



CARACTERIZACIÓN DE REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS
PSIQUIÁTRICAS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON EL USO DE
RISPERIDONA AL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA DE
BOGOTÁ D.C. DURANTE 2012 – 2016

EDWIN CAMILO VILLABON USAQUEN
evilabon@udca.edu.co

JAIME FABIAN ROSAS VEGA
jarosas@udca.edu.co

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (UDCA)

FACULTAD DE CIENCIAS

QUÍMICA FARMACÉUTICA

BOGOTÁ
2020

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación de Proyecto de grado

CARACTERIZACIÓN DE REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS
PSIQUIÁTRICAS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON EL USO DE
RISPERIDONA AL PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA DE
BOGOTÁ D.C. DURANTE 2012 – 2016

EDWIN CAMILO VILLABON USAQUEN
1022405640

JAIME FABIAN ROSAS VEGA
91518947

TRABAJO PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA

DIRECTOR DE TRABAJO DE GRADO: LUIS ALBERTO RUBIO HERNÁNDEZ
QUÍMICO FARMACÉUTICO
MAGISTER EN FARMACIA CLÍNICA

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (UDCA)
FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICA FARMACÉUTICA
BOGOTÁ
2020

DEDICATORIA

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación de Proyecto de grado

Dedicamos este trabajo, proyecto y futuro de vida a Dios, quien nos ha llenado de fortaleza en cada una de las dificultades encontradas a lo largo de nuestras vidas y en este trayecto académico, el cual es merecedor de cada triunfo y meta lograda que alcancemos. Nuestros corazones estarán infinitamente agradecidos con EL.

A nuestras familias las cuales han sido el motor y motivación de vida y por las cuales nos esforzamos día a día. Con sus momentos alegres y emotivos han logrado convertir lo que en un pasado era un sueño y hoy en día es casi un hecho.

A nuestros docentes los cuales han hecho de nosotros profesionales con conocimientos sólidos, pero más allá han logrado plasmar en nosotros la esencia de ser personas con valores y ética inamovibles, quienes con cada aspecto de su personalidad y conocimiento han logrado fomentar lo que somos hoy en día.

Al dador de la vida, el eterno por las fuerzas que nos ha dado a lo largo de nuestras vidas y más en esta etapa crucial para nosotros.

A nuestros padres los cuales han corrido una milla más, un esfuerzo más para entregarnos los que hoy en día es nuestro proyecto de vida.

A nuestras familias que han estado con nosotros durante todo este proceso, en donde nos han dado ánimo y aliento para no desfallecer y poder cumplir unánimemente nuestras metas.

A nuestra apreciada Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A por darnos la oportunidad de ser parte de esta gran institución y familia, la cual nos ha acompañado durante todo este proceso, inculcándonos sentido de pertenencia.

ABREVIATURAS:

- **AA:** Antipsicóticos atípicos
- **AT:** Antipsicóticos típicos
- **FT:** Fallo terapéutico
- **FV:** Farmacovigilancia
- **SEP:** Síntomas Extra Piramidales

GLOSARIO:

- **Evento Adverso a Medicamento:** esta definición y la de Reacción Adversa a Medicamentos y Evento suelen ser confundidas (29), La OMS define el segundo como cualquier acontecimiento médico que pueda presentarse durante el tratamiento con un producto farmacéutico, pero que no necesariamente tenga una relación causal con ese tratamiento. Otros autores han afinado esta definición: "Un evento adverso es un resultado adverso que ocurre mientras un paciente está tomando un medicamento, pero no es, o no es necesariamente atribuible al medicamento" (31).
- **Reacción adversa a Medicamentos:** por antigua que pueda parecernos, aún se conserva en buena parte la definición dada por la OMS en el Informe Técnico 425 del año 1969 "Se entiende por reacción adversa, a los fines de este informe, todo efecto perjudicial e indeseado que aparece con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica. Esta definición no se debe aplicar rígidamente y puede modificarse en función del lugar y las circunstancias a condición que las modificaciones no entrañen ninguna ambigüedad"(30) Esto ha ido evolucionando en el sentido de incluir en algunos casos la relación y en otros la causalidad entre el uso de un medicamento y la aparición de la reacción, finalmente se ha pulido al punto de mencionar una respuesta del paciente a la administración de un medicamento (30).
- **Clasificación de las RAM:** Thompson y Rawlins en 1991 propusieron dos grandes grupos de reacciones adversas, las A (por Augmented) y las B (por Bizarres), a estas dos categorías se han venido adicionando las C (por chronic), las D (por delayed), las E (por end) y las F (por failure o foreign) que suelen confundirse con Fallos terapéuticos. Cabe aclarar que las Reacciones Adversas a Medicamentos, se presentan a dosis terapéuticas, excesos deben clasificarse como intoxicaciones.
- **Reacciones Tipo A:** (aumentadas) dependen de la dosis, pueden representar cerca del 80% de los casos, están estrechamente relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco, en esta categoría también están los conceptos de:
 - **Efecto secundario:** indirectamente relacionado con el mecanismo de acción, puede llamarse consecuencia indirecta.

- **Efecto colateral:** directamente relacionado con el mecanismo de acción, es una consecuencia de la acción del fármaco en extensión.
- **Reacciones Tipo B:** (bizarras) están más relacionadas con las características genéticas del paciente que pueden inducir respuestas impredecibles de orden inmunológico o idiosincrático, no dependen de la dosis administrada, aunque su frecuencia pueda ser baja, los efectos suelen ser graves y generalmente se presentan en etapas post comercialización.
- **Reacciones Tipo C:** (crónicas) los tratamientos farmacológicos de duración prolongados son el precedente común de este tipo de reacciones, pueden darse por acumulación, tolerancia, dependencia, es difícil establecer su asociación debido a los prolongados períodos de tiempo.
- **Reacciones Tipo D:** (diferida) los signos y síntomas suelen ser visibles o identificables mucho tiempo después de la exposición al fármaco.
- **Reacciones Tipo E:** (fin del tratamiento) se presentan ante la interrupción brusca del tratamiento farmacológico, el mejor ejemplo es el efecto de rebote.
- **Reacciones Tipo F:** se definen textualmente como Fallo terapéutico, suelen depender de la dosis o se presentan por interacciones, aunque hay autores que las definen como Foreign haciendo referencia a algún tipo de contaminante en el preparado farmacéutico y aunque parezca confuso, hay que tener bien marcada la línea con el fracaso terapéutico relacionado con el principio activo.
- **Leve:** manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante o que no justifican suspender el tratamiento (31).
- **Moderada:** manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata para la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas o la suspensión del tratamiento (31).
- **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.” (31)
- **Letal:** algunos autores separan las que producen la muerte del paciente, de las graves (31).

- **Alerta o señal:** de acuerdo con el sitio web del Centro de Monitoreo de Uppsala, “una señal es esencialmente una hipótesis de un riesgo con un medicamento con datos y argumentos que lo soportan, proveniente de una o más fuentes de las muchas posibles.” Aclara el sitio, que es una indicación preliminar, no algo cuya evidencia sea fehaciente y es sujeto de cambio en la medida de la información que acumule. La información que ofrece una señal complementa lo conocido sobre reacciones adversas y su relación con uso de determinado fármaco, como por ejemplo, poblaciones en riesgo, dosis más proclives a ocasionar la reacción adversa, etc. (32)
- **Causalidad:** en sus distintas clasificaciones establece la estrechez de la relación entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción adversa, ello tras un cuidadoso análisis de factores como la plausibilidad temporal entre otros. Existen distintos algoritmos de evaluación de este parámetro.

TABLA DE CONTENIDO:

DEDICATORIA	2
ABREVIATURAS:	4
GLOSARIO:	5
TABLA DE CONTENIDO:	8
1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. OBJETIVOS:	12
Objetivo general:	12
Objetivos específicos:	12
3. JUSTIFICACIÓN.....	13
4. MARCO TEÓRICO:	14
3.1 La evolución del concepto de esquizofrenia	14
3.1.1 Kraepelin – Bleuler – Schneider	14
3.1.2 Estado Actual.....	16
3.1.3 Epidemiología del espectro de la esquizofrenia	18
3.2 Trastorno afectivo bipolar	21
3.2.1 Evolución del concepto de trastorno afectivo bipolar.....	21
3.2.2. Epidemiología del Trastorno Afectivo Bipolar	24
3.3 Trastorno del espectro del autismo	25
3.4 Mecanismo de acción risperidona	28
3.5 Farmacocinética	29
3.5.1 Absorción:.....	29
3.5.2 Distribución:	29
3.5.3 Metabolismo	29
3.6 Farmacovigilancia:	30
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
4.1 Metodología:	31

4.2 Variables:	32
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
7. CONCLUSIONES	52
8. RECOMENDACIONES.....	53
9. IMPACTO ESPERADO.....	54
10. BIBLIOGRAFÍA	55
11. ANEXOS	61
11.1 Algoritmo de fallo terapéutico VACA-DEASSALAS	62
11.2 VIDEO	64

1. INTRODUCCIÓN

Cuando un medicamento pasa por ensayos clínicos, conocemos muchos de los beneficios y daños que podrían presentarse debido a su uso, sin embargo estos ensayos se realizan en un número limitado de individuos cuidadosamente seleccionados y no necesariamente representan la totalidad y combinación de características genéticas, enfermedades preexistentes, respuesta inmune, condiciones sociales, rutinas alimenticias por mencionar algunas de las variables propias de las poblaciones en las que se utilizará un medicamento. El objetivo primordial de la Farmacovigilancia (FV) es el uso más seguro y efectivo de los medicamentos para todos, ello involucra toda una serie de actividades como detección, evaluación, comprensión, manejo y prevención de los efectos adversos causados por medicamentos en individuos y poblaciones, hasta que los medicamentos sean usados en poblaciones extensas y períodos de tiempo prolongados saldrán a la luz los efectos que no fueron detectados en los ensayos clínicos y estos ayudan a tener más y mejores elementos de juicio al momento de hacer la elección en la prescripción(1).

En Colombia desde la publicación del Decreto 677 de 1995, se prevé en el artículo 146 que el país tiene necesidad de realizar FV al hablar de los reportes, contenido y periodicidad que deben presentar distintos actores de la cadena del medicamento(2), el mismo año la Ley 212, en el artículo 3 literal d, incluye la vigilancia farmacológica dentro del campo del ejercicio profesional de los Químicos Farmacéuticos(3), sin embargo es hasta el año 2004 cuando con la Resolución 2004009455 que el INVIMA reglamenta detalladamente la FV en el país(4), con estos antecedentes, el Decreto 2200 de 2005, incluye en el artículo 7, numeral 6 la participación en diversos programas, entre ellos, el de FV, además de incluirlo como proceso especial(5), la Resolución 1403 de 2007 ya incluye objetivos y responsables para el cumplimiento de los mismos, habla de un programa institucional y uno Nacional de FV, entre otras disposiciones(6), ya en el año 2014, la Resolución 2003 define la FV como criterio en distintos estándares para la inscripción de Prestadores de Servicios de Salud y Habilitación de Servicios de Salud(7), en la actualidad el Programa Nacional de FV funciona con una estructura de trabajo en red que a su vez cuenta con nodos que incluyen instituciones educativas e individuos aislados(8), el presente trabajo busca analizar los reportes de RAM y PRM relacionados con el uso de risperidona en la ciudad de Bogotá D.C., Colombia durante el período 2012 – 2016.

La risperidona forma parte de un grupo de medicamentos conocidos como Antipsicóticos Atípicos que es considerado una segunda generación en el arsenal de los antipsicóticos y una de las mayores diferencias con la primera generación (antipsicóticos típicos) es el perfil de reacciones adversas dentro de ellas la menor incidencia del Síndrome Extra Piramidal (9), desde su aprobación por la FDA en 1993(10) Risperidona y los demás AA han venido desplazando el uso de AT, en el mercado de los Estados Unidos, para el año 1995 contaba con 800.000 prescripciones y en 2008 ya ostentaba el segundo lugar de prescripción del grupo AA con 12 millones de éstas, no obstante hay que resaltar que el total de prescripciones de AT y AA para el año 1995 fue de 4 millones en contraste con 41,6 millones de AA más 2,5 millones de Haloperidol que fue el más prescrito de los AT(11).

En Colombia, las indicaciones de esta molécula son esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y como monoterapia o combinado con litio o valproato para el tratamiento de trastorno afectivo bipolar; esta molécula fue incluida en el listado de Medicamentos Esenciales de la OMS y en el entonces Plan Obligatorio de Salud en Colombia en el año 2012 facilitando el acceso de los pacientes a ésta, pese a que en la solicitud para inclusión en el listado de medicamentos esenciales entregado a la OMS se citan las múltiples ventajas que tendría tratar pacientes con Risperidona en lugar de AT e incluso otros AA(12), y las reacciones adversas encontradas en la literatura se encuentran principalmente las metabólicas (13), sin embargo dentro de los reportes realizados al Sistema Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá D.C. durante el período 2012-2016 con WHO_art alteraciones psiquiátricas tiene el mayor porcentaje (19,5%), razón por la cual decidimos hacer esta caracterización(14).

2. OBJETIVOS:

Objetivo general:

Evaluar las Reacciones Adversas y Problemas Relacionados con Medicamentos reportados por el uso de Risperidona, reportadas al Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá D.C. durante el período 2012 – 2016.

Objetivos específicos:

- Analizar cada uno de los reportes definiendo su tipo, órgano – sistema afectado (terminología WHOART), seriedad y causalidad, describiendo los hallazgos en estas variables.
- Caracterizar los casos de Reacciones Adversas a Medicamentos y Problemas Relacionados con Medicamentos reportados en el período evaluado, según los variables género, edad y motivo de prescripción.
- Elaborar un vídeo de divulgación orientado a cuidadores con el objetivo de darles a conocer las características y conocimiento básico para que identifiquen las principales Reacciones Adversas de la Risperidona.

3. JUSTIFICACIÓN

En Colombia la Ley 1616 de 2013, define la salud mental como un “estado dinámico que se expresa en la vida cotidiana a través del comportamiento y la interacción de manera tal que permite a los sujetos individuales y colectivos desplegar sus recursos emocionales, cognitivos y mentales para transitar por la vida cotidiana, para trabajar, para establecer relaciones significativas y para contribuir a la comunidad” (44,45). Los trastornos mentales, corresponden por el contrario, a un grupo amplio de condiciones que se caracterizan por la alteración del pensamiento, las percepciones, las emociones, el comportamiento, o la relación con el medio y limitan el desenvolvimiento social, laboral, familiar y personal. (44)

Los trastornos mentales son frecuentes en todas las regiones del mundo y contribuyen a la morbilidad y mortalidad prematura. En los estudios epidemiológicos basados en la comunidad, se ha estimado prevalencia en adultos de estos trastornos entre 12% y 48% a lo largo de la vida (49). En América Latina y el Caribe, la carga que representa las enfermedades mentales se torna cada vez más significativa, desde el año 1990 al 2002, los índices de afecciones psiquiátricas pasaron de un 8,8% a un 22,2% respectivamente (50).

En Colombia, la importancia económica y social que representan las alteraciones en la salud mental queda en evidencia con la estimación de la carga de enfermedad para el país, enfermedades como depresión mayor unipolar, trastornos bipolares y esquizofrenia se encuentran en el top 20 con los puestos 2, 7 y 9 respectivamente, siendo todas estas incapacitantes (51).

Estos trastornos mentales derivan en problemas tanto personales como familiares, pudiendo causar estrés por múltiples razones: Su frecuencia, gravedad, disponibilidad de tratamientos. Adicionalmente, algunos estudios han demostrado que las personas con trastornos mentales graves usualmente son desempleadas, y tienen pocas actividades recreativas, causando en ellos consecuencias físicas, económicas y sociales (49)

Existen múltiples factores que pueden ser determinantes en una alteración psiquiátrica (46), uno de los que menos se menciona en la literatura son los distintos medicamentos destinados a tratar enfermedades psiquiátricas y no psiquiátricas, como los utilizados para las enfermedades del aparato respiratorio, digestivo y cardiovascular, entre otras, que pueden provocar diferentes alteraciones sobre el sistema nervioso central (SNC), causando efectos sobre la actividad mental del paciente, siendo los efectos más comunes: el síndrome confusional agudo, alteraciones del ánimo, o cuadros psicóticos (47). Adicionalmente, se puede presentar delirium o demencia generalmente en ancianos, si bien la causa del delirium es multifactorial, los medicamentos son un factor de riesgo común y pueden ser la causa desencadenante entre un 12% y 39% de los casos (48).

