



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES AMBULATORIOS CON TRATAMIENTO DE CLOZAPINA

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

EVELYN MARIBEL VARGAS PAVEZ

Director de Tesis: Yanneth Moya O.
Co-directores: Dr. Álvaro Cavieres - QF Ana María Valdebenito.

2015

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Luis y Patricia, por su esfuerzo, sacrificio y apoyo incondicional que he recibido de ustedes durante toda mi vida y en especial en el camino que han emprendido junto conmigo para convertirme en profesional. A mi hermana Claudia por ser mi confidente más cercana, mi amiga y mi apoyo. A nachito mi hermano pequeño que ya no es tan pequeño, te quiero hermano. A mi abuela Herminia que desde el cielo me acompaña y me guía.

A mi director de tesis profesora Yanneth Moya por su apoyo, orientación en los momentos donde estaba perdida y gran aporte en la realización de este trabajo, por sus palabras de aliento, consejos, conocimientos entregados, ideas y motivaciones que sin duda han sido necesarios para crecer como persona y como profesional.

Quiero agradecer muy cariñosamente a la Sra. Ana María Valdebenito por los conocimientos entregados, por su paciencia, sabios consejos y aporte en este trabajo; y al resto del equipo de trabajo de la farmacia del HDS por el cariñoso recibimiento que recibí de parte de ustedes. Al Dr. Cavieres por creer en este proyecto, por su voluntad de participar en él y aporte en este trabajo. A la Dra. Sofía Hott por su aporte en el reclutamiento de pacientes y a la paramédico Fernanda por sus gestiones y aportes en la realización de este trabajo.

A mis amigos de la universidad por todos los momentos compartidos durante nuestra etapa como estudiantes, ustedes sin duda fueron parte importante de ésta y la hicieron mucho más amena y llevadera... inolvidables son las risas de esas que te llegan a doler el estómago... los carretes hasta la mañana siguiente en la casa de la vale, las conversaciones en la pecera o en el pasto, las tallas, los momentos de estrés compartidos..... ¡¡¡Gracias Chiquillos!!!.

ÍNDICE

I.- RESUMEN.....	vii
II.- SUMMARY.....	viii
1.- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.- Reacciones Adversas a Medicamentos y Farmacovigilancia.	3
1.2.- Estrategias de uso para clozapina.	8
1.3.- Nuestra investigación.....	11
2.- HIPÓTESIS	13
3.- OBJETIVOS	14
3.1- General	14
3.2.- Específicos	14
4.- PACIENTES Y MÉTODOS	15
4.1.- Evaluación de causalidad de las RAMs.....	17
4.2.- Clasificación de la gravedad de las RAMs	18
4.3.- Evaluación de la percepción del tratamiento farmacológico	18
4.4.- Análisis de la información	20
5.- RESULTADOS	21
5.1.- Género y edad de la muestra estudiada	22
5.2.- Enfermedades concomitantes	22
5.3.- Diagnósticos psiquiátricos.....	23
5.4.- Polifarmacia.....	24
5.5.- Dosis de clozapina y duración del tratamiento con el fármaco	26
5.6.- Caracterización de las RAMs según causalidad.....	26
5.7.- Prevalencia de RAMs a clozapina según sistema afectado.....	28
5.8.- Prevalencia de RAMs según edad y dosis de clozapina	29
5.8.1.- Relación entre la edad de los pacientes y las sospechas de RAMs determinadas.....	30

5.8.2.- Relación entre la dosis de clozapina de los pacientes y las sospechas de RAMs determinadas	31
5.8.3.- Asociación entre la Polifarmacia y las sospechas de RAMs determinadas	32
5.9.- Clasificación de las RAMs según gravedad.....	33
5.10.- Evaluación de la percepción al tratamiento farmacológico.....	36
5.11.- Percepción del paciente a las RAMS	37
6.- DISCUSIÓN	40
6.1.- Percepción de la medicación recibida y de las reacciones adversas.	46
7.- CONCLUSIONES	48
8.-REFERENCIAS	50
9.-ANEXOS	58
9.1.- Consentimiento informado.....	59
9.2.-Encuesta.....	61
9.3.- Escala UKU.....	62
9.4.- Cuestionario de Creencias de Medicamentos.....	71
9.5.- Algoritmo de Naranjo.....	73
9.6.- Formulario de notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos.....	74
9.7.- Clasificación ATC de los medicamentos concomitantes.....	75

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1: Clasificación de los criterios de gravedad de las RAMs según la OMS.....	6
Tabla N°2: Clasificación de la percepción de los medicamentos.....	20
Tabla N°3: Distribución de la edad por género de la muestra estudiada.....	22
Tabla N°4: Distribución de pacientes según el n° de comorbilidades presentadas.....	22
Tabla N°5: Patologías concomitantes de la muestra en estudio.....	23
Tabla N°6: Frecuencia de tratamientos farmacológicos fracasados previos al uso de clozapina.....	25
Tabla N°7: Distribución por género del tiempo promedio del uso de clozapina.....	26
Tabla N°8: Tabla de contingencia para el análisis de asociación entre el género y las RAMs detectadas.....	28
Tabla N°9: Prevalencia de las sospechas de RAMs según sistema afectado	29
Tabla N°10: Tabla de contingencia entre la edad y la presencia de RAMs	30
Tabla N°11: Tabla de contingencia entre la dosis de clozapina y las RAMs detectadas.....	32
Tabla N°12: Tabla de contingencia entre polifarmacia y las sospechas de RAM.....	34
Tabla N°13: Gravedad de las sospechas de RAMs según criterios OMS adaptados y escala UKU	35
Tabla N°14: Tabla de contingencia entre la importancia de la RAM y la gravedad de éstas	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1: Estructura de clozapina.....	1
Figura N°2: Diagrama de la selección de pacientes para incluirlos en el estudio.....	21
Figura N°3: Distribución porcentual de los diagnósticos psiquiátricos.....	23
Figura N°4: Distribución de pacientes según el n° de fármacos concomitantes utilizados....	24
Figura N°5: Clasificación ATC de los medicamentos concomitantes	25
Figura N°6: Distribución de pacientes según rango de dosis de clozapina.....	26
Figura N°7: Distribución porcentual de las sospechas de RAMs según causalidad evaluada por Algoritmo de Naranjo	27
Figura N°8: Prevalencia de pacientes con sospechas de RAMs según rango de edad.....	30
Figura N°9: Prevalencia de pacientes con sospechas de RAMs según rango de dosis de clozapina.....	31
Figura N°10: Distribución porcentual de la gravedad de las sospechas de RAMs a clozapina.....	34
Figura N°11: Grado de percepción de los medicamentos de los pacientes evaluada con cuestionario de creencias general	36
Figura N°12: Distribución porcentual del grado de percepción de necesidad y preocupación de los pacientes de la medicación recibida.....	37
Figura N°13: Distribución porcentual de la importancia que los pacientes asignan a las RAMs que presentan.....	38

ABREVIACIONES

CCM: Cuestionario de Creencias de Medicamentos

CENIMEF: Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia.

HDS: Hospital psiquiátrico del Salvador

ISP: Instituto de Salud Pública.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RAMs: Reacciones adversas a medicamentos

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos.

SNC: Sistema Nervioso Central.

UMC: Upssala Monitoring Centre.

I.- RESUMEN

En la actualidad la farmacovigilancia de clozapina, sólo involucra el seguimiento de la reacción adversa hematológica, que a pesar de ser poco prevalente es muy riesgosa. A nivel nacional la evidencia de efectos secundarios no hematológicos es escasa, pudiendo afectar la adherencia al tratamiento.

El objetivo de este estudio es evaluar las reacciones adversas a clozapina (especialmente no hematológicas) en pacientes ambulatorios atendidos en el Hospital Psiquiátrico del Salvador y la percepción que tienen los pacientes de éstas.

Un estudio de prevalencia, prospectivo e intensivo de 100 días se realizó en 50 pacientes ambulatorios atendidos en el policlínico del hospital. Las reacciones adversas más prevalentes fueron sialorrea nocturna (88%), somnolencia/sedación (76%) y estreñimiento (44%). Se determinó que no existe relación entre las dosis de clozapina, el género del paciente, su edad y polifarmacia, con la presencia de la reacción adversa ($p > 0,05$). El 81% de las sospechas de reacciones adversas son de causalidad posible y el 5% probables; de éstas el 93,5% son de gravedad leve y el 6,5% moderada. Además se evidenció que la importancia que le otorga el paciente dependerá del tipo de reacción adversa observada.

En cuanto a la percepción de los pacientes, el 30% percibe que no es necesario el uso de medicamentos en el tratamiento de su enfermedad y el 16% se preocupa de los efectos secundarios que puedan ocasionar. Es necesario considerar que una adecuada detección y evaluación de los efectos secundarios de clozapina permitirán determinar de mejor manera la relación riesgo/beneficio que presente cada paciente.

II.- SUMMARY

“Assesment of Adverse Reactions in outpatients Treatment with Clozapine”

Current pharmacovigilance of clozapine, only involves the monitoring of hematologic adverse reaction, which despite being very risky, are very infrequent. In Chile the reports of non-hematological side effects are scarce, even through they may affect treatment adherence.

The aim of this study is to assess the occurrence of adverse reactions (especially non-hematologic) to clozapine, in outpatients treated at the Hospital Psiquiátrico del Salvador and the subjective perception of these patients.

A prospective and intensive prevalence study, 100 days performed in 50 outpatients treated at the polyclinic. The most prevalent adverse events were nocturnal drooling (88%), somnolence/sedation (76%) and constipation (44%). No relation between the dose of clozapine, patient's gender, age and polypharmacy, and the presence of adverse reaction was observed. 81% of suspected adverse reactions were considered causality possible and 5% likely; of these 93.5% were mild in severity and 6.5% moderate. Patient's subjective perception is dependent on the type of adverse reaction.

Regarding the attitude toward medications of the patients, 30% felt that it isn't necessary to use drugs in the treatment of their disease, and 16% are worried about the side effects they can cause. Appropriate monitoring clozapine of side effects is needed to determine the risk/benefit ratio in each patient.

1.- INTRODUCCIÓN

Clozapina es un antipsicótico atípico desarrollado para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria o en casos de intolerancia al tratamiento con antipsicóticos clásicos. Además está indicada en desorden esquizoafectivo, en formas psicóticas de enfermedad bipolar refractaria a antipsicóticos convencionales, en daño orgánico cerebral que no responda a esquemas terapéuticos con antipsicóticos típicos, depresión psicótica refractaria, entre otros (Borkering y cols, 2000). Estructuralmente, es un derivado dibenzodiazepínico (figura N°1) que actúa en el sistema nervioso central (SNC), mediante antagonismo de los receptores dopaminérgicos D1, D2, D3, D4, D5 (especialmente D4 en la vías mesolímbicas y mesocortical), serotoninérgicos 5-HT_{1A/1C}, 5-HT_{2A/2C}, 5HT₃ (especialmente 5-HT₂), noradrenérgicos α_1 y α_2 , histamínicos H₁ y colinérgicos M₁ (Ortiz A y De la Mata, 2001).

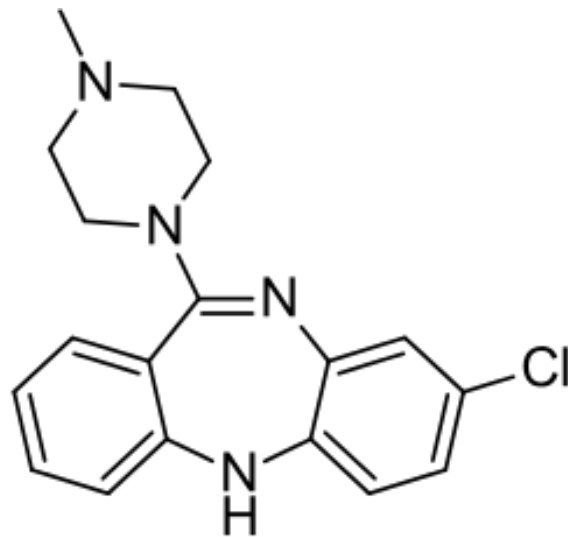


Figura N°1: Estructura de clozapina.

La clozapina es absorbida rápidamente desde el tracto gastrointestinal alcanzando un peak a 2,5 horas después de su administración por vía oral y su absorción no se ve

afectada por las comidas. Se une ampliamente a proteínas plasmáticas (97%) y es metabolizada principalmente en el hígado por N-desmetilación y N-oxidación (metabolismo de primer paso), dando origen a un metabolito activo (N-desmetilclozapina o Norclozapina), con afinidad similar a los receptores 5HT_{1C}, D2 y 5HT₂. También clozapina es metabolizada por enzimas citocromales CYP 3A4, CYP1A2, CYP2D6. El metabolito activo es 10 veces más mielotóxico que clozapina. Sin embargo, la coadministración de agentes inductores de las enzimas CYP 1A2 y 3A4, como el cigarro, podría acelerar la conversión de clozapina a norclozapina. Clozapina se excreta por la orina y las heces, su vida media de eliminación es de aproximadamente 12 horas lo que permite en la práctica una administración diaria nocturna (Keck y cols, 2002).

Clozapina, además de mejorar la sintomatología psicótica y deficitaria de la esquizofrenia, parece mejorar la organización del pensamiento, memoria de trabajo y función cognitiva, al menos así lo han señalado las publicaciones de Galletly y cols (2005), Hagger y cols (1993), Lee y cols (1999); además se ha planteado que tiene algunos efectos en la reducción de la agresión física y verbal (Rabinowitz y cols, 1996).

A pesar de la efectividad demostrada de clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria (Chakos y cols, 2001; Essali y cols, 2010), existe evidencia que manifiesta que el medicamento en monoterapia, a la dosis y duración adecuada, sólo es efectivo entre el 30% al 50% de los pacientes que reciben tratamiento y el 40-70% todavía tienen síntomas "psicóticos" persistentes (Cipriani, 2009). Debido a esto, existen estrategias de potenciación del tratamiento que pueden mejorar la respuesta clínica, disminuir la dosis de clozapina necesaria y/o minimizar algunos efectos adversos (Doblado S y cols, 2010).

Si bien clozapina ha mostrado efectos terapéuticos beneficiosos en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria y trastorno bipolar refractario, etc (Lemarda, 2010), como medicamento no está exenta de causar efectos adversos, ya que, su afinidad a varios

receptores le otorgan el potencial para causar numerosos efectos secundarios los que pueden causar discontinuación del tratamiento (Young y cols, 1998).

Los efectos secundarios causados por clozapina se pueden clasificar en dos grupos: no hematológicos y hematológicos. De los no hematológicos, los más frecuentes son aquellos relacionados con un efecto dosis-dependiente como somnolencia/sedación, sialorrea de preferencia nocturna, taquicardia, aumento de peso, fiebre, hipotensión ortostática o postural y convulsiones (Ibacache, 2000). Por su parte, entre los efectos adversos hematológicos destaca la agranulocitosis, efecto idiosincrático, grave de baja prevalencia (0,7-1,0%), y que en la mayoría de los pacientes se desarrolla entre los primeros seis meses de tratamiento (Brokering y cols, 2000). La inducción de agranulocitosis ha restringido el uso de clozapina sólo a pacientes refractarios, y ha llevado a nivel mundial al desarrollo de estrategias terapéuticas destinadas a la detección precoz de esta complicación y a su tratamiento. La farmacovigilancia es una de estas estrategias, y es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como «la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos» (OPS, 2010).

1.1.- Reacciones Adversas a Medicamentos y Farmacovigilancia.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son definidas por la OMS como «respuesta nociva y no buscada y que ocurre a dosis usadas normalmente en humanos para la profilaxis, diagnóstico, tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica» (OPS, 2010). Constituyen un problema de salud pública, puesto que son causa de morbilidad-mortalidad y de aumento de los costos de la atención de salud (Ruiz, 2011). Se estima que a nivel mundial estas se producen aproximadamente en el 5% de los pacientes que han consumido un medicamento y representan alrededor de un 3% de los pacientes hospitalizados (Monstactruc, 2002). Se ha observado la existencia

de una serie de factores (extrínsecos e intrínsecos) que determinan una mayor probabilidad de generarlas, entre ellos: el género, edad, polimorfismos genéticos, etnia, embarazo, patologías concomitantes, falla renal o hepática y polifarmacia (Sánchez y cols, 2014). Existen evidencias que sitúan la prevalencia de RAM entre el 8-15% de todas las admisiones hospitalarias en EEUU, lo que aumenta en billones de dólares el gasto anual del sistema de salud pública. Las RAMs pueden ser causa de hospitalizaciones, cirugías, y pérdida de productividad, y en algunos países estas consecuencias superan al costo de los medicamentos (Ruiz, 2011). Si bien, antes de que un fármaco sea comercializado, es sometido a una serie de estudios incluidos los de efectividad y seguridad tanto en voluntarios sanos como en un grupo de pacientes, el número de personas que lo ha recibido es, en algunos casos, muy limitado. Por otra parte, habitualmente, se descartan edades extremas (niños y ancianos), mujeres embarazadas, individuos con comorbilidades, con farmacoterapia concomitante a la del fármaco estudiado; y el periodo de uso del medicamento en estudio, es mucho más reducido que el que posteriormente se empleará. Así, cuando el medicamento sale al mercado, comienza a ser utilizado por un número mayor de personas, de características más diversas (en edad, de diferente sexo, con comorbilidades), por períodos de tiempo más extensos y junto a otros medicamentos, aumentando la posibilidad de desarrollar reacciones adversas infrecuentes, o que tardan en desarrollarse, o que son el resultado de interacciones entre medicamentos (Villar, 2002; Ruiz, 2011; OMS, 2004).

