



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO



INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

ÁREA ACADÉMICA DE FARMACIA

**“ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA CENTRADO EN LOS
USUARIOS CON ESQUIZOFRENIA EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN AZALEAS
DEL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO VILLA OCARANZA EN HIDALGO”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FARMACIA

PRESENTA:

JUANA NUBE CONTRERAS

ASESORES:

MSP. JOSEFINA REYNOSO VÁZQUEZ

LF. AURORA MAYELA VAQUERO BÁEZ

PSIQUIATRA. JOSÉ DONATO MUÑOZ ONOFRE

PACHUCA DE SOTO, HGO., MAYO DE 2009.

**“EL HOMBRE QUE SE LEVANTA ES AÚN MÁS GRANDE QUE AQUÉL QUE NO HA
CAÍDO”**

Concepción Arenal.

“SÓLO ES POSIBLE AVANZAR CUANDO SE MIRA LEJOS”

José Ortega y Gasset.

“LOS SUEÑOS SON LA SEMILLA DE LA REALIDAD DEL MAÑANA”

Anónimo.

Dedicada a:

Jesús:

Porque siempre está y estuvo conmigo en todo momento, me levantó y me da fortaleza ante las adversidades y la maldad del Ser Humano.

Mi Madre: Eufemia Contreras García

Por inculcarme valores y principios, mostrarme que en la vida se debe de luchar, por decirme las cosas con franqueza. La admiro por ser una mujer muy fuerte.

Mi padre: Pablo Nube Catalán

Por ser una persona muy especial, por ser amoroso, por enseñarme que se debe de disfrutar de la soledad, la tranquilidad y se debe ser tolerante con el prójimo.

Mi hermano: Martín Nube Contreras

Que lo quiero muchísimo, eres y serás el mejor hermano que Dios me regaló. Gracias por regalarme parte de sus esfuerzos, dedicación, recursos económicos. Gracias a ti soy profesionalista.

A mis hermanas Nico, Ana, Karla Minerwa:

Las quiero mucho por ser diferentes a mí pero tan valiosas en mi vida.

A mis sobrinos Isaías, Arturo, Víctor, Luis Armando, Jenny Yareth, Harumi, Wendy, Natali Sarahi y a ti que eres un angelito:

Los quiero mucho, gracias por hacer reírme, compartir conmigo momentos inolvidables.

A Irene Cipriano Contreras, Inocente Pérez Biñuelo, Eleuterio Díaz y Juan Carlos Chávez:

Gracias por brindarme su apoyo y amistad.

Sergio Guzmán Alcántara:

Gracias por brindarme tu amistad, tiempo, dedicación, comprensión, ternura y por todo el amor. Enormemente Gracias, TQM. Te amo.

Bibiana Socorro Pérez Orozco (Bibis):

Sabes que te quiero muchísimo, por demostrarme que se puede salir del abismo y ser feliz. Porque me enseñas que el alumno supera al maestro. Comprendiste que la vida es bella, hermosa y la encontramos a nuestro alrededor con nuestros seres queridos.

A mis abuelitos, tíos y primos:

Gracias por sus consejos y sus atenciones.

Sr. Valentín, Sra. Juanita, Liz, Mimi, Dulce, Juanita y Anny:

Gracias de todo corazón por abrirme las puertas de su hogar, gracias por las palabras positivas en los momentos difíciles, por el cariño inmenso y la maravillosa amistad que me brindan.

María de Los Ángeles, Leslie Michel, Sayma, Aurora, Hugo Enrique, Amelie, Ale, Deyci, Ofe, Manuel, Corie, Gladis, Paula, Mamadou Diallo, Jehovani, Martha, Claudia, Patricia, Dany, Karen, Rosario, Adrian, Marc, Anne Claire, Philip Hamburg, Julian y Louis Damian:
Agradezco enormemente por ser sus enseñanzas y ser mis mejores amigos en la vida.

MSP. Josefina Reynoso Vázquez, María José y Sebastián Ulloa Reynoso:

Mis más gratos y sinceros agradecimientos por apoyarme en todo momento para que esto fuera una realidad. De igual forma por la confianza y la linda amistad que me brindan.

L.F. Aurora Mayela Vaquero Báez:

Mil gracias por el apoyo incondicional, colega, maestra y amiga.

M. en C. Minarda De La O Arciniega:

Sinceros agradecimientos por todo el apoyo brindado y su amistad.

Dr. José Donato Muñoz Onofre:

Por el gran apoyo brindado en todo momento para la realización de esta investigación, por su amistad y hacer equipo como compañero de trabajo.

Muchas gracias.

Queridos Usuarios:

Entre la arena, la sal y la brisa viendo las olas quebrarse en el mar, me preguntaba como es la vida...

Un Usuario fuerte de tierna sonrisa que me escuchaba al pasar, me dijo joven si quieres saberlo yo te lo voy a explicar... *¡Humildemente Muchas Gracias....!*

Villa Ocaranza:

El fruto del silencio es la oración, el fruto de la oración es la fe, el fruto de la fe es el amor, el fruto del amor es servir a los demás... ¡Sinceramente Gracias...! por la oportunidad y enseñanzas.

A mis catedráticos, Minarda De la O, Abel, Ana Luisa, Ana María, Zuri, Maricruz, Raúl Camacho, Mayte, Leobardo, Raúl, Alejandro, Elena, Sandra, Argelia, Maricela, Mayelin, Ivette, Dra. Fela Viso, Dr. Rangel y Dr. Barcena:

Muchas Gracias por ser parte de mi formación profesional por compartirme su sabiduría, sus conocimientos y experiencias.

A mis compañeros Lili, Rosario, Deyci, Paty, Karla, Aldo, Margarito, Giovanni, Karen, Alain, Angélica y Miriam:

Gracias por su amistad y por hacer equipo en las tareas y actividades académicas en nuestra preparación profesional. Éxito y que nunca se les olvide que somos profesionistas de la Salud con Ética.

Adán Lozano Téllez:

Mi especial agradecimiento por compartirme tu amistad, tus enseñanzas, tu sabiduría de la vida en lo personal y profesional. Eres una persona valiosa y leal.

Dra. Alejandra Molina Islas y Psicólogo Juan Pablo:

Gracias por su amistad y gran apoyo.

Sra. Magos:

Por sus palabras de aliento, por ser como una segunda madre. Con mucho cariño.

A ti, G. L. y a Samy:

Gracias sinceramente por haberlos conocido, por compartir conmigo momentos de alegría, tristeza y por apoyarme en todos esos momentos difíciles. Dios, los bendiga siempre.

Guillermo Pérez Álvarez:

Gracias por la amistad y el gran apoyo brindado en las jornadas pesadas de trabajo. Muchas Gracias.

Manuel Alejandro Monroy Funes:

Gracias por la amistad y tu carisma, eres una gran persona.

A mis Asesores:

Gracias aceptar ser parte de esta investigación, por compartir su sabiduría y experiencia profesional.

Dr. Raúl Vieyra Arredondo, LAE. Manuel Cabrera Plata, Dra. Ma. Guadalupe Narciso Jiménez, Dr. Marwin Hafid Meneses Lavalley, Dr. Miguel Velázquez Carrillo, Dr. Odín Navarrete González, Dr. Antonio González Rodríguez, Dr. Luis Humberto Guedes Nicolas, Enfermero Álvaro Octavio Bernal Mendoza, Enfermera Matilde García Lugo, Lic. Gardenia Hernández Uribe, Lic. Yolanda Hernández Cerón y el personal del Departamento de Archivo Clínico y Estadística de Villa Ocaranza:

Por su invaluable apoyo para la realización de esta investigación.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA

CEFV	Centro Estatal de Farmacovigilancia
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
OMS	Organización Mundial de la Salud
SSA	Secretaría de Salud
SSH	Servicios de Salud de Hidalgo
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
HGZMF	Hospital General de Zona de Medicina Familiar
RAMs	Reacciones Adversas de Medicamentos
BCDSP	Boston Collaborative Drug Surveillance Program
SNC	Sistema Nervioso Central
LADME	Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción
NOM	Norma Oficial Mexicana
ENEP	Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades
DSM-IV	Diagnostic and Static of Mental Diseases IV
URM	Uso Racional de los Medicamentos
UAA	Unidad de Atención Azaleas
SEP	Síntomas Extrapiramidales
DT	Discinesia Tardía

ÍNDICE DE CONTENIDO

I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	3
2.1. Generalidades sobre Farmacovigilancia.....	3
2.1.1 Objetivos de la Farmacovigilancia.....	6
2.1.2 Sistemas o métodos que se emplean en la Farmacovigilancia....	8
2.1.3 Reacción Adversa de los Medicamentos.....	10
2.1.4 Clasificación de las Reacciones Adversas de los Medicamentos.	11
2.1.5 Clasificación de las Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos.....	16
2.1.6 Factores que predisponen a las RAMs.....	17
2.1.7 Cómo establecer la relación causal.....	19
2.1.8 Frecuencia de aparición de RAMs.....	19
2.2 Enfermedades mentales.....	22
2.2.1 Esquizofrenia.....	23
2.2.2 Medicamentos antipsicóticos.....	24
2.2.3 Mecanismo de acción de los antipsicóticos.....	26
2.2.4 Hospital Psiquiátrico Villa Ocaranza de los Servicios de Salud de Hidalgo.....	28
2.3 Antecedentes sobre estudios de Farmacovigilancia.....	30
2.3.1 Antecedentes del estudio de antipsicóticos.....	33
III. Justificación.....	36
IV. Objetivos.....	38
4.1 Objetivo general.....	38
4.2 Objetivos específicos.....	38
V. Metodología.....	39
5.1 Selección y tamaño de la muestra.....	39
5.2 Recolección de datos.....	39
5.3 Control y procesamiento de la Información.....	40
5.4 Caracterización de la población.....	41
5.5 Identificación de los antipsicóticos prescritos.....	41
5.6 Determinación de la incidencia de sospecha de RAMs.....	41
5.7 Evaluación y determinación del tipo de sospecha de RAMs.....	41

5.8 Aspectos Éticos.....	42
VI. Resultados.....	43
6.1 Características de la población de estudio.....	43
6.2 Identificación de los antipsicóticos prescritos.....	45
6.3 Determinación de la incidencia de las sospechas de RAMs.....	46
6.4 Evaluación y determinación del tipo de sospecha de RAMs.....	51
VII. Análisis de resultados.....	52
VII. Conclusiones.....	57
IX. Recomendaciones.....	58
X. Referencias.....	60
XI. Anexos.....	67
XII. Glosario de términos.....	71

ÍNDICE DE CUADROS, TABLAS, GRÁFICOS Y ANEXOS

CUADROS

Cuadro 1.....	21
Grupos terapéuticos frecuentemente asociados a RAMs.	
Cuadro 2.....	21
Manifestaciones clínicas asociadas a RAMs.	

TABLAS

Tabla 1.....	18
Procesos farmacocinéticos y características propias de los pacientes.	
Tabla 2.....	24
Clasificación de la esquizofrenia.	
Tabla 3.....	31
Cronología de reacciones adversas producidas por medicamentos.	
Tabla 4.....	49
Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos antipsicóticos que se presentaron durante el periodo de estudio.	
Tabla 5.....	50
Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos no antipsicóticos que se presentaron durante el periodo de estudio.	

GRÁFICOS

Gráfico 1.....	43
Género de los usuarios con esquizofrenia que ingresaron al estudio.	
Gráfico 2.....	44
Distribución de la población de estudio por rango de edad.	
Gráfico 3.....	44
Días de estancia hospitalaria de la población de estudio.	
Gráfico 4.....	45
Porcentaje de prescripción de los antipsicóticos por grupo terapéutico.	
Gráfico 5.....	45
Porcentaje de los antipsicóticos prescritos.	
Gráfico 6.....	46
Incidencia de sospechas de reacciones adversas.	

Gráfico 7.....	46
Usuarios del género masculino que presentaron sospechas de reacciones adversas.	
Gráfico 8.....	47
Usuarios del género femenino que presentaron sospechas de reacciones adversas.	
Gráfico 9.....	47
Incidencia de sospechas de reacciones adversas por género.	
Gráfico 10.....	48
Frecuencia de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos por Edad.	
Gráfico 11.....	48
Días de estancia hospitalaria en los usuarios que presentaron RAMs.	
Gráfico 12.....	51
Clasificación de sospechas de las Reacciones Adversas de los Medicamentos por su imputabilidad mediante la aplicación del Algoritmo de Naranjo.	
 ANEXOS	
Anexo 1.....	67
Formato interno del estudio de Farmacovigilancia Intensiva.	
Anexo 2.....	69
Formato de la aplicación del Algoritmo de Naranjo.	
Anexo 3.....	70
Registro de sospecha de Reacciones Adversas de los Medicamentos	

RESUMEN

Todos los medicamentos pueden provocar reacciones adversas, aún después de haber sido sometidos a las más rigurosas pruebas fisicoquímicas, toxicológicas y microbiológicas durante los ensayos clínicos. Por esta razón es importante que se lleve a cabo la Farmacovigilancia, la cual emite señales con valor para el uso racional y seguro de los medicamentos.

Los pacientes con la esquizofrenia son un grupo susceptible de presentar Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAMs). Los antipsicóticos bloquean el efecto excesivo de la dopamina y restablecen el equilibrio en el metabolismo cerebral. Sin embargo, también modifican las funciones metabólicas cerebrales, de ello resultan además de los efectos deseados, reacciones adversas de los medicamentos.

El objetivo fue realizar un estudio de Farmacovigilancia Intensiva centrado en los usuarios con esquizofrenia, basado en las características que presta la Unidad de Atención Azaleas del Hospital Psiquiátrico Villa Ocaranza en Hidalgo, por lo que se realizó un estudio retrospectivo de Farmacovigilancia Intensiva en pacientes que recibieron tratamiento antipsicótico durante el periodo 1 de enero de 2006 al 30 de junio de 2008. Se revisaron 228 expedientes, de los cuales el 53.50% correspondió al género masculino y el 46.50% al género femenino.

La incidencia de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos fue de 58.77%. El grupo terapéutico que presentó mayor incidencia de sospechas de RAMs fueron las fenotiazinas (haloperidol), otros medicamentos que no son antipsicóticos provocaron sospechas de RAMs como es el caso de los ansiolíticos. El mayor porcentaje de sospechas de RAMs se encontró en los usuarios de género femenino, que correspondió a una incidencia de 60.37%. Aplicando el Algoritmo de Naranjo se evaluó la imputabilidad de las RAMs obteniendo los siguientes resultados: como dudosa a 27 (9.15%), posible a 135 (45.77%), probable a 133 (45.08%) y definida el 0%.

I. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de la humanidad se ha demostrado que una de las mejores armas para luchar contra la enfermedad es el empleo de medicamentos a través del proceso denominado farmacoterapia. El objetivo que se persigue con el uso de los medicamentos, es mejorar la calidad de vida del paciente, lo que incluye la cura o control de la enfermedad (1,2).

Los medicamentos antes de su comercialización, son sometidos a una serie de estudios experimentales de fases preclínicas y clínicas; en los cuales deben demostrar seguridad y eficacia; sin embargo, en investigaciones realizadas en Europa y en Estados Unidos, se ha visto en repetidas ocasiones que se han presentado Reacciones Adversas de los Medicamentos. Estos pueden causar malestar, discapacidad o incluso la muerte y que además aumentan en gran medida los gastos sanitarios, pudiéndose prevenir mediante un mejor manejo de la terapéutica medicamentosa (2,3). Todos los medicamentos pueden provocar una reacción adversa, aún después de haber sido sometidos a las más rigurosas pruebas fisicoquímicas, toxicológicas y microbiológicas durante los ensayos clínicos. Justo después de su lanzamiento al mercado, es importante monitorear los medicamentos, pues es cuando se presentan las reacciones adversas que no fueron descritas en las fases clínicas (3).

Por tal motivo se considera que la evaluación del medicamento, antes de ser comercializado, constituye la base de las investigaciones para la seguridad de los medicamentos. La información obtenida mediante estudios clínicos no es completa debido a que se utiliza un número reducido de pacientes a los que se les administra el medicamento, los criterios de selección de los que participan como voluntarios, son estrictos y su duración es relativamente corta. De esta forma es importante considerar, que es necesario someter a los medicamentos a una vigilancia durante su comercialización, mediante la Farmacovigilancia, con el propósito de tener mayor seguridad en su utilización, estos métodos son el Sistema de Notificación Voluntaria, Sistema de Farmacovigilancia Intensiva y Estudios Epidemiológicos. Siendo necesario que exista un organismo que regule, vigile y se encargue de velar por la seguridad de los medicamentos que se encuentran en el mercado (3).

Se considera que los pacientes con enfermedad mental como la esquizofrenia, son un grupo susceptible de presentar Reacciones Adversas de los Medicamentos (uso de antipsicóticos). Además de las hospitalizaciones, los costos de los tratamientos, las visitas ambulatorias y las reacciones adversas que se llegan a presentar con el uso de los antipsicóticos, se observa una importante repercusión sobre otros aspectos sociales como el ausentismo y la baja productividad laboral, así como la necesidad de la familia de destinar recursos al cuidado del usuario (4,5).

II. ANTECEDENTES

2.1 GENERALIDADES SOBRE FARMACOVIGILANCIA

Todo principio activo nuevo debe demostrar eficacia e seguridad antes de utilizarse en la farmacoterapia de los pacientes. Para ello, se realizan investigaciones preclínicas y clínicas. En las investigaciones preclínicas se administra el principio activo en diferentes animales de investigación, durante un lapso prolongado, bajo condiciones estandarizadas se evalúan posibles daños histopatológicos, fisiológicos, bioquímicos; posteriormente se lleva a cabo la investigación clínica en humanos (6).

Los ensayos clínicos, también conocidos como protocolos clínicos o estudios de investigación clínica, constituyen el método aceptado por la comunidad científica mediante el cual es posible demostrar la utilidad en términos terapéuticos de todo fármaco nuevo, así como las posibles reacciones adversas de los medicamentos y sus interacciones con otros medicamentos (7).