4. MARCO TEÓRICO:

3.1 La evolución del concepto de esquizofrenia

3.1.1 Kraepelin – Bleuler – Schneider

Pese a que existen muchos registros de civilizaciones antiguas que llevan a considerar que desde estas épocas se tienen identificados trastornos psicóticos (19), muchos autores coinciden en que la base de la esquizofrenia fue sentada por el médico psiquiatra alemán Emil Kraepelin quien en el año 1896 publicó los resultados de sus investigaciones sobre lo que él mismo llamó “*dementia praecox*” y siguiendo la orientación biológica que caracterizó a los psiquiatras alemanes, Kraepelin propuso que la causa era un desorden metabólico sistémico o un proceso de autointoxicación que derivaba a los sistemas endocrino y nervioso para finalmente afectar el cerebro(14) y aunque este término fue empleado con anterioridad en otros trabajos como el de Morel, las diferencias conceptuales también han sido aclaradas dejando ver que se trata de condiciones distintas, Morel con *démence précoce* no hacía referencia a una sola patología, lo hacía a un conjunto de síntomas o enfermedades que claramente desembocaban en el degeneramiento de las funciones intelectuales del paciente, mientras que Kraepelin caracterizaba una sola entidad que cursaba con síntomas nucleares como deterioro afectivo, apatía, indiferencia, desorganización del pensamiento, disgregación psíquica y síntomas paralelos como ideas delirantes, alucinaciones y trastornos psicomotores; el trabajo de Kraepelin fue duramente cuestionado en la época por los psiquiatras franceses(15) y más recientemente por otras disciplinas que reclaman entre otras cosas, la diferencia de idioma con los pacientes, síntomas neurológicos propios de otras enfermedades que cursaban en la época y haber justificado una enfermedad que él tenía preconcebida en lugar de observar y llegar a postular la existencia de una enfermedad(14,15). Con todo y los anteriores

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación de Proyecto de grado

cuestionamientos, el también médico psiquiatra Eugen Bleuler conocido seguidor de la incipiente corriente de Kraepelin, acuña el término “esquizofrenia”, con el que busca complementar lo descrito por Kraepelin en su “*dementia praecox*”, durante su intervención en el “Congreso de Médicos Alienistas y Neurólogos de Francia y de los Países de Lengua Francesa” en el año 1926, Bleuler se defiende de las críticas recibidas tanto por Kraepelin, como por él mismo y lo hace restando importancia a la elección de los términos escogidos para describir síntomas y el curso mismo de la esquizofrenia, incluso la de un término álgido, demencia aplicada a la esquizofrenia, acude a hacer reconocimientos al trabajo de los médicos franceses tal vez en busca de su indulgencia.

Esta intervención es tal vez el resumen más completo de su visión, en ella menciona su experiencia con pacientes que cursaban con enfermedades tan distintas como “melancolía, paranoia, confusión mental, etc” y que finalmente “todos evolucionaron hacia la misma forma de demencia particular” también habla de intensidades de esta condición y cómo se había querido tratar de manera diferente la misma entidad con diferente intensidad, lo cual afirma es un error;

defiende el origen anatomopatológico de la esquizofrenia y da a entender que el único componente psicógeno aunque es el más visible no es estructural: las ideas delirantes y las alucinaciones, nos dice que esta entidad claramente definida sintomatológicamente sólo podría compartir síntomas con la locura maniaco-depresiva y las neurosis, endosa al trastorno de la asociación (uno de los principales síntomas de la esquizofrenia) otras alteraciones o deficiencias como las de juicio, la imprecisión, la fusión de conceptos claramente delimitados, etc., otro de los principales síntomas es la afectación en la esfera afectiva, y pone en el mismo plano la catatonía, el aplanamiento afectivo, ambivalencias afectivas y el autismo, afirmando que estos siempre se encontrarán en los casos más graves y llamó a estos síntomas (trastornos de asociación, afectividad y autismo) los síntomas cardinales. Por otro lado, mostraba los “síntomas accesorios” que no necesariamente tenían presencia en todos los pacientes, en los casos graves: ideas de invasión, intervención, en el pensamiento, en casos más moderados: ideas delirantes caracterizadas por la incoherencia, alucinaciones especialmente sensitivas que infringen daño, defiende la diferenciación de estos síntomas con los de la encefalitis epidémica que azotaba la población en aquella época.

Se puede apreciar que Bleuler se mueve en un rango tan amplio como discutido de síntomas y que el enfoque de este concepto tanto por Kraepelin como por Bleuler, es la evolución de la entidad y el desenlace siempre sería la demencia esquizofrénica, que al igual que los síntomas en curso, puede situarse en un amplio rango que va desde un leve debilitamiento intelectual, “*hasta los mayores grados de estupidez*”.

En este informe presentado por Bleuler, también introduce el concepto de “*esquizofrenia latente*” que consistiría en rasgos “esquizoides” en pacientes que ulteriormente debutarían con esquizofrenia manifiesta (ante la presencia de un detonante) y antes de ser visibles los rasgos esquizoides sería fácil por error diagnosticarlos como degenerados o psicópatas e incluso habla de la presencia de estos rasgos en la familia del paciente aunque con menor intensidad y similares a los síntomas residuales de un episodio (esquizoidia) y si bien se ha esforzado por delimitar claramente la esquizofrenia de otras condiciones clínicas y anatomopatológicas, nuevamente se compartirían características con “*todos los síntomas neuróticos*”.

En cuanto a la concomitancia de la esquizofrenia con otras entidades, lo aborda como factores esquizoides y factores maníaco- depresivos en los que se presentan tres posibilidades, predominancia de factores maníaco-depresivos, predominancia de factores esquizoides y coexistencia simultánea de los tipos de factores, y deja abierta la posibilidad de un enfoque de tratamiento multidisciplinar de acuerdo a la predominancia de los síntomas (16).

El aporte del tercer médico psiquiatra alemán al concepto de esquizofrenia, fue el hecho por Kurt Schneider y consistió en una materialización más práctica de criterios de diagnóstico de lo enunciado por Kraepelin y Bleuler, Schneider hizo más confiable la identificación de síntomas, para esto requirió desprenderse del enfoque de evolución y pronóstico de sus antecesores reemplazándolo por la observación clínica como herramienta suficiente para el diagnóstico, también dio un giro de 180° a los “síntomas cardinales y accesorios” y fue más específico en categorizar eventos psicóticos que le servirían para establecer el diagnóstico de esquizofrenia (15).

3.1.2 Estado Actual

Resulta paradójico que ante el reducido arsenal terapéutico con que contamos para tratar o al menos intentar controlar la esquizofrenia (9), tengamos tantas líneas de investigación que buscan establecer su origen o entender mejor la enfermedad, por nombrar algunas, neurociencias y anatomopatológicas: Cromby, Harper & Reavey 2013 encontraron material que establece conexiones entre la esquizofrenia y alteraciones de neurotransmisores como la dopamina, glutamato, serotonina, acetilcolina, ácido gammabutírico, prostaglandina y sistemas de neuropéptidos y sus vías de señalización; por otro lado también se ha asociado la esquizofrenia con características físicas del cerebro como ventrículos dilatados, asimetría cerebral, anormalidades del lóbulo temporal, cuerpo calloso engrosado o delgado y otras, pero valga la pena resaltar que todas estos ítems también han sido determinados en otras enfermedades psiquiátricas (17), si revisáramos el enfoque genético y filogenético también hallaremos conexiones, Freud tiene su hipótesis, y hasta el uso del Cannabis se ha conectado con la esquizofrenia (18), pero lo cierto es que no se

ha podido entender de manera certera el origen en cualquiera de las líneas de investigación que hoy cursan (14).

En cuanto al diagnóstico, basados más en lo que dictan las asociaciones psiquiátricas, que en los incipientes resultados de las distintas líneas de investigación, se realiza tomando como base una combinación de criterios; previo a lo que conocemos como *DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)* hubo muchos esfuerzos por estandarizar la nomenclatura de las enfermedades mentales que es finalmente el objetivo de este manual, con base en estadísticas, brindar una unificación de criterios a los clínicos para que puedan establecer con más certeza un diagnóstico de enfermedad mental, vale la pena anotar que va de la mano con el Código Internacional de Enfermedades (CIE); la primera versión del DSM (1952) incluía 106 desórdenes mentales, dentro de ellos una condición llamada “Reacciones Esquizofrénicas” que se incluía en el título: “Desórdenes de origen psicogénico” con nueve subtipos, la segunda publicada en 1968 fue más avanzada en la caracterización e incluyó 182 desórdenes mentales y buscaba tener un mayor alineamiento con el CIE, reacciones esquizofrénicas aquí pasaron a denominarse esquizofrenia(19).

Aunque en la tercera versión (1980) aparte de la uniformidad con el CIE que buscaba el DSM, también hubo un esfuerzo significativo por mejorar la validez de los diagnósticos y se incluyeron 265 categorías de diagnóstico, también se introdujeron criterios explícitos para el diagnóstico, así como un sistema multi-axial y enfoque descriptivo con el objetivo de ser neutral respecto a las distintas teorías etiológicas de estas condiciones mentales, todo esto fue el resultado de estudios y trabajos de campo llevados a cabo con miras a estructurar y dar validez a los criterios explícitos, en esta versión la esquizofrenia pasó a llamarse desorden esquizofrénico y el trastorno esquizoafectivo tuvo un lugar propio (19).

Aunque esta versión no quedó aquí, posteriormente se hizo una revisión en 1987 lo que aumentó a 292 el número de diagnósticos y se retornó al término esquizofrenia, en el año 1994 la versión IV del DSM vio la luz con 297 diagnósticos, eliminaciones, adiciones y reorganizaciones, dentro de ellas el cambio de una semana a un mes en la duración de los síntomas para esquizofrenia así como la adición de los síntomas negativos en el criterio A; esta versión posteriormente tuvo una revisión en el año 2000. La versión que actualmente está vigente es la V que se publicó en el año 2013, se resalta de ella que fueron más de 10 años de trabajo conjunto entre el National Institute for Mental Health (NIMH) de los Estados Unidos, The American Psychiatric Association (APA) y la World Health Organization (WHO), participación

de expertos no solo Estadounidenses en las 13 conferencias que se llevaron a cabo, y puede decirse que es una construcción diversa y participativa guiados por las premisas de reducir los diagnósticos no especificados, incluir un componente dimensional, estar más alineados con el CIE y finalmente basarse únicamente en evidencias sólidas, desaparece la evaluación multiaxial y el aspecto dimensional permite a los clínicos enfocarse en la severidad de los trastornos sin que dejen de ser categóricos, un claro ejemplo de ello es el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, se suprimieron algunos subtipos, se adicionaron y redefinieron otros, esta versión busca desprenderse un poco de los Síntomas de primer rango de Schneider y tener un enfoque más espectral (19), el criterio A incluye la presencia de dos o más de los siguientes síntomas por al menos un mes o menos si se trataron exitosamente: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento muy desorganizado o catatónico y síntomas negativos, el criterio B contempla el deterioro en aspectos como trabajo, academia, relaciones del individuo, el criterio C habla del tiempo de evolución de los síntomas del criterio A, ha de ser para esquizofrenia 6 meses o menos de uno si fue tratado con éxito, criterios D y E descartan otras patologías del mismo espectro y el consumo de sustancias u otras afecciones médicas, finalmente el criterio F busca diferenciar o tener en cuenta situaciones concomitantes como autismo o trastornos de la comunicación (20).

3.1.3 Epidemiología del espectro de la esquizofrenia

La esquizofrenia es un desorden mental complejo que generalmente debuta en la adolescencia o en la tercera década de vida, los síntomas más perceptibles consisten en delirios, alucinaciones, aislamiento, trastornos motores, aplanamiento afectivo y pérdida de la funcionalidad social del paciente (22). En el estudio GBD 2016 (Global Burden of Disease), se brinda una visión general de los principales aportantes a la carga por enfermedad, posteriormente hubo análisis más profundos, dentro de ellos para esquizofrenia detallando factores sociodemográficos entre otros (23).

Pese a ser una enfermedad con una prevalencia que no llega al 1%, es una de las más incapacitantes y que más impacto tienen en la carga por enfermedad a nivel mundial debido principalmente a tres factores, el alto exceso de mortalidad, la conexión de la enfermedad per se y del tratamiento con otras enfermedades crónicas, finalmente la temprana edad en la que se manifiesta y la incapacidad que conlleva, esto le ha merecido el décimo segundo lugar dentro de 310 enfermedades y causas de incapacidad a nivel mundial en el año 2016 (23). El impacto tiene un método bien definido de medición, (DALY - Disability adjusted life year) es un año de vida saludable perdido por la enfermedad, este a su vez consiste en la sumatoria de los años que se vive con la discapacidad (YLD years lived with disability) y (YLL – Years of life lost) los años que se dejaron de vivir por la enfermedad, es

decir cómo se afectó numéricamente la expectativa de vida del paciente a causa de la enfermedad (23).

El estudio que se centró en analizar los resultados para esquizofrenia puntualmente dentro de GBD 2016, encontró que son los países de altos ingresos los que más fuentes de datos aportan, Colombia aportó una fuente; estimó que globalmente hay una prevalencia de 20883000 casos que representan el 0.27% siendo el grupo etario más afectado el comprendido entre los 25 y 54 años, no se observaron diferencias en la variable sexo, China es el país con la más alta prevalencia 0,42% equivalente a 5611345,1 casos, en Europa occidental, Países bajos lidera el grupo con 0,43% equivalente a 68722,9 casos, también se estimó en este estudio que la prevalencia global pasó de 13.1 millones de casos en 1990 a 20.9 millones en 2016 presentándose el 70.8% de estos casos entre los 25 y 54 años.

En cuanto a la distribución de casos, el este y sur de Asia suman 11.2 millones, pero los porcentajes de crecimiento en la prevalencia más altos los posee África. Para Colombia se estimó una prevalencia de 0,21% equivalente a 100953,5 casos, una incidencia de 6360,98 casos y mantiene un comportamiento similar al global concentrando la mayor parte de casos en pacientes de entre 25 y 54 años, el porcentaje anual de cambio en este dato fue de 0.87%, la incidencia ha venido en aumento desde 1990 (con 4091.83 casos) hasta 2017 (con 6444.58 casos) (24).

En lo que respecta a las muertes por esquizofrenia, GBD 2016 no reporta ningún caso, sin embargo se sabe que la enfermedad y su tratamiento están asociadas a otras patologías como diabetes tipo II, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y esto se ve representado en un aumento de mortalidad en todos los grupos etarios aunque la causa del deceso registrada no sea esquizofrenia.

Además de las cifras de casos como tal, la carga causada por esquizofrenia a nivel mundial tiene un impacto representativo debido a la relativamente temprana edad en que la enfermedad hace debut, la inhabilidad que puede producir en los pacientes y las bajas tasas de recuperación clínica y social. La carga en países de ingreso medio y bajo se estima es 4 veces más alta que la de países de alto ingreso en parte atribuido a la explotación demográfica, la carga global para 2016 se estimó en 805393000 años vividos con la discapacidad, esto comprende lo generado por enfermedades y lesiones, dentro de las enfermedades encontramos el grupo de Desórdenes Mentales y de consumo de sustancias en el que la carga para el mismo período se estimó en 150746000 años vividos con la discapacidad, para el caso de la esquizofrenia este dato fue 13414000 (23) esto equivale al 1.7% de la carga global para 2016, su prevalencia global es de apenas 0.28% (24). Colombia, por su parte tuvo para 2016 una carga total de 4519574,4 años vividos con la discapacidad, a esta cifra la esquizofrenia aportó 59246,4 años vividos con la discapacidad lo que representa un 1.3% de la carga.

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación de Proyecto de grado

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO PARA ESQUIZOFRENIA

De acuerdo con el manual DSM 5, los siguientes son los criterios para diagnosticar esquizofrenia:

- A. “Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito) al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):
 - 1. Delirios
 - 2. Alucinaciones
 - 3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
 - 4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico
 - 5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia)
- B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).
- C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses, ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de la fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).
- D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.
- E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.

- F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito)”

Adicionalmente a estos criterios principales, existen especificadores para enumerar episodios y su etapa de evolución, también se incluye una escala de clasificación de severidad que va de 1 a 5 para los síntomas (52).

3.2 Trastorno afectivo bipolar

3.2.1 Evolución del concepto de trastorno afectivo bipolar

Igual que en la esquizofrenia, de la fluctuación entre los dos extremos del ánimo se tiene registro en culturas muy antiguas como la egipcia y la hindú (19), los griegos también tenían bien definidos estos dos estados como melancolía y manía, pese a este registro de la conexión entre estos dos extremos, no fue hasta mediados del siglo XIX que se construyó el concepto de bipolaridad (21). En épocas más modernas, a finales del siglo XIX se aceptó el concepto de una enfermedad cíclica que afecta el ánimo, ello tras una disputa francesa sobre si se presentaba con puntos intermedios entre los extremos o sin ellos, Farlet y Baillarger respectivamente defendieron sus posiciones y gracias a ello se estableció este concepto (21).