En nuestro país, el sistema de Farmacovigilancia está a cargo del Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF), del Instituto de Salud Pública (ISP); está basado en la notificación espontánea o voluntaria de sospecha de RAM. El Centro recibe notificaciones de sospechas de RAM, reportadas por cualquier profesional de la salud del país, contribuyendo de esta manera a la evaluación permanente y sistemática del perfil de seguridad de los medicamentos utilizados por la población nacional. Para el envío de estos reportes el centro dispone de un formulario de

notificación de sospechas de RAM disponible en la página Web del Instituto (ISP, 2014a) y de un Sistema de Notificación en línea RED-RAM que involucra a toda la red de los centros asistenciales del país, éste sistema se encuentra en fase de implementación durante este 2014 y ha sido aprobado mediante Resolución Exenta N° 964/2014.

CENIMEF se coordina internacionalmente con el Centro de Monitoreo de reacciones adversas en Uppsala (The Uppsala Monitoring Centre-UMC), ubicado en Suecia, cuyo objetivo es reunir en una sola base de datos internacional, toda la información disponible de las RAM. Actualmente, son más de 120 países miembros en todo el mundo, del cual Chile forma parte. Cada uno de estos países cuenta a nivel local con un centro nacional de Farmacovigilancia que recopila las RAM y las reporta al UMC. El UMC gestiona una base de datos de Notificaciones de Seguridad de Casos Individuales que recibe de los centros nacionales de cada país miembro. La base de datos, denominada Vigibase, contiene actualmente 5 millones de registros de casos individuales en los que hay identificados medicamentos, incluidas las vacunas y los biológicos, que se han evaluado como sospechosos de contribuir a una reacción adversa en el paciente expuesto (UMC, 2010).

El sistema de notificación de sospechas de RAMs de Chile (CENIMEF) es voluntario y no está exento de desventajas, pues al estar basado en la notificación voluntaria de los profesionales de la salud, depende de la motivación o iniciativa de estos, ocasionando la infranotificación de las sospechas de RAMs (Rodríguez y cols 2002). Por esta razón y con el propósito de fortalecer la vigilancia en materia de medicamentos, el Ministerio de Salud aprobó el año 2012 la Norma General Técnica N° 140 (Res. N° 381) estableciendo a quiénes corresponde participar de las actividades relacionadas con la Farmacovigilancia y cuáles son las acciones que ellos deben realizar. En esta Norma Técnica, las sospechas de RAM graves tienen que ser notificadas al CENIMEF dentro de 72 horas de detectarlas, mientras que las sospechas de RAMs leves y moderadas deben ser notificadas en un plazo de 30 días (ISP, 2014b). Además, la OMS recomienda que la notificación de RAM realizada

cumpla con los siguientes objetivos: 1) determinar y caracterizar las RAMs, es decir, ser capaces de obtener información detallada del paciente que incluya su estado de salud actual, su tratamiento farmacológico actual y su historial médico. 2) clasificar la RAM en función de su gravedad y 3) determinar si existe relación causal entre el medicamento y el evento clínico adverso (OMS, 2003).

En la determinación de RAMs es importante considerar que:

- Se disponen de diferentes métodos para identificarlas tales como el seguimiento farmacoterapéutico, como así mismo, de instrumentos que facilitan y orientan en esta actividad con grupos especiales de fármacos (Sabater y cols, 2007).
- La clasificación de las RAMs según su gravedad, se puede realizar a través de los criterios de gravedad de la OMS que se detalla en la Tabla N° 1 (OMS, 2003).

Tabla N°1: Clasificación de los criterios de gravedad de las RAMs según OMS.

Clasificación	Criterio
Leve	Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida.
Moderada	Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.
Grave	Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

- La causalidad de la RAM es difícil de establecer, ya que las manifestaciones de las RAMs generalmente no son específicas, y se puede confundir con otras causas y manifestaciones de la misma enfermedad del paciente o de medicamentos

concomitantes (Doherty, 2009; Naranjo y cols, 1981). En la actualidad, se ha demostrado la utilidad del uso de algoritmos al momento de determinar la relación de causalidad. Para esto se han diseñado distintos algoritmos (Jones, Karch y Lasagna, Naranjo, de Yale, entre otros) los cuales buscan relación temporal y plausibilidad biológica (existe de un mecanismo biológico que explique la aparición de la reacción adversa) entre la administración del medicamento y la aparición del síntoma.

El Algoritmo de Naranjo es uno de los más comúnmente usados porque posee ventajas frente a los demás, pues consiste en un método simple, en el cual se evalúa la causalidad con diez preguntas lo que requiere de menos tiempo respecto a los otros disponibles (Doherty, 2009). Con este método, se asigna un puntaje a cada una de las preguntas, que al sumarse dan un resultado final, que corresponde al grado de causalidad de la siguiente manera (OPS, 2010):

- **Definitiva (9 o más puntos):** un acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible relacionada con la administración del medicamento y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.
- **Probable (5-8 puntos):** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable respecto a la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta

clínicamente razonable. No se requiere tener información de re-exposición para asignar esta definición.

- **Posible (1-4 puntos):** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en cuanto a la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- **Dudosa (0 ó inferior):** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable relacionada con la administración del medicamento y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias.

1.2.- Estrategias de uso para clozapina.

En la aplicación de estrategias que aumenten la seguridad de paciente que usa clozapina, la Unidad de Salud Mental del Ministerio de Salud ha desarrollado una norma técnica: “Uso clínico de Clozapina. Programa Nacional de antipsicóticos atípicos”, para regular la adecuada prescripción y correcto empleo del fármaco, de manera que resulte eficaz y segura para los pacientes beneficiarios de la red de Servicios de Salud Mental y Psiquiatría del Sistema Público (Brokering y cols, 2000). Este seguimiento permite además incorporar a clozapina a un programa de Farmacovigilancia intensivo y estricto cuyo principal objetivo es prevenir la reacción adversa hematológica, esto se lleva a cabo mediante la realización de un hemograma semanal durante las primeras 18 semanas de tratamiento, y posteriormente, un hemograma mensual durante todo el tiempo que este dure (Brokering y cols, 2000).

Es el Instituto Psiquiátrico “Dr. José Horwitz Barak”, el encargado del registro centralizado de los controles hematológicos de los pacientes incorporados al programa de Farmacovigilancia hematológico de todos los servicios psiquiátricos del país y de notificar al CENIMEF estas RAMs (Muñoz, 2007).

Según la Norma Técnica de Clozapina existen tres niveles de alarma para la prevención de agranulocitosis basado según el recuento leucocitario y/o recuento absoluto de neutrófilos (Brokering y cols, 2000):

- **Alarma grado I:** leucocitos entre 3000 y 3499 (cel/mm³) y/o neutrófilos entre 1500 y 2000 (cel/mm³). En este caso el paciente puede continuar usando clozapina pero es necesario volver a controlar con hemograma dentro de los 4 días siguientes al último examen y continuar con exámenes de sangre dos veces por semana hasta que la situación se normalice.
- **Alarma grado II:** leucocitos entre 2000 y 2999 (cel/mm³) y/o Neutrófilos entre 1000 y 1499 (cel/mm³). Para este caso el tratamiento con clozapina debe ser interrumpido de inmediato. Se deben realizar hemogramas diarios hasta asegurarse de la evolución positiva de la reacción adversa.
- **Alarma grado III:** leucocitos por debajo de 2000 (cel/mm³) y/o Neutrófilos por debajo de 1000 (cel/mm³). En este caso el tratamiento con clozapina debe ser interrumpida de inmediato y de por vida, el paciente debe ser hospitalizado en un servicio de medicina o de hematología. Por la gravedad del cuadro hematológico está indicado el uso de fármacos estimulantes de la médula ósea (Filgrastim subcutáneo), se recomienda un hemograma diario con fórmula leucocitaria y el uso de Filgrastim hasta obtener Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) > 4500 cel/mm³ (Unidad Farmacovigilancia Clozapina, 2010).

Sin embargo, la norma técnica sólo contempla la agranulocitosis como RAM y no se monitorizan otras RAM que, si bien es cierto son menos graves, pueden afectar de forma importante la adherencia al tratamiento del paciente. Para determinar éstas RAMs, existen diferentes instrumentos que facilitan y orientan en esta actividad, entre ellos se encuentra la escala UKU (Udvalg für Kliniske Undersogelser). Este instrumento está diseñado y validado para identificar los efectos secundarios de los psicofármacos y ha sido propuesto para ser usado tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica. Está dividida en 3 secciones (Lingjaerde y cols 1987):

- Contempla un total de 48 efectos secundarios, agrupados en 4 categorías (psíquicas, neurológicas, autonómicas y otras), con sus respectivas instrucciones para evaluarlos, sus criterios de gravedad y relación de causalidad.
- Una evaluación global de la interferencia que el efecto secundario tiene en el desempeño diario del paciente evaluado tanto por el paciente como por el médico.
- La consecuencia del efecto adverso en el paciente para continuar con su tratamiento.

Sin embargo, las RAMs presentan un valor diferente para cada paciente, el cual, basado en sus percepciones o creencias (factores psicológicos y sociales), influirá en la aceptabilidad del tratamiento y en la adherencia al mismo. Las creencias de la enfermedad y su tratamiento son unos de los factores involucrados en la falta de adherencia (Osakidetza, 2011).

Por lo anterior, se han creado instrumentos que permiten cuantificar estas percepciones (características cualitativas), para tomar medidas y establecer recomendaciones para el manejo de éstas (Bilbao y cols, 2009; Osakidetza. 2011). El Cuestionario de Creencias de Medicamentos (CCM) es la versión española validada del The Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) (Horne y cols, 1999). Este instrumento evalúa las percepciones de los pacientes de los medicamentos. Se caracteriza por su

facilidad de uso (brevedad) y su aplicabilidad, es por ello que ha sido ampliamente utilizado en patologías crónicas y las publicaciones existentes respaldan su uso en asmáticos (Tordera y cols, 2009), pacientes con artritis reumatoide (Neame y Hammond, 2005), pacientes con depresión (Aikens y cols, 2005) y otros pacientes con uso crónico de fármacos (Mardby y cols, 2007).

En el ámbito de patologías mentales el uso del cuestionario también es una herramienta útil, especialmente en enfermedades crónicas (como esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo), complejas en su farmacoterapia y donde la adherencia puede ser difícil de cumplir por la complejidad de la enfermedad, falta de apoyo familiar, creencias, etc.

1.3.- Nuestra investigación.

En nuestro país el creciente mercado de medicamentos y la práctica farmacéutica cada vez más centrada en el paciente, han llevado a la necesidad de evaluar y notificar los problemas de medicamentos asociados a la seguridad, convirtiéndose en una herramienta útil para diseñar estrategias que permitan optimizar las terapias farmacológicas de los pacientes. Es por ello que el Ministerio de Salud ha aprobado la Norma General Técnica N°140 (Res. N° 381, 2012) para regular las actividades de Farmacovigilancia de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano comercializados en nuestro país.

En Chile, los problemas de salud de mental han ido en alza durante las últimas décadas, ya en la década de los 90 se estimaba una prevalencia entre 36,5-42,18% (Hernández y cols, 2001). Si bien los trastornos mentales han aumentado aún existe poca evidencia respecto al uso de medicamentos (efectividad y seguridad) en este grupo de pacientes.

De esta manera, este proyecto es un estudio exploratorio que se realiza en el Hospital Psiquiátrico del Salvador (HDS), y que pretende constituirse en el primer escalón de una línea de investigación, en torno al uso efectivo y seguro de fármacos antipsicóticos utilizados en este centro hospitalario. Para ello, no sólo se identificarán y evaluarán las reacciones adversas que presenten los pacientes en tratamiento con clozapina, sino que también se determinará las creencias que el paciente tiene en torno a su farmacoterapia. Dependiendo de los resultados, en etapas posteriores, se podría relacionar la presencia de RAM con niveles plasmáticos de fármacos y con el fenotipo de metabolismo que presenta el paciente; como también relacionar las creencias de los pacientes en torno a su medicación con la adherencia al tratamiento y con la necesidad de información que tienen los pacientes: De esta manera la percepción y satisfacción de los pacientes con el tratamiento se traduciría en un intermediario hacia la efectividad terapéutica (Bilbao y cols, 2009).

El HDS es un complejo asistencial de especialidad nivel III, asiste a pacientes con patología mental compleja tanto de manera ambulatoria como hospitalizados de la ciudad de Valparaíso, Casablanca y también brinda apoyo a pacientes de la jurisdicción del Servicio Salud Viña del Mar–Quillota.

2.- HIPÓTESIS

El Seguimiento Farmacoterapéutico es una metodología efectiva en la pesquisa de RAMs asociadas al uso de clozapina en pacientes ambulatorios y además permite evaluar la percepción que tienen los pacientes de sus medicamentos.

3.- OBJETIVOS

3.1- GENERAL:

Evaluar las reacciones adversas a clozapina en pacientes ambulatorios atendidos en el Hospital Psiquiátrico del Salvador y la percepción que tienen sus pacientes de éstos.

3.2.- ESPECÍFICOS:

1. Determinar la prevalencia de las reacciones adversas a clozapina presentadas en pacientes ambulatorios del Hospital Psiquiátrico del Salvador.
2. Caracterizar la reacción adversa de clozapina, de acuerdo a causalidad y gravedad.
3. Determinar la percepción de los pacientes, de la medicación recibida y sus reacciones adversas en el hospital.

4.- PACIENTES Y MÉTODOS

Durante 100 días se realizó un estudio descriptivo, prospectivo e intensivo de prevalencia de reacciones adversas a clozapina en pacientes atendidos en el policlínico del Hospital Psiquiátrico del Salvador (HDS) de Valparaíso. Previamente, el estudio fue aprobado por el Comité ético-científico del Servicio de Salud Valparaíso – San Antonio (SSVSA), asegurando el cumplimiento de la normativa legal vigente nacional e internacional para investigación científica biomédica en seres humanos.

Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron: pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años, que se atiendan en el policlínico del HDS, con tratamiento de clozapina de al menos 6 meses, que se encuentre compensado farmacológicamente y que sean capaces (según criterio del médico tratante) de consentir su participación voluntaria en el estudio (Anexo 9.1). Para esto se define el estado de “compensado farmacológicamente” como aquel paciente que no requiere cambios en la dosis de clozapina, ni hospitalizaciones en los últimos 6 meses. Por su parte los criterios de exclusión correspondieron a pacientes que aceptando participar del estudio se hospitalizaron durante el periodo de realización, requirieron un aumento de dosis del fármaco, se retiraron voluntariamente del estudio o aquellos pacientes que presentaron dificultad para hablar y/o comunicarse.

El estudio se basó en un Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) en los pacientes con tratamiento de clozapina y que acudían al policlínico del HDS. Luego se aplicó una encuesta semiestructurada (Anexo 9.2), que tuvo una duración promedio de 10 minutos por paciente. Esta encuesta se dividió en 5 secciones:

- 1) Datos personales: en esta sección se registró la edad y género del paciente.
- 2) Datos de la enfermedad: se registró tanto el diagnóstico psiquiátrico como también el de sus enfermedades concomitantes.

3) Datos farmacológicos: se registró el N° de fracasos terapéuticos previos al uso de clozapina, dosis actual de clozapina y tiempo de tratamiento con este fármaco (en años), los medicamentos concomitantes y dosificación de ellos.

4) Determinación de reacción adversas a clozapina: para evaluarlas se realizó una revisión bibliográfica, que tuvo por objeto elaborar una ficha que incluía las principales RAMs a clozapina: hiperglicemia, hipertriglicidemia, hipercolesterolemia, agranulocitosis, anemia (según valores de exámenes); y efectos secundarios como fiebre, delirios, miocarditis, incontinencia urinaria, somnolencia, salivación, estreñimiento, amenorrea (según lo evidenciado en ficha clínica o entrevista a paciente), entre otros (Anexo 9.3).