En los estudios clínicos se distinguen cuatro fases:

- Fase I: persigue la determinación preliminar de la seguridad del medicamento en un número reducido de voluntarios sanos y obtener los primeros datos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia.
- Fase II: estudia los efectos de la administración de un nuevo medicamento en un número reducido de enfermos cuidadosamente seleccionados, en esta etapa se evalúa la eficacia del medicamento para una indicación concreta, el objetivo de esta fase es determinar la dosis y posología adecuada y aclarar en lo posible la relación dosis-respuesta que fundamente la relación de estudios más amplios.
- Fase III: se conoce como ensayo clínico controlado, donde se realizan estudios más amplios, los pacientes participan en ensayos controlados prospectivos para evaluar los efectos del fármaco en estudio. Sin embargo, debido al elevado costo de todo el proceso de desarrollo de una nueva molécula, se estudia en un número pequeño de pacientes de 1000 a 4000, durante un periodo de tiempo limitado, la población que se excluye son embarazadas, niños y geriátricos. Es la última fase antes de la comercialización del medicamento y obtiene datos complementarios sobre

seguridad y eficacia. Se establece también el perfil de los efectos indeseables. El objetivo final del desarrollo de un nuevo fármaco es obtener la aprobación por parte de las autoridades sanitarias y el registro del medicamento.

- Fase IV: son aquellos que se realizan después de comercializado el medicamento.

Para la realización de estos protocolos clínicos se deben salvaguardar las normas éticas contenidas en las Declaraciones de Helsinki y Tokio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (8).

La necesidad de la Farmacovigilancia radica en la obligación evidente de velar por la seguridad de la farmacoterapia, además de buscar su mayor eficacia y en el hecho real de que determinadas reacciones adversas no pueden detectarse ni en los estudios toxicológicos en animales, ni en los ensayos clínicos de fase II y III.

A su vez los ensayos clínicos en fase II y III tampoco permiten detectar todas las reacciones adversas de un medicamento, por las siguientes razones:

- a) Se realizan en un número limitado de pacientes y por lo tanto pueden no detectarse aquellas reacciones adversas que sean poco frecuentes por ejemplo las que tienen una incidencia inferior al 1 por 1000.
- b) Además se realizan con estrictos criterios de selección de los pacientes, que generalmente excluyen a mujeres embarazadas, geriátricos, niños, pacientes con insuficiencia renal o hepática, etc.
- c) Asimismo, durante los ensayos clínicos el medicamento se utiliza de acuerdo con protocolos de tratamientos muy concretos y definidos, a los que no siempre se ajusta la práctica asistencial posterior.
- d) Y por último, tampoco pueden detectarse previamente al registro del medicamento, a veces incluso después de varios años.

Por lo tanto, aunque el registro de un medicamento se produzca tras una amplia experimentación animal y una completa serie de ensayos clínicos en el hombre,

nada garantiza que el medicamento sea absolutamente seguro en la práctica clínica posterior (6).

Los medicamentos, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las Reacciones Adversas a los Medicamentos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso la muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad (1,9). En ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos (1).

Es fundamental controlar la eficacia y seguridad de los medicamentos una vez puestos a la venta. Por regla general se necesita más información sobre el uso de medicamentos en grupos de población concretos, en especial en niños, mujeres embarazadas, pacientes geriátricos, pacientes psiquiátricos, debido a que las reacciones adversas, interacciones (con alimentos, pruebas de laboratorio u otros medicamentos) y factores de riesgo no salen a la luz hasta años posteriores a la comercialización (3).

La Farmacoepidemiología, apareció a partir, de una serie de actividades e intereses, surgidos de la propia evolución y adaptación de disciplinas como la Epidemiología, la Farmacología y la Farmacia Clínica que se han relacionado al intentar dar respuesta a cuestiones que han surgido con el uso de los medicamentos (10).

Ésta se puede definir como “la aplicación del conocimiento, métodos y razonamientos epidemiológicos para el estudio de los efectos benéficos, reacciones adversas y Uso Racional de los Medicamentos (URM) en poblaciones humanas” (10,11).

Los objetivos de la Farmacoepidemiología son describir, explicar, controlar y predecir, los efectos y usos de las modalidades del tratamiento farmacológico, en un tiempo, espacio y población definida; así como evaluar el impacto económico y sus beneficios, en la calidad de vida del paciente (10).

La Farmacoepidemiología se divide en dos grandes ramas: (11)

- 1) Estudios de Farmacovigilancia
- 2) Estudios de Utilización de los Medicamentos

La metodología de la Farmacoepidemiología se aplica para ambos estudios y sirve para que los pacientes, los médicos que los atienden, las autoridades sanitarias y la sociedad en general, tengan elementos de juicio sobre el beneficio y los riesgos de utilizar los medicamentos, así como para que se tomen las medidas necesarias para optimizar su uso (12,13).

La Organización Mundial de la Salud (OMS 2002), define la **Farmacovigilancia** como: “el conjunto de actividades que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (14,15,16).

La Reacción Adversa de los Medicamentos es aquella respuesta que es nociva y no deseada que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica (17,18,19).

2.1.1 OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA (19,20,21):

- ✓ Mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas.
- ✓ Mejorar la salud y seguridad pública en relación al Uso Racional de los Medicamentos.
- ✓ Contribuir a la evaluación de las ventajas y desventajas, la eficacia y los riesgos que pueden presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz.
- ✓ Fomentar la comprensión y la enseñanza de la Farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud.
- ✓ Detectar lo más rápido posible las reacciones adversas de los medicamentos y prioritariamente de aquellos que revistan mayor gravedad.

- ✓ Detectar oportunamente las reacciones adversas, especialmente las nuevas e inesperadas.
- ✓ Describir nuevas reacciones adversas y aumentar el conocimiento científico del medicamento.
- ✓ Confirmar la relación de causalidad entre la reacción adversa y el medicamento.
- ✓ Establecer la incidencia de las reacciones adversas.
- ✓ Determinar y evaluar los factores predisponentes a la aparición de las reacciones adversas de los medicamentos.
- ✓ Elaborar información en materia de reacciones adversas dirigida a médicos, farmacéuticos, personal de enfermería ya que están en mayor contacto con los pacientes y otros profesionales de la salud.
- ✓ Adoptar medidas encaminadas al tratamiento eficaz y en lo posible la prevención de las reacciones adversas de los medicamentos.
- ✓ Emitir señales de alerta de seguridad de los medicamentos.
- ✓ Conocer la situación real referente al Uso Racional y a la generación de reacciones adversas de los medicamentos en una determinada comunidad.
- ✓ Comparar los programas de Farmacovigilancia con estándares nacionales e internacionales, para originar las medidas de intervención en los sistemas de atención en salud oficiales y privados.
- ✓ Desarrollar estudios farmacoeconómicos para determinar el costo social y económico de las RAMs, número de camas hospitalarias ocupadas por RAMs, determinación de incapacidades, perdidos laborales y costo directo de los tratamientos necesarios.
- ✓ Determinar y evaluar la intervariabilidad genética como factor desencadenante de que aparezca una reacción adversa.
- ✓ Determinar y analizar la incidencia de aparición de RAMs por el uso irracional de los medicamentos (por ejemplo, la automedicación, la falta de adherencia terapéutica, etc.).

Existen numerosos ejemplos en los que la recopilación de los efectos adversos asociados con los usos de los medicamentos, ha llevado a modificar las indicaciones, las precauciones y advertencias, o incluso a retirar del mercado algunos medicamentos (19,20,21).

La comercialización de un nuevo medicamento no significa que su relación beneficio/riesgo esté definitivamente establecida: significa que su eficacia está bien documentada y que los efectos indeseables detectados hasta ese momento resultan aceptables con relación al tipo de afección al que se destina el medicamento (3).

Se impone pues, una valoración postcomercialización, fundamentalmente para detectar las reacciones adversas graves y aquellas que se producen con muy poca frecuencia, de manera que puedan informarse con suficiente premura y se logre prevenir desastres terapéuticos mayores (22,23). Incluso por muy común que parezca la reacción y por conocido que resulte el medicamento causal, también es imprescindible notificarlo (7,24).

De esta forma se podrán establecer medidas que lleven al URM, tomar decisiones sobre las ventajas de la utilización de los mismos, retener un lote, modificar una formulación, completar estudios epidemiológicos, describir ciertos efectos retardados debido a variables genéticas, y hasta retirarlo del mercado farmacéutico por su alta toxicidad (25).

2.1.2 SISTEMAS O MÉTODOS QUE SE EMPLEAN EN FARMACOVIGILANCIA

Para el desarrollo de actividades de la farmacovigilancia, existen diversos métodos que se pueden llevar a cabo principalmente en el ámbito hospitalario:

a) Sistema de Notificación Voluntaria

Se basa en la identificación y detección de las sospechas de RAMs por parte de los profesionales de la salud, en su práctica diaria. Esta información se envía a los centros de Farmacovigilancia para que se establezca la relación de causalidad entre la posible reacción adversa y el medicamento sospechoso de producirla.

El detectar reacciones adversas raras, de baja incidencia de aparición y las producidas por medicamentos que no se emplean frecuentemente, figuran dentro de las principales ventajas del método (22,26,27).

b) Sistema de Farmacovigilancia Intensiva

Se trata de programas basados en la obtención de datos de forma sistemática y detallada, de todos los efectos perjudiciales que puedan concebirse como inducidos por los medicamentos en grupos de población bien definidos (17).

Es uno de los métodos de mayor fiabilidad y sensibilidad para detectar reacciones adversas de los medicamentos. Se basa en la recolección de datos de pacientes hospitalizados, mediante entrevistas y protocolos estructurados, se obtiene directamente del paciente, de los datos obtenidos en su historia clínica o del propio médico responsable (28).

Además de que se estandariza la información, tiene una gran flexibilidad y puede contestar fácilmente las cuestiones específicas sobre sospechas de reacciones adversas de los medicamentos. Según se planifiquen, estos sistemas pueden dividirse en dos grupos (17,23,29):

- Sistemas centrados en el medicamento.

En ellos se elige un determinado medicamento o grupo de medicamentos y se controla cuidadosamente a todos los pacientes de una población definida a quienes se administra, con el objeto de registrar toda reacción adversa conocida, presunta o previamente sospechada (17).

- Sistemas centrados en el paciente.

Se basa en elegir un grupo de pacientes y registrar todos los medicamentos que se les administran y cualquier reacción adversa que se produzca, la elección de los grupos de pacientes suele hacerse en función de una posible susceptibilidad especial a las RAMs por razones genéticas, de enfermedad, edad, etc. (28).

El programa de Farmacovigilancia Intensiva más conocido es el denominado Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) (17,28).

c) Estudios Epidemiológicos.

Tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de RAMs y el uso de un medicamento, pueden ser (10,11):

- Estudios de cohorte.

Son de carácter observacional y analítico, permiten determinar tasas de incidencia de reacciones adversas provocadas por el medicamento (10,11).

- Estudios de casos y control.

Donde se identifican pacientes con reacción adversa y se comparan con controles, que tienen las mismas características, pero que no padecen la reacción adversa (17,29).

2.1.3 REACCIÓN ADVERSA DE LOS MEDICAMENTOS

No es un secreto para nadie que en la actualidad el medicamento se ha convertido en un elemento importante dentro de la sociedad. Sin embargo, no debemos olvidar que independientemente de sus beneficios, en cuanto a prevención, diagnóstico o curación de una determinada patología, también pueden producir reacciones adversas en los pacientes y usuarios (1).

En este sentido la OMS ha definido como **reacción adversa de los medicamentos** a aquella respuesta que es nociva y no deseada que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica (17,18,19).

Por otro lado el evento adverso se define como: "Cualquier suceso médico desfavorable que puede aparecer durante el tratamiento con un producto farmacéutico pero que no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento" (28).

En numerosas ocasiones se confunden los términos reacción adversa y evento o acontecimiento adverso, este último no implica necesariamente una relación de causa-efecto entre el medicamento y el efecto no deseado. Puede ser cualquier nuevo diagnóstico, cualquier motivo para que un paciente sea remitido a un especialista u hospitalizado (accidente, intervención quirúrgica) u otra experiencia no deseada (1,3).

2.1.4 CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

1) *Clasificación establecida por Rawlins y Thompson, en 1977*

- a) Reacciones adversas tipo A o predecibles, son aquellas que en algunos casos ocurren como resultado de la acción farmacológica primaria del medicamento, y por lo tanto, predecibles; en algunas ocasiones pueden ser la respuesta excesiva del efecto terapéutico, y dependen, en gran medida de la dosis administrada, además su incidencia y morbilidad son generalmente altas, pero su mortalidad es baja.
- b) Reacciones adversas tipo B o impredecibles, son efectos aberrantes, no relacionados con las acciones farmacológicas del medicamento, no dependen de la dosis y aunque su incidencia y morbilidad es generalmente baja, su mortalidad es alta (29).

2) *Clasificación establecida en 1989 por la OMS*

- a) Previsibles: Son dependientes de la dosis generalmente, su mortalidad es elevada y su morbilidad baja. Entre ellas, se puede mencionar a la sobredosificación o intoxicación (dosis terapéuticas, pero están en dependencia de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas),

efectos colaterales, efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Un ejemplo de éstas es la náusea provocada por el naproxeno.

- b) Imprevisibles. Dependen de las características idiosincráticas del paciente, su morbilidad es baja, pero su mortalidad es alta. Entre ellas se encuentran las reacciones idiosincráticas: de hipersensibilidad, de intolerancia y las alérgicas o pseudoalérgicas. Un ejemplo es el Síndrome de Steven-Johnson provocado por el uso de la carbamazepina (29).

3) Según la gravedad de la reacción (7,14,27):

- Leves: reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antídoto. Síntomas y signos tolerables.
- Moderadas: provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren de cambio en el tratamiento farmacológico o psicofarmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto. Existe malestar suficiente que interfiere con las actividades de rutina.
- Graves: causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa. Acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades cotidianas.
- Letales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

4) Según los mecanismos de producción de RAM (18):

- Sobredosis relativa: está directamente relacionado con la cantidad total de fármaco en el organismo y pueden afectar a cualquier individuo siempre que se sobrepasa el valor umbral; sin embargo, el fármaco se administra a las dosis terapéuticas pero a pesar de ello sus concentraciones plasmáticas son superiores a las habituales. Alteraciones en los procesos farmacocinéticos suelen estar presentes en estas situaciones, por ejemplo: la mayor incidencia de sordera entre pacientes con insuficiencia renal tratados con aminoglucósidos, en comparación con pacientes que tienen una función renal normal.

- Efectos colaterales: forman parte de la propia acción farmacológica del medicamento, es decir aquella que produce su efecto terapéutico pero que resulta indeseable en un determinado momento de su aplicación. Por ejemplo los derivados atropínicos que por su acción anticolinérgica, tienen un efecto antiespasmódico, pero además producen sequedad de boca por inhibición de las secreciones glandulares.
- Efectos secundarios: surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella, por ejemplo: la tetraciclina inhibe la síntesis bacteriana de proteínas al inhibir la subunidad 30S ribosomal, como resultado de esta acción se produce un efecto bacteriostático que afecta la flora intestinal normal, pudiendo dar un cuadro diarreico asociado con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal y/o la aparición de colitis pseudomembranosa como resultado del tratamiento con dicho antibiótico que en definitiva sería el efecto secundario (18).
- Idiosincrasia: respuesta atípica que ciertos individuos tienen frente a un fármaco en su primera administración. Está genéticamente determinada y muy relacionada con deficiencias enzimáticas, por ejemplo: la apnea por succinilcolina (bloqueador neuromuscular) en personas con actividad de pseudocolinesterasa baja.

No hay correspondencia entre la dosis del medicamento y la intensidad del efecto indeseado, otro ejemplo es la anemia hemolítica que se produce en personas cuyos eritrocitos carecen de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, cuando se les administra primaquina u otros fármacos oxidantes.

- Hipersensibilidad: reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Al igual que la reacción de idiosincrasia, las reacciones de hipersensibilidad sólo se presentan en algunos individuos. Se requiere un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada), y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo. Se describen cuatro tipos de reacciones según los criterios de Gell y Coombs (18,30):

Tipo I: reacción anafiláctica o hipersensibilidad inmediata.

Tipo II: reacción citotóxica.

Tipo III: reacción por complejos antígeno-anticuerpo.

Tipo IV: reacción de tipo celular o hipersensibilidad tardía.

5) Según su relación con la dosis (7,29):

- Dosis-dependientes: es el tipo de reacción más común. Su frecuencia y gravedad son directamente proporcionales a las dosis administradas y por tanto se pueden prevenir y/o tratar mediante un ajuste de la dosis, de acuerdo a la necesidad y tolerancia del paciente. Ej: depresión del SNC por sedantes hipnóticos.
- Dosis-independientes: se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Se manifiesta como un cambio cualitativo en la respuesta del mismo a los medicamentos, y puede ser causado por una variante farmacogenética o inmunológica. Ej: shock anafiláctico tras la administración de penicilina procaínica.

6) Clasificación establecida en el 2000 por la OMS (15,31):

Reacciones de tipo A (augmented): Son aquellas que guardan relación con el mecanismo de acción del fármaco y se producen por la actividad farmacológica propia de la molécula, es decir, son el resultado de una acción y un efecto farmacológicos aumentados, pero por otra parte normales, de un fármaco administrado a las dosis terapéuticas habituales. Son cuadros predecibles si se conocen las propiedades del producto y a pesar de que la incidencia y la morbilidad son elevadas, en general su letalidad es baja. Estas reacciones también se conocen como reacciones dependientes del medicamento. Son efectos que por lo general se detectan tempranamente en los estudios clínicos previos a la comercialización de un medicamento. Son dependientes de la dosis, pero pueden ser prevenibles si los medicamentos se utilizan de forma adecuada, desaparecen al suprimir la medicación. Ejemplos de este tipo: la hemorragia debida a anticoagulantes, la bradicardia debida a antagonistas receptores betadrenérgicos y la hipoglucemia inducida por insulina.