Kraepelin también tenía su propia definición de esta sintomatología, aunque la llamaba locura maniaco-depresiva, incluía la locura circular o periódica, manía, todos los estados relacionados con la melancolía, locura confusa o delirante, decaimiento en el estado de ánimo (21), en la primera edición del DSM en 1952 se denominó “Reacciones Maníaco-Depresivas”, se trató como un desorden psicótico que presentaba síntomas como falencias en la integración de la personalidad, incapacidad para comprender de manera acertada la realidad exterior en distintos aspectos, se plantea la posibilidad de encontrar delirios, alucinaciones yendo muy de la mano de la concepción Kraepeliana de “Locura Maníaco-Depresiva”, se clasificó en tres tipos, los dos primeros dependientes de la predominancia de síntomas maníacos o depresivos y el tercero dependiente de la alternancia de los síntomas (21).

En la segunda versión del DSM (1968), las “Reacciones Maníaco-Depresivas” pasaron a denominarse “Enfermedad Maníaco-Depresiva”, también pasaron a

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación de Proyecto de grado

formar parte del título “Desórdenes Afectivos” y se describía un solo desorden del ánimo que podría ubicarse bien fuera en el pico más alto o en el valle más bajo, igual que en la versión anterior del DSM se encontraba clasificado en tres categorías, el tipo maníaco comprendía comportamientos eufóricos, irritabilidad, verborrea, fuga de ideas y actividad motora incrementada, con episodios fugaces de depresión del ánimo, el tipo depresivo mostraba todo lo contrario, predominancia de síntomas que delatan una depresión en el estado de ánimo adicionando agitación, finalmente se encontraba el denominado grupo “otro”, en él se incluyeron el de tipo circular en la que la característica principal era la alternancia de la naturaleza de los síntomas y el de tipo mixto (21). En 1980 con la publicación de la tercera versión del DSM, los clínicos se encontraron con cambios significativos como criterios de diagnóstico más específicos, el uso masificado del término “desorden bipolar”, un ajuste en la definición temporal de episodio que impactaría el criterio de diagnóstico ya que la presencia de “variados episodios” sería clave para establecer el diagnóstico, también se diferenció la “depresión unipolar” de la “depresión bipolar” como entidades únicas y separadas y en comparación con la versión anterior, superpuso la manía cuya descripción fue más generosa, como factor determinante del diagnóstico en lugar de la “recurrencia de los estados de ánimo” que eran claves, se detallaron los episodios maníacos, los depresivos y se dejó abierta la posibilidad de encontrar episodios mixtos, también se habló de una zona gris en la que había presencia del trastorno en el ánimo y de delirios de manera concomitante, lo que daba lugar a un especificador que incluía el delirio, si no se cumplía con los criterios de esquizofrenia o se tornaba muy difícil identificarla, se diagnosticaría “trastorno esquizoafectivo”, aunque primaba establecer el trastorno del ánimo indagando en antecedentes familiares, también se acuñaron un par de términos, hipomanía denotando un comportamiento similar a la manía pero considerablemente inferior en intensidad, el segundo fue “desorden bipolar atípico” donde se encontrarían los pacientes cuyos síntomas no encajaran en desorden bipolar o desorden ciclotímico que requería la presencia de los extremos del ánimo (21). El episodio maníaco incluiría euforia o irritabilidad, con verborrea, fuga de ideas, e incremento en la actividad motora, reducción en la necesidad de dormir, la volatilidad en el estado de ánimo se describió como “cambios rápidos de ira a depresión”, se dieron pautas de duración temporal de los episodios para que la clasificación fuese más acertada. La versión revisada de la tercera edición transcurrió sin cambios importantes para este desorden (21).

En el año 1994 con la publicación de la cuarta edición del DSM, no se presentaron cambios sustanciales en la definición del episodio maníaco, sin embargo, los síntomas maníacos no pueden ser iguales a los del episodio mixto y los trastornos en el estado de ánimo deben presentarse con una afectación en la funcionalidad del paciente. El episodio mixto se configura ante la presencia de los episodios maníaco y depresivo mayor durante casi todos los días de una semana, la hipomanía ahora

se puede diagnosticar de manera episódica (4 días) aunque es claro que debe presentarse sin síntomas psicóticos y tampoco generaría una gran afectación en la funcionalidad del paciente (21).

Finalmente con la quinta edición, podemos ver como se ha mantenido relativamente un consenso por lo menos en lo que a Trastorno Bipolar respecta ya que solo hubo un cambio menor, el criterio de ánimo ahora requiere además de la alteración, el aumento de energía dirigido a un objetivo en lugar del aumento de energía por sí mismo, también hubo cambios para los episodios tanto maníacos como hipomaníacos que surjan durante el tratamiento antidepresivo y permanezcan de manera sindromal una vez terminado el tratamiento, el primero por definición cumple con el parámetro para TB I, sin embargo hay una especificación y recomendación para el segundo, uno o dos síntomas no lo constituyen. El episodio mixto pasó a una categoría distinta y este puede ser maníaco o hipomaníaco con rasgos depresivos o lo contrario, depresivo con rasgos maníacos (21). Algo similar se presentó con manía, la que es provocada por sustancias o medicamentos constituye desorden bipolar, pero con el especificador de la causa (21).

Más allá de lo que se dicta en las distintas ediciones del DSM, estudios modernos de neuroimagen han hallado características similares en pacientes esquizofrénicos y con trastorno bipolar, así como similares expresiones genéticas en estudios de genoma, reforzando esto, las palabras de los clínicos que afirman encontrar muchos pacientes que no encajan perfectamente en la franja de diagnóstico con que contamos en la actualidad y es que en un inicio el TB estuvo clasificado como un trastorno psicótico y desde la segunda edición del DSM hasta la actualidad se mantiene como trastorno afectivo y en cada versión vemos cómo sus autores se van alejando constantemente de lo sentado por Kraepelin.

Similar a lo sucedido con su concepto de esquizofrenia, a Kraepelin se le ha discutido lo dicho en cuanto al trastorno bipolar, un estudio aplicó un algoritmo a sus estudios y encontró subjetividad en el ajuste de la descripción clínica al modelo por él propuesto, anteriormente también se plantearon inconsistencias en la linealidad de la relación entre el daño cerebral localizado y los síntomas clínicos, algunos de sus detractores consideraban que la psicopatología debería limitarse únicamente a describir los complejos de síntomas que no estuvieran relacionados con su origen ya que era posible que la misma causa derivara en síntomas de distinta naturaleza, incluso el mismo Kraepelin llegó a dudar de su teoría.

Sin embargo, el panorama no puede ser más incierto para los pacientes, este dinamismo en los criterios de diagnóstico, este ir y venir, concatenar y desconcatenar de síntomas, va en que al cambiar el episodio mixto como entidad a característica de un episodio depresivo, se reduzca el uso de este (21).

3.2.2. Epidemiología del Trastorno Afectivo Bipolar

De manera práctica y entendible, el NIMH define el trastorno bipolar como “una enfermedad grave del cerebro” y menciona denominaciones ya obsoletas como “enfermedad maniacodepresiva o depresión maníaca” para familiarizar al público con la enfermedad. Define la sintomatología como estados anímicos extremos y aclara que deben presentarse durante mínimo una semana a la vez que la diferencia de las fluctuaciones anímicas que serían usuales en la mayoría de las personas y menciona las distintas afectaciones en la funcionalidad del paciente que se podrían presentar.

De acuerdo con el estudio Global Burden of Disease para 2016 el Trastorno Bipolar presentó una prevalencia de 43908000 de casos equivalentes al 0.62%, mientras que la incidencia fue de 3777000 casos equivalentes al 0.012%, la diferencia en la variable género fue de apenas 0.03% más en mujeres, el grupo etario más afectado fue el comprendido entre los 15 y 49 años.

Los países con más alta prevalencia fueron India con 7506798,81 casos para 2016 y China con 5048722,11 aunque vale la pena anotar la alta densidad demográfica en ambos casos, los porcentajes más altos de prevalencia se distribuyeron así: Nueva Zelanda con 1,21% Brasil con 1,18% y Australia con 1,16%. En Europa el porcentaje más alto lo presentó el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte con 1,12% seguidos por Suecia con 1,08%, Finlandia y Dinamarca por su parte coincidieron en 1,04%. Si bien la prevalencia para el año 2016 fue de 43908000 de casos, esto equivale al 0.62%, en el año 1990 este dato fue de 0.56%, levemente inferior en un período de 26 años equivaliendo a un porcentaje de cambio de 0.33%. Igual que en el caso de la risperidona, no se registraron muertes causadas por Trastorno bipolar (23), Bauer y Miller encontraron un exceso de mortalidad en los pacientes con TB, dentro de las causas destacables encontramos el suicidio aportando un 15% en la población evaluada y la enfermedad cardiovascular entre un 35% y 40% mencionando conexiones establecidas entre los tratamientos y las causas de muerte (24).

Colombia por su parte presentó para el 2016 una prevalencia de 376530,91 casos equivalentes al 0.79%, mientras que la incidencia fue de tan solo 35874,61 equivalente al 0.012%. Analizando la carga de la enfermedad aportada por el TB, los años vividos con la discapacidad sumaron 44208000 a nivel global, mientras que en Colombia acumularon 78210,06 (24).

3.3 Trastorno del espectro del autismo

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) es uno de los más usados actualmente en psiquiatría para la clasificación y diagnóstico de enfermedades mentales. (25)

Es por esto que la relevancia que ha tenido el término autismo a lo largo de sus versiones ha sido reestructurado puesto que en el DSM-1 y 2 publicado en 1952 este último en 1968 el autismo era considerado un síntoma más de la esquizofrenia.

El DSM-3 el cual fue publicado en 1980, presentó un cambio frente al diagnóstico de los trastornos mentales puesto que para ese entonces era considerado los estados psicológicos y desde entonces se definieron como categorías de la enfermedad fue en esta versión en donde se introduce por primera vez el término de autismo infantil.

El DSM-3 cuya versión fue publicada en el año de 1987, mantuvo la categoría de trastornos generalizados del desarrollo, sin embargo se elimina el término autismo infantil puesto que el mismo fue remplazado por trastorno autista ya que se consideró en relación a que los síntomas continuaban en la etapa adulta. Entre 1994 y 2000 fue publicada la versión del DSM 4 y 4-TR en donde definieron el autismo bajo tres categorías: alteración de la interacción social, alteración en la comunicación y patrones de comportamiento, interés y actividades restringidas, repetitivas y estereotipadas (25).

En la actualidad la versión más actual del DSM es la 5 la cual fue publicada en 2013, en donde los subtipos del autismo generados en el DSM 4 fueron relacionados en una sola categoría la cual se conoce como trastornos del espectro autista la cual reemplazó el término trastornos generalizados del desarrollo y en la cual se fusionan cuatro subtipos vigentes en el DSM 4. TR los cuales son: trastorno autista, trastorno desintegrativo infantil, trastorno de asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado. En la presente versión se establece que la edad de inicio de los síntomas no es específico puesto que estos pueden iniciar durante las primeras fases del periodo del desarrollo.

Al diagnóstico se incorporan especificadores generales y de gravedad y se disminuyen los criterios diagnósticos de tres a dos.

El trastorno del espectro del autismo se clasifica de la siguiente manera:

- A. La presencia de deficiencias persistentes en la comunicación, interacción social, en donde se ve manifestado por las siguientes características:
- Las diferencias en la reciprocidad socioemocional varían, como fracasos en conversaciones normales en donde es notoria una disminución de interés, emociones y afectos.
 - La variación en las conductas comunicativas para una interacción social en donde se presentan anomalía de contacto visual y el lenguaje corporal con una dificultad diferencial en la comprensión y el uso de gestos en donde puede llegar a una falta total de la expresión fácil y de la comunicación no verbal.
 - Diferencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones, donde se presenta dificultad en el comportamiento en contextos sociales, como hacer amigos puesto que puede presentarse ausencia de interés por otras personas.
- B. La presencia de patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento:
- Movimientos y utilización de objetos, ecolalia y/o frases idiosincrásicas
 - Inflexibilidad de rutinas y asistencia excesiva de la monotonía en donde se puede presentar angustia frente a cambios mínimos en el diario y necesidad de rituales diarios básicos como tipo de comida, caminos, saludos, etc.
 - Intereses fijos muy intensos como en objetos y fuertes apegos anormales.
 - Hiper o hiporeactividad a estímulos sensoriales.
- C. Los síntomas han de aparecer en las primeras fases del periodo de desarrollo, las cuales pueden no ser notorias hasta que exista una gran demanda social versus las capacidades limitadas.
- D. El deterioro clínico es notable en ámbitos sociales y/o laborales gracias a los síntomas de la misma.

Es por esto que teniendo en cuenta lo anteriormente descrito es importante especificar la gravedad actual del paciente Tabla 1. Los pacientes los cuales presenten un diagnóstico establecido según el DSM 4 de trastorno autista, enfermedad de asperger o trastorno generalizado del desarrollo no especificado, se les aplicara el diagnóstico en cita “trastorno del espectro del autismo”. Aquellos pacientes los cuales presenten diferencias notables de comunicación social, en los cuales los síntomas no cumplen con los criterios del diagnóstico “trastorno del espectro autismo” deberán ser evaluados puesto que pueden presentar el trastorno de la comunicación social (20).

Tabla 1: Niveles de gravedad del trastorno del espectro autismo

Nivel de gravedad	Comunicación social	Comportamientos restringidos y repetitivos
Grado 1 "Necesita ayuda"	Sin ayuda <i>in situ</i> , las deficiencias en la comunicación social causan problemas importantes. Dificultad para iniciar interacciones sociales y ejemplos claros de respuestas atípicas o insatisfactorias a la apertura social de otras personas. Puede parecer que tiene poco interés en las interacciones sociales. Por ejemplo, una persona que es capaz de hablar con frases completas y que establece comunicación pero cuya conversación amplia con otras personas falla y cuyos intentos de hacer amigos son excéntricos y habitualmente sin éxito.	La inflexibilidad de comportamiento causa una interferencia significativa con el funcionamiento en uno o más contextos. Dificultad para alternar actividades. Los problemas de organización y de planificación dificultan la autonomía.
Grado 3 "Necesita ayuda muy notable"	Las deficiencias graves de las aptitudes de comunicación social verbal y no verbal causan alteraciones graves del funcionamiento, inicio muy limitado de las interacciones sociales y respuesta mínima a la apertura social de otras personas. Por ejemplo, una persona con pocas palabras inteligibles que raramente inicia interacción y que, cuando lo hace, realiza estrategias inhabituales sólo para cumplir con las necesidades y únicamente responde a aproximaciones sociales muy directas.	La inflexibilidad de comportamiento, la extrema dificultad de hacer frente a los cambios u otros comportamientos restringidos/repetitivos interfieren notablemente con el funcionamiento en todos los ámbitos. Ansiedad intensa/dificultad para cambiar el foco de acción.
Grado 2 "Necesita ayuda notable"	Deficiencias notables de las aptitudes de comunicación social verbal y no verbal; problemas sociales aparentes incluso con ayuda <i>in situ</i> ; inicio limitado de interacciones sociales; y reducción de respuesta o respuestas no normales a la apertura social de otras personas. Por ejemplo, una persona que emite frases sencillas, cuya interacción se limita a intereses especiales muy concretos y que tiene una comunicación no verbal muy excéntrica.	La inflexibilidad de comportamiento, la dificultad de hacer frente a los cambios u otros comportamientos restringidos/repetitivos aparecen con frecuencia claramente al observador casual e interfieren con el funcionamiento en diversos contextos. Ansiedad y/o dificultad para cambiar el foco de acción.

Tomado de: *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*

3.4 Mecanismo de acción risperidona

La risperidona pertenece a los derivados de benzisoxazol, con nombre IUPAC 3-(2-(4-(6-fluoruro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil)etil)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metil-4H-pirido (1,2-a)pirimidina-4-ona. La presente tiene como fórmula molecular química $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ y su peso mol de 410.49.

La risperidona está indicada para la esquizofrenia, episodios maníacos asociados a trastorno bipolar, también tiene efecto frente al tratamiento a corto plazo de la agresión constante en pacientes con demencia tipo Alzheimer con una escala de moderada a grave las cuales, al ser tratadas con otros métodos, las cuales no son farmacológicos.

Presenta actividad en el tratamiento a corto plazo frente a la agresión persistente en trastornos de conducta en una población infantil entre iguales o menores a 5 años.

La risperidona está indicada para el funcionamiento intelectual por debajo de la medida o retraso mental con diagnóstico base de acuerdo con los criterios de DSM-IV, en los que la gravedad de esta conducta requiere tratamiento farmacológico, indicado para los síndromes de retraso mental en conducta y guilles de la Tourette.