5) Determinación de la percepción de los pacientes sobre la medicación recibida y las RAMs: se utilizó el Cuestionario de Creencias de Medicamentos (CCM) que se compone de dos secciones: 1) el Cuestionario Específico que valora las representaciones de la medicación prescrita para uso personal y 2) el Cuestionario General que valora las creencias de los medicamentos en general. El Cuestionario Específico contiene preguntas relacionadas con la necesidad de la medicación prescrita (Necesidad-específica) y las preocupaciones de acuerdo con las creencias, del peligro de la dependencia hacia la medicación y la toxicidad a largo plazo por el uso de medicamentos (Preocupación-específica); mientras que el Cuestionario General está dividido en preguntas que evalúan las creencias de que los medicamentos son perjudiciales, adictivos, venenosos, que no se deben ingerir en forma continua (Daño-general) y que los medicamentos son usados en exceso por los médicos (Abuso-general) (Beléndez-Vázquez y cols, 2007). Ambos cuestionarios fueron adaptados en su contenido y en el formato de respuesta (Anexo 9.4).

En la determinación de la percepción hacia las RAMs se utilizó una escala que valora en 3 niveles la importancia que le asigna el paciente a su RAM, y que va desde “no importa” a “sí importa” (Anexo 9.3). Estos cuestionarios fueron socializados por profesionales de la salud involucrados en la atención de los pacientes.

Cabe destacar que las encuestas realizadas fueron complementadas con datos provenientes de la ficha clínica: diagnóstico psiquiátrico, comorbilidades, nombre y n° de antipsicóticos previos al uso de clozapina, tiempo de tratamiento con clozapina, dosis actual y medicamentos concomitantes. Además, datos obtenidos del examen clínico (peso, presencia de amenorrea, sintomatología referida a miocarditis, priapismo, convulsiones, acatisia) como también exámenes de laboratorio (triglicéridos, colesterol total, hemoglobina, recuento de plaquetas, recuento de leucocitos y glicemia). Asimismo, se buscó registro de hospitalizaciones durante el estudio y aumento de dosis de clozapina (en consideración a los criterios de inclusión). Cada ficha clínica se revisó en 2 oportunidades, la primera vez al realizar la encuesta y la segunda vez al finalizar el periodo de estudio.

4.1.- Evaluación de causalidad de las RAMs

Para asignar la causalidad de las sospechas de las RAMs observadas, se utilizó Algoritmo de Naranjo (Naranjo y cols, 1981) (Anexo 9.5). Este es un algoritmo (aprobado por la OMS) de 10 preguntas que analiza la relación de temporalidad entre la ocurrencia de un evento con la administración de un fármaco sospechoso. La suma total del puntaje obtenido orienta la clasificación de las RAMs en definida, probable, posible y dudosa (OPS, 2010).

De acuerdo a la normativa vigente (MINSAL, 2012), las sospechas de RAMs evaluadas con causalidad “probable” fueron notificadas al Centro Nacional de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF) del Instituto de Salud Pública (ISP), utilizando el formulario dispuesto por dicha autoridad sanitaria (Anexo 9.6) y señalando el puntaje obtenido.

4.2.- Clasificación de la gravedad de las RAMs

Para la evaluación de gravedad, las RAM fueron caracterizadas en leves, moderadas y graves utilizando dos métodos: la escala UKU (Lingjaerde y cols, 1987) (Anexo 9.3) y una adaptación de los criterios de gravedad propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (OMS, 2003) (Anexo 9.3). Esta adaptación se basó en la apreciación que el fármaco puede tener de la evaluación riesgo/beneficio de la RAM observada; de esta manera se consideró la gravedad como:

- **Leve:** cuando la RAM no requirió ninguna acción terapéutica tendiente a su eliminación o tratamiento, solo se monitoriza. El beneficio otorgado por el medicamento es mayor que el riesgo que presenta el paciente al seguir utilizándolo.
- **Moderada:** se realizó una acción terapéutica con el fin de aliviar o atenuar la reacción adversa observada. El beneficio de usar clozapina aún es mayor que el riesgo presentado, sin embargo, se decide paliar la RAM debido a su intensidad.
- **Grave:** se suspendió el uso de clozapina debido a que el riesgo provocado en el paciente es mayor que el beneficio otorgado.

4.3.- Evaluación de la percepción del tratamiento farmacológico

Basado en el CCM, a cada pregunta del cuestionario de creencia general y específico se le asignó una puntuación en relación al tipo de respuesta obtenida, de esta manera se asigna:

- **Un (1) punto:** en desacuerdo con lo preguntado.
- **Dos (2) puntos:** ni en acuerdo ni desacuerdo con lo preguntado.
- **Tres (3) puntos:** de acuerdo con lo preguntado.

Para el análisis de las preguntas, las del cuestionario general se clasificaron en 2 subgrupos: “percepción de sobreuso” de los medicamentos que corresponde a las preguntas 1, 2, 7 y 8; y “percepción de seguridad” de los fármacos que incluye a las preguntas 3, 4, 5 y 6; se consideró que ambos tipos de preguntas se relacionan a pacientes, que adhieren poco o no adhieren, a la terapia farmacológica prescrita. Para el cuestionario específico las preguntas 1, 4, 6 y 8 se asocian a la “percepción de necesitar el fármaco” y las preguntas 2, 3, 5, 7 se relacionan con la “preocupación de los pacientes de los medicamentos indicados”.

Los puntajes obtenidos en cada pregunta por el respectivo paciente fueron sumados de la siguiente manera para obtener un puntaje total:

Puntaje para cuestionario general:

$(\Sigma \text{ puntaje preguntas sobreuso} + \Sigma \text{ puntaje preguntas seguridad}) = \text{puntaje total.}$

Donde Σ = sumatoria

Puntaje para cuestionario específico:

- Necesidad: $(P1 + P4 + P6 + P8) = \text{puntaje preguntas de necesidad.}$
- Preocupación: $(P2 + P3 + P5 + P7) = \text{puntaje preguntas de preocupación.}$

Donde P_i = puntaje de la pregunta i.

$(\Sigma \text{ puntaje preguntas de necesidad} + \Sigma \text{ puntaje preguntas de preocupación}) = \text{puntaje total.}$

Finalmente los puntajes totales se relacionaron con el Grado de Percepción de los Medicamentos (tabla N°2).

Tabla N°2: Clasificación de la Percepción de los Medicamentos

Clasificación percepción de los medicamentos	Porcentaje de percepción (%)	Puntaje total
Percepción riesgosa	80-100	19-24
Mala percepción	50-79	12-18
Percepción buena	25-49	6-11
Percepción muy buena	<25	5

4.4.- Análisis de la información

La información recopilada permitió crear una base de datos en el programa Microsoft Excell 2010 y se procesó para obtener las estadísticas descriptivas.

La prevalencia de las RAMs a clozapina fue calculada según la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con RAM a clozapina con determinada característica}}{\text{Total de pacientes con clozapina expuestos a esa característica}} * 100$$

En la determinación de las características de normalidad de la muestra se realizó la prueba de Kolmogorov y Smirnov (KS), los datos con distribución normal (edad y tiempo de tratamiento con clozapina) se analizaron mediante la comparación de medias con la prueba t student para datos independientes. Para relacionar variables continuas discretas con la determinación de RAMs se utilizaron tablas de contingencia analizadas con prueba de chi-cuadrado (χ^2) o Prueba exacta de Fisher.

Las pruebas estadísticas fueron realizadas en el Software GraphPad InStat 3. Se utilizó el valor de p a 2 colas, un intervalo de confianza del 95% y un nivel de significancia $\alpha=0,05$, es decir todos los p valores $<0,05$ se considerarán como estadísticamente significativos.

5.- RESULTADOS

Desde marzo a julio del 2014, se invita a participar a 115 pacientes del policlínico del hospital. De estos, 76 (66,1%) aceptan pero sólo 50 (43,5%) cumplen con los criterios de inclusión planteados previamente (figura N°2).

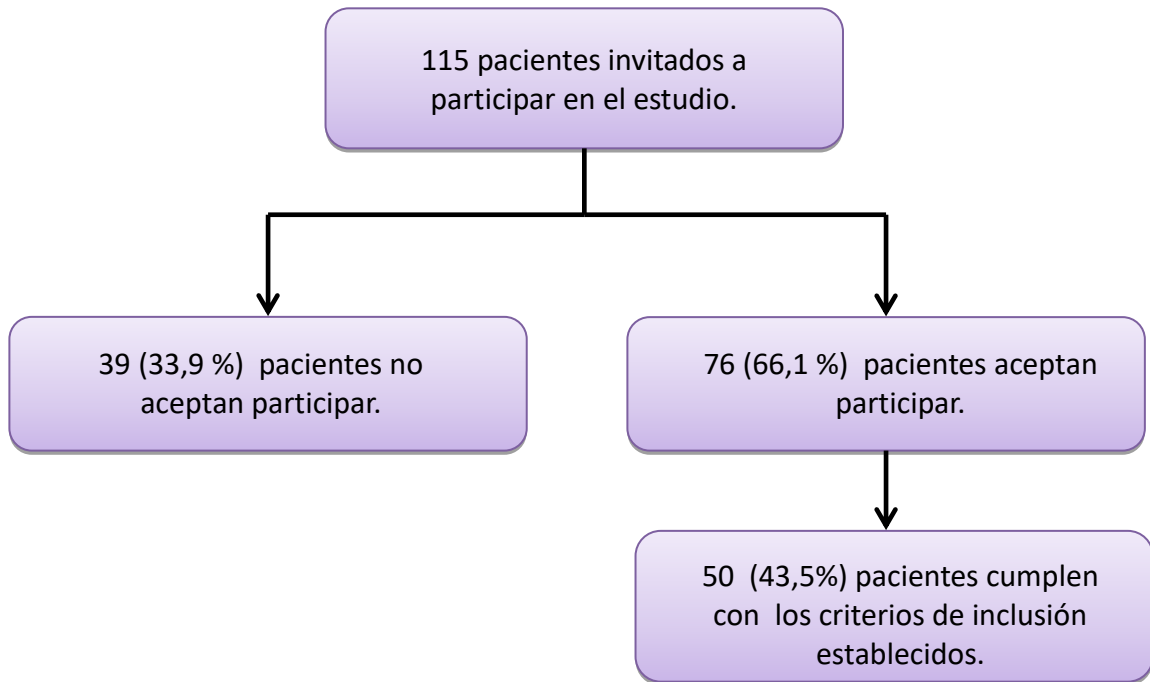


Figura N°2: Diagrama de la selección de pacientes para incluirlos en el estudio.

De los 26 pacientes excluidos, el 17,4% corresponde a aquellos que no pueden consentir, el 3,5% a pacientes descompensados y el 1,7% a pacientes que no terminan la encuesta.

5.1.- Género y edad de la muestra estudiada

De los 50 pacientes, 38 (76%) son de género masculino y 12 (24%) de género femenino. El rango de edad de los participantes va desde los 20 a los 67 años. La edad promedio de los participantes es de 41,8 años, la desviación estándar (DE) \pm 11,3 años y su moda 31 años (tabla N°3).

Tabla N°3: Distribución de la edad por género de la muestra estudiada.

Parámetro	Valor mínimo	Valor máximo	Edad promedio (años)	DE*	Moda (años)	p valor
Edad (años):	20	67	41,8	11,3	31	0,2050** n.s***
Masculino	20	67	40,7	10,8	31	
Femenino	23	63	45,4	12,5	41	

*DE: Desviación estándar ** t student para datos independientes ***n.s: no significativo.

5.2.- Enfermedades concomitantes

En los pacientes destaca que el 80% no presenta patología concomitante (tabla N°4).

Tabla N°4: Distribución de pacientes según el n° de comorbilidades presentadas (n=50).

N° de comorbilidades	N° de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
0	40	80
1	8	16
2	2	4
Total	50	100

Sin embargo, al desglosar las patologías concomitantes se observa que las enfermedades del sistema cardiovascular, principalmente HTA, son las que presentan la mayor frecuencia de pacientes (n=5) seguido por las enfermedades del sistema respiratorio (n=2) donde destaca el asma (tabla N°5).

Tabla N°5: Patologías concomitantes de muestra en estudio (n=50).

Comorbilidades	N° de pacientes	Porcentaje (%)
Enfermedades del sistema cardiovascular	5	10
Enfermedades del sistema respiratorio	2	4
Enfermedades endocrinas y metabólicas	1	2
Enfermedades del sistema circulatorio	1	2
Enfermedades genitourinarias y renal	1	2
Hipoacusia	1	2

5.3.- Diagnósticos psiquiátricos

Los principales diagnósticos psiquiátricos que presentan los pacientes son esquizofrenia paranoide 82% (n=41) y esquizofrenia indiferenciada 8% (n=4) (figura N°3).

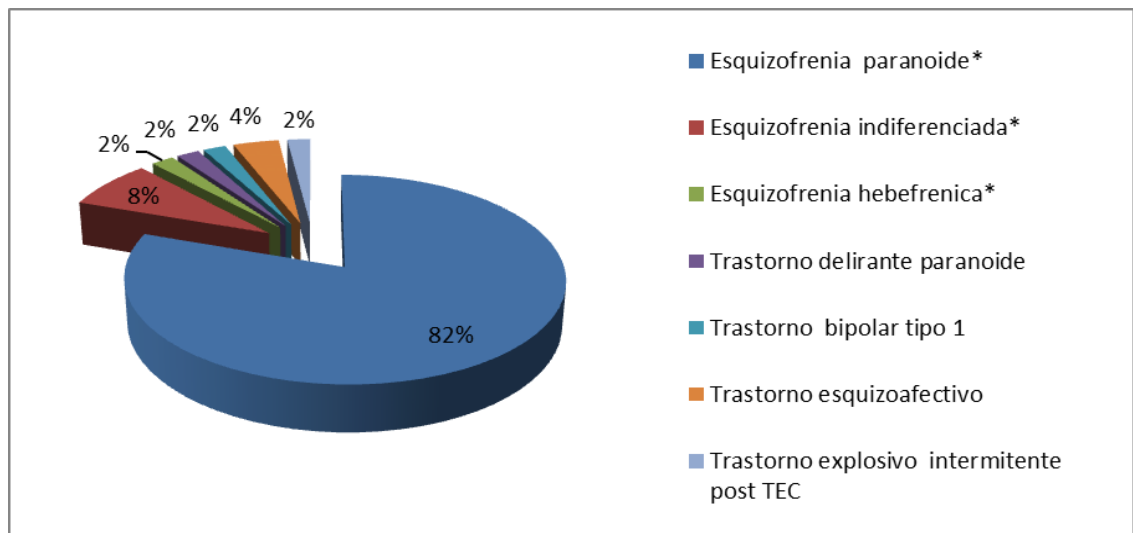


Figura N°3: Distribución porcentual de los diagnósticos psiquiátricos.

* Según Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10).

5.4.- Polifarmacia

Durante el estudio se determina que el 76% (n=38) de los pacientes usa clozapina asociada a otros medicamentos. La polifarmacia varía en un rango de 0 a 4 fármacos, siendo la moda de 2 medicamentos/paciente (figura N°4).

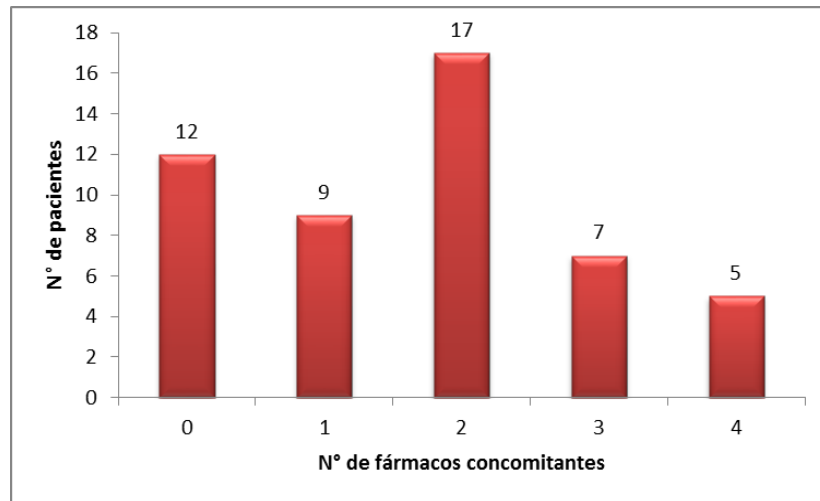


Figura N°4: Distribución de pacientes según el n° de fármacos concomitantes utilizados (n=50).

Los medicamentos utilizados concomitantes son 27, dando un promedio de 1,5 fármacos concomitantes/paciente. Al revisar los fármacos asociados, se observa que en su mayoría corresponden a psicofármacos, ya que el 79% de los medicamentos tiene efecto en el sistema nervioso (figura N°5), entre éstos destaca la utilización de ácido valproico, haloperidol, fluoxetina, litio, trihexifenidilo, clonazepam, amitriptilina y risperidona (Anexo 9.7).