Reacciones de tipo B (bizarre): Estas reacciones se conocen también como dosis independientes del medicamento o idiosincráticas, son aquellas cuyo mecanismo suele ser de hipersensibilidad (reacción inmunológica) o idiosincrasia

del paciente. Por ejemplo, la agranulocitosis inducida por metamizol. A diferencia de las reacciones de tipo A, generalmente pasan desapercibidas durante los estudios clínicos previos a la comercialización del medicamento, son relativamente infrecuentes, es decir, son efectos raros, que no son de esperar sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis terapéuticas habituales, en un paciente cuyo organismo hace un tratamiento farmacocinético normal del mismo y por lo tanto no guardan relación con la dosis ni con el efecto farmacológico del fármaco. Por sus características estas reacciones son inesperadas, difícilmente prevenibles, de incidencia y morbilidad baja, pero la letalidad suele ser elevada. Ejemplos de este tipo son la anafilaxia debida a la penicilina, la supresión de la médula ósea producida por el cloramfenicol y hipertermia maligna por anestésicos así como la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones de tipo C (Chronic): Tiempo y dosis dependientes, resultan de la exposición prolongada a un fármaco y a dosis acumulativas del mismo. Son reacciones conocidas y previsibles y de baja incidencia. No están relacionadas con dosis aisladas. Ejemplos de este tipo son la farmacodependencia, discinesia tardía o síndrome de Cushing iatrogénico con prednisona, la supresión del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenales por el uso prolongado de corticosteroides, necrosis papilar e insuficiencia renal por uso prolongado de analgésicos.

Reacciones de tipo D (Delayed): Ocurre o se manifiesta después de cierto tiempo de la utilización del medicamento en los pacientes e incluso en sus hijos, tienen baja incidencia, usualmente son dosis dependientes. Las más importantes son la teratogénesis y la carcinogénesis. Por ejemplo, el adenocarcinoma vaginal en hijas de mujeres expuestas al dietilestilbestrol.

Reacciones de tipo E (End of treatment): Ocurre inmediatamente o poco después de la suspensión del medicamento, tiene baja incidencia. Son conocidas como de suspensión y abstinencia. Ejemplos de este tipo son la insuficiencia renal después de interrumpir los glucocorticoides, las convulsiones cuando se interrumpe la terapia con anticonvulsivantes como el fenobarbital o la difenihidantoína e infarto de miocardio por la suspensión abrupta de metoprolol en un paciente con enfermedad coronaria.

Reacciones de tipo F (Failure): estas reacciones incluyen el fallo inesperado de una terapia. Este tipo de reacciones son frecuentes y muchas veces dependen de la dosificación inadecuada, o de la existencia de interacciones con otros fármacos; algunos autores asignan la letra F al término foreign causados por agentes ajenos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes, etc.). Otros relacionan la letra F al término failure explicando este tipo como un fallo inesperado de la terapia. Por ejemplo, puede ser un embarazo, cuando un anticonceptivo se utiliza a dosis inadecuadas, en presencia de inductores enzimáticos.

A diferencia de las anteriores, esta clasificación incluye criterios epidemiológicos y también algunos efectos de importancia clínica como la carcinogénesis y la teratogénesis. De ahí que sea aceptada hoy en día como la más adecuada.

2.1.5 CLASIFICACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

Las sospechas de las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes (14,21):

- **Cierta.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
- **Probable.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la

administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.

- Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.
- Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
- Condicional/Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
- No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

2.1.6 FACTORES QUE PREDISPONEN A LAS RAMs

- ❖ Edad: los niños y los pacientes geriátricos son los grupos etarios más susceptibles de presentar algún tipo de RAMs. En los primeros por inmadurez de los sistemas enzimáticos y de eliminación que intervienen en el metabolismo y excreción de los medicamentos. En los segundos por alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos. Además los pacientes geriátricos padecen usualmente enfermedades crónicas degenerativas que motivan una terapéutica múltiple,

favoreciéndose la aparición de RAMs por interacción entre los fármacos (24,32,33).

Algunos de los procesos y características propios de los pacientes que pueden modificar la Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (Sistema LADME) del fármaco lo que puede propiciar en algún momento la aparición de una reacción adversa (32). Ver tabla 1.

Tabla 1. Procesos farmacocinéticos y características propias de los pacientes.

Proceso farmacocinético	Características del paciente que pueden influenciar en los procesos farmacocinéticos
Absorción	Motilidad gastrointestinal alterada por la enfermedad (diarrea, constipación, etc.), alterada por el uso de fármacos (anticolinérgicos), mala absorción (uso de antiácidos, formación de quelatos, dieta, etc.).
Distribución	Concentración alterada de proteínas plasmáticas (desnutrición), edema.
Metabolismo	Insuficiencia hepática, administración concomitante de otros fármacos (interacciones) que interfieren con el Sistema Enzimático del citocromo P450 (lo cual inhibe o aumenta el metabolismo del medicamento).
Excreción	Enfermedad renal, administración concomitante de fármacos (interacciones) que interfieren con la eliminación renal, uso de sustancias alcalinizantes (bicarbonato de sodio) o acidificantes (ácido ascórbico).

Adptada de: Holland, E., DeGruy, F. (1997): Drug- Induced Disorders. American Family Physician. 56(7): 1781-89.

- ❖ **Sexo:** varios estudios demuestran que la mujer tiene una probabilidad mayor que el hombre para desarrollar reacciones adversas porque la mujer tiene una mayor cantidad de tejido adiposo y hay ciertos medicamentos que tienden a almacenarse en dicho tejido por lo que tienden a ser más susceptibles por ejemplo, a los efectos tóxicos de la digoxina y a presentar complicaciones hemorrágicas por anticoagulantes orales y por heparina (18, 29,34).
- ❖ **Predisposición genética:** algunos individuos presentan déficit enzimático que implican la aparición de RAMs. Ej: anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa tras la administración de ciertos fármacos como el cloramfenicol o la primaquina (29,35).

- ❖ Patologías preexistentes que modifican también el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica de los medicamentos sobre el organismo. Ej: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca o una hipoalbuminemia (18,32).
- ❖ Politerapia y/o automedicación: una investigación realizada en el Hospital Universitario de Salamanca concluyó, que la automedicación había sido responsable de un número elevado de RAMs (28).
- ❖ Interacciones fármaco- fármaco, fármaco-alimento, fármaco-pruebas de laboratorio (32,34).

2.1.7 CÓMO ESTABLECER LA RELACIÓN CAUSAL

Ante la aparición de una reacción adversa, el problema fundamental que se plantea es el de establecer claramente la relación causa-efecto con el medicamento por ejemplo:

- Al interrumpir el tratamiento mejora la evolución clínica del paciente.
- La existencia de una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa.
- La determinación de niveles supratherapéuticos del medicamento en plasma.
- Que se trate de una reacción local en el punto de administración, en cuyo caso la causalidad se considera evidente o de una reacción sistemática.
- Que la reacción adversa pueda explicarse en base a la acción farmacológica conocida del medicamento.
- Que la reacción adversa no pueda atribuirse a otros medicamentos administrados concomitantemente o a otras medidas terapéuticas, dieta y situación clínica del paciente (8).

2.1.8 FRECUENCIA DE APARICIÓN DE RAMs

Las diferentes metodologías empleadas para detectar y evaluar las reacciones adversas medicamentosas, su baja incidencia; la semejanza de la RAMs con la patología de base, los estilos diferentes de prescripción de medicamentos en los distintos países, la inclusión o no de las reacciones leves, y el hecho de que muchas veces son diferentes las poblaciones estudiadas, están entre los

principales responsables de que su frecuencia de aparición varíe entre 1 y 30% (7,9).

La mayoría de los datos de los que se dispone actualmente acerca del comportamiento global de las RAMs y de sus consecuencias, derivan de estudios epidemiológicos realizados en pacientes hospitalizados. Por estos estudios se sabe que los efectos adversos provocados por medicamentos, motivan entre el 0.86 y el 3.9% de las visitas a los servicios de urgencia, se conoce además que alrededor de un 5% de los ingresos se debe a reacciones adversas, y que en promedio un 15% de los pacientes que son tratados con medicamentos presentan algunas formas de iatrogenia medicamentosa. Muchas de las reacciones suelen ser leves y reversibles, pero cerca de un 20% ponen en riesgo la vida. Incluso entre el 0.24 y el 2.5% de los enfermos hospitalizados mueren como resultado de la acción de los medicamentos (9,12,18).

En algunos países desarrollados los efectos indeseables que dan lugar a ingresos en servicios de urgencia, constituyen una de las principales causas de muerte; sólo precedidas por la cardiopatía isquémica, el cáncer y el accidente vascular encefálico, un metanálisis reciente de estudios de farmacovigilancia en Estados Unidos así lo confirma (28,36). A esto se suman las RAMs que pasan desapercibidas por no diagnosticarse, y las que causan morbimortalidad sin llegar a provocar el ingreso hospitalario (1,2).

Existen muchos menos datos procedentes de la atención extrahospitalaria, no obstante algunos autores apuntan que un 2.5% de las consultas son por RAMs, y que un 41% aproximadamente de los pacientes tratados con medicamentos desarrollan algún tipo de reacción adversa. (18,36,37).

Hay dos factores fundamentales que determinan la frecuencia de RAMs que se asocia con un grupo farmacológico dado (cuadro 1). En primer lugar, un fármaco administrado a dosis terapéuticas, pudiera ocasionar una toxicidad intrínseca por la deficiencia de enzimas responsables del metabolismo de éste, considerando la edad, características fisiológicas del paciente, factores genéticos, enfermedad o interacción con otro fármaco, resultando en el aumento de las concentraciones séricas. En segundo lugar, por la frecuencia de su utilización (38).

Cuadro 1. Grupos terapéuticos frecuentemente asociados a RAMs

1. Antibióticos
2. Quimioterapéuticos
3. Anticoagulantes
4. Agentes cardiovasculares
5. Anticonvulsivantes
6. Hipoglucemiantes
7. Antihipertensivos
8. Analgésicos
9. Antiasmáticos
10. Sedantes hipnóticos
11. Antidepresivos
12. Antipsicóticos
13. Antiulcerosos

Pazcuzzo Lima C. Introduction to Toxicology: Occupational & Environmental. In Katzung B; Basic & Clinical Pharmacology, 8th edition, Appleton & Large. USA; 2001: 987-98.

Dentro de las manifestaciones clínicas que son más frecuentes derivadas de las RAMs, están las siguientes:

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas asociadas a RAMs

1. Depresión de médula ósea.
2. Hemorragia
3. Efectos en el SNC.
4. Reacciones alérgicas/cutáneas
5. Efectos metabólicos
6. Efectos cardíacos
7. Efectos gastrointestinales
8. Efectos renales
9. Efectos respiratorios

Pazcuzzo Lima C. Introduction to Toxicology: Occupational & Environmental. In Katzung B; Basic & Clinical Pharmacology, 8th edition, Appleton & Large. USA; 2001: 987-98.

2.2 ENFERMEDADES MENTALES

La OMS (1960) define a la salud como: “Estado del completo bienestar mental, físico y social y no meramente la ausencia de enfermedad”. En este concepto el bienestar mental aparece como un componente importante de la salud integral (39).

En la actualidad, 450 millones de personas en el mundo padecen algún trastorno mental que les genera sufrimiento e incapacidad. Aproximadamente de 121 a 150 millones de ellos sufren depresión; entre 70 y 90 millones padecen trastornos por el abuso de alcohol o diversas drogas, de 24 a 25 millones sufren esquizofrenia, 37 millones tienen demencia; un millón de personas se suicidan cada año y entre 10 y 20 millones intentan suicidarse (4,5).

Los registros de los trastornos mentales ocupan el quinto lugar entre las 10 enfermedades más incapacitantes y 4 de ellas son: esquizofrenia, depresión, obsesión-compulsión y alcoholismo (4,40).

De acuerdo a la Secretaría de Salud (SSA), se estima que alrededor de 15 millones de personas padecen algún trastorno mental. Los resultados de la última Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (ENEP) indica que el 28.6% de la población presentó alguno de los 23 trastornos considerados en la CIE-10 alguna vez en su vida, y que solamente uno de cada 10 pacientes recibe atención especializada (4).

La estimación de los costos económicos de estas enfermedades, constituye un aspecto fundamental para el mejor conocimiento de la magnitud del problema de salud, así como la asignación eficiente de los recursos sanitarios, humanos y materiales destinados a reducir las consecuencias de estas enfermedades crónicas sobre los pacientes, el sistema sanitario y la sociedad en general (4,41,42).

2.2.1 ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una enfermedad mental que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial mayor de 15 años. En México, se estima que la esquizofrenia afecta alrededor del 0.7% de la población mexicana; es decir, alrededor de 700 000 mexicanos podría poseer la enfermedad. El padecimiento afecta a hombres y mujeres en la misma proporción; sin embargo, tiene algunas diferencias los hombres la inician entre los 15 y los 25 años de edad, mientras que las mujeres entre los 20 y 35 años, aunque suele comenzar al final de la adolescencia, también hay casos de aparición en la infancia (4,41).

En la esquizofrenia el órgano afectado es el cerebro, las manifestaciones clínicas están relacionadas con ciertas funciones del mismo, tales como el pensamiento, afecto, sensopercepción y conducta (43,44).

La esquizofrenia es el paradigma de la enfermedad mental de origen endógeno, se caracteriza por alucinaciones sobre todo auditivas, ideas delirantes, abandono de las actividades habituales, discurso desorganizado, descuido del arreglo personal y conductas extravagantes. Es una alteración que persiste durante por lo menos 6 meses e incluye por lo menos 1 mes de síntomas de la fase activa (p. ej., dos [o más] de los siguientes: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico y síntomas negativos) (43,45,46).

Las características esenciales de la esquizofrenia son una mezcla de signos y síntomas peculiares (tanto positivos como negativos) que han estado presentes en un tiempo significativo (durante un período de 1 mes o durante un tiempo más breve si ha habido tratamiento con éxito) y con algunos signos del trastorno que han persistido durante al menos 6 meses (43,47,48).

La esquizofrenia es una enfermedad crónica que frecuentemente tiene efectos devastadores en muchos aspectos de la vida del paciente y alto riesgo de suicidio. El trastorno compromete las funciones esenciales que dan a la persona normal su individualidad, singularidad y dominio de si mismo, se deteriora así su

capacidad de relación con el medio, su funcionamiento social y su participación en las actividades compartidas (43,49).

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

Códigos CIE-10	Clasificación DSM-IV de la Esquizofrenia
F20.0	Tipo paranoide
F20.1	Tipo desorganizado
F20.2	Tipo catatónico
F20.3	Tipo indiferenciado
F20.5	Tipo residual

Fuente: Frances, A., Pincus, H. A., First, M. B., Coover, A. N., Barlow, H.D., Rust, J. A. "et al". Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales DSM-IV. Masson S. A. 1995.

Los efectos sociales también pueden ser significativos e incuantificables en términos del rechazo social, estigmatización, discriminación y ausencia de oportunidades de trabajo (4,45).

2.2.2 MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS

Desde la introducción de la clorpromazina (antipsicótico) en 1954, los medicamentos psicotrópicos se han convertido en el pilar del tratamiento para la esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas. Numerosos estudios han documentado la efectividad de los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia tanto en el tratamiento agudo de los síntomas psicóticos; así como a nivel de recaídas (50).

La esquizofrenia va acompañado de una alteración del metabolismo cerebral, se trata de un funcionamiento excesivo de la dopamina. Los antipsicóticos bloquean el efecto excesivo de la dopamina y restablecen el equilibrio en el metabolismo cerebral. Sin embargo, los neurolépticos también modifican las funciones metabólicas cerebrales, de ello resultan además de los efectos deseados, desafortunadamente también reacciones adversas de los medicamentos como son acaticia, discinesia, espasmos musculares, síndrome de Parkinson, discinesias tardías, síndrome neuroléptico maligno, etc. (50,51)

Una innovación importante son los neurolepticos de depósito o inyectables, que se inyectan en glúteo y actúan a lo largo de varios días. Su ventaja se encuentra en el hecho de garantizar la liberación de la sustancia, posibilidad de reducir la dosis a administrar, nivel de fármaco en plasma predecible y constante y se puede tratar a los pacientes que presentan dificultades de absorción con la medicación oral (52,53).

Los antipsicóticos son la pieza clave del tratamiento de la esquizofrenia y de otros trastornos psicóticos. Los antipsicóticos están disponibles desde los años 50, cuando se sintetizó en Francia la clorpromazina, un derivado fenotiacínico. La clorpromazina sirvió como modelo para desarrollar una amplia variedad de compuestos químicamente distintos y eficaces en la psicosis, pero todos los fármacos de primera generación (con la excepción de la clozapina) podían causar síntomas extrapiramidales (SEP) característica que comparten por ser potentes antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂. Los antipsicóticos antagonistas D₂, se denominaron típicos para distinguirlos de la clozapina y los nuevos fármacos atípicos, que tienen menor capacidad de producir SEP, los cuales condujeron al empleo del término neuroleptico para estos fármacos típicos más antiguos porque podían provocar literalmente una enfermedad neurológica (54,55).

Además la administración a largo plazo de estos fármacos cómo se requiere típicamente en la esquizofrenia conlleva un alto riesgo de padecer un trastorno permanente del movimiento la discinesia tardía (DT). Incluso a corto plazo, además de los síntomas parkinsonianos, estos antipsicóticos típicos provocan reacciones adversas como acatícia. Estos antipsicóticos típicos más antiguos han sido eficaces y ciertamente, muy importante en el tratamiento de los trastornos psicóticos durante más de 40 años, pero causaron problemas motores graves que podían limitar su eficacia. Los últimos 5 años han sido testigos de una nueva era en el tratamiento de la psicosis con la introducción y la rápida extensión de un grupo de compuestos con menor capacidad de producir SEP. Resulta irónico que el más antiguo de estos fármacos es la clozapina, el antipsicótico con menor probabilidad de producir SEP y el más eficaz en la esquizofrenia. Sin embargo, a lo largo de los años han ido cayendo en desuso

por riesgo de agranulocitosis, lo que obliga a realizar semanalmente análisis de laboratorio en el paciente; además, la clozapina tiene reacciones adversas como son: sedación, aumento de peso, hipotensión y reducción del umbral comicial. No obstante se ha demostrado que sus beneficios están por encima de los riesgos en muchos pacientes esquizofrénicos que responden mal a otros antipsicóticos. En los últimos años varios compuestos atípicos nuevos (risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona), han demostrado ser eficaces en la esquizofrenia; estos compuestos se han convertido rápidamente en medicamentos de primera elección en el tratamiento de trastornos psicóticos porque tiene menos probabilidad de producir SEP. En estudios controlados de 4 a 20 semanas de duración, estos fármacos demostraron ser, como grupo, al menos tan eficaces como los fármacos típicos, aunque no han constatado convincentemente el mismo grado de eficacia que la clozapina en los casos más resistentes (54,55).