La risperidona es considerada un antagonista monoaminérgico selectivo, esta posee gran afinidad con los receptores 5-HT₂ serotoninérgicos y D₂ dopaminérgicos principalmente este fármaco también se une a receptores como α -adrenérgico, H₁-histaminérgicos y α_2 - adrenérgicos con una afinidad menor. La risperidona no presenta afinidad a los receptores colinérgicos.

Gracias a la afinidad que presenta a los receptores D₂ dopaminérgicos, la risperidona mejora los síntomas positivos de la esquizofrenia, sin embargo, esta causa una menor depresión de la actividad motriz e inducción de la catalepsia versus los antipsicóticos clásicos. Gracias a un posible equilibrio de antagonismo central de serotonina y dopamina la risperidona puede mitigar los efectos secundarios extrapiramidales lo que conlleva a extender su actividad terapéutica a los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia.

En por esto que la risperidona reduce la neurotransmisión dopaminérgica. La risperidona al tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia se puede explicar frente a la hiperactividad de la vía mesolímbica y frente a los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia la risperidona trata la difusión de la vía mesocortical.

3.5 Farmacocinética

La risperidona cumple con el procedimiento ADME, el cual consiste en la Absorción, distribución, metabolismo y eliminación del medicamento.

3.5.1 Absorción: La risperidona se absorbe completamente tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas. Los alimentos no afectan a su absorción, por lo cual, este medicamento puede administrarse con o sin comidas.

Frente a una administración vía intramuscular en forma de inyección la risperidona presenta un perfil de liberación contante en una liberación <1% de la dosis seguido de un periodo de retardo en su actividad de 3 semanas.

La liberación principal de la risperidona se da a partir de la 3 semana frente a su administración, su concentración se mantiene entre 4 a 6 semanas y disminuye a la 7 semana. Un perfil de liberación en donde su administración intramuscular es cada 2 semanas da a un mantenimiento de concentración de 4 a 6 semanas después de la última inyección.

3.5.2 Distribución: La risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1-2 litros/kg. En plasma la risperidona se une a la albumina y a las α 1-glicoproteínas ácidas. La unión de la risperidona a proteínas plasmáticas es del 90% y de la 9-hidroxi-risperidona del 77%. El estado de equilibrio de la 9-hidroxi-risperidona se alcanza dentro de los 4 o 5 días de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de risperidona son proporcionales a la dosis administrada, dentro del rango de dosis terapéuticas establecido.

3.5.3 Metabolismo: Risperidona se metaboliza vía citocromo P-450 2D6 a 9-hidroxi-risperidona la cual tiene una actividad farmacológica similar a la risperidona. La risperidona y 9-hidroxi-risperidona forman pues la fracción antipsicótica activa. La P-450 2D6 está sujeta a polimorfismo genético. Los metabolizadores rápidos de la P-4502D6 convierten la molécula risperidona en 9-hidroxi-risperidona rápidamente, mientras que los metabolizadores lentos de la P-4502D6 la convierten mucho más lentamente. Aunque los metabolizadores rápidos tienen concentraciones más bajas de risperidona y mayores de 9-hidroxi-risperidona que los metabolizadores lentos, la farmacocinética combinada de risperidona y 9-hidroxi-risperidona (es decir la fracción antipsicótica activa), tras la administración de dosis únicas y múltiples, son similares en los metabolizadores rápidos y lentos de la P-4502D6.

Otra vía de metabolización de la risperidona es la N-desalquilación. Esta última contempla que en estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos

en donde se determinó que en concentraciones clínicamente relevantes no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo p450 los cuales son: CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 y CYP 3A5.

Tras una semana de administración de la risperidona oral, el 70% de la dosis se excreta con la orina y el 44% con las heces. En orina la risperidona más 9-hidroxisperidona representan el 35 al 45% de la dosis administrada por vía oral siendo el restante metabolitos inactivos.

3.5.4 Eliminación: Por lo general la risperidona se elimina con un semivida de alrededor de 3 horas. La semivida de 9-hidroxisperidona como de la fracción antipsicótica activa es de 24 horas. La fase de eliminación completa se da aproximadamente a la 7-8 semana después de la última inyección de este fármaco.

3.6 Farmacovigilancia:

Aunque amplios e inespecíficos si se quiere, tanto en la constitución de la OMS como en la de su Asamblea, hay mandatos sobre desarrollar, establecer, promover y adoptar estándares internacionales en aspectos de calidad y seguridad para productos en los que se incluyen los medicamentos. Sin embargo hasta el nefasto incidente que se presentó con el uso de Talidomida en los años 60, no se habían articulado o al menos ejecutado medidas globales para el control de los medicamentos en el aspecto de su seguridad. En la Asamblea del año 1963 se reafirmó la necesidad de divulgar de manera prioritaria la información concerniente a las reacciones adversas a medicamentos incipientes o poco estudiadas, posteriormente se llevó a cabo un piloto de monitoreo mundial a medicamentos.

Fue así como poco a poco se forjaron sistemas en los países miembros que recopilarían y analizarían los eventos, la centralización y divulgación de esta información es hoy el suministro para que las entidades regulatorias a nivel mundial puedan establecer los perfiles de seguridad de los medicamentos, con el paso de los años, el aporte de los estados miembros y la participación activa de los profesionales de la salud, esto se ha ido engranando de manera efectiva, todo con miras a evitar perjuicios en la salud de los pacientes.

Sin duda alguna las consecuencias más visibles de la farmacovigilancia se dan en las regulaciones y desarrollo de medicamentos, las autoridades hacen seguimiento de señales, alertas y toman medidas al respecto, en sí la definición de farmacovigilancia se ha mantenido vigente desde hace ya unos años: "La farmacovigilancia es la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos, recientemente su campo de acción se

ampliado para incluir: hierbas medicinales, medicina complementaria y tradicional, derivados hematológicos, productos biológicos, dispositivos médicos, vacunas”

Los objetivos específicos de la farmacovigilancia son:

- 1) mejorar el cuidado y la seguridad del paciente en relación al uso de medicamentos y todas las intervenciones médicas y paramédicas,
- 2) mejorar la salud pública y seguridad en relación al uso de medicamentos,
- 3) contribuir a la evaluación riesgo - beneficio, efectividad y riesgo de medicamentos, fomentando su seguridad, uso racional y más efectivo (incluyendo uso costo – efectivo), y
- 4) Promover el entendimiento, educación y entrenamiento clínico en farmacovigilancia y su comunicación efectiva al público."(29)

5. MATERIALES Y MÉTODOS

La recepción inicial de reportes de eventos adversos relacionada a medicamentos fue suministrada por la secretaria de salud distrital de Bogotá, la cual a la hora de ser evaluada por el equipo técnico de los presentes, se decidió indagar y profundizar para el efecto del trabajo de grado que nos ocupa una sola molécula la cual es Risperidona de la misma se contaba con 121 casos los cuales fueron tomados como material académico inicial.

En caracterización y evaluación de los casos anteriormente descritos se amplía la información por medio de búsqueda de artículos científicos virtuales los cuales sean de libre consulta en idioma inglés y/o español.

Los entes reguladores como lo son food and drug administration (FDA) e InstitutO Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) son tenidos en cuenta como fuentes de información, por lo cual se realizan búsquedas en las páginas web de los mismos.

4.1 Metodología: La metodología empleada para la evaluación de los casos reportados en el PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA DE BOGOTÁ D.C. DURANTE 2012 – 2016. La metodología empleada para realizar la evaluación y posterior análisis de cada uno de los casos reportados en el programa de farmacovigilancia consiste en un estudio descriptivo de corte transversal esto con el fin de encontrar incidencias, eventos y relación de RAMS del uso de la Risperidona. La fuente de información a la cual será caracterizada es la base de datos reportada en el PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA DE BOGOTÁ D.C. DURANTE 2012 – 2016.

4.2 Variables: Las variables tenidas en cuenta para el desarrollo homogéneo del trabajo que nos ocupa son:

Sexo, edad, diagnóstico principal, tipo de caso, tipo de reporte, tipo de RAM, tipo de PRM, órgano-sistema afectado de acuerdo con la revisión, gravedad, seriedad, causalidad y dominio.

Se realiza exclusión de reportes aquellos los cuales suministren información totalmente insuficiente para su evaluación y caracterización adecuada.

Para la proyección de análisis y emisión de graficas la herramienta usada para tal fin será Microsoft Office-Excel 2013®.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el período evaluado, se presentaron 121 reportes de SRAM relacionados con el uso de risperidona afectando el órgano – sistema Alteraciones psiquiátricas, cuatro reportes (4,1%) fueron excluidos de la base para cálculos, tres de ellos por estar duplicados y uno por tratarse del seguimiento a un reporte ya realizado. En el análisis se encontró que, de los 121 reportes, 98 de ellos (83,76%) afectaron el Órgano – Sistema Alteraciones generales como se puede observar en la gráfica 01, de esos 98 reportes, 96 (97,96%) correspondieron al término de segundo nivel Falta de Efecto, 1 para Pirexia y 1 para Agotamiento (1,02% c/u), grafica 02.

Debemos tener en cuenta que la base sobre la que se trabajó incluía las reacciones que fueron catalogadas como de orden psiquiátrico por el uso de risperidona, en el análisis realizado muchos reportes se reclasificaron como alteraciones generales ya que la sintomatología presentada en casi todos los casos coincidía con la presentada en los trastornos que originaron la prescripción llevándonos a ubicarlas en el término de segundo nivel Falta de efecto. De acuerdo con los estudios clínicos suministrados por el titular de Risperdal® Consta para la obtención del registro sanitario y posteriores, los efectos como pirexia y agotamiento están incluidos en lo reportado por los participantes en estos estudios, aunque no en una proporción muy grande con respecto a los demás (33).

De los 96 casos reclasificados como fallo terapéutico, encontramos que 12 de ellos tienen como dominio “Uso del medicamento”, dentro de este grupo de reportes se encontraron frecuencias de administración del inyectable más prolongadas que lo recomendado por el fabricante que es cada 15 días, pacientes que se encontraban dentro de las primeras tres semanas del tratamiento con el inyectable, es decir aún no tenían una concentración plasmática terapéutica y no había información de administración concomitante de la forma farmacéutica para administración oral que permite lograr una titulación de la dosis y estabilizar el tratamiento de la

sintomatología. 10 de ellos estaban en el primer año de tratamiento y esto se ha asociado como factor de riesgo para recaídas (37). En 9 de los reportes no se tenía información suficiente para que se pudiera establecer una categoría de causalidad y 2 pacientes presentaron factores detonantes exógenos para una aparente reactivación de síntomas.

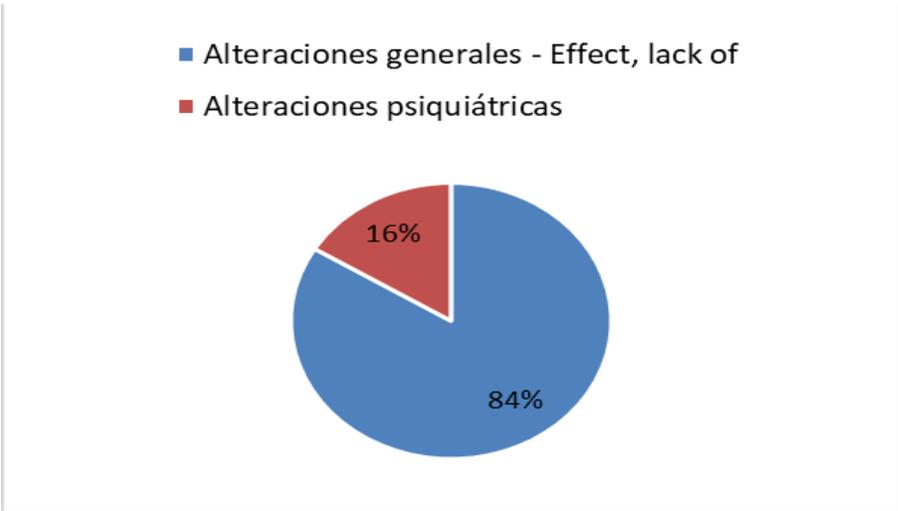
El dominio idiosincrasia o factores no establecidos presentó 73 casos, en 34 de ellos además de no establecerse ninguna interrupción en la administración, según las fechas consignadas en los reportes se encontraban en el primer año de tratamiento y está asociado a recaída (37), en los restantes 39 ya había pasado más de un año de tratamiento.

En un artículo de revisión realizado por Csernansky y Schuchart, encontraron que el riesgo de recaída en pacientes con esquizofrenia es de aproximadamente el 3.5% y enumeran una serie de factores de riesgo que agrupan en 2 grandes categorías:

-Factores relacionados con el paciente: género masculino, menos de 40 años de edad, edad temprana al momento del diagnóstico, psicopatología grave después del tratamiento y una mala comprensión de la enfermedad.

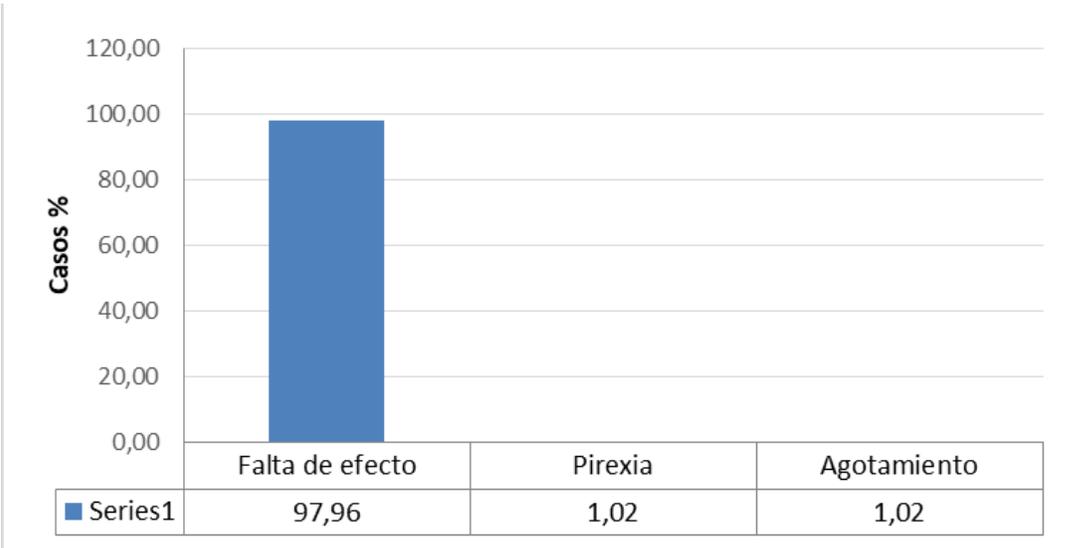
-Factores del tratamiento: interrupciones frecuentes en el tratamiento farmacológico, mala planificación del cuidado del paciente antes del alta, poco seguimiento de los cuidados posteriores y poca o mala interacción entre el paciente y sus familiares y cuidadores (55).

Grafica 1: Alteraciones presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

Grafica 2: Alteraciones generales presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

Los restantes 19 reportes (16,24%) afectaron el Sistema -Órgano Alteraciones psiquiátricas y se distribuyeron 4 para el término de segundo nivel Agresividad y 4 para Somnolencia (21,05% c/u), 3 para Sedación (15,79%), los términos de segundo nivel Adormecimiento, Ansiedad, Confusión, Depresión, Disfunción eréctil, Irritabilidad, Letargia y Nerviosismo cada uno tuvo un reporte (5,26% c/u), grafica 3.

Recopilando las reacciones reportadas por pacientes con esquizofrenia tratados con 25 mg de Risperdal® Consta en 4 estudios clínicos, encontramos reportadas por los sujetos las siguientes reacciones adversas equivalentes a las encontradas en los reportes del período evaluado: somnolencia 4%, sedación 2%, agitación, ansiedad, depresión, insomnio, estado de confusión, disminución de la lívido, estos últimos con una incidencia superior al 2%.

Dos estudios similares con pacientes tratados por trastorno bipolar, muestran que la sedación fue reportada por el 4% de los sujetos tratados (33).

De acuerdo con la terminología WHO-ART, los siguientes síntomas o trastornos se encuentran categorizados como alteraciones psiquiátricas, aunque la somnolencia, sedación, adormecimiento y letargia parezcan un mismo síntoma, no los hemos homologado a uno por estar detallados en esta terminología. Estos síntomas han sido reportados tanto en estudios clínicos como en etapa post-comercialización, síntomas de este tipo pueden ser explicados por el mecanismo de acción, ya que presenta una afinidad moderada por receptores de histamina H1 (Valor K_i de 20) (53) y esto puede provocar síntomas similares a los mencionados. En un paciente con motivo de prescripción Trastorno bipolar se reporta depresión, este síntoma forma parte de la enfermedad de base y se clasificó como fallo terapéutico con dominio condición clínica del paciente ya que la muerte de un familiar actuó como detonante exógeno, el paciente no alcanzó las 48 horas en el servicio, no hubo modificación en su tratamiento y no se cuenta con los elementos para tratar este caso como una reacción que desencadenó un diagnóstico de depresión.