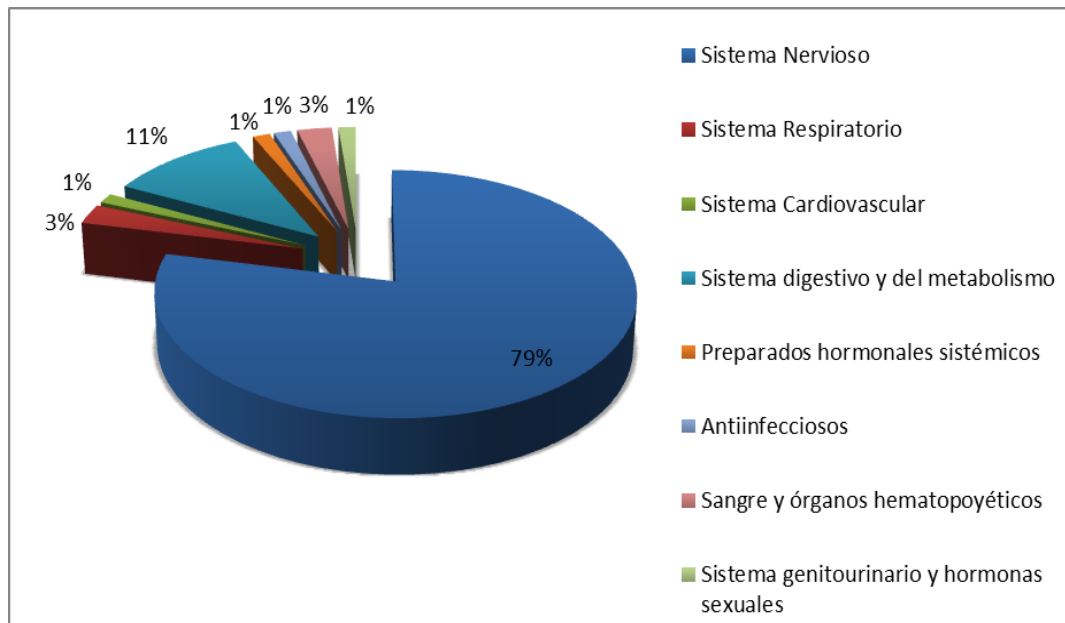


Figura N°5: Clasificación ATC de los medicamentos concomitantes.

En cuanto a la refractariedad al tratamiento, el 44% (n=22) de los pacientes utilizó al menos, tres antipsicóticos diferentes antes de iniciar tratamiento con clozapina. Los antipsicóticos más frecuentes usados son: haloperidol, clorpromazina y risperidona (tabla N°6).

Tabla N°6: Frecuencia de tratamientos farmacológicos fracasados previos al uso de clozapina (n=50).

N° tratamientos fracasados previo a clozapina	N° de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
1	1	2
2	10	20
3	22	44
4	8	16
5	3	6
6	2	4

5.5.- Dosis de clozapina y duración del tratamiento con el fármaco

Las dosis de clozapina usadas varían en un rango de 100 a 900 mg/día, siendo la dosis promedio de 448,5 mg/día, la desviación estándar (DE) 216,3 mg/día y la moda de 500 mg/día. Cabe destacar que el 48% (n= 24) de los pacientes se concentra en el rango de dosis 300 - 599 mg/día (figura N°6).

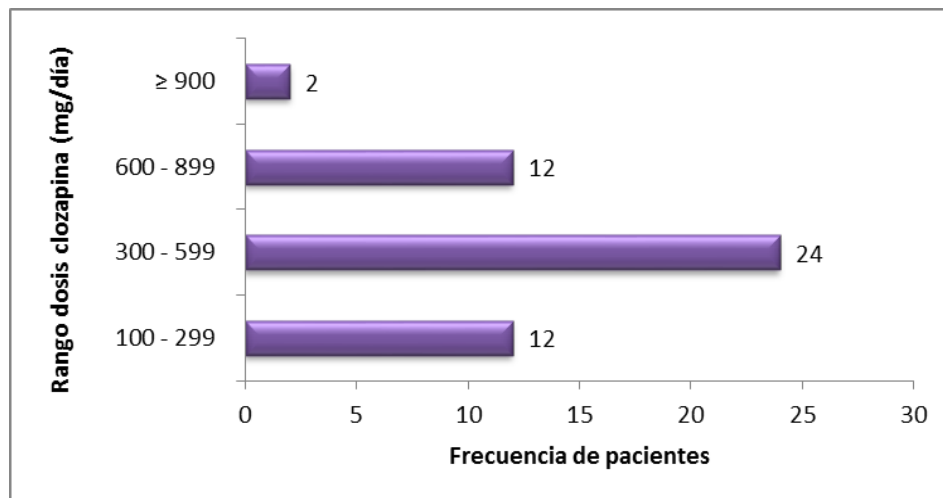


Figura N°6: Distribución de pacientes según rango de dosis de clozapina (n=50).

En cuanto al tiempo de tratamiento promedio del uso de clozapina en los pacientes, éste es de 7,9 años en un rango que varía entre 1,5 a 22 años, la desviación estándar (DE) \pm 4 años y su moda es de 11 años (tabla N°7).

Tabla N°7: Distribución por género del tiempo promedio del uso de clozapina (n=50)

Parámetro	Valor mínimo	Valor máximo	Promedio de tiempo (años)	DE*	Moda (años)	p valor
Tiempo de tratamiento con clozapina (años):	1,5	22	7,9	4	11	0,0137**
Masculino	2	22	8,7	3,9	11	
Femenino	1,5	11	5,5	3,1	4	

*DE: desviación estándar

**prueba t student para datos independientes.

5.6.- Caracterización de las RAMs según causalidad

Durante el estudio se determinan 184 sospechas de RAMs a clozapina. De estas, y según el Algoritmo de Naranjo, 81% (n=150) son de causalidad posible, el 16% (n=29) son dudosas y el 3% (n=5) son de causalidad probable. No se encuentra ninguna sospecha de RAMs de causalidad definida (figura N°7).

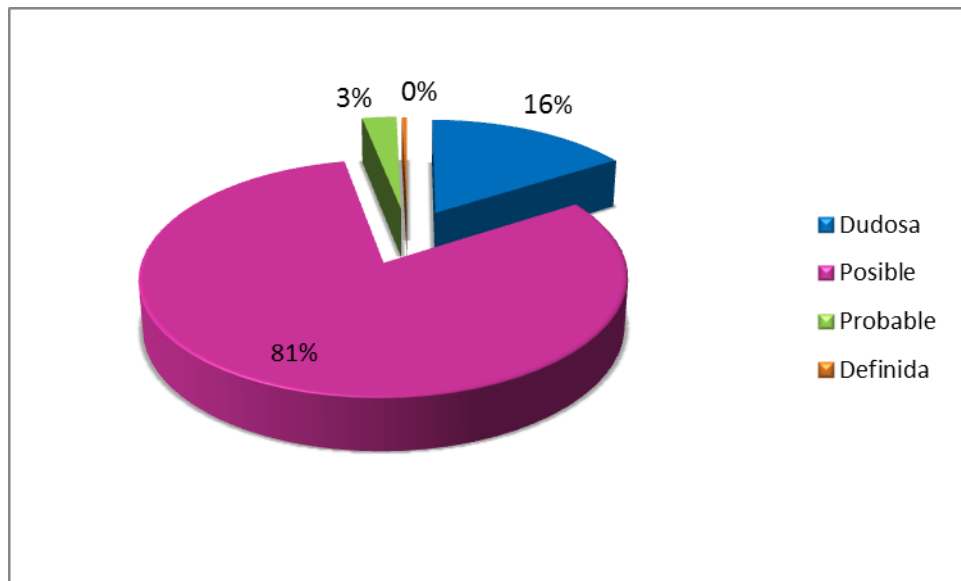


Figura N°7: Distribución porcentual de las sospechas de RAMs según causalidad evaluada por Algoritmo de Naranjo (n=184).

Aquellas sospechas de RAMs a clozapina de causalidad dudosa no son analizadas por ser de baja importancia, es decir, sólo se consideran las posibles y probables (en total 155).

Las 155 sospechas de RAMs a clozapina de más alta causalidad (posibles y probables) provienen de 48 pacientes, siendo 36 (72%) pacientes de género masculino y 12 (24%) de género femenino. La prevalencia de RAM en las mujeres es del 100% (todas presentan al menos una RAM), mientras que en los hombres es menor (94,7%).

Para analizar si existe diferencia estadísticamente significativa entre el género y las sospechas de RAMs detectadas se aplica la prueba de chi-cuadrado (tabla N°8).

Tabla N°8: Tabla de contingencia para el análisis de asociación entre el género y las RAMs detectadas (n=50).

Género	RAM		Total pacientes
	Presente	Ausente	
Masculino	36	2	38
Femenino	12	0	12
Total pacientes	48	2	50

Se plantean las siguientes hipótesis nula (H_0) e hipótesis alternativa (H_i):

H_0 : el género de los pacientes no se asocia a mayor determinación de RAMs a clozapina.

H_i : el género de los pacientes se asocia a mayor determinación de RAMs a clozapina.

Chi- cuadrado (con corrección de Yate's): 0,6579
 Grados de libertad: 1
Valor p (IC 95%): 0,4173

Debido a que el valor de $p = 0,4173$ no se rechaza la hipótesis nula, por lo tanto, **NO** existe relación estadísticamente significativa entre el género y la detección de sospechas de RAMs a clozapina

5.7.- Prevalencia de RAMs a clozapina según sistema afectado

De las 155 sospechas de RAMs encontradas las más prevalentes fueron sialorrea nocturna (88%), somnolencia/sedación (76%) y estreñimiento (44%). Mientras que las RAMs menos prevalentes fueron las que afectaron al sistema hematológico, genitourinario y hormonas sexuales con el 2% (tabla N°9).

Tabla N°9: Prevalencia de las sospechas de RAMs según sistema afectado (n=50).

RAMs según sistema afectado	N° de pacientes con RAMs	Prevalencia (%)
SNC		
Somnolencia/sedación	38	76
Temblor de manos	1	2
Gastrointestinal		
Salivación nocturna	44	88
Náuseas y vómitos	5	10
Estreñimiento	22	44
Cardiovascular		
Mareo ortostático	12	24
Endocrino y metabólico		
Hipertriglicidemia	17	34
Hipercolesterolemia	7	14
Aumento de peso	1	2
Hematológico		
Anemia	5	10
Trombocitosis	1	2
Genitourinario y hormonas sexuales		
Incontinencia urinaria	1	2
Amenorrea	1	2
Total	155	

5.8.- Prevalencia de RAMs según edad y dosis de clozapina

Para evaluar la prevalencia se relacionó la cantidad de pacientes afectados con RAM con los pacientes expuestos a determinadas características. De esta manera al evaluar la prevalencia de las RAMs según el rango etario de los pacientes se observa que el rango 30 - 39 años es el de más baja prevalencia de RAMs con 88,9% (figura N°8).

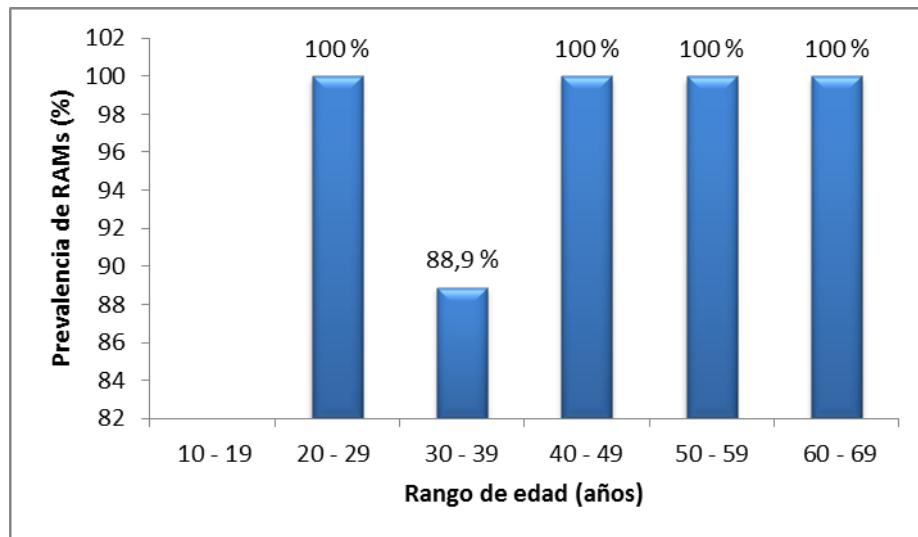


Figura N°8: Prevalencia de pacientes con sospechas de RAMs según rango de edad (n=50).

5.8.1.- Relación entre la edad de los pacientes y las sospechas de RAMs determinadas

Al analizar si existe asociación significativa entre la edad y las RAMs detectadas, se obtiene lo siguiente en la tabla N°10.

Tabla N°10: Tabla de contingencia entre la edad y la presencia de RAMs (n=50).

Edad	RAM		Total pacientes
	Presente	Ausente	
< 60 años	44	2	46
≥ 60 años	4	0	4
Total pacientes	48	2	50

Se plantea como hipótesis nula (H_0) e hipótesis alternativa (H_i) lo siguiente:

H_0 : no existe asociación entre la edad de los participantes y la presencia de RAMs a clozapina.

H_i : existe asociación entre la edad de los participantes y la presencia de RAMs a clozapina.

Chi- cuadrado (con corrección de Yate's): 0,1812
 Grados de libertad: 1
Valor p (IC:95%): 0,6704

Debido a que el valor $p=0,6704$ no se rechaza la hipótesis nula, por lo tanto, **NO** existe relación estadísticamente significativa entre la edad de los participantes y la presencia de RAMs.

En la prevalencia de las sospechas de RAMs por rango de dosis de clozapina, se destaca el rango 100 -299 mg/día por ser el de menor prevalencia con 83,3% (figura N°9).

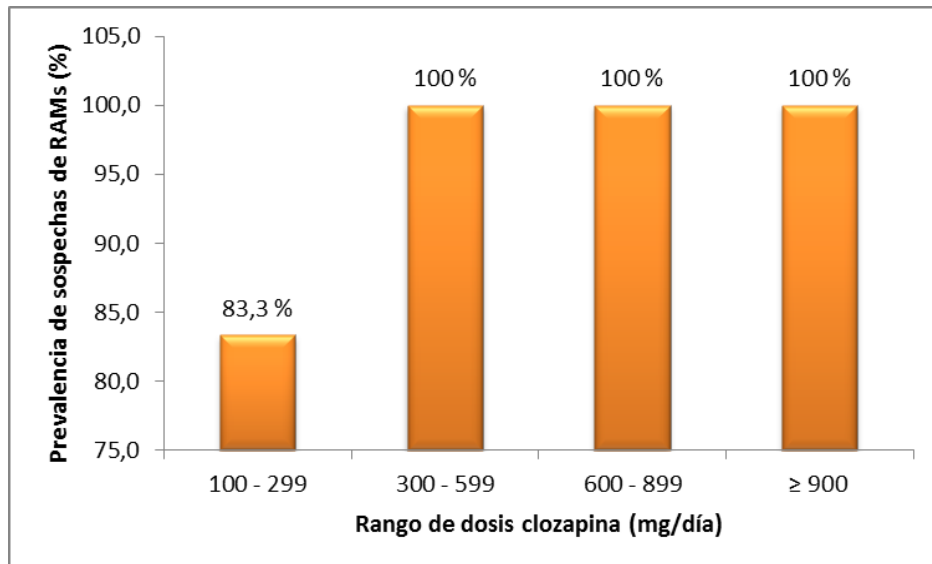


Figura N°9: Prevalencia de pacientes con sospechas de RAMs según rango de dosis de clozapina (n=50).

5.8.2.- Relación entre la dosis de clozapina de los pacientes y las sospechas de RAMs determinadas

En el análisis estadístico entre la dosis de clozapina y las sospechas de RAMs detectadas se obtiene lo observado en la tabla N°11.

Tabla N°11: Tabla de contingencia entre la dosis de clozapina y las RAMs detectadas (n=50).

Dosis clozapina	RAM		Total pacientes
	Presente	Ausente	
< 400 mg/día	18	2	20
≥ 400 mg/día	30	0	30
Total pacientes	48	2	50

La hipótesis nula (H_0) y la hipótesis alternativa (H_i) planteadas son las siguientes:

H_0 : a los pacientes con dosis de clozapina ≥ 400 mg/día no se les asocia con mayor detección de sospechas de RAMs.

H_i : a los pacientes con dosis de clozapina ≥ 400 mg/día se les asocia con mayor detección de sospechas de RAMs.

Chi- cuadrado (con corrección de Yate's): 1,063
 Grados de libertad: 1
Valor p (IC: 95%): 0,3024

No se rechaza la hipótesis nula porque el valor $p=0,3024$, por lo tanto, **NO** existe relación estadísticamente significativa entre las variables dosis de clozapina y las sospechas de RAMs determinadas.