2.2.3 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS

El mecanismo de acción de los antipsicóticos sólo se conoce parcialmente. Los antipsicóticos típicos (similares al haloperidol) y la risperidona (atípico) son potentes antagonistas de los receptores dopaminérgicos D_2 . Por otra parte, la clozapina y quetiapina son débiles antagonistas D_2 y en tomografía por emisión de positrones demuestran niveles significativamente menores de ocupación de receptores D_2 a dosis eficaces, comparados con los típicos similares al haloperidol. Una propiedad compartida por los antipsicóticos atípicos es la capacidad de bloquear receptores serotoninérgicos $5-HT_{2A}$. La olanzapina, risperidona y ziprasidona muestran alta afinidad por estos receptores (54).

Los atípicos interaccionan con otros receptores serotoninérgicos, pero sin un patrón reconocible. Todos, excepto la quetiapina, tienen una alta afinidad por los receptores $5-HT_{2C}$, todos excepto la risperidona tienen una afinidad especialmente alta por el receptor $5-HT_7$. Todos los antipsicóticos atípicos interaccionan con los receptores α_1 adrenérgicos y H_1 de histamina, lo que puede contribuir a la presencia de reacciones adversas. Tanto la clozapina como la olanzapina son potentes anticolinérgicos (54).

Este *mare magnum* de uniones a receptores dificulta enormemente la labor de señalar el mecanismo de acción. Para los antipsicóticos, el antagonismo de receptores D₂ se correlaciona bien tanto con la eficacia, así como la capacidad de producir SEP. Además, el bloqueo de receptores 5-HT_{2A}, parece guardar relación con una menor probabilidad de SEP (54).

Actualmente parece ser que el bloqueo de receptores D₂ en las proyecciones mesolímbicas y mesocorticales es el responsable de iniciar la acción terapéutica de los antipsicóticos típicos, y puede contribuir a la eficacia de los fármacos similares a la clozapina que presentan menor afinidad D₂. El bloqueo de receptores D₂ en el músculo estriado, es el responsable de los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos, además de estos sistemas dopaminérgicos mesencefálicos, también hay proyecciones dopaminérgicas en el sistema tuberoinfundibular del hipotálamo. En este sistema, la dopamina actúa inhibiendo la síntesis y liberación de prolactina por parte de la células lactotrópicas hipofisarias. Al antagonizar la dopamina de este sistema, aquellos fármacos antipsicóticos con potente antagonismo D₂ suelen producir hiperprolactinemia. La clave de la mayor eficacia de la clozapina sigue siendo desconocida (54,55).

La eficacia terapéutica de los antipsicóticos tardan semanas y son mucho más lentos que en el tiempo requerido para bloquear los receptores del SNC hasta llegar a niveles plasmáticos propios del estado de equilibrio. Igualmente, los efectos sobre la conducta de los pacientes pueden permanecer mucho tiempo. Estas observaciones sugieren que la respuesta terapéutica a los antipsicóticos es secundaria o adaptativa al bloqueo de los receptores, caracterizada por un comienzo y un final más lento de lo que sería predecible basándonos en los niveles plasmáticos o incluso cerebrales, (la ocupación de receptores D₂ en el cerebro humano puede inferirse actualmente de la forma experimental mediante tomografía por emisión de positrones) (54).

Además de los efectos sobre los receptores dopaminérgicos, los antipsicóticos pueden causar reacciones adversas a través de su unión a receptores de otros neurotransmisores. Por ejemplo, los antipsicóticos típicos de baja potencia, son potentes antagonistas de receptores colinérgicos muscarínicos, entre los

atípicos, la clozapina y la olanzapina también son potentes anticolinérgicos. Estos fármacos pueden provocar reacciones adversas tales como estreñimiento y resequedad de boca. La hipotensión postural aparece por el antagonismo de los receptores α_1 adrenérgicos (54).

La sedación parece ser el resultado del antagonismo de otros receptores, incluyendo los adrenérgicos α_1 , los muscarínicos y los H_1 de histamina. Dada su importante afinidad por estos receptores, los antipsicóticos de baja potencia como son los atípicos (especialmente la clozapina y la quetiapina), pueden ser sedantes (54,55).

2.2.4 HOSPITAL PSIQUIÁTRICO VILLA OCARANZA DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE HIDALGO

La Organización Panamericana de la Salud menciona que “entre los grandes obstáculos para superar los problemas de salud mental, desafortunadamente se encuentran factores asociados a los estigmas sociales, con violaciones de los derechos humanos, pobreza, exclusión social; en fin con la discriminación y los mitos alrededor de las personas que tienen una enfermedad mental” (56).

Las reformas en la esfera del cuidado a las personas con enfermedad mental efectuadas en muchas partes del mundo, han demostrado que los servicios comunitarios representan un enfoque eficaz y que gracias a estas nuevas estrategias y a la utilización de los antipsicóticos se ha mejorado la calidad de atención y disminuido la necesidad de hospitales, ya obsoletos, no solo perpetúan la inaceptable práctica del aislamiento y el asilo, sino que siguen absorbiendo la mayoría de los recursos financieros disponibles. Ahora se sabe que es posible que los pacientes con problemas de salud mental vivan en la comunidad, trabajen y tengan los mismos derechos que todos los ciudadanos” (48).

El Hospital Villa Ocaranza, pieza angular en el Modelo Miguel Hidalgo de Atención a la Salud Mental, es el producto de la incansable lucha de grandes personas interesadas en la salud mental en el estado y el país (49).

VILLA OCARANZA

Es una unidad especializada en la Atención a la Salud Mental y rehabilitación psicosocial.

En la Unidad de Atención Azaleas ingresan usuarios con trastornos de salud mental descompensados, con riesgo para su integridad y/o de los demás, cuenta con:

1. 30 camas censables.
2. Un consultorio multidisciplinario (para uso por las diferentes disciplinas que participan durante la hospitalización del usuario como psiquiatría, psicología, neurología, medicina general y trabajo social).

La atención integral médico-psiquiátrica: “al conjunto de servicios que se proporcionan al usuario con el fin de proteger, restaurar y mantener su salud mental. Comprende las actividades preventivas, curativas, y de rehabilitación integral” (48, 57).

Los usuarios necesitan además de la atención integral médico-psiquiátrica, como marca la Norma Oficial Mexicana NOM-025-SSA2-1994, participar en un programa de hospitalización que los impulse y que proporcione el apoyo necesario para poder reintegrarse a la sociedad. Para ello se creó la estructura denominada Villa, que forma parte de la red de servicios del Modelo Hidalgo de Atención en Salud Mental, y que es una de las estructuras de hospitalización indispensable para poder cerrar los hospitales psiquiátricos asilares y abrir la puerta a una atención médico-psiquiátrica con calidad y calidez, que reditúe en una real posibilidad para que los usuarios se puedan reintegrar a la sociedad y sean candidatos viables para participar en las estructuras que este mismo modelo contempla en el área de Reintegración Social (48).

La presentación de los servicios en la Villa, tiene por objeto proporcionar atención psiquiátrica a personas con trastornos mentales, así como rehabilitación psicosocial, con la finalidad de favorecer su reinserción a la comunidad y como consecuencia la satisfacción del usuario, su familia y la sociedad (48,49,56).

El Hospital Villa Ocaranza se ubica en la localidad de San Miguel Eyecalco, en el Municipio de Tolcayuca, Hidalgo, se encuentra en el Km. 62.5 de la carretera México – Pachuca.

2.3 ANTECEDENTES SOBRE ESTUDIOS DE FARMACOVIGILANCIA

Las primeras encuestas formales de la era contemporánea sobre problemas de seguridad de los medicamentos datan de finales del siglo XIX, cuando se formó una comisión encargada de examinar los casos de muerte súbita ocurridas en pacientes anestesiados con cloroformo (24).

En 1937, en un periodo de dos meses, 76 personas murieron por insuficiencia renal después de haber tomado un elixir de sulfonamida que contenía dietilenglicol (8). La epidemia de focomelia, producida por la talidomida en 1961, no pasó mucho tiempo sin que se relacionara con dicho medicamento con una anomalía que causaba graves malformaciones congénitas en los hijos de mujeres tratadas durante el embarazo, siendo más de 4000 nacimientos en todo el mundo. Ambos hechos que más contribuyeron a concientizar sobre la necesidad de crear una herramienta de control a partir del momento en que el medicamento comienza a ser comercializado (18). De hecho en varios países los gobiernos establecieron procedimientos muy estrictos para la recolección sistemática de información sobre las reacciones adversas que podían producirse después de la administración de un fármaco (22,32,37).

Entre 1961 y 1965, empezaron a surgir los primeros sistemas de notificación voluntaria en Australia, Italia, Holanda, Nueva Zelanda, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos, y la República Federal Alemana. Tres años más tarde la OMS inició un proyecto piloto de recolección de notificaciones sobre reacciones adversas en diez países. La evaluación de esta experiencia llevó a la conclusión de la necesidad de establecer un sistema de farmacovigilancia permanente (22).

En 1966, en Europa fue aprobado el uso de la clozapina, el cual se detectó con el Programa de monitoreo para pacientes tratados con clozapina *Disposición ANMAT 935/00*. “Es un antipsicótico «atípico» indicado en pacientes

esquizofrénicos resistentes a otros tratamientos”. Este fármaco, que a diferencia de otros neurolépticos clásicos posee muy baja incidencia de RAMs del tipo extrapiramidal. En 1975 fue retirado del mercado, luego de la aparición de un número importante de casos de glucopenia/agranulocitosis (1 a 3% y 0.3% respectivamente) (58).

Sin embargo, se han descrito diversos sucesos en la historia, como se menciona a continuación (34):

Tabla 3. Cronología de reacciones adversas producidas por medicamentos

AÑO	MEDICAMENTO Y REACCIÓN ADVERSA
1880	Cloroformo: depresión cardíaca (Lawrie, 1890)
1922	Compuestos Arsenobenzólicos: ictericia y necrosis hepática fulminante. (Reports of the Salvarsán Committee 1922).
1923	Analgésicos (cincofeno): colestasis asociada a la toma de un analgésico introducido en 1908 (Worst, 1923).
1933	Amidopirina: agranulocitosis (Kracke, 1934).
1937	El elixir de sulfonamida: muerte de 76 personas USA. (Gielsing 1938).
1957	Estaño: muerte de 100 personas (anónimo 1958).
1953	Fenacetina: daño renal y uremia (Grimlund 1963).
1954	Estalinon: aumento de la presión intracraneal, secuelas neurológicas.
1961	Talidomida: amelia y focomelia.
1967	Isoproterenol: muertes en asmáticos jóvenes.
1970	Clioquinol: neuropatía mieloóptica y subaguda.
1972	Dietilestilbestrol: adenocarcinoma vaginal.
1974	Practolol: síndrome óculo-mucocutáneo.
1975	Clozapina: granulocitopenia, agranulocitosis.
1982	Benazoprofeno: reacciones hepáticas mortales.
1983	Zomepirac: reacciones anafilácticas mortales.
1983	Indometacina: perforación intestinal.
1999	Troglitazona: daño hepático severo.
2001	Cerivastatina: rabdomiolisis y muerte.

FUENTE: Laredo, V. L. Tesis doctoral: “Estudio de Utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario” Marzo 1994:2-6.

En 1978, el gobierno sueco se ofreció como responsable del desarrollo y coordinación del Programa Internacional de notificación voluntaria, estableciendo su sede definitiva en Uppsala, Suecia (22).

México inició las actividades en farmacovigilancia después de las reformas realizadas a la Ley General de Salud en 1997 y a la descentralización de los servicios de salud. Dichas acciones comenzaron con el Programa Permanente de Farmacovigilancia integrado por un Centro Nacional, centros estatales e institucionales y un Comité Técnico Científico que analiza el reporte de RAMs (59).

El Centro Nacional de Farmacovigilancia coordina e integra las actividades que llevan a cabo los centros estatales y demás institucionales (la industria química farmacéutica) (3).

El estado de Hidalgo se integró al Programa Permanente de Farmacovigilancia a través de los Centro Estatal en 1999.

A partir del 2000 en el Hospital del Niño DIF se implementa el Servicio de Farmacovigilancia de los Servicios Farmacéuticos de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

En el 2001 el Centro Nacional de Farmacovigilancia formó parte de la COFEPRIS.

En enero del 2005, entró en vigor la NOM-220-SSA1-2002, "Instalación y operación de la Farmacovigilancia" donde se incrementó la fuerza de la Farmacovigilancia, esta Norma Oficial Mexicana establece los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la farmacovigilancia, es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario, comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos (18).

2.3.1 ANTECEDENTES DEL ESTUDIO DE ANTIPSICÓTICOS

En 2001, se realizó un estudio comparativo de olanzapina versus haloperidol Intramuscular en pacientes agitados con diagnóstico de esquizofrenia, los resultados reportan que ambos antipsicóticos disminuyen el estado de agitación; además la olanzapina intramuscular permite tratar de manera rápida y eficaz el estado agudo de la esquizofrenia (60).

En mayo del 2002, se publicó un estudio doble ciego, controlado con placebo y dosis-respuesta de la comparación de olanzapina y haloperidol intramuscular en el tratamiento de pacientes en estado agudo de la esquizofrenia, los resultados fueron que la olanzapina intramuscular a una dosis de 2.5 -10 mg es eficaz para el tratamiento de la esquizofrenia en estado agudo (61).

En junio del 2002, en el estudio de Farmacovigilancia Intensiva centrado en pacientes pediátricos fue realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social HGZMF No.1, encontrándose a los citostáticos y antibióticos como los grupos terapéuticos con mayor frecuencia de reacciones adversas de los medicamentos (62).

En marzo del 2003, se publicó un estudio comparativo de la eficacia y seguridad del tratamiento psicofarmacológico durante el periodo de cambio de vía de administración intramuscular-oral de olanzapina y haloperidol en el cual se encontraron RAMs como distonía aguda, acatícia, insomnio y psicosis en mayor incidencia en pacientes tratados con haloperidol (63).

En abril del 2003 se dio a conocer el estudio efectos sobre los intervalos QTc de la olanzapina intramuscular contra haloperidol y placebo en pacientes agitados, el estudio demostró que no se observaron diferencias significativas con los resultados normales del electrocardiograma y los resultados del electrocardiograma con la administración de los antipsicóticos, esto en relación a reacciones adversas como taquicardia (64).

En mayo de 2003, se publicó el estudio denominado efectividad y el efecto de sedación de olanzapina Intramuscular en pacientes agitados y se concluyó que

la olanzapina es un antipsicótico atípico que alcanza concentraciones plasmáticas a los 15 min a 45 min después de su administración, el cual muestra eficacia y efecto de sedación al igual que el haloperidol y lorazepam (65).

En el 2004, con el estudio Olanzapina Intramuscular realizado en España, se encontró que las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia fueron mareos y somnolencia, pero que también se observaron en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, RAMs como son astenia, hipotensión postural, temblor, síncope y bradicardia (66).

En marzo del 2004, se presentó el estudio de efectividad del tratamiento con antipsicóticos para la esquizofrenia, con un periodo de 6 meses, el tipo de estudio fue prospectivo, observacional en el que se comparó el uso de olanzapina, quetiapina, risperidona y haloperidol. Se observó un incremento de la presencia de movimientos extrapiramidales, discinecia tardía con el haloperidol, disfunción sexual con el uso de haloperidol y risperidona e incremento de peso con el uso de olanzapina en comparación con otros antipsicóticos (67).

En marzo del 2005, con el estudio sobre respuesta y el riesgo de recaída de un paciente con esquizofrenia en tratamiento con algún antipsicótico como olanzapina, risperidona, quetiapina o haloperidol en un periodo de 12 meses, se observó un mayor porcentaje de respuesta con olanzapina, risperidona, quetiapina y haloperidol (forma descendente); sin embargo, el porcentaje de recaídas en los pacientes fue de un 4.5% para olanzapina, 5.3 para risperidona, 12.5 para quetiapina y 15.8 para haloperidol, se presentaron RAMs como movimientos extrapiramidales, discinecia tardía, disminución de la libido, disfunción eréctil y amenorrea (68).

En el 2005, con la revisión sobre el manejo de de olanzapina intramuscular en el estado agudo de la esquizofrenia, las posibles RAMs que se presentan con el uso de olanzapina intramuscular son hipotensión postural, temblor, astenia, hipotensión, mareo, somnolencia, acaticia, ansiedad, mareo, náusea, alucinaciones, hipertensión, resequedad de boca, cefalea, nerviosismo (69).

En junio del 2005, se publicó un estudio de análisis de costo-efectividad en el tratamiento de la esquizofrenia en el IMSS, donde se reportó que los antipsicóticos convencionales como el haloperidol y más recientemente los antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, etc.) se encuentran asociados a una mayor incidencia de presentar reacciones adversas como son movimientos extrapiramidales, disfunciones sexuales, aumento de peso (41).

En Agosto del 2005, en otro estudio de Farmacovigilancia Intensiva en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica del Instituto Mexicano del Seguro Social HGZMF No.1, Pachuca Hidalgo, concluyó que el enalapril, ciprofloxacino y metoclopramida constituyeron los medicamentos que desencadenaron con mayor frecuencia de aparición de reacciones adversas (70).

En el 2006, se dio a conocer un estudio sobre olanzapina intramuscular en el tratamiento de pacientes agitados con esquizofrenia y estado maniaco, los resultados muestran la efectividad del antipsicótico atípico, la olanzapina intramuscular (71).

En el 2007 se publicó la prevalencia de hiperprolactinemia en el tratamiento con antipsicótico típico o atípico en un estudio de cohorte de esquizofrenia y trastorno bipolar en el se encontró un alto porcentaje de prevalencia de hiperprolactinemia de un total de 194 pacientes (89 mujeres y 105 hombres); la prevalencia de prolactinemia fue de 52% en mujeres y 77% en hombres. (72).

III. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades mentales son una de las causas más importantes de morbilidad. Los trastornos mentales ocupan el quinto lugar entre las 10 enfermedades más incapacitantes y 4 de ellas son: esquizofrenia, depresión, obsesión-compulsión y alcoholismo (4).