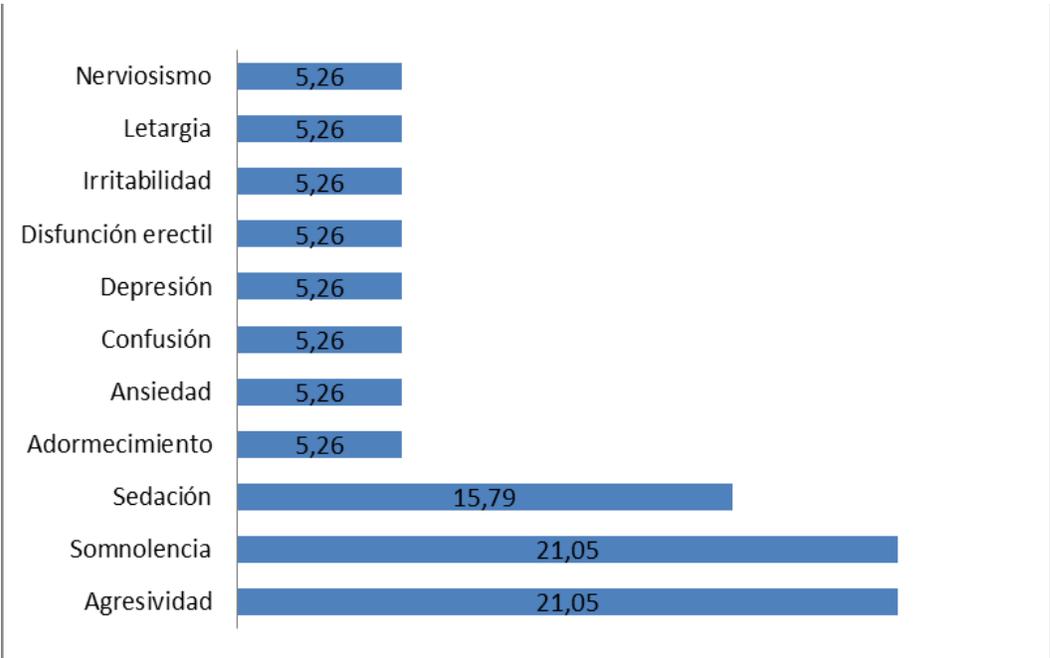
Se presentó un caso de ansiedad que se catalogó como Tipo B, el paciente presentó de acuerdo con el reporte, consumo de psicoactivos sin especificar la sustancia, el reporte no especifica que la ansiedad sea un diagnóstico formal y no brinda la información para que pueda establecerse como tal, recientemente se ha encontrado que en ratones el uso de cannabis ha conllevado a un fallo terapéutico no por competencia en receptores diana sino por disminución en el cerebro de la presencia de la risperidona y su metabolito activo al incrementar la expresión de la proteína P-

gp transportadora de risperidona y su metabolito activo (36), estos datos son incipientes como para extrapolarlos a humanos aún.

Se presentaron 4 casos con reporte de irritabilidad y 1 de agresividad, todos estos casos tienen en común el consumo de licor o psicoactivos, los psicoactivos como se mencionó en el caso anterior podrían estar asociados a un fallo terapéutico, se ha descrito que pacientes esquizofrénicos bajo tratamiento antipsicótico que presentan consumo de alcohol son más proclives (25.2 veces) a los actos violentos (35) aunque hasta el momento no se haya esclarecido si se trata de una interacción o un fallo terapéutico inducido por el consumo.

Se presentó un caso de disfunción eréctil en un paciente de 32 años, aunque no se cuenta con más información clínica, este caso podría encajar en la descripción de Disfunción sexual inducida por sustancias/medicamentos aunque al consultar la codificación, las descripciones están relacionadas con dependencia, abuso y consumo de alcohol, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, estimulantes del Sistema Nervioso Central, cocaína y en general sustancias de abuso y el caso difiere de estas circunstancias. Es común encontrar en pacientes tratados con antipsicóticos este síntoma, Park y colaboradores han explicado que en el caso de la Risperidona ello se debe a la alta probabilidad que tiene el medicamento de elevar la prolactina y citan estudios en los que se ha hallado que en hombres y mujeres tratados con Risperidona por más de un año, han experimentado disfunción sexual, 46% de los pacientes han reportado disfunción eréctil/sexual. Hay distintos mecanismos que podrían explicar la sintomatología, al acoplarse en receptores histaminérgicos la Risperidona afecta la excitación al incrementar la sedación, la libido puede verse disminuida por inhibición del sistema motivación y recompensa que se daría con el antagonismo dopaminérgico (54).

Grafica 3: Alteraciones psiquiátricas presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

En cuanto al tipo de reporte se encontró que el 100% de los 117 casos tenidos en cuenta para los cálculos fueron Tipo de caso: Evento y Tipo de reporte: SRAM. Sobre la clasificación de las SRAM de acuerdo al análisis realizado, se encuentra que 9 de los casos corresponden a Reacciones tipo A (Augmented) correspondiendo esto al 7,7%, 11 de los casos corresponden a reacciones Tipo B (Bizarre) correspondiendo al 9,4% mientras que los Fallos Terapéuticos fueron 97 de los casos, es decir 82,91%, como se puede apreciar en la gráfica 4.

La totalidad de las reacciones Tipo A estuvieron relacionadas con el mecanismo de acción del medicamento y los síntomas que predominaron fueron la somnolencia, sedación y letargia, aunque no todas está relacionadas con la dosis administrada, si están relacionadas con el mecanismo de acción de la risperidona, Miller y Pharm 2004 (34), resumen que al tener afinidad por los receptores H1, hay un efecto sedativo que puede estar acompañado de aletargamiento y que estudios han demostrado que entre el 3.1% y 9.4% de los pacientes, dependiendo de la dosis administrada, reportan somnolencia.

En 7 de los casos de reacciones Tipo B, estuvieron involucrados el alcohol o psicoactivos, por ejemplo los casos que presentaron agresividad, el consumo de alcohol se ha asociado por Räsänen y colaboradores (35) encontrando que pacientes diagnosticados con esquizofrenia y con consumo de alcohol son 25,6 veces más proclives a cometer actos violentos que los hombre mentalmente saludables, más recientemente Arnold y colaboradores (36) encontraron que el uso de cannabis también ha sido asociado al fallo terapéutico de antipsicóticos al parecer no por competitividad en los receptores D2 o 5-HT2A sino al disminuir la concentración de risperidona y su metabolito activo al incrementar la expresión de la proteína transportadora P-gp. Aunque estos estudios no son definitivos para anunciar un mecanismo por el que se presenta esta reacción, es un gran avance.

Grafica 4: Tipos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

En 91 de los casos, la clasificación del especificador “Seriedad” se dio como evento “Serio - grave” equivalente al 77,78% de los casos, 21 como “No serio - moderado” correspondiente al 17,95% y 5 como “No serio – leve” representando un 4,27% de los casos (grafica 5). En el análisis de especificador (grafica 6) de los eventos catalogados como “Serio – grave”, se encontró que 79 de ellos que abarcan un 86,81% de los 91 casos con esta característica, requirieron hospitalización o prolongaron el tiempo de hospitalización, 7 es decir 7,69% fueron potencialmente mortales, 4 casos equivalentes al 4,40% representaron un evento o reacción de importancia médica, mientras que un único caso resultó en la muerte siendo el 1,1% de los casos que se catalogaron como evento “Serio – Grave”.

Esto se debe a que la mayoría de los casos representaron un ingreso en una institución hospitalaria o prolongaron su estadía, un estudio realizado en Nueva Escocia, Canadá por Richard y colaboradores en 2004 (37), estableció que en los pacientes diagnosticados con esquizofrenia, la tasa de hospitalización fue

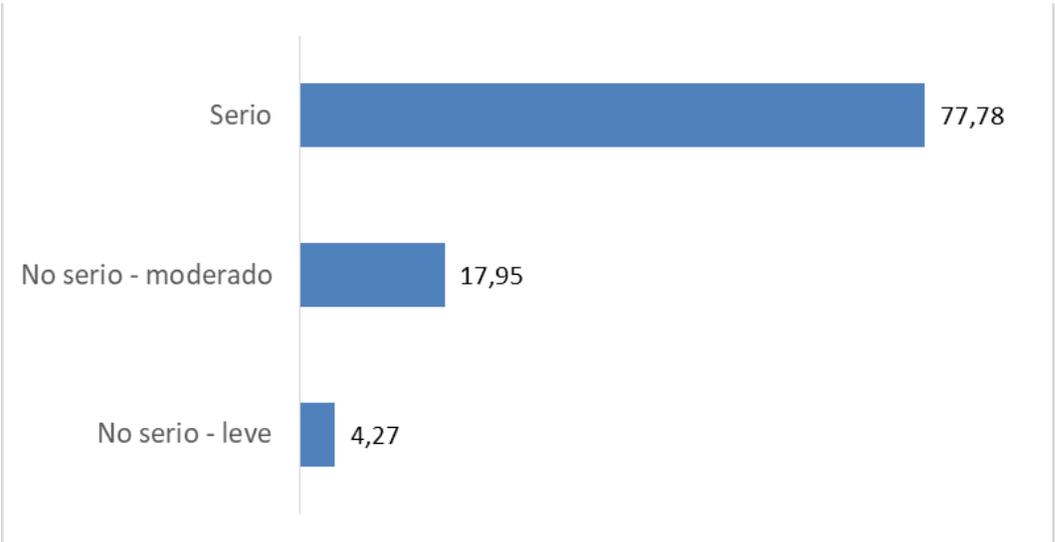
Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación de Proyecto de grado

considerablemente mayor durante el primer año del diagnóstico, de los 434 casos identificados, el 54% se diagnosticó durante su estadía hospitalaria, en el año siguiente a su diagnóstico y excluyendo la hospitalización inicial 17% de la totalidad de pacientes diagnosticados tuvieron al menos una hospitalización, los pacientes que se diagnosticaron mientras estaban hospitalizados tuvieron una mayor incidencia (25%) que los pacientes que fueron diagnosticados de manera ambulatoria (7%). Es posible que este fenómeno se de mientras se alcanza un equilibrio en el tratamiento del paciente, titular la dosis y evaluar la respuesta al tratamiento.

De acuerdo con una sección informativa en la página web de Mayo Clinic (38), *“durante los períodos de crisis o síntomas graves, es posible que se requiera hospitalizar al paciente para seguridad, alimentación correcta, horas de sueño adecuadas e higiene básica”*

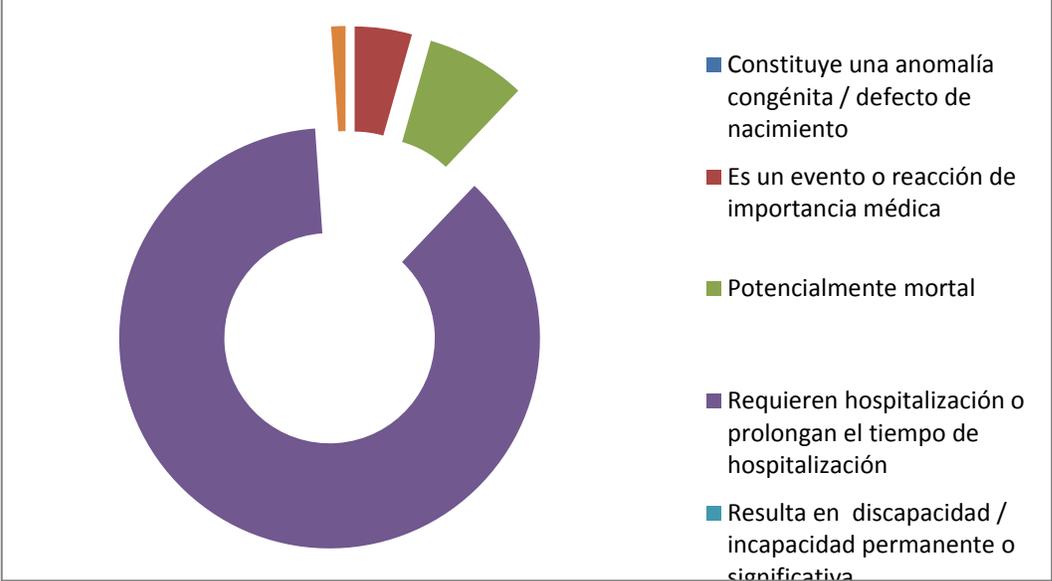
Sun y colaboradores (39) encontraron en una revisión realizada que la alta tasa de hospitalización en pacientes esquizofrénicos en los Estados Unidos, en buena parte se ve afectada por la no adherencia al tratamiento. No obstante Jukic y colaboradores en Croacia (40), concluyeron que las nuevas generaciones de antipsicóticos juegan un papel importante en la reducción de hospitalizaciones en estos pacientes.

Grafica 5: Clasificación de seriedad presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

Grafica 6: Especificador de gravedad (Serio- Grave) presente en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.

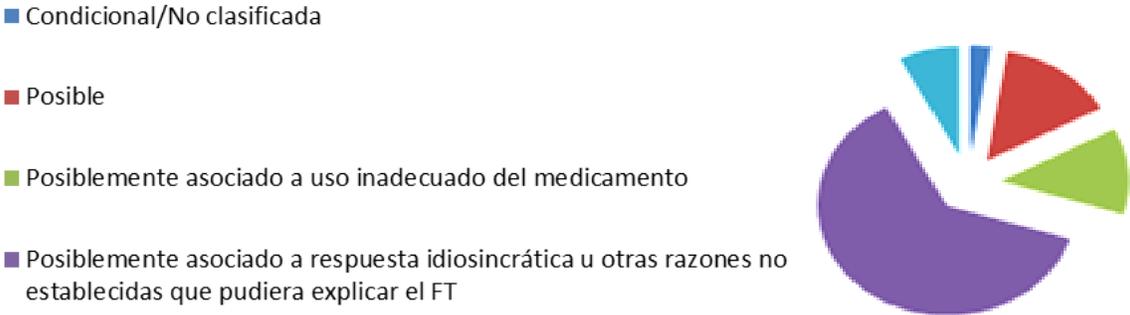


Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá periodos 2012-2016

El análisis de cada uno de los casos, lleva a establecer los siguientes datos en la causalidad, Condicional no clasificada 3 casos equivalentes al 2,56%, Posible 17 casos equivalentes al 14,53%, Posiblemente asociado a uso inadecuado del medicamento 15 casos equivalentes al 12,82%, Posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el fallo terapéutico 73 casos equivalentes al 62,39% y finalmente no se cuenta con información suficiente para el análisis 9 casos correspondientes al 7,69%. Como se puede apreciar ninguno de los reportes tuvo una causalidad definida o probable, unos de los factores para establecer una reacción como definida en el algoritmo usado es reaparición del síntoma ante la readministración y la imposibilidad de explicarlos mediante la enfermedad de base u otros medicamentos, la readministración no está documentada y se estima que entre un 10% y 40% de pacientes con afecciones psiquiátricas en hospitalización están polimedicados (41). Por otro lado, el grueso de la sintomatología podía ser explicada por la enfermedad de base, aunque hay estudios que muestran una baja eficacia de la risperidona (42), lo que contrasta con la gran cantidad de fallos terapéuticos.

En la categoría Posiblemente asociado a uso inadecuado del medicamento, encontramos los dominios condiciones clínicas del paciente y uso del medicamento, de acuerdo con la información registrada no se tenía una titulación con dosis orales mientras se alcanzaba la dosis terapéutica del inyectable de depósito en la tercera semana después de la administración, 8 casos se presentaron en el primer año de tratamiento, 2 casos 13 meses después de iniciado el tratamiento y 2 casos a más de 24 meses de iniciado el tratamiento, los primeros 10 casos contrastan con el análisis hecho por Richard y colaboradores en 2004, donde se evidencia una tasa más alta de hospitalizaciones (37), entre el 7% y 25% por recaída en esquizofrenia en el primer año de tratamiento.

Grafica 7: Causalidad de los eventos presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

La relación que existe entre los dominios presentes en la grafica 8 y las diferentes causalidades, según (16) establece que los dominios; condición clínica del paciente y uso del medicamento esta están catalogados por causalidad como posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento.