5.8.3.- Asociación entre la Polifarmacia y las sospechas de RAMs determinadas

En el análisis de asociación entre los pacientes con polifarmacia (≥ 3 fármacos) y las sospechas de RAMs se obtiene: (tabla N°12)

Tabla N°12: Tabla de contingencia entre polifarmacia y las sospechas de RAM.

N° de fármacos prescritos	RAM		Total pacientes
	Presente	Ausente	
< 3	19	2	21
≥ 3	29	0	29
Total pacientes	48	2	50

Se postula como hipótesis nula (H_0) e hipótesis alternativa (H_i) lo siguiente:

H₀: a los pacientes con polifarmacia (≥ 3) no se les asocia con mayor frecuencia de sospechas de RAMs.

H₁: a los pacientes con polifarmacia (≥ 3) se les asocia con mayor frecuencia de sospechas de RAMs.

Chi- cuadrado (con corrección de Yate's): 0,9313 Grados de libertad: 1 Valor p (IC: 95%): 0,3345
--

No se rechaza la hipótesis nula porque el valor $p=0,3345$, **NO** existe asociación estadísticamente significativa entre la polifarmacia y la determinación de RAMs a clozapina.

5.9.- Clasificación de las RAMs según gravedad

Según la escala de gravedad de la OMS adaptada el 93,5% (n=145) de las sospechas de RAMs a clozapina son de gravedad leve y el 6,5% (n=10) son de gravedad moderada. No se determinan RAMs graves (figura N°10).

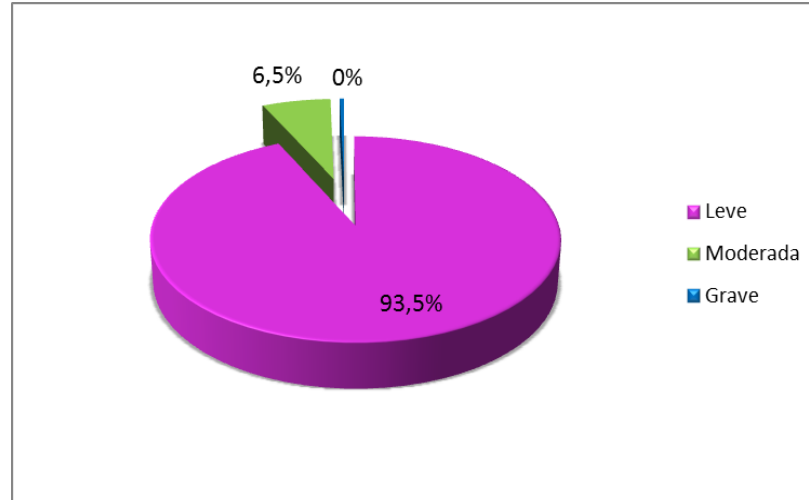


Figura N°10: Distribución porcentual de la gravedad de las sospechas de RAMs a clozapina (n=155).

En la tabla N°13 se observa cuáles son las RAM de gravedad leve, moderada y grave según los criterios de gravedad adaptados de la OMS y los de la escala UKU.

Tabla N°13: Gravedad de las sospechas de RAMs según criterios OMS adaptados y escala UKU.

RAMs	OMS			UKU		
	Leve n (%)	Moderada n (%)	Grave n (%)	Leve n (%)	Moderada n (%)	Grave n (%)
Salivación nocturna	42 (27,1)	2 (1,3)	--	42 (27,1)	2 (1,3)	--
Somnolencia/sedación	38 (24,5)	--	--	38 (24,5)	--	--
Estreñimiento	18 (11,6)	4(2,6)	--	17 (11,0)	5 (3,2)	--
Mareo ortostatico	12 (7,7)	--	--	12 (7,7)	--	--
Náuseas/vómitos	5 (3,2)	--	--	5 (3,2)	--	--
Aumento de peso	1 (0,6)	--	--	1 (0,6)	--	--
Amenorrea	1 (0,6)	--	--	--	--	1 (0,6)
Incontinencia urinaria	1 (0,6)	--	--	--	--	--
Hipertriglicidemia	15 (9,7)	2 (1,3)	--	--	--	--
Hipercolesterolemia	6 (3,9)	1 (0,6)	--	--	--	--
Anemia	4 (2,6)	1 (0,6)	--	--	--	--
Trombocitosis	1 (0,6)	--	--	--	--	--
Temblor de manos	1(0,6)	--	--	--	--	--

Las reacciones adversas incontinencia urinaria, hipertriglicidemia, hipercolesterolemia, amenorrea, anemia, trombocitosis y temblor de manos solo han sido evaluadas en su gravedad con los criterios de la OMS adaptados porque éstas RAMs no están incluidas en la escala UKU.

5.10.- Evaluación de la percepción al tratamiento farmacológico

Al aplicar la puntuación según el cuestionario general de medicamentos, se observa que la mayor proporción de los pacientes se encuentra en el segmento clasificado como “mala percepción” sobre el uso de medicamentos, seguido por aquellos con “percepción riesgosa”, es decir, ambos grupos de pacientes (96% en total) percibe que los medicamentos se usan mucho y que son dañinos (figura N°11).

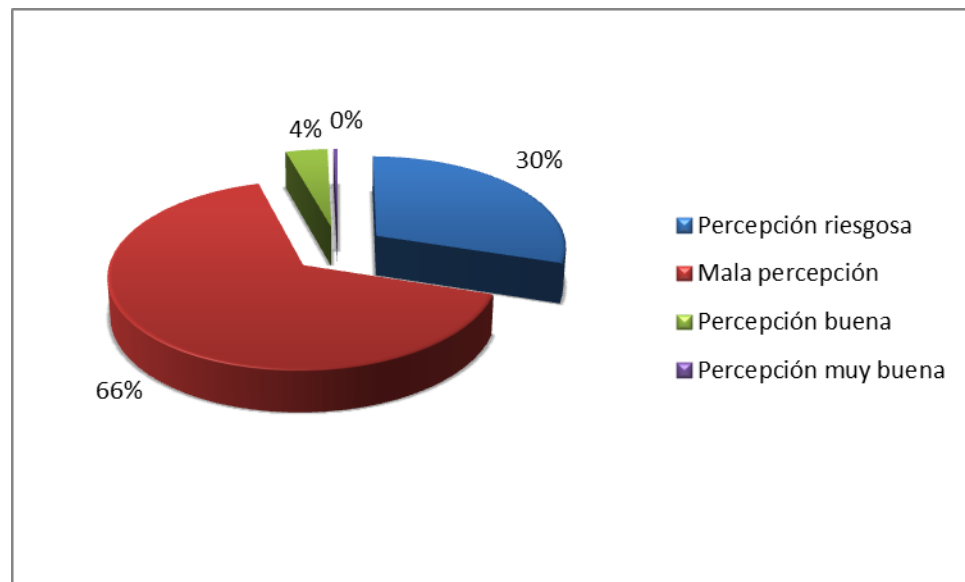


Figura N°11: Grado de percepción de los medicamentos de los pacientes evaluada con cuestionario de creencias general (n=50).

Posteriormente al evaluar la puntuación del cuestionario de medicamentos específico se obtiene que la mayor proporción de los pacientes percibe que es necesario contar con medicamentos para el tratamiento de su enfermedad (percepción buena) y que a la mayoría de los pacientes no les preocupan los efectos laterales de su medicación (percepción buena) (figura N°12).

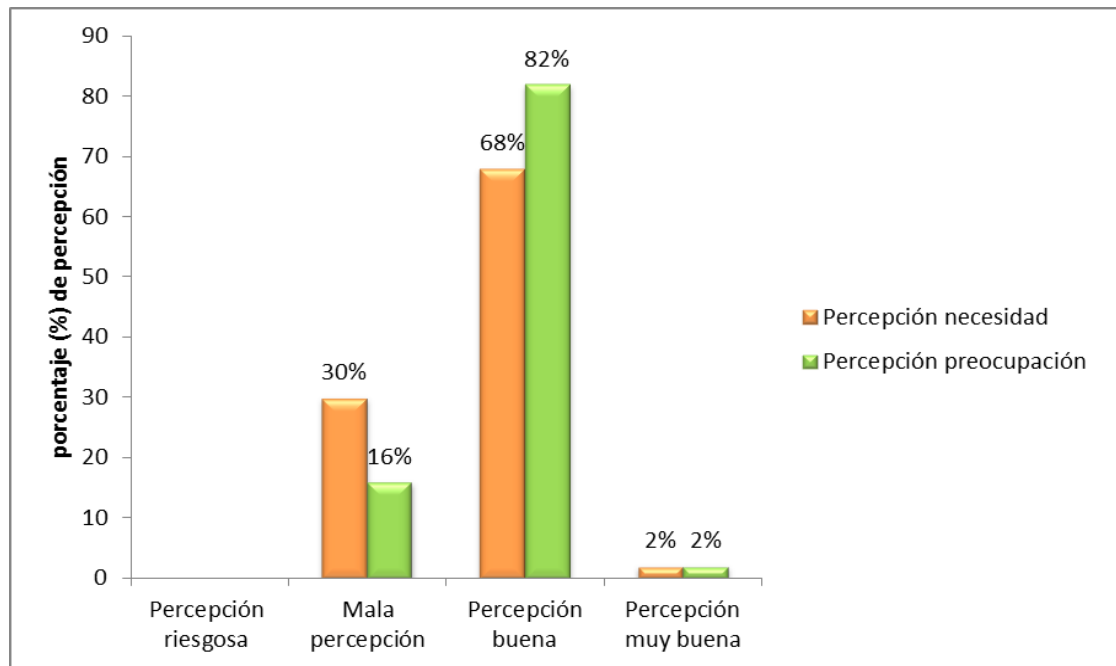


Figura N°12: Distribución porcentual del grado de percepción de necesidad y preocupación de los pacientes de la medicación recibida.

5.11.- Percepción del paciente a las RAMS

Al evaluar la percepción que los pacientes le otorgan a las sospechas de RAMs que presentan, destaca que salivación nocturna (66,7%) y estreñimiento (35,4%) son las RAMs con el porcentaje más alto de la categoría de “sí importa”; mientras que somnolencia/sedación a un 27,9 % de los pacientes “a veces le importa” presentar esta RAM (figura N°13).

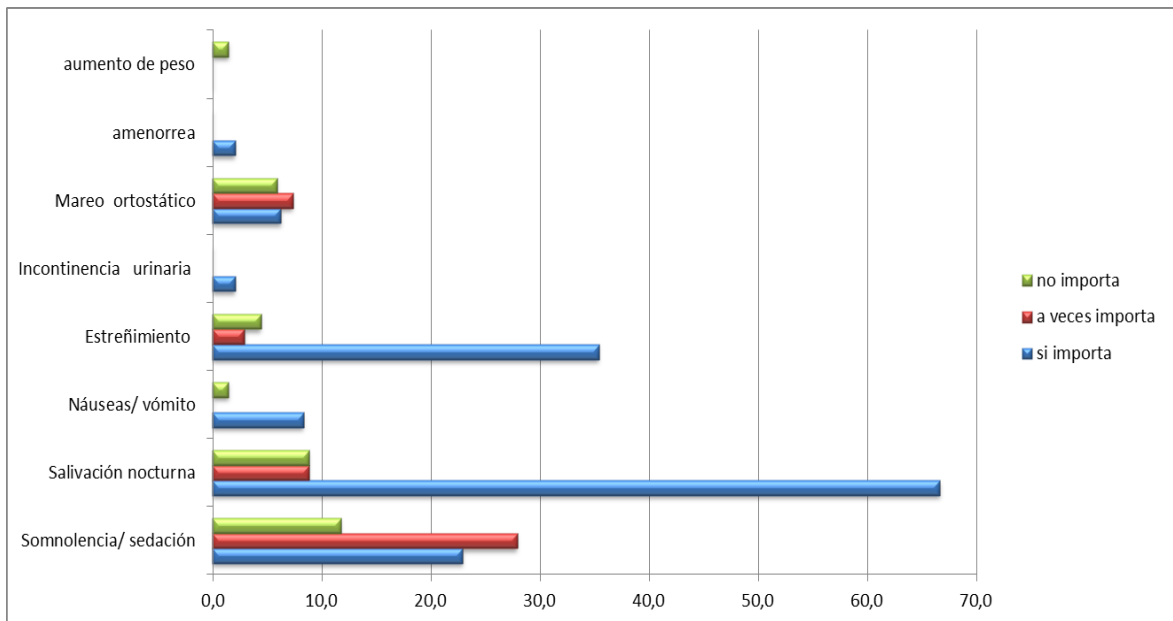


Figura N°13: Distribución porcentual de la importancia que los pacientes asignan a las RAMs que presentan (n=48).

Al relacionar la importancia de presentar RAM y la gravedad de éstas (moderadas y graves) se obtiene lo observado en la tabla N°14.

Tabla N°14: Tabla de contingencia entre la importancia de la RAM y la gravedad de éstas.

Importa RAM	RAM		Total pacientes
	Presente	Ausente	
Si importa	6	1	7
No importa	4	0	4
Total pacientes	10	1	11

Se plantea como hipótesis nula (H_0) e hipótesis alternativa (H_1) lo siguiente:

H_0 : La gravedad de las RAMs presentadas en un paciente no se relaciona con la importancia que éste le otorga.

H_1 : La gravedad de las RAMs presentadas en un paciente se relaciona con la importancia que éste le otorga.

Chi- cuadrado (con corrección de Yate's): 0,6286 Grados de libertad: 1 Valor p (IC: 95%): 0,4279
--

No se rechaza la hipótesis nula porque el valor $p=0,4279$, por lo tanto, **NO** existe relación de diferencia significativa entre la importancia que los pacientes le otorgan a las RAMs y la gravedad de éstas.

6.- DISCUSIÓN

En la actualidad existe un programa de farmacovigilancia activa de clozapina cuyo énfasis es identificar, tratar y/o prevenir la RAM hematológica (agranulocitosis), que a pesar de ser poco prevalente, es muy riesgosa. Por otra parte, no existe evidencia en cuanto a la pesquisa de las RAMs no hematológicas, que si bien es cierto, pueden ser menos riesgosas, son mucho más frecuentes, y contribuyen a definir el perfil de seguridad de los usuarios de clozapina, afectando la adherencia a los tratamientos farmacológicos. Por lo mismo se decidió evaluar estas RAMs en pacientes del Hospital Psiquiátrico de Valparaíso, de manera de contribuir a la identificación de la prevalencia local de estos efectos adversos, y que, sea un aporte a las actividades de Farmacovigilancia poco desarrolladas en este centro asistencial.

Durante el período de investigación se invitó a participar a 115 pacientes del policlínico del hospital, siendo sólo 76 quienes aceptan (66,1%). Los principales motivos para no participar se deben al miedo de entregar datos, a que era una actividad no dirigida por su médico tratante, entre otras. De los pacientes que aceptaron, terminaron el estudio sólo 50 principalmente debido al no cumplimiento del criterio “compensado farmacológico”. Al respecto cabe señalar que el número de pacientes totales evaluados, son similares a otros estudios nacionales (González, 2013; Ojeda, 2009).

En la distribución por género de la muestra, se aprecia que predominan los pacientes de género masculino (76%), este resultado concuerda con la literatura nacional disponible (Ojeda, 2009 y González, 2013). También existe concordancia con el diagnóstico psiquiátrico predominante, ya que la esquizofrenia paranoide (82%) es la patología más frecuente entre los pacientes en tratamiento con el fármaco (Ojeda, 2009).

En relación a la distribución etaria de los participantes, la edad promedio de $41,8 \pm 11,3$ años, es similar a lo reportado por otros estudios nacionales (Hernández y cols, 2001;

González, 2013). Sin embargo, es importante destacar que estos trabajos solo son referenciales pues existe diferencia en la metodología empleada, en el número de pacientes incluidos y el tiempo de duración de los estudios, por lo que no se puede realizar proyecciones significativas de los resultados obtenidos.

Se determinó que la dosis promedio diaria de clozapina en los 50 pacientes fue de $448,5 \pm 216,3$ mg/día en un rango de 100 a 900 mg/día, estos resultados son similares a otros estudios (Penna y cols, 2007; González, 2013; Pereira y cols, 2011; Gama y cols 2004). Además, este resultado se encuentra dentro de la dosis de clozapina promedio recomendada por Kane y cols (1988) para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria (> 400 mg/día) y de acuerdo con norma técnica de clozapina cuando se inician los tratamientos con el fármaco (Brokering y cols, 2000).

Por otra parte, el 60% de los pacientes tiene antecedentes de haber usado 3 o más antipsicóticos, ya sean clásicos o atípicos, antes de iniciar tratamiento con clozapina, este resultado se podría explicar por la complejidad en los síntomas de las enfermedades mentales y porque existen aspecto genéticos relacionados con la variabilidad individual en la respuesta terapéutica a los medicamentos en cada paciente (Arribas, 2010) de ahí el que las respuestas a los tratamientos con antipsicóticos en los pacientes no fuera la esperada y se recurra al uso de medicamentos de segunda línea (clozapina).