La estimación de los costos económicos de estas enfermedades constituye un aspecto fundamental para el mejor conocimiento de la magnitud del problema de salud, así como la asignación eficiente de los recursos sanitarios, humanos y materiales destinados a reducir las RAMs en el manejo y tratamiento de estas enfermedades crónicas sobre los pacientes, el sistema sanitario y la sociedad en general. La esquizofrenia afecta aproximadamente al 1% de la población mundial mayor de 15 años. En México, se estima que la esquizofrenia afecta alrededor del 0.7% de la población mexicana. Es decir alrededor de 700,000 mexicanos podría poseer la enfermedad (4,5).

Es esencial tomar en cuenta que nada garantiza que el medicamento vaya a ser absolutamente seguro en la práctica clínica. Se considera que los pacientes con enfermedad mental como la esquizofrenia son un grupo susceptible de presentar reacciones adversas de los medicamentos (antipsicóticos) (50).

Los antipsicóticos bloquean el efecto excesivo de la dopamina y restablecen el equilibrio en el metabolismo cerebral. Sin embargo, también modifican las funciones metabólicas cerebrales, de ello resultan, además de los efectos deseados, reacciones adversas de los medicamentos (54).

La esquizofrenia ocupó el quinto lugar dentro de las causas de morbilidad general de Consulta Externa del 2004 al 2008 y la primera causa de la morbilidad de los ingresos a la UAA del Hospital Psiquiátrico Villa Ocaranza en Hidalgo (73).

Con la presente investigación se plantea realizar un estudio de Farmacovigilancia Intensiva centrado en los pacientes con esquizofrenia, en la Unidad de Atención Azaleas, tomando en cuenta la diversidad de medicamentos

antipsicóticos prescritos, se pretende conocer y evaluar las sospechas de RAMs para prevenirlas y/o minimizarlas, concientizar a la institución y fomentar el hábito de identificar y notificar las sospechas de RAMs en el equipo multidisciplinario de la salud.

La NOM-220-SSA1-2002 hace obligatorio el reporte de las sospechas de reacciones adversas (14), lo que permite utilizar esta valiosa información para la detección precoz de señales de RAMs, evaluando los resultados.

Por otra parte, debido a la carencia de estos estudios de Farmacovigilancia Intensiva centrado en pacientes psiquiátricos en nuestro país y sobre todo en el Estado de Hidalgo, considerando las características de este tipo de pacientes es primordial vigilar estrechamente su farmacoterapia porque se compromete además de su salud física, la más importante la salud mental (conducta) (42), y porque aún no se han intentado explorar como campo de investigación la población de Villa Ocaranza como modelo de Atención en Salud Mental a nivel nacional e internacional.

IV. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar un Estudio de Farmacovigilancia Intensiva centrado en los pacientes con esquizofrenia que ingresaron a la Unidad de Atención Azaleas del Hospital Psiquiátrico Villa Ocaranza Hidalgo durante el periodo 1 de enero de 2006 al 30 de junio de 2008.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los antipsicóticos más frecuentemente prescritos en la esquizofrenia.
2. Determinar la incidencia de las sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos en los pacientes con esquizofrenia en la Unidad de Atención Azaleas.
3. Evaluar las sospechas de reacciones adversas.

V. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de Farmacovigilancia Intensiva, en la Unidad de Atención Azaleas del Hospital Psiquiátrico Villa Ocaranza Hidalgo. El periodo de estudio abarcó del 1 de enero de 2006 al 30 de junio del 2008.

5.1 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyó en el estudio, todos los expedientes archivados de los usuarios que ingresaron a la Unidad de Atención Azaleas con diagnóstico de esquizofrenia; el muestreo fue no probabilístico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los expedientes de los usuarios que ingresaron a la Unidad de Atención Azaleas con diagnóstico de esquizofrenia en el periodo de 1 de enero de 2006 al 30 de junio de 2008, siendo actualmente pacientes activos, o bien, hayan sido dados de alta.
- Se incluyeron los expedientes de pacientes con otros diagnósticos de comorbilidad además de esquizofrenia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de usuarios con diagnóstico de enfermedad mental diferente a la esquizofrenia.
- Expedientes de los Usuarios que abandonaron el tratamiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expedientes de los usuarios que estuvieron incompletos al momento de su revisión; es decir, que le faltaron hojas de indicación médica, hojas de enfermería y/o laboratorio.

5.2 RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Se solicitó a la Coordinación de Enseñanza e Investigación y Dirección Administrativa del Hospital Psiquiátrico Villa Ocaranza apoyo para revisar los expedientes clínicos y llevar a cabo el estudio.

- 1.1. Se mantuvo la conducta ética y profesional del farmacéutico y la confidencialidad del paciente.
- 1.2. Se recabaron los siguientes datos del paciente: iniciales del paciente, número de expediente, edad, género, peso corporal, estatura, nivel socioeconómico, fecha de ingreso, diagnóstico(s), fecha de egreso.
- 1.3. Tratamiento: todos los medicamentos que hayan sido prescritos para el usuario con esquizofrenia en el expediente; signos y síntomas reportados en las hojas de enfermería.
- 1.4. Antecedentes de reacciones adversas.
- 1.5. Dieta.
- 1.6. Pruebas de laboratorio. Grupo sanguíneo, prueba de embarazo, biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, coproparasitoscopia, pruebas de funcionamiento hepático, perfil de lípidos, cuantificación de plaquetas, niveles séricos de medicamentos.
- 1.7. Observaciones: otros datos importantes sobre el estado clínico del paciente.

5.3 CONTROL Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

- a) Se elaboró una carpeta del estudio y se organizó los registros e información en orden alfabético, según el nombre genérico del medicamento de la cual se sospechó las posibles RAMs.
- b) La información en la carpeta se archivó como se indica a continuación:
 1. Formato Interno del estudio de Farmacovigilancia Intensiva, el cual corresponde al anexo 1.
 2. Formato de la aplicación del Algoritmo de Naranjo, que concierne al anexo 2 (7).
 3. Informe y resumen de la evaluación.

Para los casos en los cuales el mismo medicamento causó otras sospechas de RAMs, esta nueva información se ordenó por fecha de aparición y de acuerdo al número de codificación asignado en el registro de sospecha de RAMs. Anexo 3.

Se elaboró una base de datos en el Programa Excel de Microsoft Office 2007, para llevar a cabo el análisis estadístico.

5.4 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN

Tomando en cuenta las siguientes variables: género, edad y días de estancia hospitalaria.

5.5 IDENTIFICACIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS PRESCRITOS

- 1.1. En el apartado de tratamiento actual del formato de recopilación de datos anexo 1, se determinó el porcentaje de los antipsicóticos, por su grupo terapéutico, para identificar los más prescritos.

5.6 DETERMINACIÓN DE LA INCIDENCIA DE LAS SOSPECHAS DE RAMs

- 1.2. Se determinó la incidencia de RAMs a través de la división directa y simple del número de casos individuales de reacciones adversas detectadas y evaluadas (A), entre el número total de pacientes ingresados al estudio (T), por 100, es decir, $(A/T) \cdot (100)$.

5.7 EVALUACIÓN Y DETERMINACIÓN DEL TIPO DE SOSPECHA DE RAMs

Para la evaluación y determinación del tipo de RAMs se utilizó el Algoritmo de Naranjo como instrumento de medición, el cual cuenta con 10 criterios con un valor establecido para la evaluación de las RAMs y además con base al porcentaje total obtenido se clasifica en la categoría definida, probable, posible y dudosa (7).

- a) Se realizó la anamnesis farmacológica.
- b) Una vez recolectada la información y al contar con los registros, de cada caso en particular se procedió a la investigación en fuentes especializadas de información que existe en relación a esa posible RAMs.
- c) Posterior a los puntos anteriores, se aplicó el Algoritmo de Naranjo, para la evaluación y categorización de la posible RAMs.
- d) Se mantuvo informado al Departamento de Epidemiología y Comité de Farmacovigilancia de la institución de la sospechas de RAMs.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS:

En cumplimiento con lo estipulado en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (publicado en el Diario oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987), en el título segundo, capítulo I, en el artículo 17, la investigación que se plantea se considera sin riesgo, dado que se trata de un estudio que emplea un metodología de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención y/o modificación en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Además se mantuvo en total confidencialidad los datos del paciente, ya que se utilizaron las iniciales de nombre y apellidos de los mismos y se adaptó a los principios científicos y éticos vigentes (74).

VI. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se revisaron 228 expedientes en el Servicio de Archivo Clínico de el Hospital Psiquiátrico Villa Ocaranza, de los cuales el 53.50% correspondió al género masculino y el 46.50% al género femenino (Gráfico 1). En lo que respecta al nivel socioeconómico la mayoría de los usuarios hospitalizados correspondió un nivel bajo.

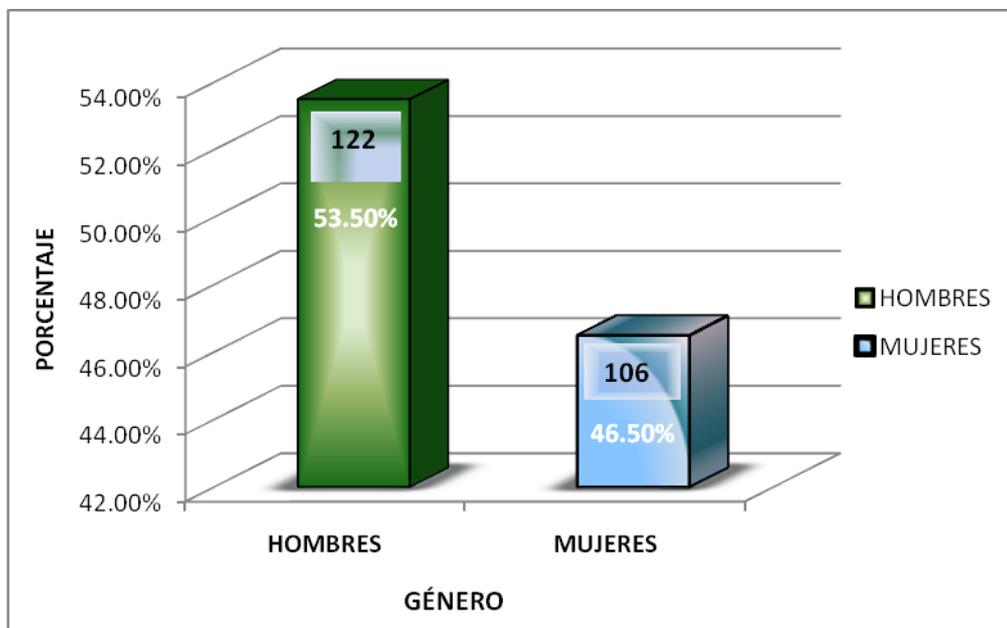


Gráfico 1. Género de los usuarios con esquizofrenia que ingresaron al estudio.

El promedio de edad de la población fue de 33 años. La edad mínima fue de 18 años, la máxima de 66 años y el rango de 25 a 31 años fue el que presentó mayor incidencia de hospitalización, como se observa en el gráfico 2.

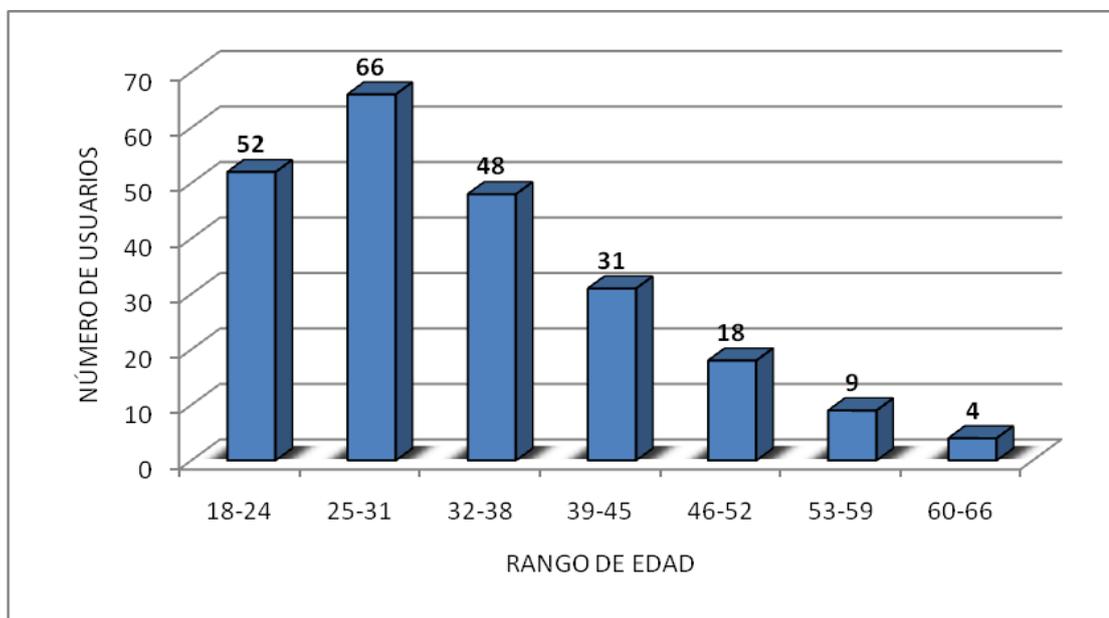


Gráfico 2. Distribución de la población de estudio por rango de edad.

En el gráfico 3, se puede observar los días de estancia hospitalaria de los 228 usuarios, el valor mínimo fue de 3 días, la máxima de 65 días y la que presentó mayor incidencia fue de 10 a 16 días.

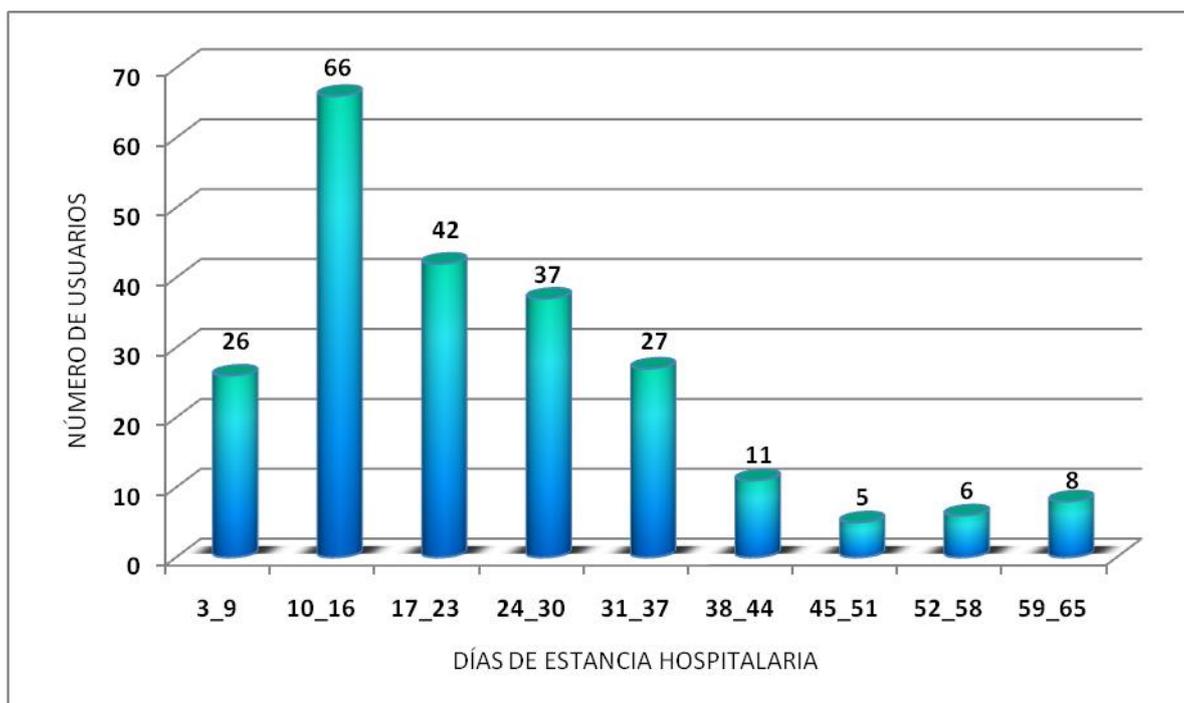


Gráfico 3. Días de estancia hospitalaria de la población de estudio.

6.2 IDENTIFICACIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS PRESCRITOS

Se observó que el porcentaje de prescripción de los antipsicóticos por grupo terapéutico, fue de un 85.10% para el grupo de las fenotiazinas, el 10.52% para los benzisoxazol y de 4.38% para el grupo de tienobenzodiazepina, como se muestra en el gráfico 4.

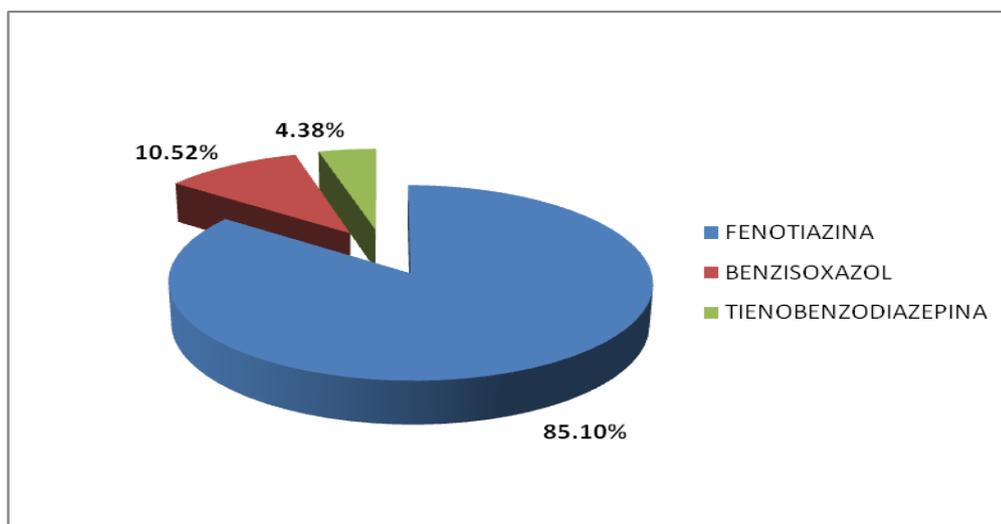


Gráfico 4. Porcentaje de prescripción de los antipsicóticos por grupo terapéutico.