El dominio de idiosincrasia o factores no establecidos corresponde a la causalidad de posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el fallo terapéutico (FT), puede estar relacionado con resistencia parcial, total, natural o adquirida a la terapia, tolerancia, refractariedad, taquifilaxia y resistencia documentada en la literatura. Y por último el dominio “información insuficiente” tiene como causalidad; no se cuenta con información suficiente para el análisis. ANEXO 1.” *algoritmo de fallo terapéutico vaca-delassalas*”

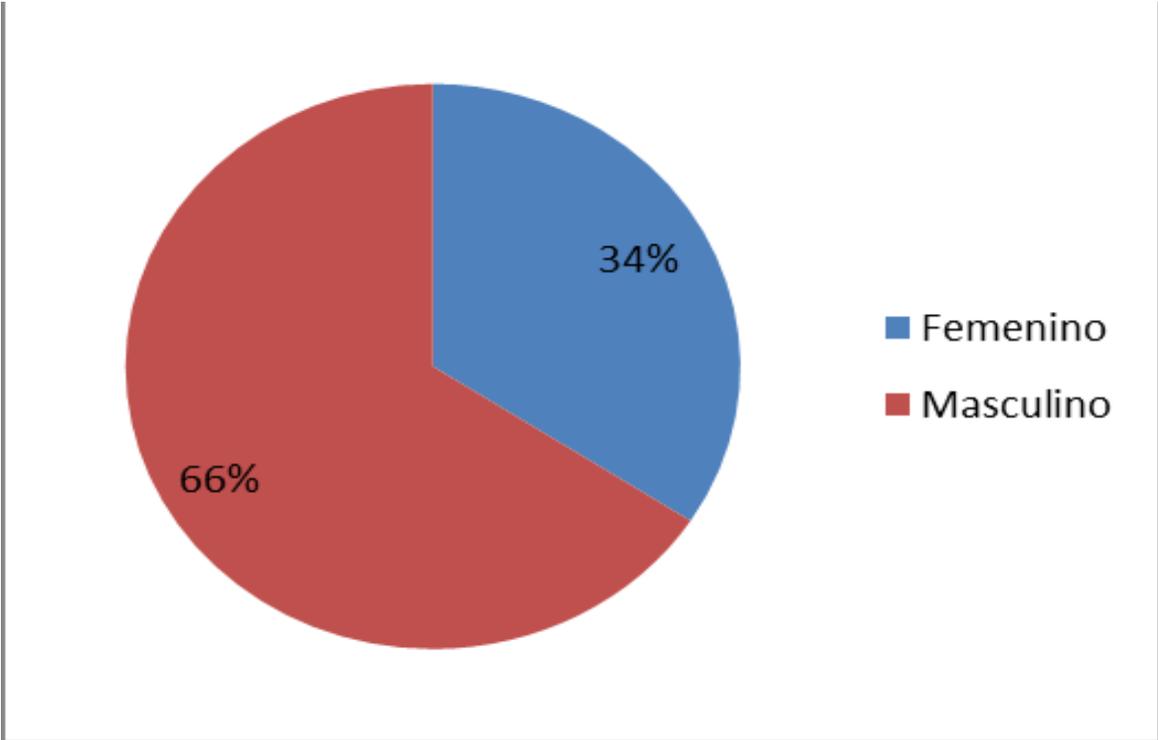
Grafica 8: Clasificación del dominio CIMUN para fallos terapéuticos presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

En cuanto a los datos demográficos de los reportes, la caracterización por género mostró que 40 casos correspondieron al género, puesto que según (26) la predominancia es contrario más el género femenino que el masculino, sin embargo este autor aclara que estas estadísticas pueden ser variables como en el presente escrito. En el caso del género femenino (34,19%) mientras que 77 fueron de pacientes masculinos (65,81%), grafica 9. Este aumento significativo entre los dos géneros siendo el masculino más predominante puede llegar a estar relacionado con factores genéticos.

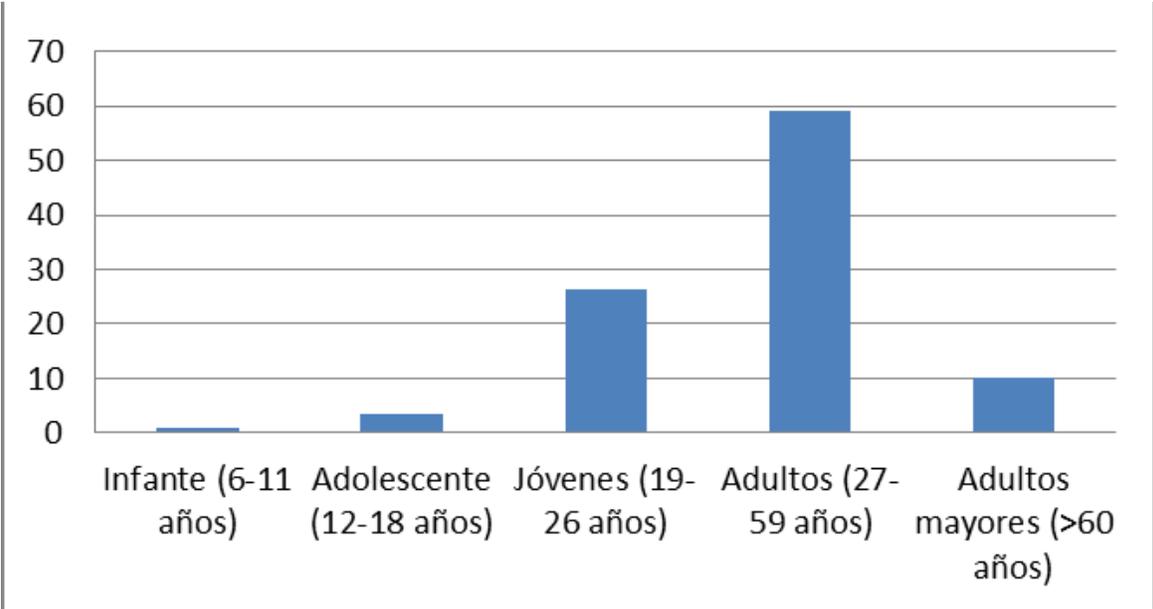
Grafica 9: Reportes demográficos de los géneros presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

La distribución por edades para ambos sexos fue Infantes (6-11 años): 1 caso que equivale al 0,85%; Adolescentes (12-18 años): 4 casos que equivalen al 3,42%; Jóvenes (19-26 años): 31 casos que equivalen al 26,5%; Adultos (27-59 años): 69 casos que equivalen al 58,97% y finalmente para adultos mayores (>60 años): 12 casos que equivalen al 10,26%,(grafica 10).

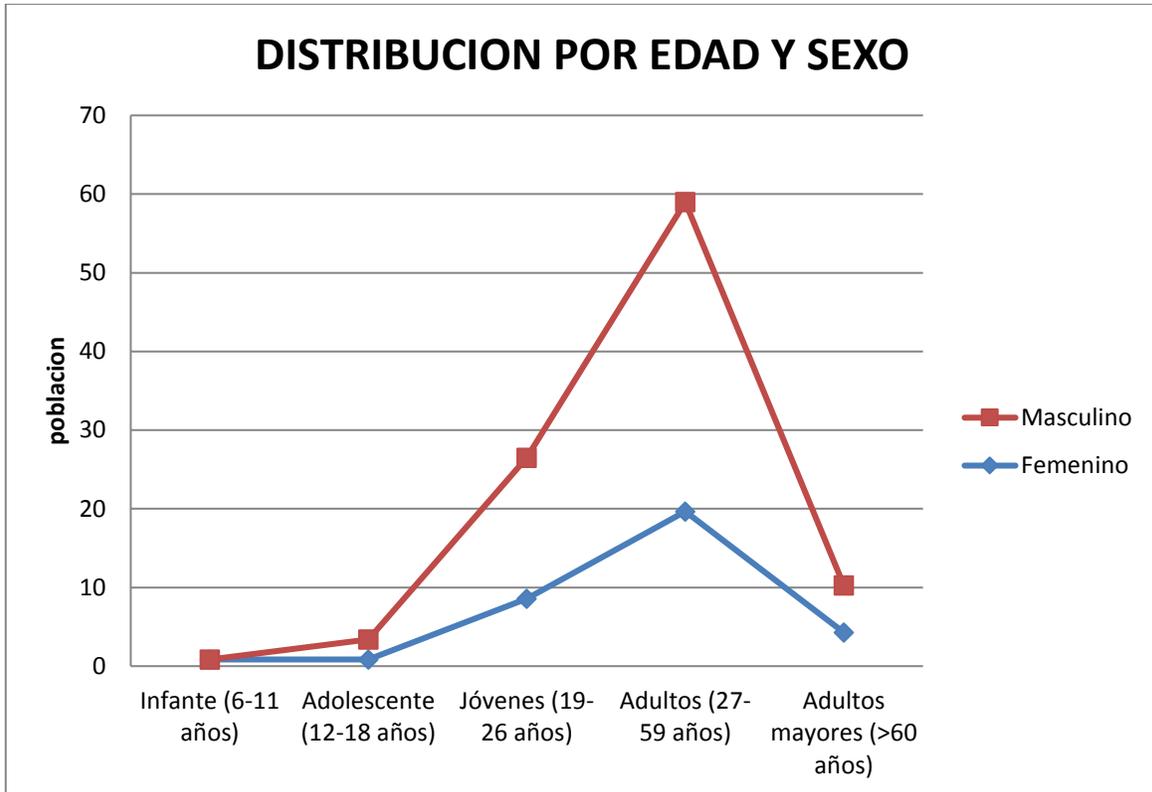
Grafica 10: Distribución por edades de los casos presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

La distribución por edad y sexo mostró diferencias así: de los adolescentes 1 fue femenino (0,85%) mientras que 3 fueron masculinos (2,56%), en el grupo de los jóvenes 10 fueron femeninos (8,55%) y 21 fueron masculinos (17,95%), los adultos presentaron 23 casos femeninos (19,66%) y 46 masculinos (39,32%), los adultos mayores tuvieron 5 reportes femeninos (4,27%) y 7 masculinos (5,98%), grafica 11. La mayor parte de los casos se encontraron en la población adulta tanto masculina como femenina, en este grupo etario es donde más prevalencia e incidencia tienen el trastorno bipolar y la esquizofrenia (23).

Grafica 11: Distribución por edad y genero presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.

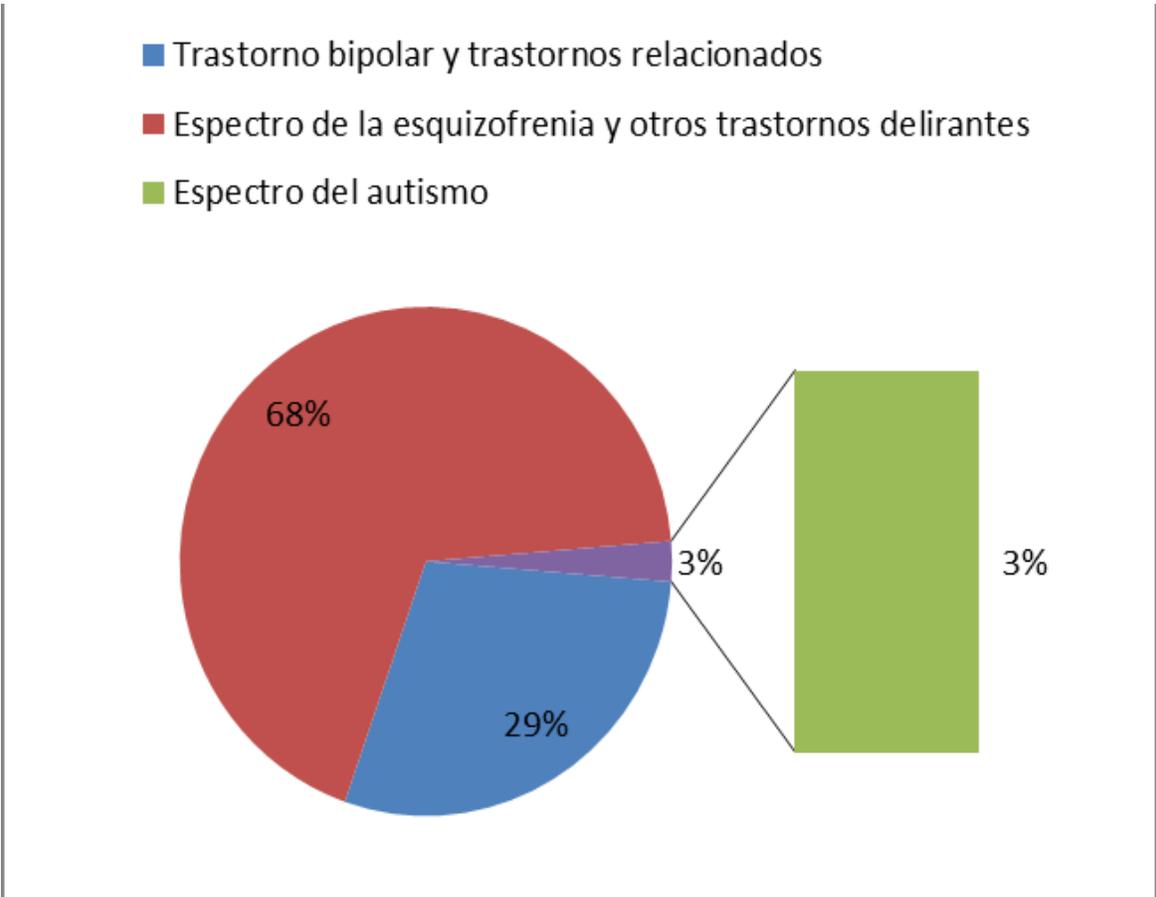


Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

El motivo de prescripción, es decir la enfermedad por la que estaban siendo tratados los pacientes presentó 34 casos equivalentes al 29,06% para Trastorno Bipolar y trastornos relacionados, 80 casos equivalentes al 68,38% para Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos delirantes y 3 casos equivalentes a 2,56% para el Espectro del autismo, (grafica 12).

Pese a que las incidencia y prevalencia de los trastornos relacionados con la esquizofrenia son bastante inferiores que las del trastorno bipolar, tenemos proporcionalmente muchas más reacciones adversas para esquizofrenia (23).

Grafica 12: Motivos de prescripción presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



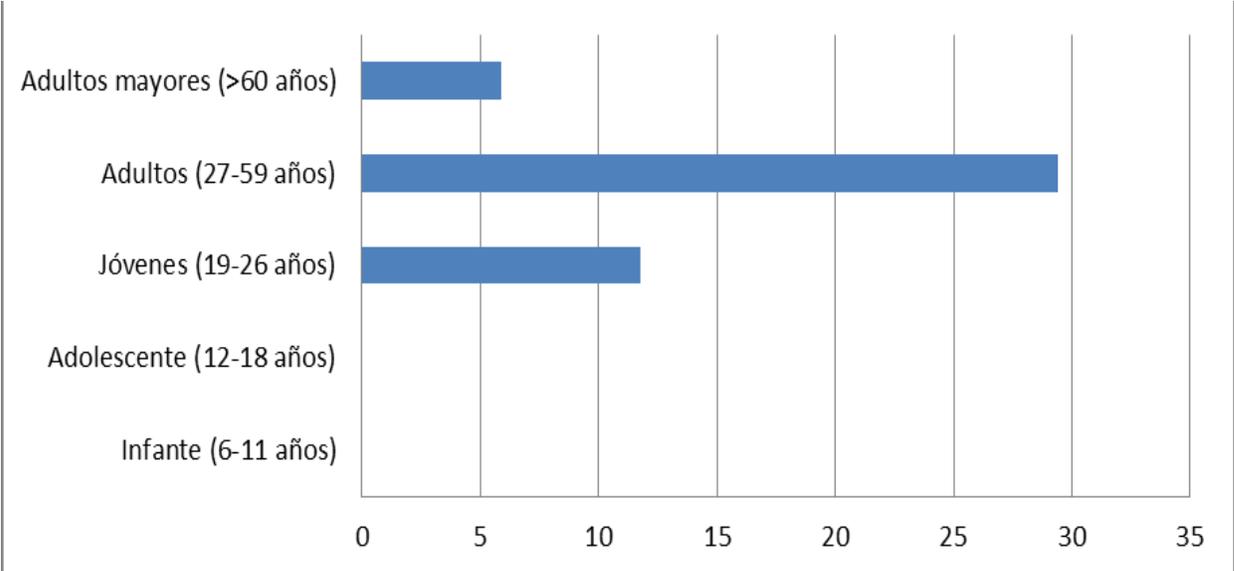
Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

El comportamiento de los factores sexo y edad en función del motivo de prescripción, mostró que de los 34 casos reportados con diagnóstico de Trastorno bipolar y trastornos relacionados, 16 correspondieron a mujeres equivaliendo al 47,06%, como se puede ver en la gráfica 13, de estos 16 casos, 4 reportes fueron de jóvenes que equivalen al 11,76%, 10 reportes fueron de adultas que equivalen al 29,41% y 2 reportes fueron de adultas mayores que equivalen al 5,88%; en los 18 hombres tratados por el mismo diagnóstico equivaliendo al 52,94%, 1 reporte fue de un joven que equivale al 2,94%, 14 reportes fueron de adultos que equivalen al 41,18% y 3 reportes fueron de adultos mayores que equivalen al 8,82%, (grafica 14).