El tiempo de tratamiento promedio de uso de clozapina es $7,9 \pm 4$ años, cercano a lo encontrado por González (2013) ($4,8 \pm 3,4$ años). Esta duración prolongada se debe a que las enfermedades que presentan los pacientes son crónicas (esquizofrenia, trastorno esquizofectivo y bipolar, entre otros), por lo mismo, el tratamiento farmacológico de mantenimiento tiene que ser a largo plazo para prevenir recaídas y hospitalizaciones (Doblado S, 2010). Son los hombres los que tienen mayor tiempo de tratamiento con clozapina (8,7 años), respaldado por la evidencia que sitúa en la adolescencia la etapa en donde se manifiestan los primeros síntomas de la esquizofrenia, iniciando en edades

tempranas el tratamiento con antipsicóticos convencionales (MINSAL, 2009a). De esta misma forma, se puede observar que el uso de clozapina en pacientes refractarios a fármacos de primera línea, también se inicia en edades tempranas (Boehme y Durán, 2012). En relación a la duración del tratamiento con clozapina, la Norma Técnica de uso de clozapina no tiene recomendación alguna, confiándose al juicio del clínico el establecimiento de su duración basados en la relación riesgo/beneficio que presente para cada paciente (Brokering y cols, 2000).

En lo referente a las enfermedades concomitantes, destaca que el 20% de los pacientes las presentó, y fueron las enfermedades principalmente del sistema cardiovascular (HTA) y respiratorio (asma) las más frecuentes, con 10 % y 4% respectivamente. Se cree que la baja frecuencia de estas enfermedades en la muestra estudiada se explica porque los pacientes son adultos jóvenes (< 60 años), pues es el segmento de pacientes mayores de 65 años las enfermedades concomitantes son más prevalente, siendo el mismo envejecimiento, el sedentarismo, la obesidad, hábito tabáquico y alimenticio, colesterol alto, entre otros, factores de riesgo para el desarrollo de éstas (Llibre, 2008; MINSAL, 2009b).

La OMS define la polifarmacia como el uso de 3 o más fármacos concomitantes, en nuestro trabajo el promedio de fármacos asociados es de 1,5 medicamentos/paciente similar a lo encontrado por González (2013) de 1,2 medicamentos/paciente; desde un punto de vista general nuestros pacientes no están polimedcados, sin embargo, al analizar el desglose de fármacos concomitantes se observa que 12 pacientes tienen 3 o más fármacos asociados. Los fármacos del grupo Sistema Nervioso como ácido valproico, haloperidol y fluoxetina, son los tres más frecuentes usados en conjunto con clozapina; el uso de estos medicamentos se justifica por los diagnósticos que presentan los pacientes. El ácido valproico se utiliza como coadyuvante para estabilizar el ánimo y también para prevenir las convulsiones asociadas a mayores dosis de clozapina (riesgo de 1-3% en dosis de 100-300 mg y 5% en dosis de 600-900 mg/día) (Young, 1998), haloperidol como

antipsicótico que potencia los efectos de clozapina y fluoxetina como antidepresivo para tratar los síntomas anímicos de la esquizofrenia (depresión, desmotivación, falta de voluntad) (Whitehead, 2002). Es importante mencionar que la norma técnica para el uso de clozapina en nuestro país recomienda que el fármaco debe ser usado en monoterapia (Brokering y cols, 2000), sin embargo, la complejidad y variedad en la sintomatología de las enfermedades mentales y la existencia de enfermos refractarios a tratamiento justifica que la monoterapia no sea la única opción terapéutica, y por tanto, se recurra al uso de medicamentos asociados. Esto último se ha convertido en una práctica clínica frecuente en el tratamiento de enfermedades mentales que también puede afectar la adherencia al tratamiento, el costo del mismo y generar cambios en el perfil de efectividad y seguridad del tratamiento por interacciones farmacológicas (Arilla y cols, 2010).

En lo referente a las reacciones adversas de clozapina destaca que el 96% (n=48) de los pacientes presentó sospechas de RAMs. El total de 155 sospechas encontradas en 48 pacientes son comparativamente altos respecto a los encontrados por González (2013), quien encontró un total de 99 sospechas de RAM en 21 de los 67 pacientes incluidos en su estudio. Sin embargo, al comparar la causalidad de las RAMs se encuentran diferencias importantes; en nuestro estudio se aprecia mayor incidencias de sospechas de RAMs de causalidad posible (96,7%) que de probables (3,23%). Creemos que la variabilidad en los resultados de causalidad por Algoritmo de Naranjo, se explica porque en la aplicación del instrumento los puntos de vista del observador son distintos al otorgar el puntaje a cada pregunta. También en la evaluación de causalidad se considera como necesario la suspensión, re-administración del fármaco sospechoso y reaparición de la RAM para obtener el grado máximo de causalidad, en este trabajo a ninguno de los pacientes incluidos se le suspendió el fármaco sospechoso y no hubo re-exposición del mismo para evaluar la causalidad de alguna sospecha de RAM por clozapina, por lo mismo, no se obtuvieron RAM de causalidad definida ya que existen aprensiones éticas. Por su parte, el algoritmo de naranjo es un método simple, fácil de utilizar y permite

obtener resultados rápidos en la asignación de causalidad, por lo mismo es ampliamente utilizado en Farmacovigilancia.

Respecto a la prevalencia de RAMs por rango etario, el rango 30-39 años es el de menor prevalencia en comparación a los otros porque en él se concentran los pacientes que no tuvieron RAMs. Además se estimó que no existe relación entre la edad de los participantes y la presencia de RAMs ($p > 0,05$). Un comportamiento similar ocurre con la prevalencia de RAMs por rango de dosis de clozapina, es el rango 100-299 mg/día el de menor prevalencia de RAMs porque es aquel que reúne a los 2 pacientes que no presentaron RAMs.

Las RAMs sialorrea (88%), somnolencia/sedación (76%) y estreñimiento (44%) fueron las 3 más prevalentes encontradas en los pacientes atendidos en el HDS coincidiendo estos resultados con los de Ojeda, 2007 y González, 2013. Si bien hay diferencias en la presentación de los resultados, en prevalencias y frecuencias, al menos hay semejanzas en que somnolencia, sialorrea y estreñimiento son las RAM más frecuentes en pacientes nacionales. Estos resultados son similares con lo descrito en literatura respecto a otras poblaciones, por ejemplo, en un estudio realizado por Stuchhi y cols (1997) en Perú y por Young y cols (1998) en Estados Unidos. Por otra parte, se ha postulado que las RAMs somnolencia y sialorrea (frecuente en la noche) se presentan en la mayoría de los pacientes tempranamente por estar relacionadas con un efecto dosis-dependiente (Safferman y cols, 1991).

Respecto a la RAM aumento de peso asociada a clozapina que también ha sido descrita como una de las más frecuentes, cabe destacar que existieron pacientes que tienen registro de esta RAM en su historia clínica pero estos son antiguos; por eso no fue considerada.

En relación a la reacción adversa hematológica agranulocitosis y que no se haya encontrado ninguna alarma, se relaciona con que en nuestro estudio no fue incluido ningún paciente con tiempo de uso del fármaco menor a 6 meses, por lo tanto, se limita el resultado respecto a esta RAMs, si bien el riesgo de desarrollarla es bajo (0,8-1%) es más factible de presentarse en las primeras 18 semanas y/o 6 meses de tratamiento (Brokering y cols, 2000); nuestros pacientes tienen en promedio 7,9 años de tratamiento con clozapina por lo que la probabilidad de pesquisarla es menor.

La adaptación de los criterios de gravedad de la OMS se realizó para que desde un punto de vista del farmacéutico se facilitara el identificar cuando la RAM puede afectar la vida del paciente. De esta manera se determina la gravedad, basándose en la estrategia del clínico quien decidirá la permanencia, suspensión del fármaco o manejo de reacción adversa basándose en la relación riesgo/ beneficio que presente en esos momentos para un paciente determinado. Según estos criterios se obtuvo que la mayoría de las sospechas de RAMs son leves (93,5%), es decir, que no se requiere ninguna acción terapéutica tendiente a la eliminación o tratamiento de la RAM, siendo sólo monitorizadas; y un 6,5% moderadas (6,5%) es decir, se decide paliar la RAM de manera que el paciente prosiga su tratamiento sin las molestias de la RAM que podría provocar la discontinuidad del tratamiento.

Es difícil comparar la gravedad de las sospechas de RAMs a clozapina detectadas debido a la escasa literatura, en nuestro estudio se evaluaron mediante dos métodos (UKU y criterios OMS adaptados), constatando que no existen diferencias importantes. Sin embargo, parece ser que la escala UKU, además de ser rápida y fácil de utilizar en la práctica clínica, es un método más sensible en la detección de RAMs moderadas y graves, asociadas a psicofármacos. La escala UKU propuesta en este estudio, consideró los efectos laterales determinados para clozapina, provenientes de los señalados en UKU original, y se incluyeron otros efectos secundarios (que corresponden a exámenes de laboratorio) que no siendo considerados en UKU, fueron identificados en la búsqueda bibliográfica previa.

6.1.- Percepción de la medicación recibida y de las reacciones adversas.

Es complejo comparar la percepción de pacientes psiquiátricos a los medicamentos con otros trabajos, porque la literatura existente es escasa. El Cuestionario de Creencias de Medicamentos, en general, ha sido utilizado en pacientes con patologías crónicas por ejemplo en asmáticos, hipertensos, pacientes con artritis reumatoide, entre otros (Tordera y cols, 2009, Neame y Hammond, 2005); para evaluar la percepción de los medicamentos y su relación con adherencia terapéutica. En el caso de patologías mentales su uso limita a pacientes con depresión precisamente en la evaluación de la influencia de la percepción en la adherencia (Aikens y cols, 2005). Las percepciones sobre la necesidad y preocupación por los medicamentos son uno de los factores que influyen en el cumplimiento de terapia, conocer el grado de estas es necesario para tomar medidas en cambiar estas creencias de los pacientes.

En relación a los resultados de percepción de los medicamentos, la visión general, es que la percepción de los pacientes psiquiátricos a los medicamentos es mala ya que se obtuvo puntaje más alto a preguntas como “el uso de medicamentos debería ser menor”, “los médicos utilizan muchos medicamentos” y “los medicamentos son adictivos”, de ahí que éstos pacientes con “percepción mala y riesgosa” sean definidos teóricamente como pacientes con perfil poco adherente, sin embargo, es necesario realizar estudios en adherencia terapéutica para corroborar esta hipótesis.

Respecto de las creencias o percepciones específicas del tratamiento para la enfermedad, más del 50% de los pacientes perciben la necesidad de contar con medicamentos para su enfermedad mental y las preocupaciones dañinas de éste son percibidas en la minoría de ellos (mala percepción de preocupación), creemos que esto se explica porque a medida que los pacientes tienen más experiencia con su tratamiento perciben las mejorías en su enfermedad, y se debilitan las creencias en cuanto al potencial

dañino de los medicamentos, lo que explicaría por qué éstas creencias sobre la preocupación son percibidas por la minoría de los pacientes.

Los pacientes de la categoría “mal percepción de preocupación” son los que le otorgan los más altos puntajes a las preguntas de preocuparse por los efectos a largo plazo y por ser dependiente de los fármacos, afirman tomarse los medicamentos y entender para que los toman, en cambio, los pacientes que tienen buena percepción de preocupación son aquellos que también afirman tomar sus medicamentos pero no piensan en los efectos a largo plazo y/o en la dependencia hacia éstos y en su mayoría entienden para que los toman. Se plantea que los pacientes que perciben mal son candidatos a educación para cambiar/influir en la preocupación por los efectos dañinos de los medicamentos que toman.

Los pacientes que consideran a los medicamentos como innecesarios no son los mismos que los perciben como inseguros (percepción preocupación mala) por lo tanto no existe relación entre percibir los medicamentos como innecesarios a también percibirlos como inseguros.

Por otra parte, que a los pacientes le importe presentar RAMs depende del tipo, se cree que aquellas relacionadas con alteraciones en exámenes de laboratorios y que principalmente “no le importen” a los pacientes es porque son “asintomáticas” o menos molestas, a diferencia de otras RAMs como salivación, estreñimiento, sedación, náuseas, entre otras, que presentan efectos inmediatos que son percibidos por el paciente y por tanto les molestan. Si bien a la mayoría de los pacientes le importa tener RAM, se presume que están acostumbrados a vivir con ellas y las toleran, sin embargo, en este trabajo ha quedado pendiente estudiar el impacto de la importancia de la RAM en la adherencia al tratamiento.

7.- CONCLUSIONES

- Este trabajo da a conocer la situación de las RAMs en pacientes ambulatorios del Hospital Psiquiátrico del Salvador de Valparaíso; además de aportar en el conocimiento de las RAMs, principalmente de las no hematológicas, en pacientes psiquiátricos nacionales y en cómo perciben éstos las RAMs que presentan.
- El cuestionario de creencias de medicamentos demostró ser una eficaz herramienta para determinar las percepciones de la medicación en este grupo de pacientes. Sin embargo y para su extrapolación, es aconsejable su validación en una población mayor para estudios posteriores.
- Las reacciones adversas a clozapina son prevalentes en la mayoría de los pacientes ambulatorios atendidos en el HDS destacando sialorrea, estreñimiento y somnolencia. Sin embargo al evaluarlas se obtiene que presentan una causalidad de posible y de gravedad leve. Este tipo de patrón proyecta que clozapina es un medicamento seguro y que no se afectaría en forma importante la continuidad del tratamiento.
- En cuanto a las creencias de los pacientes de su tratamiento farmacológico el principal hallazgo encontrado es que más del 50% percibe que los medicamentos son necesarios para el tratamiento de su enfermedad y alrededor del 80% no les preocupan los daños (efectos secundarios) de sus medicamentos. A los pacientes le importa presentar reacciones adversas pero esto depende del tipo de RAMs.
- Se desconocen los efectos de tener “mala percepción de la medicación recibida” y de la “importancia de presentar RAMs” en la adherencia terapéutica pues no fue un objetivo de este trabajo evaluarlas, sin embargo se infiere que podría existir alguna relación por lo que es recomendable y se espera que en estudios posteriores en el HDS se puedan

analizar estas variables; al menos se han identificado a pacientes que teóricamente pueden tener perfiles poco adherentes y necesiten educación de sus medicamentos.

- Finalmente se aprueba la hipótesis inicial al considerar al seguimiento farmacoterapéutico como una herramienta útil en la detección de RAMs a clozapina en pacientes ambulatorios y en cómo perciben éstos los efectos secundarios que presentan y su tratamiento farmacológico. Con la incorporación de un farmacéutico al equipo de salud se podría mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos de estos pacientes y realizar intervenciones farmacéuticas en los pacientes definidos teóricamente como “grupo de riesgo” en relación a la percepción de los medicamentos.

8.-REFERENCIAS

- Aikens J, Nease D, Nau D, Klinkman M, Schwenk T. 2005. Adherence to Maintenance-Phase Antidepressant Medication as a Function of Patient Beliefs About Medication. *Ann. Fam. Med.* 3:23-30.
- Arribas I. 2010. Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Academia de farmacia Reino de Aragón. España. 15 pp.
- Arilla A, Fernández M, Viñuales E, Lozano I. 2010. Politerapia antipsicótica en una unidad de hospitalización psiquiátrica. *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment.* 3: 90–96.
- Beléndez-Vázquez M, Hernández A, Horne R. 2007. Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la versión española del Beliefs about Medicines Questionnaire. *Int. J. Clin. Health. Psychol.* 3: 767-779.
- Bilbao I, Lozano Ó, Ballesta R, González F. 2009. Análisis cualitativo de la percepción del tratamiento con buprenorfina sublingual para la retirada del tratamiento con metadona. *Trastornos Adictivos.* 11: 257-265.
- Boehme V y Durán E. 2012. Experiencia clínica con el antipsicótico clozapina en niños y adolescentes menores de 18 años en Chile. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiat.* 2012; 50: 85-99.
- Brokering W, Minoletti A, Paz Henríquez R. 2000. Norma Técnica: Uso clínico de Clozapina. Programa Nacional de Antipsicóticos Atípicos. 11, 20, 21 pp.
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. 2001. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patient with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Psychiatry.* 158: 518-526.

- Cipriani A, Boso M, Barbui C. 2009. Clozapina combinada con diferentes fármacos antipsicóticos para la esquizofrenia resistente al tratamiento (Revisión Cochrane traducida).En:
<http://www.updatesoftware.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD006324>
(visitado 19 enero 2014).
- Doblado S, Baldomero A, Llorca G. 2010. Estrategias farmacológicas de potenciación en esquizofrenia refractaria a clozapina: más allá de la resistencia. *Psiquiatr. Biol.* 17: 96–101.
- Doherty MJ. 2009. Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. *Respiratory Medicine CME* 2: 63–67.
- Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. 2010. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia (Review). In *The Cochrane Library*.
- Galletly Ch, Clark R, McFarlane A. 2005. Clozapine improves working memory updating in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharm.* 15: 601–608.
- Gama C, Morelato de Souza C, Lobato Ma, Belmonte de Abreu P. 2004. Relato do uso de Clozapina em 56 pacientes atendidos pelo Programa de Atenção á Esquizofrenia Refratária da Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul. *R. Psiquiatr. RS* 26: 21-28.
- González J. 2013. Farmacovigilancia de clozapina en la farmacia comunitaria. Internado para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Valparaíso.
- Hagger C, Buckley P, Kenny J.T, Friedman L, Ubogy D, Meltzer H.Y. 1999. Improvement in Cognitive Functions and Psychiatric Symptoms in Treatment-Refractory Schizophrenic Patients Receiving Clozapine. *Biol. Psychiatry.* 34: 702-712.

- Hernández G, Ibáñez C, Kimelman M, Orellana J, Montino O, Núñez C. 2001. Prevalencia de trastornos psiquiátricos en hombres y mujeres hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna de un hospital de Santiago de Chile. Rev. Med. Chile 11: 1279-1288. En: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001001100007 (revisado 22 septiembre 2014).
- Horne R, Weinman J and Hankins M. 1999. The beliefs about medicines Questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication Psychology and Health 14:1-24.
- Ibacache L, Minoletti A, Flores L. 2000. Orientaciones Técnicas para el Tratamiento y Rehabilitación de las Personas Afectadas de Esquizofrenia. Unidad de Salud Mental. Santiago: Minsal 3, 17 pp. En: web.minsal.cl/portal/url/item/71e42e52709a1a53e04001011f010ab3.pdf (visitada 14 enero 2014).
- Instituto de Salud Pública (ISP). 2014a. Formulario de notificación de sospechas de RAMs. En: http://www.ispch.cl/anamed/subdeptofarmacovigilancia/notificacion_ram (visitada 23 junio 2014).
- Instituto de Salud Pública (ISP). 2014b. Instructivo para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos. 4ta edición. 7 pp. En: http://www.ispch.cl/sites/default/files/INSTRUCTIVO_PARA_LA_NOTIFICACION_DE_SPECHAS_DE_REACCIONES_ADVERSAS_A_MEDICAMENTOS_2014.pdf (visitada 1 mayo 2014)
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. 1988. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch. Gen. Psychiatry. 45: 789-796.

- Keck P, McElroy S. 2002. Clinical Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Antimanic and Mood-Stabilizing Medications. *J. Clin. Psychiatry.* 63: 3-11.
- Lee L, Jayathilake K, Meltzer H.Y. 1999. A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. *Schizophr. Res.* 37: 1-11.
- Lemarda S, Holmgren D, Fuentes C, Guerra D. 2010. Uso de clozapina en trastorno bipolar refractario. *Rev. Chil. Neuro- Psiquiat.* 48: 335-343.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. 1987. The UKU (Udvalg für Kliniske Undersogelser) Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta. Psychiatr. Scand* 334: 1–100.
- LLibre JC, Hernández M, Miniet E. 2008. Comportamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles en adultos mayores. *Rev. Cubana. Med. Gen. Integr.* 24: 1-9.
- Mardby A, Akerlind I, Jörgensen T. 2007. Beliefs about medicines and self-reported adherence among pharmacy clients. *Patient. Educ. Couns.* 69: 158–164.
- Ministerio de Salud (MINSAL). 2009a. Guía clínica para el tratamiento de la esquizofrenia desde el primer episodio. 7 pp. En: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc433f944a9e04001011f0113b9.pdf> (visitada 29 octubre 2014).
- Ministerio de salud (MINSAL). 2009b. Departamento de Enfermedades no Transmisibles, Implementación del enfoque de riesgo en el programa de salud cardiovascular. 5 pp. En:

<http://buenaspracticapsaps.cl/wp-content/uploads/2014/07/MINSAL-2009-enfoque-riesgo-CV.pdf> (visitada 10 septiembre 2014).

- Ministerio de Salud (MINSAL). 2012. Norma General Técnica sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. En: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/c4a31ad6db50e085e040010165017a39.pdf> (visitada 1 agosto 2014).
- Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Fooladi A. 2002. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 16: 343-346.
- Muñoz P. 2009. Manual Organizacional y descripciones de cargo Instituto Psiquiátrico Dr José Horwitz Barak. Versión 2. 101 pp. En: <http://190.196.69.222/~psiquia1/Transparencia/2011/normas/MANUAL.pdf> (visitada 18 octubre 2014).
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. 1981. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 30: 239-245.
- Neame R, Hammond A. 2005. Beliefs about medications: a questionnaire survey of people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 44: 762–767.
- Ojeda Y. 2009. Farmacoepidemiología del uso de clozapina de origen chino, en esquizofrénicos refractarios a otros neurolepticos, atendidos en el subdepartamento de psiquiatría Hospital clínico regional Valdivia periodo 2003-2007. Tesis de grado como parte de los requisitos para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad Austral de Chile. En: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2009/fco.39f/doc/fco.39f.pdf> (visitada 3 septiembre 2014).

- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2003. Comités de farmacoterapia: guía práctica. 69, 92 pp. En: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf> (visitada 30 agosto 2014).
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2004. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. N° 9. En: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js6166s/> (visitada 14 enero 2014).
- Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2010. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red PARF Documento Técnico No. 5 (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica). 3, 47 pp. En: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf> (visitada 1 octubre 2014).
- Ortiz Lobo, A. De la Mata Ruiz, I. 2001. Nuevos antipsicóticos. Inf. Ter. Sist. Nac. Salud 25: 1-8.
- Osakidetza. 2011. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. INFAC 19:1-6.
- Penna D, Jara C, Clavijo N, Sánchez J, Armijo A, Nachar R, Benito N, Monardes M, Gallado R. 2007 Dosis oral de clozapina y niveles plasmáticos en pacientes esquizofrénicos resistentes a neurolepticos clásicos. En: <http://www.losmedicamentos.net/articulo/dosis-oral-de-clozapina-y-niveles-plasmaticos-en-pacientes> (revisado 15 octubre 2014).

- Pereira A, Tomé I, Bermúdez J, Roman R, Torres N, Coó H. 2011. Monitoreo de las concentraciones plasmáticas de clozapina en pacientes con esquizofrenia. Arch. Neurocién. 16: 4-7.
- Rabinowitz J, Avnon M, Rosenberg V. 1996. Effect of clozapine on physical and verbal aggression. Schizophrenia Research 22: 249-255.
- Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. 2002. Capítulo 2.10: Farmacovigilancia. En: Gamundi Ma. Farmacia hospitalaria tomo I. Sociedad Española de farmacia hospitalaria. España. 584pp. En:
<http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/fichalibrolibre.php?id=4> (Visitada 26 septiembre octubre 2014).
- Ruiz I. Farmacovigilancia y su realidad en Chile. 2011. Rev. Farmacol. Chile 4: 6-10.
- Sabater D, Silva M, Faus MJ. 2007. Programa Dáder: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. 3 ed. España. 11 pp. En:
<http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA%20FINAL%20DADER.pdf> (visitada 6 octubre 2014).
- Safferman A, Lieberman J, Kane J, Szymanski, Kinon B. 1991. Update on the clinical Efficacy and side effects of Clozapine. Schizophrenia Bulletin 2: 247-261.
- Sánchez I, Amador C, Plaza J, Correa G, Amador R. 2014. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. Rev. Med. Chile 142: 998-1005.
- Stucchi S, Mazzotti G, Vega G. 1997. Efectos adversos de la clozapina en el Perú. Rev. Neuro-Psiquiat. 60: 62-80.

- The Uppsala Monitoring Centre (UMC). 2010. Ser miembro del programa internacional de farmacovigilancia de la OMS. 3 pp. En: who-umc.org/graphics/24731.pdf (visitado 15 enero 2014).
- Tordera M, Moragón E, Fuster A, Bayo A, Císcar C. 2009. Creencias sobre la salud y los medicamentos en la población asmática española. Validación de dos instrumentos para su medida. Arch. Bronconeumol 45: 218–223.
- Unidad Farmacovigilancia de Clozapina, Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz B. 2010. Protocolo para el manejo de la reacción adversa hematológica a Clozapina (Alarma III).
- Villar L. 2002. Creación, aplicación y evaluación de un programa de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) antimicrobianos, en el Hospital San José. Tesis para optar al título de químico farmacéutico. Universidad Austral de Chile.
- Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. 2002. Antidepresivos para personas con esquizofrenia y depresión (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, <http://www.updatesoftware.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD002305> (revisado 25 septiembre 2014).
- Young C, Bowers M. Jr, Mazure C. 1998. Management of the Adverse Effects of Clozapine. Schizophrenia Bulletin 24: 381-390.

9.-ANEXOS

ANEXO 9.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado paciente:

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación titulado **“Evaluación de reacciones adversas en pacientes ambulatorios con tratamiento de clozapina”** realizado en conjunto entre la carrera de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso y el Hospital Psiquiátrico del Salvador. Este estudio evaluará durante 100 días las reacciones adversas que aparezcan en pacientes en tratamiento con clozapina.

A continuación se detallan algunos aspectos importantes que Ud debe considerar:

- 1) El mismo día en que se le invite a participar, si Ud acepta, se le realizará una encuesta o bien se fijará una hora que coincida con su próximo control médico. La encuesta tiene una duración de 15 minutos aproximadamente, se le realizarán preguntas relacionadas con su opinión sobre los medicamentos y otras dirigidas a evaluar alguna reacción adversa causada por clozapina, si alguna pregunta le resulta incómoda debe informarlo inmediatamente.
- 2) Las reacciones adversas de medicamentos son respuestas dañinas (que no han sido intencionadas) y que son productos del uso de medicamentos y, que generalmente ocurren por una condición propia del paciente (es decir ocurren en las dosis que son normalmente usadas).
- 3) Mediante la firma del formulario de consentimiento informado, Ud nos autoriza para acceder a su ficha clínica y exámenes médicos, de manera de completar la entrevista realizada.
- 4) El estudio no conlleva ningún riesgo para su salud, su participación es voluntaria y se puede retirar en cualquier momento. Así mismo no tiene ningún costo asociado (ni para usted, ni el hospital, ni su familia) y tampoco existirá retribución por su participación ni en dinero, ni de otro tipo.
- 5) En este tipo de estudio, sus derechos como pacientes están protegidos por lo

establecido en la Ley 20.120 sobre investigación en el ser humano, en el Decreto 114 y el Decreto 30 sobre el reglamento de esa misma Ley, y por la Ley 20.584 sobre Derechos de los Pacientes.

6) Usted al firmar, reconoce que ha sido informado en forma clara, precisa y suficiente, del manejo de los datos personales involucrados en esta investigación y este consentimiento. Sus datos personales serán tratados, custodiados y protegidos con respeto y privacidad, para ello se emplearán códigos alfanuméricos que sólo serán conocidos por el investigador principal. Esto se realiza para cumplir con la normativa legal vigente estipulada en la Ley 19.628.

7) Ante cualquier duda, comuníquese con Yanneth Moya O. (Farmacéutico Clínico de la Universidad de Valparaíso) al n° de teléfono: 32 2508106 o al e-mail: yanneth.moya@uv.cl.

8) Este estudio de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité Ético Científico (CEC) del Servicio de Salud Valparaíso - San Antonio. Ante cualquier duda puede ponerse en contacto con el Presidente del CEC, Dr. Rodrigo Vergara Fisher, Fono: 32 2576581.

Yo, _____ RUT: _____

he leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en este estudio y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Firma del participante



Yanneth Moya O

Investigadora



Evelyn Vargas Pavez



Ana María Valdebenito

Delegada representante HDS

**ANEXO 9.2
ENCUESTA**

1.- Datos Personales:	
1.1 ¿Cuál es su nombre?	
1.2 ¿Qué edad tiene Ud? (años)	Género: _____M _____F
2.- Diagnósticos:	
2.1 ¿Qué enfermedad mental tiene Ud?	
2.2 ¿Tiene Ud alguna de las siguientes enfermedades? Marcar con una X. <i>Se debe confirmar información con revisión de ficha clínica</i> _____HTA _____diabetes _____asma _____hipotiroidismo _____hipertiroidismo _____daño en el hígado _____daño en los riñones Otras _____	
3.- Datos Farmacológicos:	
3.1.-Dosis de clozapina actual ¿Cuánta clozapina toma Ud durante el día o en la noche? <i>Confirmar información con revisión de ficha clínica</i>	
3.2.- ¿Ud sólo toma clozapina? O ¿Toma otros medicamentos? ¿Cuáles? <i>Se debe confirmar información con revisión de ficha clínica y/o recetas médicas.</i>	
3.3.- Tiempo de tratamiento con clozapina*	
3.4.- Antipsicóticos previos al uso con clozapina*	
<i>*Según ficha clínica</i>	

ANEXO 9.3**Instrucciones para el uso de la Escala UKU:**

- **Somnolencia/sedación:** Capacidad disminuida para permanecer despierto durante el día. La confirmación se basa en la presencia de signos clínicos durante la entrevista como modorra en expresión facial, bostezo del paciente, tendencia del paciente a quedarse dormido cuando hay pausa en la conversación.
- **Acatisia:** Sentimiento subjetivo y signos objetivos de falta de relajación muscular, particularmente en las extremidades, tanto que impiden al paciente permanecer sentado.
- **Ataques epilépticos/Convulsiones:** Preguntar al paciente y revisar ficha clínica para buscar ataques en los últimos 6 meses
- **Aumento de la salivación:** Salivación sin estimulación incrementada.
- **Náuseas:** Registrada en los tres últimos días.
- **Estreñimiento:** Reducción en la frecuencia de emisión de heces y/o aumento en la consistencia de las mismas.
- **Alteración de la micción (Retención urinaria):** Sensación de dificultad para iniciar y de incremento de resistencia para mantener la micción. Chorro de orina más débil y/o incremento en el tiempo de micción. Debe referirse a lo ocurrido en los tres días previos a la entrevista.
- **Mareo ortostático:** Sensación de debilidad, pérdida de la luz de los ojos, zumbidos de oídos, incremento en la tendencia al desmayo con los cambios desde la posición de acostado o sentado a la parado
- **Palpitaciones/Taquicardia:** Palpitaciones, sensación de latidos rápidos, fuertes o irregulares.
- **Amenorrea:** Hipomenorrea, oligomenorrea, o amenorrea durante los últimos tres meses.

(Lingjaerde O y cols, 1987)

4.- Determinación de las RAM a clozapina.

4.1) Escala UKU

1.- EFECTOS SECUNDARIOS PSÍQUICOS			
RAM	Presente (P) o Ausente (A)	Importancia para el paciente	Gravedad
1.1.- Somnolencia/sedación ¿Ud siente sueño durante el día? ¿Le cuesta mantenerse despierto?	P _____ A _____	En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es esto para Ud? 0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa.	0.-Leve: Ligeramente somnoliento/modorra con expresión facial. 1.-Moderado: Somnolencia más acentuada/modorra. El paciente bosteza y tiende a quedarse dormido cuando hay pausa en la conversación 2.-Grave: Dificultad para mantener al paciente despierto y/o despertarlo.
2.- EFECTOS SECUNDARIOS NEUROLÓGICOS			
2.1.- Acatisia ¿Tiene la necesidad de moverse? ¿Ud nota que no puede permanecer sentado?	P _____ A _____	En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es esto para Ud? 0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa	0.- Leve: El paciente puede todavía controlar la acatisia sin esfuerzo. 1.- Moderado: El paciente puede con esfuerzo permanecer sentado durante la entrevista. 2.-Grave: Cuando el paciente tiene que levantarse varias veces durante la entrevista a causa de la acatisia.
2.2.- Ataques epilépticos/Convulsiones ¿Ud tiene epilepsia? ¿Ha tenido algún ataque de epilepsia o convulsión durante los últimos 6 meses?	P _____ A _____	En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es esto para Ud? 0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa	0.- Leve: Un ataque en los últimos 6 meses. 1.- Moderado: 2 ó 3 ataques en los últimos 6 meses. 2.- Grave: Más de 3 ataques en los últimos 6 meses.