Los antipsicóticos prescritos en el periodo de estudio en la UAA, expresado en porcentaje, fue: para el haloperidol con un 53.07% como el mayor porcentaje, seguido de la pipotiazina con un 20.61%, risperidona con un 10.53%, levomepromazina con un 9.65%, de un 4.39% para la olanzapina y el mínimo porcentaje de prescripción para la perfenazina. Ver gráfico 5.

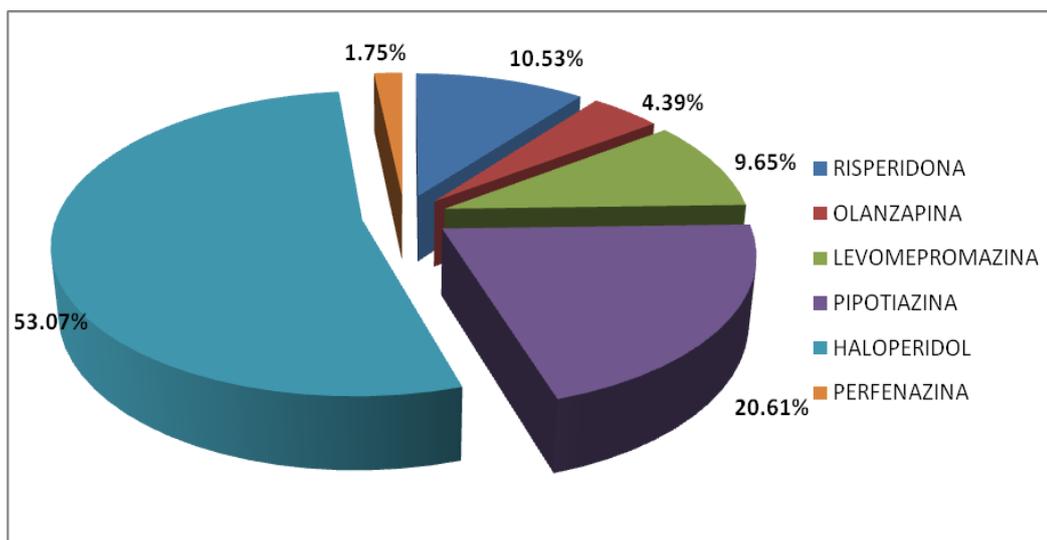


Gráfico 5. Porcentaje de los antipsicóticos prescritos.

6.3 DETERMINACIÓN DE LA INCIDENCIA DE LAS SOSPECHAS DE RAMs

De los 228 usuarios con diagnóstico de esquizofrenia, la incidencia de las sospechas de reacciones adversas que se presentaron durante el estudio fue de un 58.77% como lo indica el gráfico 6.

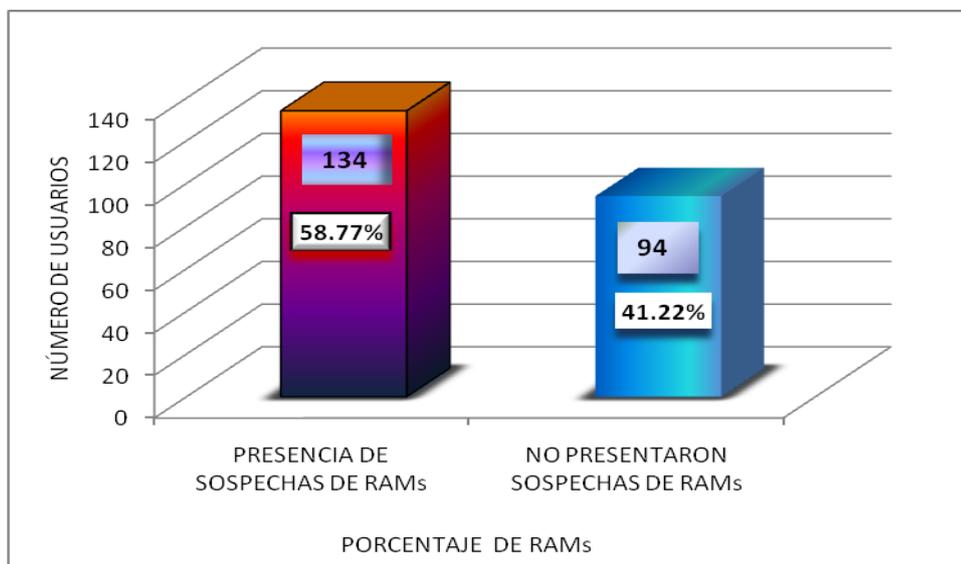


Gráfico 6. Incidencia de sospechas de reacciones adversas.

De los 134 usuarios que presentaron sospechas de reacciones adversas al uso de medicamentos, 70 correspondió al género masculino y el resto al género femenino. Sin embargo, considerando a los 122 usuarios masculinos que ingresaron al estudio, 70 ellos presentaron sospechas de RAMs.

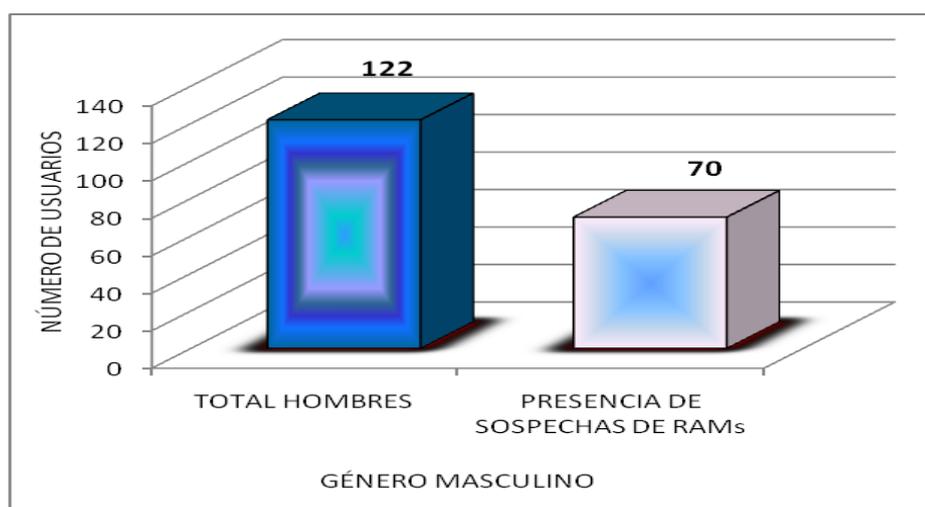


Gráfico 7. Usuarios del género masculino que presentaron sospechas de reacciones adversas.

De las 106 mujeres que ingresaron al estudio, 64 presentaron sospechas de reacciones adversas al uso de medicamentos, como se puede observar en el gráfico 8.

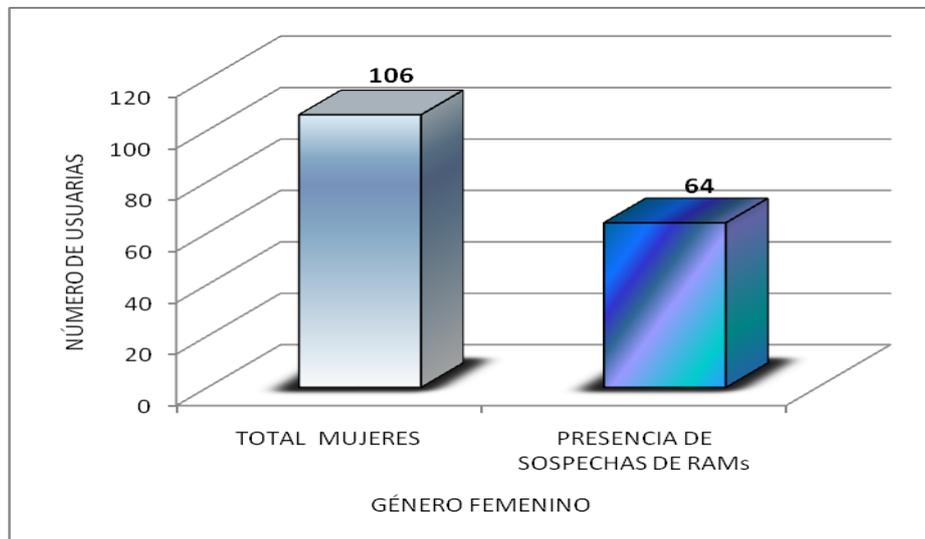


Gráfico 8. Usuarios del género femenino que presentaron sospechas de reacciones adversas.

El mayor porcentaje de sospechas de RAMs se encontró en los usuarios de género femenino que correspondió a una incidencia de 60.37%.

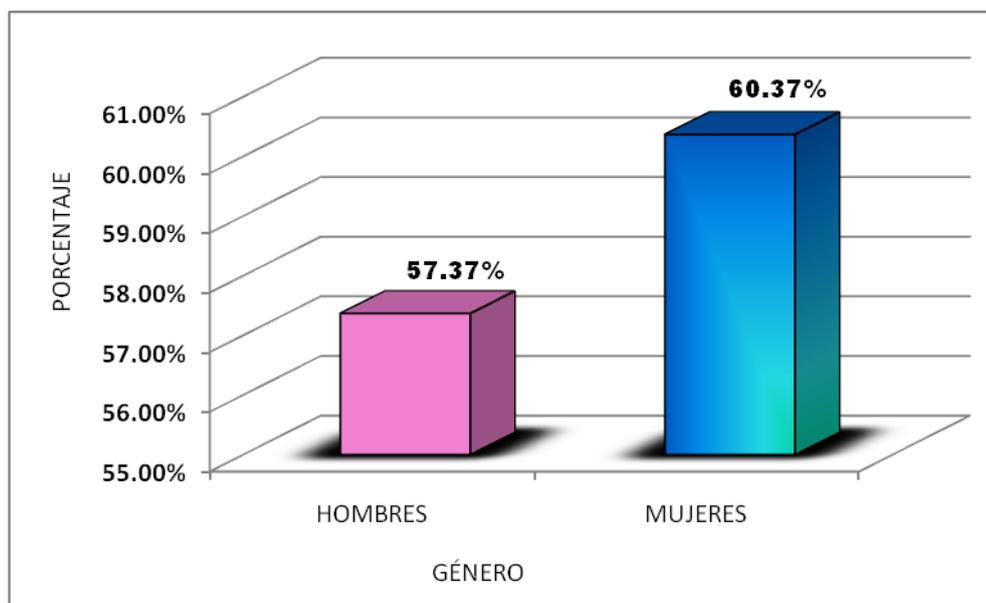


Gráfico 9. Incidencia de sospechas de reacciones adversas por género.

En el gráfico 10, que se muestra la distribución etaria de los usuarios que presentaron sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, cabe señalar que el rango de edad de 25 a 31 años fue el que presentó mayor frecuencia de aparición de sospechas de RAMs.

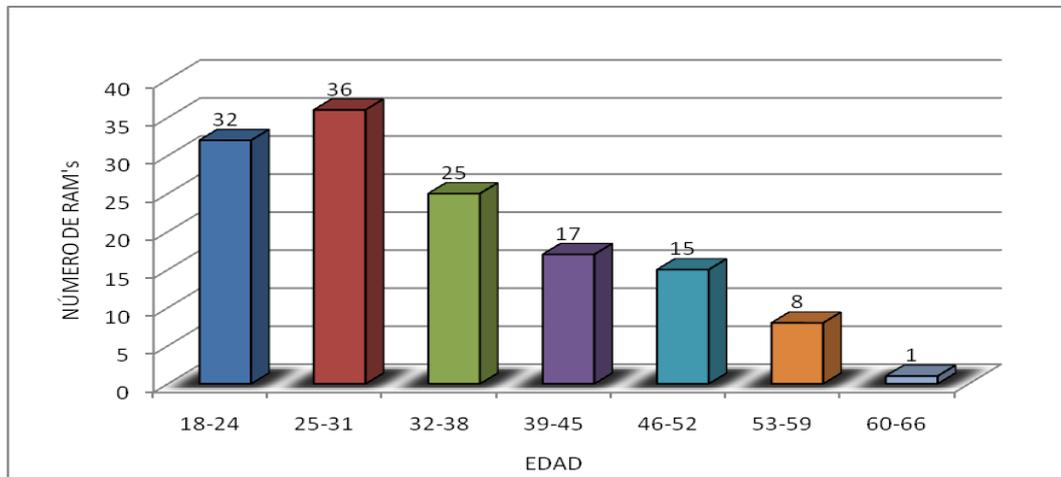


Gráfico 10. Frecuencia de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos por edad.

En el gráfico 11, se puede observar los días de estancia hospitalaria de los 134 usuarios que presentaron sospechas de reacciones adversas, el mínimo de 3 días, el máximo de 65 días y la estancia de hospitalización que presentó mayor frecuencia fue de 10 a 16 días.

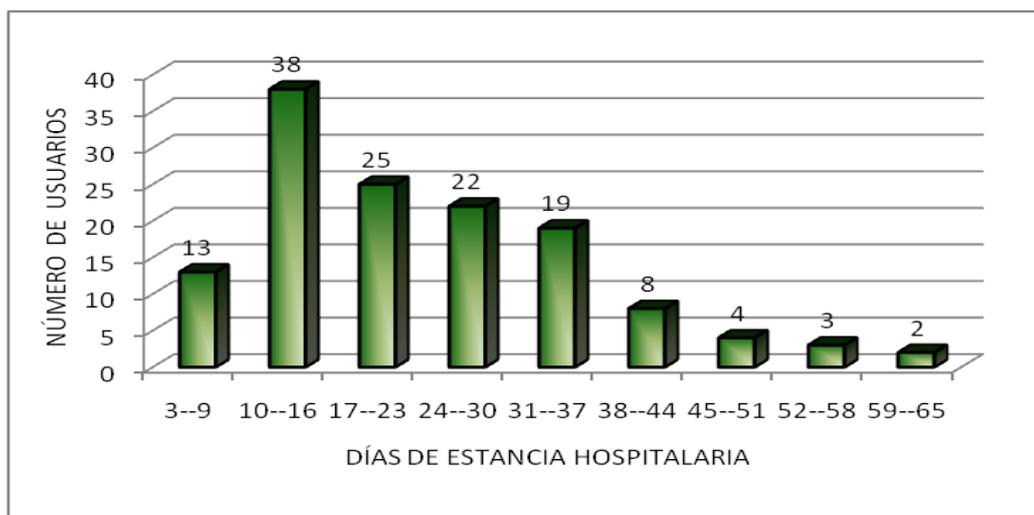


Gráfico 11. Días de estancia hospitalaria en los usuarios que presentaron RAMs.

En la Tabla 4, se muestran las sospechas de RAMs y los medicamentos que las ocasionan.

SISTEMA Y ÓRGANO	RAMs	HALOPERIDOL	PIPOTIAZINA	RISPERIDONA	LEVOMEPRIMAZINA	OLANZAPINA	PERFENAZINA
SNC	Ansiedad	17	2	7	–	–	–
	Acatia	1	–	1	1	–	–
	Ataxia	1	1	–	–	1	–
	Cefalea	2	1	1	–	–	1
	Discinesia temprana	4	2	1	–	–	–
	Discinesia tardía	2	–	1	–	–	–
	Síntomas extrapiramidales	9	3	2	1	1	1
	Sedación	1	–	–	–	–	–
	Somnolencia	20	5	3	6	3	1
CARDIOVASCULARES	Bradicardia	3	–	–	–	–	–
	Hipertensión	4	–	–	–	2	–
	Hipotensión	20	3	5	7	1	1
	Taquicardia	24	1	2	1	1	–
DERMATOLÓGICAS	Fotosensibilidad	2	–	1	–	–	–
	Dermatitis	1	–	–	–	–	–
	Rash	–	1	–	–	–	–
	Prurito	1	–	–	–	–	–
METABÓLICAS	Hiper glucemia	–	–	1	–	–	–
GASTROINTESTINALES	Diarrea	2	–	–	–	–	–
	Gastritis	1	–	–	–	–	–
	Náusea	–	–	1	–	–	–
	Sialorrea	10	3	–	–	1	–
	Vómito	2	–	1	–	–	–
TOTAL		127	22	27	16	10	4

Tabla 4. Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos antipsicóticos que se presentaron durante el periodo de estudio.

En la tabla 5. Se puede observar que otros medicamentos que no son antipsicóticos provocaron sospechas de RAMs como es el caso de los ansiolíticos (clonazepam y diazepam); anticonvulsivantes, antidepresivos, anticolinérgicos y estabilizadores del estado de ánimo.

SISTEMA Y/O ÓRGANO	RAMs	CARBAMA ZEPINA	VALPROATO DE MAGNESIO	CARBONATO DE LITIO	BIPERIDENO	CLONAZEPAM	DIAZEPAM	FLUOXETINA
SNC	Ansiedad	–	–	–	–	–	–	1
	Ataxia	–	2	1	–	2	1	–
	Cefalea	1	–	–	–	1	–	–
	Discinesia temprana	–	1	1	–	–	–	–
	Somnolencia	2	3	1	–	36	10	1
	Vértigo	1	2	–	5	–	1	–
CARDIOVASCULARES	Bradycardia	1	–	–	–	–	–	–
	Hipotensión	–	–	1	–	–	–	–
DERMATOLÓGICAS	Edema facial	1	–	–	–	–	–	–
	Eritema	1	–	–	–	–	–	–
	Prurito	2	–	–	–	–	–	–
	Rash	1	–	–	–	–	–	–
ENDOCRINAS	Anorexia	–	–	–	–	–	–	1
GASTROINTESTINALES	Gastritis medicamentosa	–	1	2	–	–	–	–
	Náusea	–	2	–	–	–	–	–
	Vómito	–	1	–	–	2	–	–
TOTAL		10	12	6	5	41	12	3

Tabla 5. Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos no antipsicóticos que se presentaron durante el periodo de estudio.

6.4 EVALUACIÓN Y DETERMINACIÓN DEL TIPO DE SOSPECHA DE RAMs

Por ser un estudio retrospectivo la mayoría de las RAMs fueron probables o posibles, cabe mencionar que el instrumento de medición las clasifica en cuatro tipos: definida, probable, posible y dudosa (7).

Con la aplicación del Algoritmo de Naranjo, se clasificó como dudosa a 27 de las sospechas de reacciones adversas (9.15%), como posible a 135 (45.77%), probable a 133 de las RAMs detectadas el cual equivale al 45.08% y definida el 0%. Ver gráfico 12.

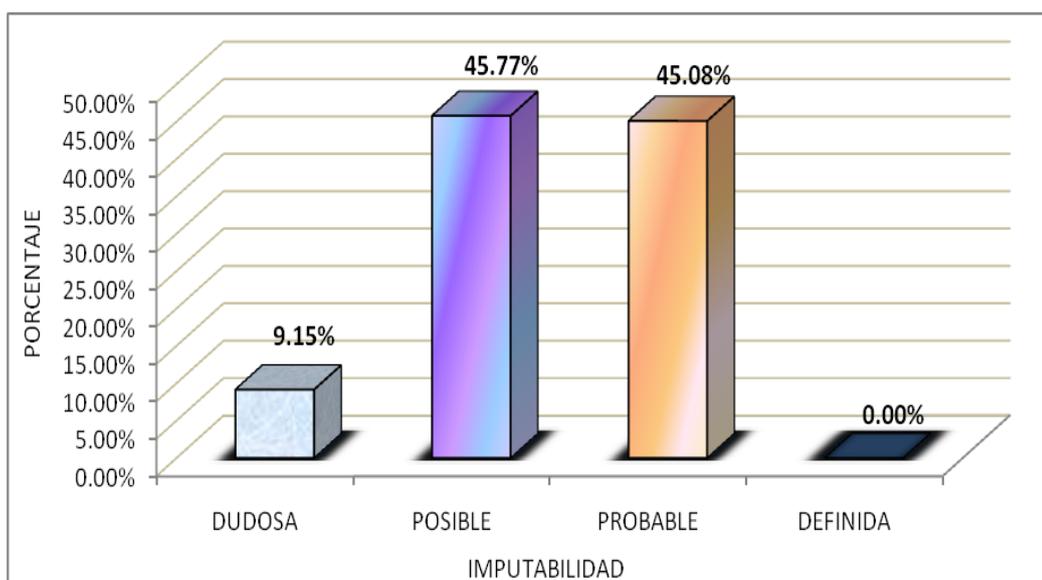


Gráfico 12. Clasificación de sospechas de las Reacciones Adversas de los Medicamentos por su imputabilidad mediante la aplicación del Algoritmo de Naranjo.

VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La distribución por género de los usuarios con esquizofrenia que se hospitalizaron en la Unidad de Atención Azaleas durante el 1 de enero del 2006 al 30 de junio del 2008, fue mayor en el género masculino (53.50%) en comparación con el género femenino (46.50%). Aunque las estadísticas sobre el padecimiento indican que afecta en igual proporción a hombres y mujeres; sin embargo, tienen algunas diferencias, ya que los hombres inician la enfermedad entre los 15 a 25 años edad, mientras que las mujeres, entre los 20 y 35 años (4,5,40).

Es esencial mencionar la distribución de la población por rango de edad, del total de 228 usuarios que ingresaron al estudio, se obtuvo que la edad promedio fue de 33 años, la menor fue de 18 años, la mayor de 66 años; no obstante el rango de edad de 25 a 31 años fue el que presentó mayor frecuencia de hospitalización en la UAA, como lo ratifican las estadísticas y concuerda con lo reportado en la literatura para este rango de edad (4,39,46).

La estancia hospitalaria mínima fue de 3 días, la máxima de 65 días y la que presentó mayor incidencia fue de 10 a 16 días; los días estancia son variables, ya que depende de las características clínicas de cada paciente (45,47,55).

Se observó que el porcentaje de prescripción de los antipsicóticos por grupo terapéutico fue de un 85.10% para el grupo de las fenotiazinas, el 10.52% al grupo de los benzisoxazol y el 4.38% para el grupo de tienobenzodiazepina. Cabe aludir que se tomó como referencia el cuadro básico institucional correspondiente al periodo de estudio, y considerando que las investigaciones publicadas acerca de los antipsicóticos han reportado en una gran variedad de ellos, que las fenotiazinas se han utilizado por más de 40 años por lo que son bien conocidas las reacciones adversas que han provocado y han sido en mayor proporción en comparación al grupo de benzisoxazol y tienobenzodiazepina, estos dos últimos antipsicóticos atípicos (50,51,53,54).

Los antipsicóticos prescritos en el periodo de estudio expresado en porcentaje fue para el haloperidol el 53.07%, pipotiazina el 20.61%, risperidona el 10.53%, levomepromazina el 9.65%, 4.39% para la olanzapina y sólo el 1.75% para la perfenazina. El haloperidol fue el antipsicótico más prescrito (53.07%); lo cual concuerda con lo divulgado en la literatura, que reporta este medicamento ha sido eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia y que se ha utilizado en mayor proporción en comparación con los antipsicóticos atípicos como es el caso de la risperidona y olanzapina (45,67,75).

Del total de 228 usuarios con diagnóstico de esquizofrenia, 134 presentaron RAMs que corresponde a una incidencia de 58.77%. Se obtuvo que las RAMs fueron más frecuentes en los usuarios de género femenino que correspondió a una incidencia de 60.37%, son los resultados que se esperaban debido a que la literatura establece que los hombres tienen una mayor actividad de la oxidasa en función mixta inducida por la testosterona, mientras que en las mujeres la actividad de la oxidasa se ve disminuida por el estradiol; por lo que la actividad del citocromo P450 en las mujeres está disminuido y esto pudo haber inducido a un aumento de las concentraciones séricas (29,35), provocando un aumento en la frecuencia de aparición de sospechas reacciones adversas. Además en los tratamientos y esquemas psicofarmacológicos pueden presentarse reacciones adversas por ejemplo ansiedad, síntomas extrapiramidales, etc; lo que puede conllevar a la modificación del tratamiento farmacológico (50,52,60,76).

La distribución de la población por grupo etario y tomando en cuenta que fueron 134 los usuarios que presentaron sospechas de reacciones adversas, se encontró una mayor incidencia en el rango de 25 a 31 años de edad del género femenino, lo cual es acorde a lo reportado en la literatura, que el género femenino es más susceptible de presentar RAMs (29,35). En este estudio el género masculino tuvo un mayor porcentaje de exposición al uso de antipsicóticos.

Es importante hacer mención que los días de estancia hospitalaria de los 134 usuarios que presentaron sospechas de reacciones adversas, fueron prolongados en la mayoría de los casos, debido a que la esquizofrenia es una

enfermedad crónica; que tiene que ver en forma directa con un inadecuado control de la conducta, el procesamiento lógico y de las emociones, por lo que se requiere mantener niveles séricos terapéuticos del fármaco. Cuando el usuario ha tenido alguna recaída en su tratamiento existe la posibilidad de que la recuperación sea lenta, ocasionando un mayor gasto en medicamentos, ya que en la mayoría de los casos se tiene que modificar el tratamiento como se cita en la literatura (41,42,44). Se obtuvo que los días de estancia hospitalaria promedio fue de 24 días; sin embargo, la mayor frecuencia de estancia hospitalaria fue de 10 a 16 días, siendo 3 días el límite inferior y 65 el límite superior.

En un estudio de eficacia/seguridad en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con algún antipsicótico como olanzapina, risperidona, quetiapina o haloperidol en un periodo de 12 meses, se observó un mayor porcentaje de respuesta terapéutica con la olanzapina, risperidona y quetiapina en comparación con el haloperidol; el porcentaje de recaídas en el tratamiento fue de 4.5% en el caso de olanzapina, 5.3% para risperidona, 12.5% para quetiapina y 15.8% para haloperidol; así mismo, se presentaron reacciones adversas como movimientos extrapiramidales, discinesia tardía, disminución de la libido, disfunción eréctil y amenorrea en todos los antipsicóticos pero en mayor porcentaje en el caso del haloperidol (68,76).

Los antipsicóticos típicos (ejemplo, el haloperidol) son potentes antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂, lo cual se correlaciona con la eficacia y la capacidad de producir reacciones adversas. En este estudio, el haloperidol fue el que presentó mayor sospechas de RAMs, que es acorde a lo publicado ampliamente en la literatura (52,54,61,63,69,72); siendo estas reacciones adversas: taquicardia, somnolencia, hipotensión, ansiedad, sialorrea, síntomas extrapiramidales, hipertensión, discinesia temprana, bradicardia, discinesia tardía, cefalea, fotosensibilidad, vómito, diarrea, gastritis, sedación, acatícia, ataxia, dermatitis y prurito. Debido a que fue el que más se utilizó en su presentación solución inyectable, por ser el de primera elección. Las sospechas de RAMs que se presentaron con el uso de la pipotiazina (antipsicótico típico) fueron: somnolencia, sialorrea, hipotensión, síntomas extrapiramidales, ansiedad, discinesia temprana, ataxia, cefalea, rash y taquicardia; y las que se presentaron por ferfenazina fueron: hipotensión, somnolencia, síntomas

extrapiramidales, acatícia y taquicardia. Se presentaron en menor incidencia debido a que el empleo de estos medicamentos fue menor en comparación al haloperidol.

Además de los efectos sobre los receptores dopaminérgicos los antipsicóticos pueden causar RAMs a través de su unión a receptores de otros neurotransmisores. Por ejemplo, los antipsicóticos típicos son potentes antagonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos. Entre los atípicos, la clozapina y la olanzapina son también potentes anticolinérgicos. Estos fármacos pueden provocar efectos secundarios tales como estreñimiento y resequedad de boca. Hipotensión postural aparece por el antagonismo de los receptores α_1 adrenérgicos. La sedación parece ser el resultado del antagonismo de otros receptores, incluyendo los adrenérgicos α_1 , los muscarínicos y los H_1 de histamina. Además, muchos antipsicóticos bloquean ciertos canales de calcio en neuronas, músculo cardíaco y músculo liso (55,64,65,66,76).

Los pacientes en fase aguda de esquizofrenia deben recibir tratamiento médico y por lo general, éste se lleva a cabo mediante la administración de medicamento intramuscular, ya sea en monoterapia o en combinación con benzodiazepinas (55,66). El principal objetivo del tratamiento en este grupo de pacientes es controlar la agitación de inmediato, a este proceso se le conoce como tranquilización rápida (66). No obstante, su uso está asociado a la aparición de RAMs, siendo las más graves la distonía aguda, anomalías del electrocardiograma (ECG) y sedación excesiva (64,71). Todos los fármacos antipsicóticos producen sedación, y en realidad cierto grado de sedación es deseable en el contexto de una tranquilización rápida. Sin embargo, los pacientes excesivamente sedados corren un riesgo mayor de padecer complicaciones respiratorias

La administración de los fármacos antipsicóticos IM se interrumpe y se reemplaza por una terapia de mantenimiento oral o de liberación lenta en cuanto ésta es factible, debido a la molestia asociada a las inyecciones y a la frecuencia con que estas deben de administrarse. Reciben una o varias inyecciones en un período de uno o más días y luego continúan el tratamiento de mantenimiento con fármacos antipsicóticos orales o de la liberación lenta. McLaren et al, encontraron que el 20% de los pacientes hospitalizados requieren un tratamiento

antipsicótico parental (66), sin duda una proporción significativa de los pacientes esquizofrénicos hospitalizados reciben fármacos antipsicóticos IM, ya sea porque requieren una tranquilización rápida o porque rechazan el tratamiento con fármacos antipsicóticos orales. La tranquilización rápida es una opción más humanitaria y eficaz.

De los 134 usuarios que presentaron sospechas de RAMs, 26 fueron por el uso de medicamentos no antipsicóticos que se utilizan en la terapia conjunta de la esquizofrenia, como es el caso de los ansiolíticos (clonazepam y diazepam); anticonvulsivantes, antidepresivos, anticolinérgicos y estabilizadores del estado de ánimo.

De acuerdo a la aplicación del Algoritmo de Naranjo, se clasificó como: dudosa a 27 de las RAMs detectadas el cual equivale al 9.15%, posible a 135 (45.77%), probable a 133 (45.08%) y definida el 0%; por lo que se determinó un mayor porcentaje de RAMs posibles y probables por ser un estudio retrospectivo. Además se obtuvo un menor porcentaje en comparación a lo que se describe en la literatura, que aproximadamente el 85% de las reacciones adversas son caracterizadas como probables (7,77).

Analizando la información obtenida, se observó que no hubo sospechas de RAMs que ocasionaran daño irreversible y que pusieran en peligro la vida del paciente. Lo que se observó es que cuando se presentaron reacciones adversas como la acatíca, síntomas extrapiramidales, discinesia temprana, discinesia tardía, hipotensión e hipertensión; el tiempo de hospitalización se prolongó con todas sus repercusiones.

La frecuencia de aparición de sospechas de reacciones adversas en este estudio, fue superior a los datos reportados en la bibliografía de referencia; las razones de esta diferencia podrían ser: 1) la idiosincrasia del paciente en estudio, 2) se trata de pacientes con tratamientos prolongados, 3) la vía de administración que se elige, generalmente es la intramuscular y se inicia el tratamiento con dosis de carga, 4) la posología del medicamento empleado, 5) el manejo, preparación y conservación del medicamento dentro del servicio de hospitalización.

VIII. CONCLUSIONES

- 1) Los antipsicóticos prescritos fueron, haloperidol un 53.07%, pipotiazina un 20.61%, risperidona un 10.53%, levomepromazina un 9.65%, un 4.39% para la olanzapina y sólo el 1.75% para la perfenazina.
- 2) De un total de 228 usuarios con diagnóstico de esquizofrenia que ingresaron al estudio, 134 presentaron sospechas de RAMs que corresponde a una incidencia de 58.77%. El haloperidol fue el que ocasionó mayor sospechas de RAMs, las cuales fueron: taquicardia, somnolencia, hipotensión, ansiedad, sialorrea, síntomas extrapiramidales, hipertensión, discinesia temprana, bradicardia, discinesia tardía, cefalea, fotosensibilidad, vómito, diarrea, gastritis, sedación, acatícia, ataxia, dermatitis y prurito.
- 3) El número de usuarios que presentaron sospechas de RAMs por el uso de medicamentos no antipsicóticos fueron 26, principalmente por ansiolíticos (clonazepam) y anticonvulsivantes (valproato de magnesio).
- 4) De las 295 sospechas de RAMs detectadas, se clasificó como dudosa a 27 (9.15%), como posible a 135 (45.77%), probable a 133 (45.08%) y definida el 0%.

IX.RECOMENDACIONES

- Se lleve a cabo el reporte de sospechas de RAMs por los profesionales de salud como lo marca la NOM-220-SSA1-2002.
- Aplicar la Farmacovigilancia Intensiva en cada uno de los servicios de la institución: Unidad de Atención Azaleas, Unidad de Atención Médica, Unidad de Terapia Intermedia Azucenas, Unidad de Terapia Intermedia Tulipanes, Casas de Villa Ocaranza: Bugambilias, Crisantemos, Dalias, Gardenias, Jazminez, Magnolias, Margaritas y Rosas, para apoyar la detección temprana y prevenir y/o minimizar la severidad de las RAMs, para mejorar la calidad de vida y por consiguiente apoyar el Uso Racional de los Medicamentos en los usuarios.
- Generalmente es necesario el empleo de antipsicóticos a largo plazo, porque la mayoría de los pacientes que cursan con esquizofrenia, pueden presentar recaídas o reagudización de la sintomatología de forma frecuente. Por lo tanto, siempre que sea posible, el psiquiatra debe abogar por los antipsicóticos atípicos en el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia, así también con el apoyo del farmacéutico como parte del equipo multidisciplinario de la salud. Puesto que con los antipsicóticos típicos el riesgo de discinesia tardía es significativo, por lo que debe evaluarlo frecuentemente durante todo el tratamiento y considerar tratamientos alternativos siempre que sea posible.
- Aunque el tratamiento de mantenimiento es claramente eficaz, es difícil anticipar y recomendar dosis de mantenimiento óptimas para un paciente concreto basándose sólo en la bibliografía especializada por la gran variabilidad de los pacientes. Por ejemplo, el estudio de Baldessarini y Davis (1989) haciendo una extensa revisión de antipsicóticos típicos no encontró correlación entre dosis y eficacia en el tratamiento a largo plazo. Durante todo el tratamiento es mejor ser flexible y ajustar la dosis en función de la situación clínica buscando en todo momento la dosis mínima eficaz.

- En pacientes esquizofrénicos que recaen porque no cumplen el tratamiento se sugiere el uso de medicamentos con acción prolongada y brindar educación al paciente a familiares del usuario haciendo énfasis de la importancia de la adherencia terapéutica y al tratamiento no farmacológico (por ejemplo, rehabilitación psicosocial, dieta, ejercicio, etc.)
- Con los antipsicóticos que son de acción prolongada, se sugiere administrar el medicamento oral antes de la primera inyección para minimizar la posibilidad de reacciones idiosincrásicas.

