

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE  
RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A  
INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO  
NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019**



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA**



**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE  
RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A  
INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO  
NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019**

**Autor:** Lcdo. Ernesto Osuna

**Tutora:** Dra. Yalitza Aular

Naguanagua, 24 de Mayo de 2021



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA**



**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE  
RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A  
INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO  
NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019**

**Autor:** Lcdo. Ernesto Osuna

Trabajo de grado presentado ante la Dirección de Postgrado - Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, para optar al Grado de Magíster en Toxicología Analítica.



## ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo de Grado titulado:

### REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019

Presentado para optar al grado de **Magíster en Toxicología Analítica**, por el (la) aspirante:

**OSUNA M., JOSE E**  
C.I. V- 20107352

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Yalitzta Aular C.I. 4310690, decidimos que el mismo está **APROBADO** .

Acta que se expide en valencia, en fecha: **10/05/2022**

**Prof. Yalitzta Aular (Pdte)**

C.I. 4.310.690

Fecha: 10/05/2022

**Prof. Henry Pérez**

C.I. 11.190.281

Fecha: 10/05/2022

TG: 87-21

**Prof. Alexis Morales**

C.I. 8.825.537

Fecha: 10/05/2022



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA**



**CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR**

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE  
RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A  
INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO  
NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019**

**TUTORA:** Dra. Yalitza Aular

Acepto la tutoría del presente Trabajo, según las condiciones de la Dirección de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo.

---

Firma y C.I:

Naguanagua, 24 de Mayo de 2021



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA**



**CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL PROFESOR DE SEMINARIO**

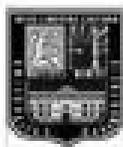
**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE  
RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A  
INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO  
NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019**

Aprobado en la Dirección de Postgrado por la **Dra. Yolima Fernández**, Profesora del Seminario de investigación y Trabajo de grado.

---

Firma y C.I:

Naguanagua, 24 de Mayo de 2021



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA

ACTA DE APROBACION DEL PROYECTO  
DE TRABAJO DE GRADO

Los Miembros de la Comisión Coordinadora de la Maestría en Toxicología Analítica, hacen constar que han leído el Proyecto de Trabajo de Grado, presentado por el ciudadano: ERNESTO OSUNA, cédula de identidad N.º 20.107.352, para optar al grado de Magister en Toxicología Analítica, cuyo título es "REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFARMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019", y que el mismo está APROBADO ya que reúne los requisitos de factibilidad, originalidad e interés que plantea la línea de investigación: Reacciones Adversas a Medicamentos, establecida por esta Maestría. Igualmente, el mencionado Proyecto está enmarcado dentro de la normativa para la elaboración y presentación de los trabajos de grado para esta Maestría. La profesora YALITZA AULAR, C.I. N.º 4.310.690, aceptó la tutoría de este trabajo. En Valencia, a los seis días del mes de Mayo de Dos mil diecinueve

Comisión Coordinadora:

Prof.   
Coordinador(a)

Prof.   
Miembro de la Comisión

Prof.   
Miembro de la Comisión



Sello

Prof.   
Miembro de la Comisión

Prof.   
Miembro de la Comisión



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA**



**VEREDICTO**

Nosotros, miembros del jurado designado para la revisión y aprobación del trabajo de grado titulado: **REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019**, presentado por el Lcdo. Ernesto Osuna, C.I: 20.107.352, para optar al grado de Magíster en Toxicología Analítica. Estimamos que el mismo reúne los requisitos para ser considerado como:

\_\_\_\_\_

Nombres y Apellidos, Cédula de Identidad y Firmas del Jurado:

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

## AGRADECIMIENTOS

Estoy inmensamente agradecido con **MI SEÑOR DIOS Jesucristo**, que me proveyó de salud, conocimiento, alimentos, recurso humano y materiales para llevar a cabo esta investigación científica; a ÉL, yo lo amo con toda mi Alma, con todo mi Pensamiento y todo mi Corazón.

A mi Nación **Venezuela** que me facilito Instituciones Universitarias públicas con los mejores profesores del país, por ejemplo los de la flamante Universidad de Carabobo.

Agradecimientos especiales a la **DOCTORISIMA Yalitza Aular**, la Toxicóloga más grandiosa que podrá tener mi Nación, por regalarme incalculables horas de formación académica, asimismo por su tutoría científica, apoyo incondicional y las horas invertidas en esta investigación. Para mí, Ella es una súper Heroína, por su fuente de conocimiento.

Además las gracias a la Doctora Yolima Fernández por su grandiosa asesoría metodológica y horas de revisión invertidas en el trabajo de grado actual.

Agradecimientos al personal de las Instituciones educativas que participaron en la investigación; especialmente a la Magister Carla Isabel Cordero Monagas (Trabajadora Social y Orientadora Escolar), que sirvió de embajadora entre la instituciones educativas y la Universidad de Carabobo.

Mil gracias a mis Familiares y grandes Amigos, por su amor y lealtad; estos participaron con apoyo moral y económico indispensables para realizar dicha investigación. Te amo **Joribel Osuna**.

Asimismo al **Dr y Beato José Gregorio Hernández**, Humano venerable, Científico Venezolano, Medico de los pobres y Cristiano ejemplar.

Por último doy gracias a **Julieta Koka Osuna Gronevelt**, mi gran amiga y compañera de vida, quien compartió conmigo innumerables noches dedicadas al estudio académico; solo este ser vivo y mi **Dios** son testigos del esfuerzo invertido en esta fascinante investigación.