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación de Proyecto de grado

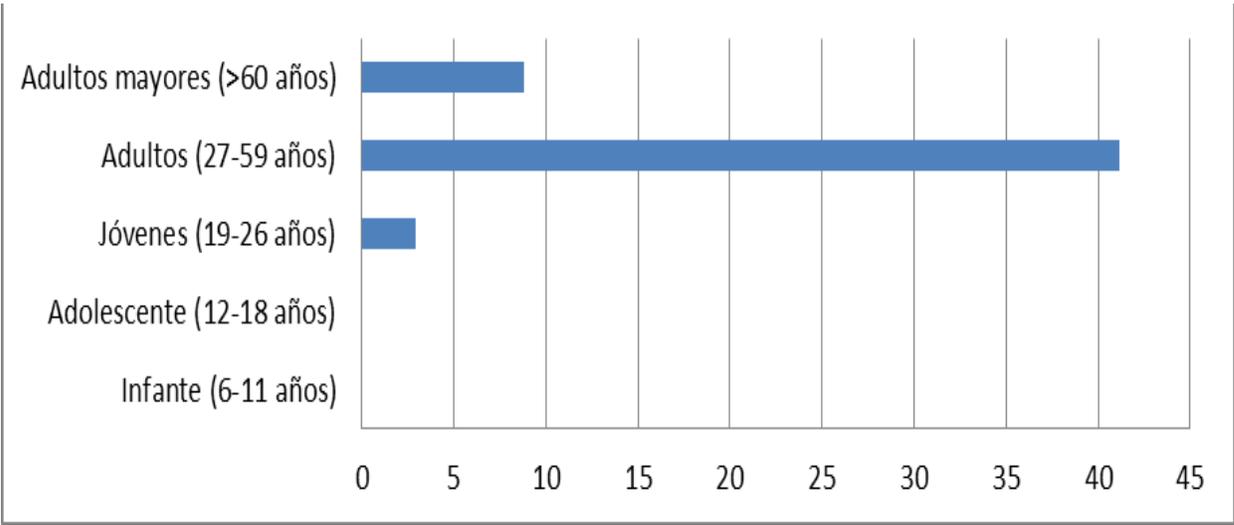
En un estudio realizado en el 2003 (27) por el ministerio de salud en donde puntualizan la prevalencia de enfermedades mentales según la región del país se establece que la región con mayor porcentaje de estas patologías es Bogotá, con 46% de prevalencia es por esto que es evidente que el número de casos encontrados en los reportes emitidos por la entidad no son nada insólitos, sin embargo se observa en las gráficas 13 y 14 una prevalencia en la población mayor razón discutida en la gráfica 11.

Grafica 13: Trastorno bipolar y trastorno relacionado con la población femenina y edades de la misma presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

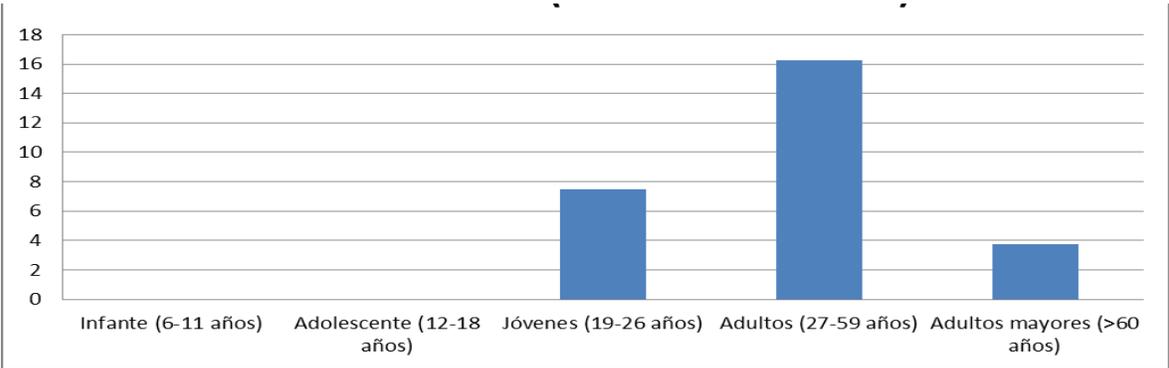
Grafica 14: Trastorno bipolar y trastorno relacionados con población masculina y edades de la misma presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

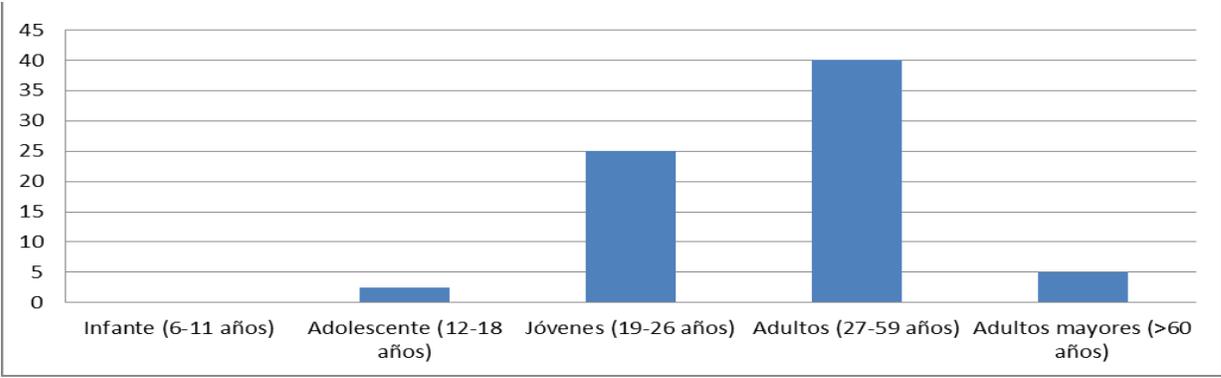
De los 80 pacientes tratados por Espectro de la esquizofrenia y trastornos delirantes, 22 casos correspondieron a mujeres y equivalen al 27,5%, entre ellas se presentaron 6 casos de jóvenes correspondientes al 7,5%, 13 de los casos fueron de adultas correspondientes al 16,25% y 3 de adultas mayores correspondientes al 3,75%, (grafica 15). En los 58 reportes de hombres que equivalen al 72,5% 2 fueron adolescentes correspondientes al 2,5%, 20 fueron jóvenes correspondientes al 25%, 32 fueron adultos correspondientes al 40% y 4 reportes fueron de adultos mayores representando el 5%, (grafica 16).

Grafica 15: Espectro de esquizofrenia y trastornos relacionados en población femenina y edades de la misma presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

Grafica 16: Espectro de esquizofrenia y trastornos relacionados en población masculina y edades de la misma presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.

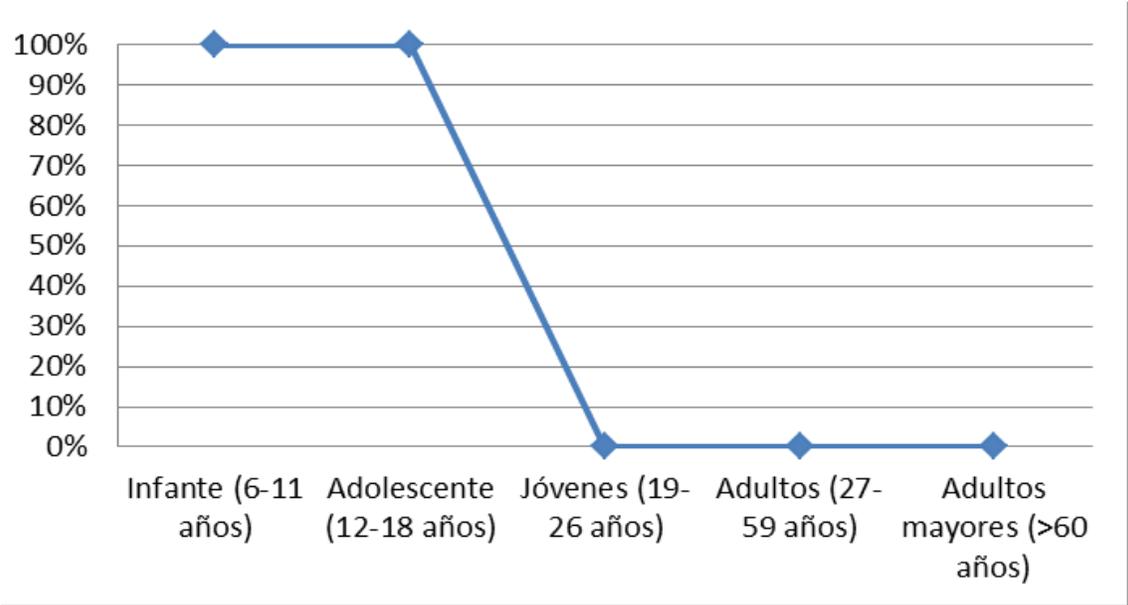


Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

Para el diagnóstico Autismo que tuvo un total de 3 casos, dos de ellos se dieron en pacientes femeninas, 1 infante y 1 adolescente representando cada una de ellas el 33,33% para un total de 66,66% en el sexo femenino (grafica 17), el único caso de sexo masculino se encontraba en el grupo de los adolescentes y representó el 33.33% para este diagnóstico, (grafica 18).

Según (29) el estudio realizado por la Universidad del Rosario en el año 2011, establece que la prevalencia de autismo se encuentra entre la edad de 3 años a 12 años en Bogotá en donde según la evaluación de severidad través de la escala de valoración de autismo infantil CARS (*childhood autism ratingscale*) los niños fueron clasificados severamente autista con un porcentaje del 52,2%, en donde existe una predominancia en el género masculino en algunos casos u otros el género femenino como fue evidente en el presente escrito.

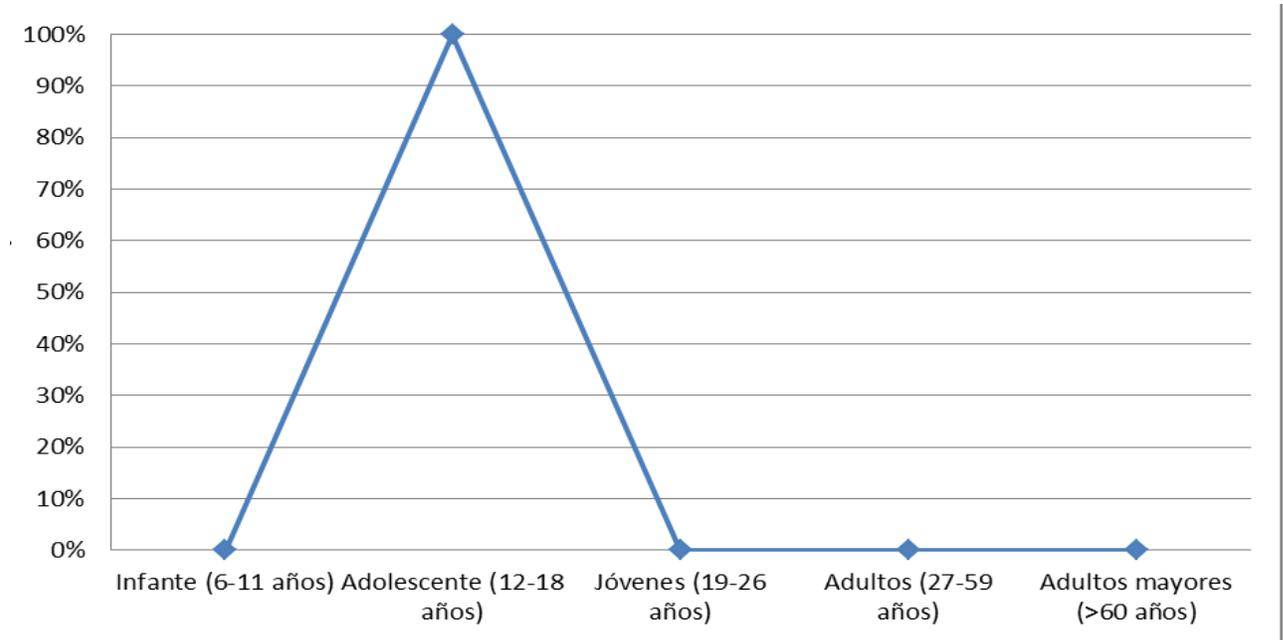
Grafica 17: Casos de autismo femenino según edad los cuales están presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

Grafica 18: Casos de autismo masculino según edad los cuales están presentes en los reportes de reacciones adversas psiquiátricas del programa

distrital de farmacovigilancia en los periodos de 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia.



Tomado de: programa distrital de farmacovigilancia Bogotá, periodos 2012- 2016

7. CONCLUSIONES

- Se analizó cada uno de los reportes de reacciones adversas psiquiátricas y problemas relacionados con el uso de risperidona en el programa distrital de farmacovigilancia en los periodos comprendidos del 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia, definiendo así de manera específica datos del mismo como órgano- sistema afectado, seriedad y causalidad, encontrándose que el tipo de seriedad más predominante en los casos caracterizados es; Serio o serio-grave, comprendiendo así que la población abarcada por este tipo de seriedad requirió hospitalización o prolongación de hospitalización durante el primer año de tratamiento con risperidona. Este primer año de tratamiento puede interpretarse como fallo terapéutico debido a si alta tasa de hospitalización, esto corresponde a la causalidad predominante en los casos caracterizados la cual fue; posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el fallo terapéutico (FT) con un 62,39% de los casos evaluados, esto en relación al número de fallos terapéuticos (FT) presentes el reporte el cuales fueron de 97 casos equiparando el 83% de los casos totales, evidenciando así una inmensa relación entre estas dos variables; tipo de reacción y causalidad.
- Se logró caracterizar los casos de reacciones adversas psiquiátricas y problemas relacionados con el uso de risperidona en el programa distrital de farmacovigilancia en los periodos comprendidos del 2012 a 2016 en Bogotá, Colombia, siendo preciso las variables sexo, edad y motivo de prescripción encontrando que el género predominante en número de casos caracterizados es el masculino con un 66% y el femenino con un 34% esto explicado por factores genéticos sin embargo fue evidente en la literatura que la prevalencia de casos por reacciones adversas es al contrario donde predomina el género femenino sobre el masculino. Fue evidente que para ambos casos la población predominante en casos efectuados fue la adulta la cual comprende las edades entre los 27-59 años. Frente a la variable “motivo de prescripción” se evidencio la precisión frente al diagnóstico efectuado por el medico puesto que el motivo de prescripción que predomino en los casos caracterizados fue; Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos delirantes, patologías por la cuales según literatura está indicada la risperidona.
- Se logró realizar un video educativo para cuidadores y/o pacientes frente al medicamento risperidona, el cual tiene como finalidad orientar e informar acerca de las características de la risperidona, incluyendo cuidados básicos frente a esta, identificando así posibles reacciones adversas a este fármaco.

8. RECOMENDACIONES

- Realizar un estudio de pacientes ingresados por reactivación de síntomas a servicios hospitalarios psiquiátricos durante el tratamiento para recopilar más y mejor información que lleve a establecer las causas de las hospitalizaciones.
- Facilitar el medio de reporte de reacciones adversas al personal de salud, debe permitirse la exportación de datos desde la historia clínica al mecanismo de recolección de la información.
- La autoridad sanitaria podría solicitar a titulares de los registros sanitarios a favor de risperidona estudios de efectividad e informarlo claramente en la Información para Prescribir, inserto y página web.
- El abordaje psicosocial e interdisciplinar para el manejo de las enfermedades en las que está indicado el uso de la risperidona debe complementar la terapia farmacológica.
- Socialización de secciones claves de la “Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia”, para que analistas de los reportes y personal encargado de reportar, se familiaricen con la enfermedad y su curso.

9. IMPACTO ESPERADO

El presente trabajo más que brindar respuestas, busca generar preguntas sobre la efectividad y seguridad de la risperidona, con el fin de que se genere información de seguridad que brinde a los prescriptores un panorama más claro sobre el tratamiento que instaurarán en sus pacientes y por otro lado al sistema de salud para que estime el impacto que tiene en las arcas estatales el tratamiento de las reacciones adversas presentadas teniendo en cuenta que, primero se trata de trastornos altamente incapacitantes y segundo que las hospitalizaciones por psiquiatría suelen ser prolongadas y por lo tanto costosas.