X. REFERENCIAS

1. Martínez, S. A., Lores, D. D. y Aguilera, D. E. ¿A qué población vamos a proveer Atención Farmacéutica?. *Pharm Care Esp.* 2003; 5: 39-44.
2. Hepler, C. D. y Ortiz, J. A. Práctica y formación farmacéutica para el 2010. *Farm Clin.* 1997; 1 (14): 127-144.
3. Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y otros insumos para la salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)*. 3ª ed. Secretaría de Salud; 2005. México, D.F.
4. Valencia, C. M. Trastornos mentales y problemas de salud mental. Día mundial de la salud mental 2007. *Salud Mental* 2007; 2(30):75-80.
5. García, A. J., Freyre, G. J., Rico, D. H., López, P. A., Luna, S. F., Cortés, B. M., "et al". Costo del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia paranoide y su impacto en la economía familiar. *Psiquis México* 2006; 4(15): 89-94.
6. Laporte, JR. Farmacovigilancia en el hospital. En: Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed.. Laporte, JR. y Tognoni, G. (Eds.). Barcelona. Ediciones Masson-Salvat; 1993. p. 219-29.
7. Naranjo, C. A. y Busto, U. E. Reacciones Adversas de los Medicamentos. En: Métodos de Farmacología Clínica. Naranjo, C. A. (Ed.). Oficina Regional de la OMS. Washington. 1992. p. 330-348.
8. Laporte JR. y Tognoni, G. Estudios de Utilización de Medicamentos y de Farmacovigilancia. En: Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Laporte, J. R. y Tognoni, G. (Eds.). Barcelona. Ediciones Masson-Salvat; 1993. p. 233-259.
9. Madurga, M., De Abajo, F. y Montero, D., El sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid. 1998, 37-40.
10. Hartzema G.A. y Martin N. Pharmacoepidemiology the role of clinical pharmacist. *Contemporary Pharmacy. ISSUES. USA.* 1991: 3-23.
11. Altimiras, J. y Segu, J. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En: Bonal, J. Farmacia Hospitalaria. 2ª ed. Médica Internacional. España. 1992, 396-435.
12. Einarson, T. M., Bergman, U. y Wiholm, B. E. Principals and practice of pharmacoepidemiology. En: Speight, T. M., Holford, N. H. G. (ed.) "Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use

- and economic value of drug in disease management”, 40 ed., ADIS International, Auckland, 1997, 371-392.
13. García, R. R. Consideraciones sobre Farmacovigilancia. Rev Med IMSS. 2002; 40(2): 173-9.
 14. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1- 2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 15 noviembre 2004: 49-57.
 15. Edwards, R., Aronsom, J., “Adverse Drug Reactions: definitions, diagnosis and management”, The Lancet. Octubre, 2000. 356 (3):1255-59.
 16. Costa E. A. “Farmacovigilancia”, Modulo de Capacitación para Profesionales. Dirección de Bioquímica y Farmacia, Santa Fe, Buenos Aires. 1994: 1-23.
 17. Informe Técnico No. 425 de la OMS. Vigilancia Farmacológica Internacional. Función del Hospital. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, Suiza (1969).
 18. Laporte, JR. y Capellá, D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte, JR. y Tognoni, G., (eds.). Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Ediciones Masson-Salvat, 1993: 95-106.
 19. Carvajal, A., Prieto, J. R., Sánchez, A. y García, A. Farmacovigilancia. En: Carvajal A, (ed.). Farmacoepidemiología. Valladolid: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid: 1993. p. 49-59.
 20. Comité de expertos: International Drug Monitoring: The role of National Center. Tech Rec Ser. Ginebra. OMS, 1972.1-12.
 21. Organización Mundial de la Salud. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Ginebra: OMS; 2004.1-24.
 22. Sánchez, A. García, A. y Carvajal, A. Notificación voluntaria de reacciones adversas a los medicamentos. En: Farmacoepidemiología. 2ª ed. Carvajal, A. (Ed.). Valladolid. Secretariado de de Publicaciones de la Universidad de Valladolid; 1993. p. 61-73.
 23. Flores, J. M., y Armijo, J. A. Reacciones Adversas de los Medicamentos, Farmacología Humana. 3ª ed. Barcelona. Ediciones Masson; 1997. p. 155-164.

24. Laporte, JR. Reacciones Adversas de los Medicamentos y Farmacovigilancia. Med Clin (Barc). 1989; 92: 536-8.
25. Gurwitz, H. J., Field, S. T., Harrold, R. L., Rothchild, J., Debellis, K. y Seger, C. A., et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. JAMA, 2003; 9(289): 1107-1116.
26. Rodríguez, J. M., Aguirre, C., García, M. y Palop, R. Farmacovigilancia. En: Farmacia Hospitalaria. 2ª ed. Rodríguez, J. M., Aguirre, C., García, M. y Palop, R. (Eds.). España. Medica Internacional: 1992. p. 583-591.
27. Capellá, D. y Laporte, JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte, JR. y Tognoni, G. (Eds.). 2ª ed.. Barcelona. Ediciones Masson-Salvat; 1993. p. 147-169.
28. Otero, M. J., Bajo, A., Maderuelo, J. A., Domínguez, A. G. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. Rev Clin Esp.1999; 199:796-805.
29. Smith, C. y Reynard. A. Metabolismo de Fármacos, Farmacología. Editorial Médica Panamericana. 1993:58-67.
30. Gruchalla R. Understanding drug allergies. Journal Allergy Clin Immunol. 2000; 105:637-644.
31. Sayers, J. y Self, D. A. Quality management system for pharmacovigilance activities. Drug Information Journal. 2000; (34):239-243.
32. Holland, E., DeGruy, F. Drug- Induced Disorders. American Family Physician. 1997; 56(7): 1781-89.
33. Plakogiannis, M. F. y Cutie, J. A., Basic concepts in biopharmaceutics. Plakogiannis, M. F. y Cutie, J. A. (Eds.). Arizona, USA. Brooklyn Medical Press. 1977:13-20
34. Laredo, V. L. Tesis doctoral: "Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario". Madrid, España. Marzo 1994:2-6,12-25.
35. Hardman, J. G., Limbid, L. E., Molinoff, P. B., Ruddon, R. W. y Goodman, A. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 9ª ed. Mc Graw-Hill Interamericana. 1996: 18,762-785.

36. Lazarou J., Pomeranz, B.H., Corey, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A metanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
37. De Abajo, I. Madurga, S. M., Montero, C. D., Serrano, G. M. La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *Rev. Pediatric Aten Primaria*. 2003; 5:683-706.
38. Pascuzzo Lima C., "Introduction to Toxicology: Occupational & Enviromental". Katzung B; *Basic & Clínical Pharmacology*, 8th edition, Appleton & Large. USA. 2001:987-98.
39. Montoya, A., Lepage, M. y Malla, A. Disfunción estructural del lóbulo temporal en pacientes con un primer episodio psicótico de esquizofrenia. *Salud Mental* 2005; 2(28): 33-47.
40. Caraveo, A. J., Colmenares, B. E. y Martínez, V. N. Síntomas, percepción y demanda de atención en salud mental en niños y adolescentes de la ciudad de México. *Salud Pública de México* 2002; 6(44):492-498.
41. Mould, Q. J., Contreras, H. I., García, C. F., Nevaréz, S. A., Castro, R. A. y Constantino, C. N. Análisis de costo-efectividad en el tratamiento de la esquizofrenia en el IMSS. *UIES*. 2005: 1-32.
42. Muñoz, O. D. La familia: base del proceso de rehabilitación en el paciente esquizofrénico. *Servicios de Salud de Hidalgo, México. Boletín Informativo de la Coordinación de Investigación*. Agosto de 2005. No. 26.
43. Frances, A., Pincus, H. A., First, M. B., Coover, A. N., Barlow, H.D., Rust, J. A. "et al". *Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales DSM-IV*. Masson S. A. Barcelona, España. 1995: 279-300.
44. Ministerio de Salud. *Plan Nacional de Salud Mental y Psiquiatría* 2001. Santiago de Chile. Ministerio de Salud. 2001: 25-55,129-147.
45. De la Fuente, R. *Esquizofrenia estado actual y perspectivas*. 1^a ed. Ortega, S. H. y Valencia, C.M. (Eds.). México D. F. Composición Editorial Láser, S.A. de C.V; 2001:9-33,249-300,349-390.
46. Tierani, P., Wynne, C. L., Laksy, K., Moring, J., Nieminen, P., Sori, A. Límites genéticos de los trastornos del espectro de la esquizofrenia: resultados del Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 2(7): 97-104.
47. Secretaria de Salud. Subsecretaria de coordinación sectorial, coordinación de salud mental. *CIE 10, Décima Revisión de la clasificación*

- internacional de las enfermedades, Trastornos mentales y del comportamiento. 2001, México D.F:15-16.
48. Secretaria de Salud. Programa y lineamientos generales para el funcionamiento de la Villa. Modelo Hidalgo de Atención en Salud Mental. México, D.F: 2001:7-29.
 49. Villa Ocaranza Modelo Hidalgo de Atención en Salud Mental. Pachuca de Soto, Hgo. 2001: 5-15.
 50. Caracedo, M. E. Estudio de utilización de antipsicóticos atípicos en población anciana. FAP, 2006; 4(4): 111-116.
 51. Lehman, F. A., Jeffrey, A. C. y Lieberman, M. D. Guía clínica para el tratamiento de la esquizofrenia. 2ª ed. Kunkle, M. R. (Ed.). México D.F. Editorial Ars Médica: 2006:7-28.
 52. Adrianzén, C., Dossenbach, M., Velásquez, D. J. y Holguín, L. J. Efectividad y tolerabilidad de olanzapina vs risperidona y antipsicóticos típicos: resultados de 3 años del estudio schizophrenia outpatient health outcomes (SOHO) en la región andina. Arch Neurocién (Mex) 2007; 2(12):86-94.
 53. Gutiérrez, S. F. Tratamiento actual con antipsicóticos de la esquizofrenia. Farm Hosp. 1998; 22(4):207-212.
 54. Arana, W. G. y Rosembaum, F. J. Drogas Psiquiátricas. 4ª ed.. Arana, W. G. y Rosembaum, F. J. (Eds.) Madrid. España. Marbán S. L. 2002: 8-48.
 55. Conley, R. R. y Kelly, L. D. Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. 2ª ed. Conley, R. R. y Kelly, L. D. (Eds.). México D. F. Intersistemas, S.A. de C. V. 2004:13-125.
 56. Ministry of Health basic document. Modelo Hidalgo for Mental health care. Mexico City, 2001: 9-41.
 57. Norma Oficial Mexicana NOM-025-SSA2-1994, que establece la prestación de servicios de salud en unidades de atención integral médico-psiquiátrica. Publicada en el Diario Oficial de la Federación en febrero de 1997:1-27.
 58. Programa de Monitoreo para pacientes tratados con clozapina. Disposición ANMAT 935/00. Argentina. Farmacovigilancia Intensiva. 2000; 3(8):29-31.

59. Las Reformas a la Ley General de Salud (artículo 128), publicado: Diario Oficial de la Federación del 7 de mayo de 1997.
60. Wright, M. P., Birkett, B. M., Stacy R. D., Meehan, M. K., Ferchland, M. I., Alaka, M. K. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(7): 1149-1151.
61. Brier, A., Meehan, K., Birkett, M., Stacy, D., Ferchland, I., Sutton, V., "et al". A double-blind, placebo-controlled dose response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59:441-448.
62. Calderón, S. J. Tesis de Licenciatura en Farmacia, UAEH: "Organización, Desarrollo e Implementación de un Estudio de Farmacovigilancia Intensiva en Pacientes Pediátricos Hospitalizados del Hospital General de Zona Con Medicina Familiar No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de Pachuca de Soto, Hidalgo. Junio, 2002:1-8.
63. Wright, M. P., Meehan, M. K., Birkett, B. M., Lindborg R. S., Taylor, C. C., Morris, P., "et al". A comparison of the efficacy and safety of olanzapina versus haloperidol during transition from intramuscular to oral therapy. *Excerpta Medica*. 2003; 1420-1428.
64. Lingborg, S. R., Beasley, M. C., Alaka, K. y Taylor, C. C. Effects of intramuscular olanzapina vs haloperidol and placebo on QTc intervals in acutely agitated patients. *Psychiatry Research*. 2003; 119: 113-123.
65. Battaglia, J., Lingborg, R. J., Alaka, K., Meehan, K. y Wright, P. Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapina in agitated patients. *Am J Emerg Med*. 2003; 21:192-198.
66. San, M. L. y Arranz, M. B. Olanzapina Intramuscular. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004; 32(1):38-49.
67. Dossenbach, M., Erol, A. Mohand, M. K., Shakeen, M. O., Sunbol, M. M. y Boland, J., "et al". Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6 month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidona and haloperidol. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65:312-321.
68. Dossenbach, M., Arango, D. C., Silva, H. I., Landa, E. Aguilar, J., Caro, O. Response and relapse in patients with schizophrenia treated with

- olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12 month follow-up of the intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:1-8.
69. Wagstaff, J.A., Easton, J. y Scott, J. L. Intramuscular olanzapina. *CNS Drugs*. 2005; 19(2): 147-164.
70. Islas, O. E. Tesis de Licenciatura en Farmacia, UAEH: "Diseño e implementación de un Programa de Farmacovigilancia Intensiva en Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica del Instituto Mexicano del Seguro Social del Hospital General de Zona Con Medicina Familiar No.1 Pachuca Hgo." Agosto 2005:1-6.
71. San, L., Arranz, B., Querejeta, I., Barrio, S., De la Gándara, J. y Pérez, V. A naturalistic multicenter study of intramuscular olanzapine in the treatment of acutely agitated manic of schizophrenic patients. *European psychiatry*. 2006; 21: 539-543.
72. Bushe, C., y Shaw, M. Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2007; 21 (7):768-773.
73. Morbilidad General Consulta Externa 2004-2008. Sistema de información estadística. Departamento de Archivo Clínico y Estadísticas. Villa Ocaranza 2008.
74. Ley General de Salud. Investigación para la Salud. Reglamento de la Ley General de Salud. México, D.F. Diario Oficial de la Federación; 6 de enero de 1987.
75. Palmer, S. C., Brunner, E., Ruiz, F. L., Paez, A. F. y Revicki, A. D. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of schizophrenia. *Arch Med Research*. 2002; 33:572-580.
76. Lacy, F. C., Armstrong, L. L., Goldman, P. M. y Launce, L. L. Drug Information Handbook International. 14th ed. Estados Unidos. 2006: 23-40, 66-82.
77. Berry. L. Sensivity and specificity of three methods of detecting adverse drug reactions. *American Journal of pharmacy*. 1998;45:1534-39. bmn.com

XI. ANEXOS

ANEXO 1

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
ÁREA ACADÉMICA DE FARMACIA
FORMATO INTERNO DEL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA
INTENSIVA**

Servicio de Hospitalización: _____ No. de expediente: _____
Iniciales del paciente: _____ Edad: _____ Peso: _____ (kg).
Estatura: _____ (cm). Género: M__ F__
Fecha de ingreso: _____ Fecha de egreso: _____ Edo.
Civil: _____
Motivo de egreso: _____
Ocupación: _____
Días de estancia: _____
Nivel socioeconómico: _____
Lugar de procedencia: _____
Grado de escolaridad: _____

Diagnóstico psiquiátrico:

Patología concomitante:

Dieta:

Alergias:

Hábitos, adicción:

Tratamiento psicofarmacológico:

Nombre del medicamento (genérico)	F. F	Dosis	Vía de Admón.	Intervalo	Fecha de inicio	Fecha término	Motivo de prescripción.

Tratamiento medicina general:

Nombre del medicamento (genérico)	F. F	Dosis	Vía de Admón.	Intervalo	Fecha de inicio	Fecha término	Motivo de prescripción.

Sospechas de reacciones adversas de los medicamentos:

Fecha	Medicamento sospechoso	Sospecha de RAMs	Observaciones

Pruebas de Laboratorio:

Fecha	Prueba	Resultados	Observaciones

Información adicional (datos relevantes):

ANEXO 2

FORMATO DE LA APLICACIÓN DEL ALGORITMO DE NARANJO

CRITERIO		SI	NO	NO SABE
1.	¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2.	¿Apareció la reacción adversa después de la administración del medicamento?	+2	-1	0
3.	¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien, se administró un antagonista específico?	+1	0	0
4.	¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+2	-1	0
5.	¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6.	¿Aparece de nuevo la reacción al administrar un placebo?	-1	+1	0
7.	¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0
8.	¿La reacción es más grave cuando se incrementa la dosis y menos severa cuando la dosis se disminuye?	+1	0	0
9.	¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10.	¿Se confirmó la Reacción Adversa por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
SUMA DE PUNTOS TOTALES				
TIPO DE REACCIÓN ADVERSA				

- **≥ 9 RAM DEFINIDA; 5-8 RAM PROBABLE; 1-4 RAM POSIBLE; ≤ 0 RAM DUDOSA**
- Naranjo, C.A. et al. Reacciones Adversas a Medicamentos. En: Métodos de Farmacología Clínica. Oficina Regional de la OMS. Washington. 1992. 334.

XII. GLOSARIO DE TÉRMINOS

Algoritmo de Naranjo. Instrumento de medición que permite evaluar la relación de causalidad ante sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos.

Centro Estatal o Institucional de Farmacovigilancia. Unidad de Farmacovigilancia que participa oficialmente en el Programa Nacional de Farmacovigilancia de manera coordinada con el CNFV, la cual puede estar incluida en: los Servicios de Salud de los Estados de la República Mexicana, las instituciones de salud, las Escuelas de Medicina o de Farmacia o en un Centro de Información Toxicológica.

Centro Nacional de Farmacovigilancia. Organismo de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que organiza y unifica las actividades de farmacovigilancia en el país y que participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

Confidencialidad. Garantía de no divulgar la identidad y los datos clínicos de los pacientes, así como la identidad de los profesionales de la salud, instituciones y organismos que formulan las notificaciones de sospecha de las Reacciones Adversas de los Medicamentos.

Evento adverso/experiencia adversa. Cualquier suceso médico desfavorable que puede aparecer durante el tratamiento con un producto farmacéutico pero que no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento.

Fármaco o principio activo. Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Farmacodependencia. Son aquellas que producen la necesidad de uso continuo por crear dependencia física y/o psíquica con desarrollo o no de tolerancia. Cuando se suprime el medicamento, se produce un síndrome de abstinencia. Por ejemplo, barbitúricos y anfetaminas.

Farmacovigilancia. "Conjunto de actividades que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes".(OMS 2002).

Farmacovigilancia Intensiva. Vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados.

Formato Oficial para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas. Instrumento empleado para recopilar datos clínicos e información relacionada con el medicamento sospechoso y la manifestación clínica considerada como reacción adversa.

Medicamento. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

Profesionales de la Salud. Profesionistas con título, o certificado de especialización legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, que ejercen actividades profesionales para proveer cuidados a la salud en humanos.

Reacción Adversa de los Medicamentos (RAMs). Cualquier efecto indeseable y nocivo que se presenta después de la administración de un medicamento a dosis terapéuticas para la profilaxis, diagnóstico o modificación de una función fisiológica.

Reporte de Sospecha de Reacción Adversa. Formato oficial llenado por el notificador o por el responsable de farmacovigilancia correspondiente.

Sospecha de Reacción Adversa. Cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

Usuario. Es toda aquella persona que requiera y obtenga servicios de atención médico-psiquiátrica.