3.- EFECTOS SECUNDARIOS AUTONÓMICOS			
<p>3.1.- Aumento de la salivación ¿Siente que saliva durante o babea? Se atraganta con las comidas? <u>Salivación en la noche:</u> Al despertar, ¿amanece con almohada húmeda o mojada?</p>	<p>P _____ A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es para Ud salivar? 0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.-Leve: Salivación claramente aumentada, pero sin llegar a ser molesta. 1.- Moderado: Incremento de salivación molesta; necesidad de escupir o tragar saliva con frecuencia; sólo excepcionalmente babeo. 2.- Grave: Frecuente o constante babeo, a veces simultáneo con alteraciones del lenguaje.</p>
<p>3.2.- Náuseas ¿Ha sentido ganas de vomitar en los últimos tres días? ¿Ha vomitado en los últimos 3 días?</p>	<p>P _____ A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es esto para Ud tener náuseas o vómitos? 0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve: Náuseas ligeras. 1.- Moderado: Náuseas molestas, pero sin vómitos. 2.- Grave: Náuseas con vómitos.</p>
<p>3.3.- Estreñimiento. ¿Ud ha tenido dificultad en hacer caca los tres últimos días? ¿Ud es estético? Toma laxantes?</p>	<p>P _____ A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es esto para Ud ? 0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa.</p>	<p>0.- Leve: No produce molestia, es soportable. 1.- Moderado: Estreñimiento más marcado que resulta molesto para el paciente. 2.- Grave: Estreñimiento que afecta la calidad de vida del paciente, es insoportable.</p>

<p>3.4.- Alteraciones de la micción (retención urinaria)</p> <p>¿Ud siente que tiene le cuesta comenzar a orinar?</p>	<p>P _____</p> <p>A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es esto para retener la orina?</p> <p>0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve: Claramente presente, pero tolerable. 1.- Moderado: Aumenta frecuencia pero es en pequeña cantidad, incremento del tiempo necesario para acabar la micción, sensación de vaciado incompleto de la vejiga. 2.- Grave: Sensación que queda “vejiga llena” a pesar de ir varias veces al baño.</p>
<p>3.5.- Mareo ortostático.</p> <p>¿Se mareo o pierde el equilibrio cuando cambia de posición, al sentarse y parase? Si se mareo preguntar, ¿necesita medida correctora?</p>	<p>P _____</p> <p>A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es para Ud marearse?</p> <p>0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve: Claramente presente, pero no requiere especiales medidas correctoras. 1.- Moderado: Molesto, pero puede ser neutralizado realizando un cambio a la bipedestación (pararse) lento o por etapas. 2.- Grave: Amenaza o episodios de desmayo a pesar de los cambios cuidadosos de posición, con una tendencia a este tipo de mareo mientras el paciente permanece en bipedestación(parado).</p>
<p>3.6.- Palpitaciones/ Taquicardia</p> <p>¿Ha sentido que el corazón late más rápido cuando está sentado o acostado? ¿Siente dificultada para respirar, o que se va a desmayar o dolor en el pecho?</p>	<p>P _____</p> <p>A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es para Ud tener palpitaciones?</p> <p>0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve: Palpitaciones claramente presentes, pero no molestas, sólo ataques cortos ocasionales o más constantes, pero no marcadas. 1.- Moderado: Palpitaciones molestas frecuentes o constantes que preocupan al paciente o alteran su descanso nocturno; sin embargo, sin síntomas concomitantes. 2.- Grave: Sospecha de taquicardia real, sensación de debilidad y necesidad de adoptar el decúbito, disnea (dificultad para respirar), tendencia al desmayo, o dolor precordial (dolor en el pecho).</p>

4.- OTRAS RAM			
<p>4.1.-Prurito ¿Siente picazón?¿En qué parte del cuerpo? ¿Tiene ampollas o escamas producto de rascarse?</p>	<p>P _____ A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es para Ud tener picazón?</p> <p>0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve: Prurito ligero. 1.- Moderado: Prurito marcado, tanto que molesta al paciente. Puede haber marcas de arañazos. 2.- Grave: Prurito severo que molesta mucho al paciente. Existen distintas alteraciones en la piel a causa del rascado.</p>
<p>4.2.- Amenorrea ¿Ud menstrúa todos los meses? ¿o mes por medio? ¿o sufre de menstruación detenida por más de 3 meses? ¿tiene alteración en el sangrado, este es de menor intensidad que lo habitual?</p>	<p>P _____ A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es para Ud tener alteraciones en la menstruación/regla?</p> <p>0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve: Hipomenorrea, sangrado uterino de menor intensidad que la normal, pero manteniendo los intervalos normales. 1.- Moderada: Oligomenorrea, intervalos prolongados comparados con la situación previa; la intensidad puede ser también más baja que lo habitual. 2.- Grave: Amenorrea, la menstruación ha estado ausente durante más de tres meses.</p>
<p>4.3- Ganancia de peso El registro debe hacerse comparándolo con el peso del mes anterior, revisión IMC y perímetro abdominal obtenidos de ficha clínica.</p>	<p>P _____ A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es para Ud tener subir de peso?</p> <p>0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve: Ganancia de 1-2 kg durante el mes 1.- Moderado: Ganancia 3-4 kg durante el mes 2.- Grave: Ganancia más de 4 kg durante el mes</p>

4.2.- Ficha con RAM complementarias no evaluadas en la UKU

RAM e Instrucción		Importa RAM	Gravedad según criterios adaptados OMS
<p>1.- Hiperglicemia El registro debe hacerse revisando exámenes más reciente o de los últimos 8 meses de glicemia en ayuna o a cualquier hora del día y buscar registro de poliuria, polidipsia y polifagia.</p> <p>Valor de referencia glicemia en ayuna según laboratorio clínico HEP: 70 -110 mg/dl.</p>	<p>Valor de glicemia (mg/dl):</p> <hr/> <p>RAM: Presente (P) o (A)</p> <p>P _____</p> <p>A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es para Ud tener el azúcar alto?</p> <p>0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve: la RAM no requirió ninguna acción terapéutica tendiente a su eliminación o tratamiento, solo se monitoriza. El beneficio otorgado por el medicamento es mayor que el riesgo que presenta el paciente al seguir utilizándolo.</p> <p>1.- Moderada: se realizó una acción terapéutica con el fin de aliviar o atenuar la reacción adversa observada. El beneficio de usar clozapina aún es mayor que el riesgo presentado, sin embargo, se decide paliar la RAM debido a su intensidad.</p> <p>2.- Grave: se suspendió el uso de clozapina debido a que el riesgo provocado en el paciente es mayor que el beneficio otorgado.</p>
<p>2.- Hipertriglicidemia El registro debe hacerse revisando exámenes más reciente o de los últimos 8 meses de perfil lipídico (TG). Valores de referencia según laboratorio clínico HEP: 35-150 mg/dl.</p>	<p>Valor TG (mg/dl):</p> <hr/> <p>RAM: (P) o (A)</p> <p>P _____</p> <p>A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es para Ud tener los tg o grasa alta?</p> <p>0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve 1.- Moderada 2.- Grave</p>

<p>3.Hipercolesterolemia El registro debe hacerse revisando exámenes más reciente o de los últimos 8 meses de perfil lipídico (Colesterol Total).</p> <p>Valores de referencia laboratorio clínico HEP: 50-200 mg/dl</p>	<p>Valor Colesterol total (mg/dl):</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es para Ud tener el colesterol alto?</p> <p>0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve 1.- Moderada 2.- Grave</p>
<p>4.-Agranulocitosis El registro debe hacerse revisando en hemograma el recuento de total de leucocitos o recuento absoluto de neutrófilos (RAN). Se revisan los hemogramas realizados durante el periodo de estudio</p> <p>Valores de referencia laboratorio clínico HEP: Leucocitos 4000-9000 x 10³ mm³</p> <p>Valor de RAN normal: > 3000 cel/mm³ Ref: norma técnica clozapina.</p>	<p>RAM: (P) o (A)</p> <p>P _____</p> <p>A _____</p>		
	<p>Valor Leucocitos :</p> <p>Valor RAN:</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es para Ud tener las defensas bajas?</p> <p>0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve: alarma I 1.- Moderada: alarma II 2.- Grave: alarma III</p>
	<p>RAM: (P) o (A)</p> <p>P _____</p> <p>A _____</p>		


<p>5.- Anemia Revisión de hemoglobina en hemograma. Se revisan los valores realizados durante el periodo de estudio.</p> <p>Valor de referencia laboratorio clínico HEP: 14-18 g/dL</p>	<p>Valor hemoglobina (g/dl):</p> <hr/> <p>RAM: (P) o (A)</p> <p>P _____</p> <p>A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es para Ud tener anemia?</p> <p>0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve 1.- Moderada 2.- Grave</p>
<p>6- Fiebre/hipertermia benigna T° evaluada en estado de reposo, descartar dolor de garganta, agranulocitosis, descartar ejercicio físico y/o buscar diagnóstico en ficha clínica.</p>	<p>RAM: (P) o (A)</p> <p>P _____</p> <p>A _____</p>		<p>0.- Leve 1.- Moderada 2.- Grave</p>
<p>7- Miocarditis Buscar registro de sintomatología como cansancio extremo, dolor en el pecho, fiebre y/o exámenes de laboratorio como troponina t (biomarcador de pronóstico) y/o diagnóstico en ficha clínica.</p>	<p>RAM: (P) o (A)</p> <p>P _____</p> <p>A _____</p>		<p>0.- Leve 1.- Moderada 2.- Grave</p>

<p>9.- Incontinencia urinaria Registro de incontinencia en ficha clínica durante el periodo de estudio y/o consultar al paciente en entrevista si se ha orinado en los 3 últimos días ya sea en el día o en la noche.</p>	<p>RAM: (P) o (A)</p> <p>P _____</p> <p>A _____</p>	<p>En una escala de 0 a 2 ¿Qué tan importante es para Ud orinarse?</p> <p>0. No importa. 1. A veces importa. 2. Sí importa</p>	<p>0.- Leve 1.- Moderada 2.- Grave</p>
<p>10.- Priapismo Buscar registro en ficha clínica de priapismo durante el periodo de estudio.</p>	<p>RAM: Presente (P) o Ausente (A)</p>		<p>0.- Leve 1.- Moderada 2.- Grave</p>

ANEXO 9.4

Cuestionario de Creencias de Medicamentos (CCM)




CCM General

	En desacuerdo 	Ni en acuerdo ni en desacuerdo 	De acuerdo 
1.- ¿Ud cree que los médicos utilizan demasiados medicamentos?	1	2	3
2.- ¿Ud cree que la gente que toma medicamentos debería dejar su tratamiento durante algún tiempo?	1	2	3
3.- ¿Ud cree que la mayoría de medicamentos crean adicción (causan costumbre)?	1	2	3
4.- ¿Ud cree que los remedios naturales son más seguros que los medicamentos?	1	2	3
5.- ¿Ud cree que los medicamentos hacen más mal que bien?	1	2	3
6.- ¿Ud cree que todos los medicamentos son venenosos (tóxicos)?	1	2	3
7.- ¿Ud cree que los médicos confían demasiado en los medicamentos?	1	2	3
8. - ¿Ud cree que si los médicos tuvieran más tiempo para los pacientes recetarían menos medicamentos?	1	2	3

Adaptado de Beléndez-Vásquez, Hernández A, Horne R. 2007. Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la versión española del Beliefs about Medicines Questionnaire. *Int. J. Clin. Health. Psychol.* 3: 767-779.

CCM Específico a los Medicamentos del paciente

Punto de vista acerca de los medicamentos prescritos

	En desacuerdo 	Ni en acuerdo ni en desacuerdo 	De acuerdo 
1.- ¿Ud cree que su salud depende de sus medicamentos?	1	2	3
2.- ¿A Ud le preocupa tener que tomar medicamentos?	1	2	3
3.- ¿Ud se preocupa por los efectos a largo plazo de los medicamentos?	1	2	3
4.- ¿Ud cree que sin sus medicamentos estaría muy enfermo/a?	1	2	3
5.- ¿Ud entiende para qué sirven los medicamentos que toma?	1	2	3
6.- ¿Ud cree que los medicamentos interfieren en su vida?	1	2	3
7.- ¿Se preocupa Ud por si llega a ser demasiado dependiente de los medicamentos?	1	2	3
8.- ¿Ud cree que los medicamentos evitan que su enfermedad empeore?	1	2	3

Adaptado de Beléndez-Vásquez, Hernández A, Horne R. 2007. Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la versión española del Beliefs about Medicines Questionnaire. *Int. J. Clin. Health. Psychol.* 3: 767-779.

ANEXO 9.5
Algoritmo de Naranjo

	Si	No	No se sabe	Puntaje
1.- ¿Hay información previa concluyente sobre la RAM?	+1	0	0	
2.- Se produjo reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3.- ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4.- ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5.- ¿Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción? (fisiopatología, otros fármacos, etc)	-1	+2	0	
6.- ¿Ocurrió la RAM después de administrar el placebo?	-1	+1	0	
7.- ¿Se detectó droga en la sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8.- La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis	+1	0	0	
9.- ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10.- La RAM ¿se confirmó mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	
Puntaje total				
Puntuación: Definida: 9 ó más puntos Probable: 5 a 8 puntos Posible: 1 a 4 puntos Dudosa: 0 ó inferior				

Fuente: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. 1981. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin. Pharmacol. Ther. 30:239-24

ANEXO 9.6

NOTIFICACIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)

(NOTA: LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE Y DEL PACIENTE SON CONFIDENCIALES)

Datos del Paciente

Nombres: _____ Ap. Paterno: _____ Ap. Materno: _____
 Sexo: Masculino Femenino Edad: _____ N° Ficha: _____
 Peso: **no señala** , Kg. Talla: **no señala** , cm. Unidad/Servicio: _____
 Ej: Pediatría

Descripción de la Reacción Adversa (Incluidos Datos de Laboratorios)

FECHA INICIO RAM: _____ **Duración de la RAM (Días):** _____

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA:

Fármacos(s) Recibió Fármaco Concomitante SI: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>							S = Fármaco Sospechoso C = Fármaco Concomitante		
Fármaco(s)	Marca® si la conoce	Dosis	Unidad	Vía de Adm.	Fecha Inicio	Fecha Término	Motivo de la Prescripción	S	C
Ej.:Nombre Ppio. Activo	Marca ®	30	mg	Oral	10/12/08	12/10/08	Antiinflamatorio post quirúrgico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tratamiento de RAM

Paciente recibió tratamiento de RAM: Si No

Describe:

¿Se suspendió el fármaco sospechoso debido a la reacción adversa? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/> ¿Apareció RAM luego de la readministración del fármaco? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/>	Resultado de RAM	Consecuencia de RAM
	<input type="checkbox"/> Recuperado	Requirió Hospitalización Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> No Recuperado	Prolongó Hospitalización Si <input type="checkbox"/> Señalar días: _____ No <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> En Evolución <input type="checkbox"/> Muerte Fecha: _____ Causa de muerte: _____	<input type="checkbox"/> Secuelas Describir: _____

Comentarios (Ej. Antecedentes Clínicos Relevantes, Patología de Base, Alergias, Exposición Previa al Fármaco y Evolución)

Describe:

Informado por

Médico Químico Farmacéutico Enfermera Otro (Señalar) _____

Nombre: _____

Establecimiento (Donde detecta la RAM): _____ Fecha de Reporte: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

E-Mail: _____ Fax: _____ Ciudad: _____

Reporte Inicial: Seguimiento:

*Completar todos los campos, si desconoce el dato señalar "desconocido"

ANEXO 9.7
Clasificación ATC de los medicamentos concomitantes.

Clasificación ATC	Grupo farmacológico	Fármacos	N	Total	(%)
Sistema Nervioso	Antipsicóticos	Haloperidol	8	15	78,7 (59)
		Risperidona	4		
		Quetiapina	1		
		Aripiprazol	2		
	Antidepresivos y anti maniacos	Fluoxetina	6	20	
		Paroxetina	1		
		Citalopram	2		
		Sertralina	1		
		Bupropión	1		
		Amitriptilina	4		
		Litio	5		
	Ansiolíticos y sedantes	Alprazolam	1	6	
		Clonazepam	4		
		Diazepam	1		
Anticonvulsivantes	Ácido valproico	12	12		
Dependencia a alcohol	Disulfiram	1	1		
Antiparkinsonianos	Trihexifenidilo	5	5		
Sistema Respiratorio	Broncodilatadores	Salbutamol	2	2	2,7 (2)
Sistema Cardiovascular	Inhibidores ECA	Enalapril	1	1	1,3 (1)
Sistema digestivo y del metabolismo	Laxantes	Laxantes	3	3	10,7 (8)
	Antiulcerosos	Omeprazol	2	4	
		Ranitidina	2		
Reductores del colesterol y triglicéridos	Gemfibrozilo	1	1		
Preparados hormonales sistémicos	Hormonas tiroideas	Levotiroxina	1	1	1,3 (1)
Antiinfecciosos	Antibacteriano de uso sistémico	Amoxicilina	1	1	1,3 (1)
Sangre y órganos hematopoyéticos	Vitaminas B12 y ácido fólico	Ácido fólico	2	2	2,7 (2)
Sistema genitourinario y hormonas sexuales	Anticonceptivos de uso sistémico	Medroxiprogesterona	1	1	1,3 (1)