Se espera que la información aquí consignada sirva como punto de partida para la realización de trabajos más profundos, específicos y disruptivos que lleven a la mejora de los actores del sistema del sector salud para el bienestar de los pacientes.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. *The Uppsala Monitoring Centre. Suecia (2016), Safer use of medicines: the basics, Why pharmacovigilance? Recuperado de <https://www.who-umc.org/safer-use-of-medicines/safer-use-of-medicines-the-basics/why-pharmacovigilance/>*
2. *Presidencia de la República de Colombia. (1995). Decreto - Ley N° 677, Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia. Abril 26 de 1995.*
3. *Congreso de la Republica de Colombia. (1995). Ley N° 212, Por el cual se reglamenta la profesión de Químico Farmacéutico y se dictan otras disposiciones. Octubre 26 de 1995.*
4. *Instituto Nacional de vigilancia de Medicamentos y Alimentos. (2004). Resolución 2004009455, Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes, de que trata el artículo 146 del Decreto 677 de 1995. Mayo 28 de 2004.*
5. *Ministerio de la Protección Social. (2005). Decreto 2200, Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones. Junio 28 de 2005.*
6. *Ministerio de la Protección Social. (2007). Resolución N° 1403, Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones. Mayo 14 de 2007.*
7. *Ministerio de la Protección Social. (2014). Resolución N°. 2003, Por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los Prestadores de Servicios de Salud y de habilitación de servicios de salud. Mayo 28 de 2014.*
8. *Grupo de Farmacovigilancia INVIMA/UN. Colombia, (2006). Boletín de Farmacovigilancia. 13(Año 4)*

9. *Judit Ceruelo Bermejo, Sonsoles García Rodicio. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. Formación Médica Continuada en atención primaria. Vol. 14. Núm. 10. 2007.*
10. *Francis C. Colpaert. Discovering risperidone: the LSD modelo f psychopathology. Nature review. Vol. 2 Abril 2003. P 315-320.*
11. *G.C. Alexander, S.A. Gallagher, A. Mascola, R.M. Moloney, R.S. Stafford. Increasing off-label use of antipsycothic medications in the United States, 1995-2008. Pharmacoepidemiology and durg Safety. 2011. Vol. 20. P 177-184.*
12. *Craig L. Katz, Anna Rosen, Jasleen Salwan, Hiwot Woldu. Application for inclusion to the 19th Expert Committee on the selection and Use of Essential Medicines: Risperidone. Enero 2013.*
13. *Christine Rummel-Kluge, Katja Komossa, Sandra Schwarz, Heike Hunger, Franziska Schmid, Claudia Asenjo Lobos, Werner Kissling, John M. Davis, Stefan Leucht. Head to head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsycotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and Meta-analysis. Schizophrenia research. 2010. Vol 123. P 225-233.*
14. *John Cromby. Developing schizophrenia. Theory and psychology. 2016. Vol. 16. P 607-619.*
15. *Rafael Huertas, Enric J. Novella. El síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la Conciencia Moderna: Una aproximación a la historia de la esquizofrenia. Clínica y Salud. 2010. Vol. 21. No.3. P 205-219.*
16. *Eugen Bleuler. La esquizofrenia. 1926. Informe al congreso de Médicos alienistas y neurólogos de Francia y de los países de la lengua francesa.*
17. *John Cromby, David Harper, Paula Reavey. Psychology, Mental health and distress. Macmillan International Higher Education. 2013. P 78.*
18. *John Cromby, David Harper, Paula Reavey. Psychology, Mental health and distress. Macmillan International Higher Education. 2013. P 86.*
19. *Mahendra T. Bhati. Defining Psychosis: The Evolution of DSM-5 Schizophrenia Spectrum Disorders. Curr Psychiatric Rep. 2013. 15:409.*
20. *American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5™. American Psychiatric Publishing. 2014.*

21. E. Sherwood Brown, Paul E. Croarkin, Brittany L. Mason. *Historical Underpinnings of Bipolar Disorder diagnostic Criteria. Behavioral sciences.* 2016. 6. 14.
22. National Institute of Mental Health. *La esquizofrenia.* 2017.
23. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet.* Vol 390. 2017. P 1211-1259.
24. Fiona J. Charlson, Alize J. Ferrari, Damian F. Santomauro, Sandra Diminic, Emily Stockings, James G. Scott, John J. McGrath, and Harvey A. Whiteford. *Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. Schizophrenia bulletin.*
25. María Fernanda Bonilla, Roberto Chaskel. *Trastorno del espectro autista.* Recuperado de <https://scp.com.co/wp-content/uploads/2016/04/2.-Trastorno-espectro.pdf>)
26. Óscar Esteban Jiménez, Cristina Navarro Pemán, Francisca González Rubio, Francisco Javier Lanuza Giménez, Cristina Montesa Lou. *Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario.* Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v91/1135-5727-resp-91-e201712050.pdf>
27. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social, *Estudio Nacional de Salud Mental.* 2003. Recuperado de: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/ESTUDIO%20NACIONAL%20DE%20SALUD%20MENTAL%20EN%20COLOMBIA.pdf>
28. C. Talero-Gutiérrez, M. Rodríguez, D. De La Rosa, G. Morales, A. Vélez-Van-Meerbeke. *Caracterización de niños y adolescentes con trastornos del espectro autista en una institución de Bogotá, Colombia.* Recuperado de <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/18748/142.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
29. World Health Organization. *The importance of Pharmacovigilance.* 2002.

30. *World Health Organization. Technical report 425.*

31. *Pedro Amariles Muñoz, Jaime Alejandro Hincapié García, Catalina María Jiménez Estrada, Francisco Javier Gutiérrez, Newar andrés Giraldo Alzate. Farmacoseguridad: Farmacovigilanciay seguimiento faramcoterapéutico. Universidad de Antioquia 2011.*
32. *Cenrto de Monitoreo de Uppsala. Recuperado de <https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>*
33. *Inserto para el paciente Risperdal® Consta.*
34. *Del D. Miller, Pharm D. Atypical antisycotics: Sleep, sedation, and efficacy. Prim care companion J Clin Psychiatry. 2004. 6 (Supl 2).*
35. *Pirkko Räsänen, Jari Tiihonen, Matti Isohanni, Paula Ratakallio, Jari Lehtonen, Juha Moring. Sxhizophrenia, alcohol abuse, and Violent Behavior: A 26 years Followup study of an unselected Birth Cohort. Schizophrenia bulletin. 1998. Vol 24.*
36. *Natalia I Brzozowska, Erik J de Tonnerre, Kong M li, Xiao Suo Wang, Aurelie A Boucher, Paul D Callaghan, Michael Kuligowski, Alex Wong, Jonathon C Arnold. The diferencial binding of antipsychotic drugs to the ABC transoporter P-Glycoprotein predicts Cannabinoid-Antipsychotic drug interactions. Neuropsychopharmacology. 2017. 42.*
37. *David Whitehorn, Julie C Richard, Lili C Kopala. Hospitalization in the first year of treatment for schizophrenia. Can J Psychiatry. 2009. Vol 49*
38. *Mayo Clinic. Atención al Paciente e Información Médica. Enfermedades y afecciones. Recuperado de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/schizophrenia/diagnosis-treatment/drc-20354449>*
39. *Shawn X. Sun, Gordon G. Liu, Dale B. Christensen, Alex Z. Fu. REview and Analysis of hospitalization costs associated with antipsicotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. Current medical research and opinion. 2007. Vol 23. No. 10.*

40. *Vlado Jukic, Aleksander Savic, Miroslav Herceg. Importance of the newer generations of antipsychotics in reducing schizophrenia hospitalization rates. Psychiatria Danubina. 2013. Vol 25. No. 3.*

41. *J. Carmona-Huerta, S. Castiello-de Obeso, J. Ramírez-Palomino, R. Durán-Gutiérrez, D. Cardona-Muller, F. Grover Paez, P. Fernández-Dorantes, R. Medina-Davalos. Polypharmacy in a hospitalized psychiatric population: risk estimation and damage quantification. BMC Psychiatry. 2019.*

42. *Ranganath D. Rattehalli, Mahesh B. Jayaram, Michael Smith. Risperidone Versus Placebo for Schizophrenia. Shizophrenia bulletin. 2010. Vol 36. No.3.*

43. *Universidad nacional de Colombia. Algoritmo de fallos terapéuticos. Recuperado de [http://www.cimun.unal.edu.co/fileadmin/Facultad de Ciencias/CIMUN/files/ALGORITMO DE FALLO TERAPEUTICO vaca-delassalas.pdf](http://www.cimun.unal.edu.co/fileadmin/Facultad_de_Ciencias/CIMUN/files/ALGORITMO_DE_FALLO_TERAPEUTICO_vaca-delassalas.pdf)*

44. *Ministerio de salud. (2015). Encuesta nacional de salud mental Tomo I. Recuperado de https://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/consumo/estudios/nacionales/CO031102015-salud_mental_tomol.pdf*

45. *Congreso de la Republica de Colombia. (2013). Ley N° 1616. Por medio de la cual se expide la ley de salud mental y se dictan otras disposiciones. 21 de enero de 2013. Colombia.*

46. *Toro R, (2004) Psiquiatría, Editorial Corporación Para Investigaciones Biológicas.*

47. *Montaño, D., Román, J. (2011). Trastornos Psiquiátricos Inducidos por Medicamentos. Revista Científica Ciencia Médica. 14(1). 21-24.*

48. *Castro, A., Orozco, J., Marín, D. (2016). Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. Med. Risaralda. 22(1): 52-57.*

49. *Tejada, P. (2016). Situación actual de los trastornos mentales en Colombia y en el mundo: prevalencia. Consecuencias y necesidades de intervención. Salud Bosque 6(2): 29-40*

50. *Rodríguez, J., Kohn, R., Aguilar, S., Organización Panamericana de la Salud. (2009). Epidemiología de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe.*

- Publicación científica y técnica 632. Recuperado de
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/166275/1/9789275316320.pdf>
51. Peñalosa, R., Salamanca, N., Rodríguez, J., Rodríguez, J., & Beltrán, A. (2014). Estimación de la carga de enfermedad para Colombia, 2010. Bogotá: editorial Pontificia Universidad Javeriana.
52. American Psychiatric Association. Measure: Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity. 2013. Recuperado de:
<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/educational-resources/assessment-measures>
53. Guzmán F., Mechanism of Action of Risperidone. Recuperado de:
<https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/mechanism-of-action-of-risperidone-2126>
54. Park Y, Kim Y, Lee J, Antipsychotic-Induced Sexual Dysfunction and its Management. Recuperado de:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3623530/>
55. Csernansky J, Schuchart E. Relapse and Rehospitalisation Rates in Patients with Schizophrenia. Effects of Second Generation Antipsychotics. *Mol Diag Ther* 16, 473–484 (2002). <https://doi.org/10.2165/00023210-200216070-00004>

11. ANEXOS

11.1 Algoritmo de fallo terapéutico VACA-DEASSALAS

ALGORITMO DE FALLO TERAPÉUTICO VACA-DEASSALAS

Cada pregunta puede valorarse con una de las siguientes respuestas: "Sí", "No" o "No se sabe (NS)".

Evaluación Notificación Fallo Terapéutico como Evento Adverso					
FACTORES	PREGUNTAS	SÍ	NO	NS	Categorías de Causalidad
1. Farmacocinética	1. ¿El FT se refiere a un fármaco de cinética compleja? ¹				1. Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento. Si la notificación se refiere a un fármaco de cinética compleja, estrecho margen terapéutico y manejo especial y/o se logra documentar su uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética y/o se logra documentar interacciones farmacocinética (F-F, F-A, F-PFT) y/o farmacodinámica y/o incompatibilidad fisicoquímica. Estas interacciones pueden ser Fármaco-Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico. Si una o más respuestas de las preguntas de los factores 1,2, 3 y 4 es afirmativa.
2. Condiciones clínicas del paciente	2. ¿El paciente presenta condiciones clínicas que alteren la farmacocinética? ²				
3. Uso del medicamento	3. ¿El medicamento se prescribió de manera inadecuada? ³				
	4. ¿El medicamento se usó de manera inadecuada? ⁴				
4. Interacciones	5. ¿El medicamento requiere un método específico de administración que requiere entrenamiento en el paciente? ⁵				2. Notificación posiblemente inducida. Si la notificación se refiere explícita y exclusivamente al uso de un medicamento genérico y/o si existen notificaciones similares de un mismo medicamento genérico y/o si existen notificaciones similares de un mismo medicamento y/o de una misma institución y ninguna de las respuestas de los factores 1,2,3 y 4 es afirmativa.
	6. ¿Existen potenciales interacciones? ⁶				
5. Competencia Comercial	7. ¿La notificación de FT se refiere explícitamente al uso de un medicamento genérico o una marca comercial específica? ⁷				3. Posiblemente asociado a un problema biofarmacéutico (calidad). Si habiendo descartado uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética e interacciones; se encuentran análisis de calidad con no conformidades, estudios de biodisponibilidad para fármacos con cinética compleja, y/o alerta de agencias regulatoria, se establecen deficiencias en los sistemas de almacenamiento y/o se tienen dudas sobre falsificación o adulteración. Una o más respuestas de las preguntas de los factores 1,2, 3 y 4 es negativa y por lo menos una de las respuestas a las preguntas del factor 6 es afirmativa.
6. Calidad	8. ¿Existe algún problema biofarmacéutico estudiado? ⁸				
7. Factores idiosincráticos u otros no establecidos	9. ¿Existen deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento? ⁹				4. Posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el FT. Si no se encuentra justificación diferente que explique el fallo terapéutico y se han descartado problemas biofarmacéuticos. Puede estar relacionado con resistencia parcial, total, natural o adquirida a la terapia, tolerancia, refractariedad, taquifilaxia y resistencia documentada en la literatura.
	10. ¿Existen otros factores asociados que pudieran explicar el FT? ¹⁰				
8. Información insuficiente					5. No se cuenta con información suficiente para el análisis. Si el caso de Fallo Terapéutico no cuenta con la información suficiente para el análisis.

¹ Si el fármaco tiene: estrecho margen terapéutico, circulación enterohepática, cinética de orden cero u otra característica farmacocinética especial, incluido el polimorfismo genético de la isoenzima CYP2D6 y otros.

² Si el paciente presenta alteraciones en la función Hepática y/o renal, obesidad, desnutrición, deshidratación, edema, quemaduras o cirugía de resección gástrica y/o duodenal, alteraciones y/o enfermedad gastrointestinal, embarazo, edades extremas o cualquier condición que altere el ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) del fármaco.

³ Si el medicamento tuvo: una indicación adecuada, dosis adecuada y/o ajustes de dosis, vía de administración adecuada y si se administró durante el tiempo indicado.

⁴ Si se usó adecuadamente en dosis e intervalos recomendados y si se administró de manera adecuada y durante el tiempo indicado, para lo cual se debe tener en cuenta si hubo adherencia, si se maceró o trituró y si se administró con agua u otro líquido.

⁵ Si el medicamento requiere de una intervención específica y/o entrenamiento específico para su uso y administración.

⁶ Cuando el paciente consume por lo menos dos medicamentos, y se documenta potencial interacción farmacocinética (cualquier condición que altere el ADME - Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción- del fármaco) y/o farmacodinámica (relacionada con la disminución de la acción farmacológica) y/o incompatibilidad fisicoquímica (estas son reacciones que se producen in vitro, antes de la administración del medicamento y producen inactivación de los fármacos a administrar). Estas interacciones pueden ser Fármaco-Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico (F-F, F-A, F-PFT).

⁷ Se sugiere en este caso indagar información adicional como cambio de proveedor en una institución particular, normas de adquisición que establezcan sanciones por notificación o ingreso al mercado de un nuevo competidor, notificaciones de FT de un mismo sitio y/o que se refieran a un mismo medicamento de un productor particular.

⁸ Cuando al medicamento se le han realizado pruebas y/o se han divulgado alertas de calidad (por agencias regulatorias), pruebas de biodisponibilidad y/o se tienen dudas sobre falsificación (medicamento falsificado es todo aquel producto etiquetado indebidamente, de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad o fuente, para este caso se caracteriza por la ausencia de principios activos terapéuticos) o adulteración (esta se caracteriza por envases apócrifos y/o ingredientes incorrectos o bien, principios activos en dosis insuficientes). También cuando se sospecha que el medicamento tuvo una inadecuada preformulación (diseño y producción).

⁹ No se cumplen condiciones de temperatura, humedad, iluminación, cadena de frío.

¹⁰ Si el fármaco es un opioide u otro que en la literatura reporte tolerancia. Si el fármaco es un anestésico u otro que en la literatura reporte taquifilaxia. Si el fármaco es un anticonvulsivante u otro que en la literatura reporte refractariedad. Si se trata de resistencia celular, de microorganismos (a antiviral, antirretroviral, antibiótico, antimicobacteriano, antiparasitario, antimalárico, antimicótico) o células del cuerpo humano que generan resistencia a biotecnológicos o quimioterapéuticos (p.e. cáncer con quimioterapéuticos, diabetes con insulina).

11.2 VIDEO