**DOMO ARIGATO JAPÓN**

<b>INDICE GENERAL</b>		<b>Pág.</b>
Título		I
Portada		II
Constancia de aceptación del tutor		III
Constancia de aprobación del profesor de seminario		IV
Acta de aprobación del Proyecto		V
Veredicto		VI
Agradecimiento		VII
Índice general		VIII-IX
Índice de tablas		X
Resumen		XI
Abstract		XII
 <b>Capítulo I: El Problema</b>		<b>Pág.</b>
1.1	Planteamiento del Problema	1
1.2	Objetivo General	8
1.3	Objetivos Específicos	8
1.4	Justificación de la investigación	9
<b>Capítulo II: Marco Teórico</b>		12
2.1	Antecedentes de la investigación	12
2.2	Bases teóricas	21
2.2.1	Trastornos neurológicos	21
2.2.2	Psicofármacos	28
2.2.3	Reacciones adversas por psicofármacos	48
2.2.3.1	Reacciones adversas neurológicas por psicofármacos	48
2.2.3.2	Reacciones adversas dermatológicas por psicofármacos	51
2.2.3.3	Reacciones adversas hepáticas por psicofármacos	68
2.2.3.4	Reacciones adversas hematológicas por psicofármacos	70
2.2.4	Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)	78
2.2.5	Evaluación de RAM (Causalidad e Intensidad)	78
2.2.6	Farmacovigilancia	83
2.3	Operacionalización de las Variables	84
<b>Capítulo III: Metodología</b>		90
3.1	Tipo de investigación	90
3.2	Población y Muestra	91
3.3	Técnica de recolección de la información	93
3.4	Consideraciones bioéticas	94
3.5	Análisis y procesamiento de los datos	95
<b>Capítulo IV: Resultados</b>		96
<b>Capítulo V: Discusión</b>		120
<b>Capítulo VI: Conclusiones y Recomendaciones</b>		132
<b>Referencias Bibliográficas</b>		136

<b>ANEXOS</b>	<b>Título</b>	<b>Pág.</b>
<b>A1-A2</b>	Exantema medicamentoso	143
<b>B1-B2</b>	Urticaria de origen medicamentoso	144
<b>C1-C2-C3</b>	Eritema fijo medicamentoso	145
<b>D</b>	Fotosensibilidad medicamentosa	146
<b>E1-E2</b>	Pigmentación dérmica medicamentosa	147
<b>F</b>	Alopecia medicamentosa	148
<b>G</b>	Eritrodermia medicamentosa	149
<b>H</b>	Erupcion morbiliforme medicamentosa	150
<b>I1-I2-I3</b>	Síndrome de Stevens-Johnson	151
<b>J1-J2-J3</b>	Necrólisis epidérmica toxica	152
<b>K1-K2</b>	Síndrome de Hipersensibilidad a Fármaco (DRESS)	153
<b>L</b>	Encuesta aplicada en la investigación	154
<b>M</b>	Instrumento para determinar la causalidad de la RAM	161
<b>N1-N2-N3</b>	Permiso formal de las Instituciones educativas donde se realizó el muestreo.	162
<b>O</b>	Consentimiento informado de los participantes	173

## INDICE DE TABLAS

<b>Nro. Tabla</b>	<b>Título</b>	<b>Pág.</b>
1	Institución Educativa de procedencia de los participantes.	96
2	Distribución porcentual de trastornos neurológicos en los muestreados.	98
3	Tipos de psicofármacos prescritos (según su indicación terapéutica) y sus representantes administrados a los muestreados.	99
4	Psicofármacos prescritos y administrados en los muestreados, según la DCI, nombres comerciales®, código de clasificación ATC y la dosis.	100
5	Asociaciones de psicofármacos prescritos a la muestra en estudio.	101
6	Distribución de las RAM detectadas en la muestra estudiada, según los grupos por edades y el sexo.	104
7	Distribución Porcentual de RAM neurológicas de la muestra en estudio.	105
8	Distribución Porcentual de RAM dermatológicas de la muestra en estudio.	106
9	Distribución Porcentual de RAM hepáticas en la muestra en estudio.	107
10	Distribución Porcentual de RAM hematológicas en la muestra en estudio.	107
11	Caracterización de RAM, según su presencia en simultáneo por tipo, intensidad y el desenlace de las mismas, en la muestra estudiada.	109
12	Caracterización de RAM, según la relación temporal de su aparición, desaparición de acuerdo al ajuste de dosis y/o suspensión, además de antecedentes de tales RAM.	110
13	Causalidad de RAM en la muestra estudiada, según el Algoritmo de Naranjo y colaboradores (1981).	111
14	Asociación entre la presencia de RAM dermatológicas con las edad, sexo y número de psicofármacos administrados.	112
15	Asociación entre la presencia de RAM dermatológicas con el tipo de psicofármaco administrado.	113
16	Asociación entre la presencia de RAM dermatológicas con los años de tratamiento con Psicofármacos.	113
17	Asociación entre la presencia de RAM hepáticas con las variables edad, sexo y polifarmacia.	115
18	Asociación entre la presencia de RAM hepáticas con la variable tipo de psicofármaco administrado.	116
19	Asociación entre la presencia de RAM hepáticas con la variable años en tratamiento con psicofármacos.	116
20	Asociación entre la presencia de RAM hematológicas con las variables edad, sexo y número de psicofármacos administrados.	118
21	Asociación entre la presencia de RAM hematológicas con el tipo de Psicofármaco administrado.	119
22	Asociación entre la presencia de RAM hematológicas con los años en tratamiento con Psicofármacos.	119

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN  
TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE  
EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO.  
AÑO 2019**

**Autor:** Lcdo. