive-compulsive disorder: Etiology, neuropathology, and cognitive dysfunction. *Brain and Behavior*, 13(6). <https://doi.org/10.1002/brb3.3000>
- Jiang, H., Lin, Y., Ren, W., Fang, Z., Liu, Y., Tan, X., Lv, X., & Zhang, N. (2022). Adverse drug reactions and correlations with drug–drug interactions: A retrospective study of reports from 2011 to 2020. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.923939>
- Karlsgodt, K. H., Sun, D., & Cannon, T. D. (2010). Structural and Functional Brain Abnormalities in Schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science*, 19(4), 226–231. <https://doi.org/10.1177/0963721410377601>
- Kim, H., Kim, S. H., Jeong, W., Park, Y. S., Kim, J., Park, E. C., & Jang, S. I. (2023). Association between obsessive-compulsive disorder and the risk of schizophrenia using the Korean National Health Insurance Service-National Sample Cohort: a retrospective cohort study. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 32, e9. <https://doi.org/10.1017/S2045796023000021>
- Lexicomp. (n.d.). *Drug information. UpToDate*. Retrieved March 6, 2024, from https://uptodate.uam.elogim.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze
- Lu, L. (2020). World Mental Health Day, Mental Health for All — October 10, 2020. *China CDC Weekly*, 2(41), 789–790. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.216>
- Lupták, M., Michaličková, D., Fišar, Z., Kitzlerová, E., & Hroudová, J. (2021). Novel approaches in schizophrenia—from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World Journal of Psychiatry*, 11(7), 277–296. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.277>
- Livsannyam, E., Jain, M. S., Pormento, M. K. L., Siddiqui, H., Balagtas, A. R. A., Emuze, B. O., & Poprawski, T. (2022). Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.23959>
- Maza Larrea, J. A., Aguilar Anguiano, L. M., & Mendoza Betancourt, J. A. (2018). *Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente Artículo de revisión*. 47–53. <https://www.scielo.org.mx/pdf/rsm/v72n1/0301-696X-rsm-72-01-47.pdf>
- Murali, M., Suppes, S. L., Feldman, K., & Goldman, J. L. (2021). Utilization of the Naranjo scale to evaluate adverse drug reactions at a free-standing children's hospital. *PLOS ONE*, 16(1), e0245368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245368>
- Nour, S., & Plourde, G. (2019). Pharmacovigilance. In *Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (pp. 7–23). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816183-8.00002-0>
- Orsolini, L., Pompili, S., & Volpe, U. (2022). Schizophrenia: A Narrative Review of Etiopathogenetic, Diagnostic and Treatment Aspects. *Journal of Clinical Medicine*, 11(17), 5040. <https://doi.org/10.3390/jcm11175040>
- Osula, E., Tlou, B., & B Ojewole, E. (2022). Knowledge, attitudes, and practices towards drug-food interactions among patients at public hospitals in eThekweni, KwaZulu-Natal, South Africa. *African Health Sciences*, 22(1), 681–690. <https://doi.org/10.4314/ahs.v22i1.79>

- Roh, D., Jang, K. W., & Kim, C.-H. (2023). Clinical Advances in Treatment Strategies for Obsessive-compulsive Disorder in Adults. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 21(4), 676–685. <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1075>
- Rombolà, L., Scuteri, D., Marilisa, S., Watanabe, C., Morrone, L. A., Bagetta, G., & Corasaniti, M. T. (2020). Pharmacokinetic Interactions between Herbal Medicines and Drugs: Their Mechanisms and Clinical Relevance. *Life*, 10(7), 106. <https://doi.org/10.3390/life10070106>
- Secretaría de Salud. (2017). *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia*. https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0
- Stein, D. J., Palk, A. C., & Kendler, K. S. (2021). What is a mental disorder? An exemplar-focused approach. *Psychological Medicine*, 51(6), 894–901. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001185>
- Stroup, T. S., & Gray, N. (2018). Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*, 17(3), 341–356. <https://doi.org/10.1002/wps.20567>
- Vuong, M., González Aragón, C., & Montarroyos, S. S. (2023). Common Food and Drug Interactions. *Pediatrics In Review*, 44(2), 68–80. <https://doi.org/10.1542/pir.2022-005641>
- World Health Organization. (2013). *MENTAL HEALTH ACTION PLAN 2013-2020*. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/89966/9789241506021_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y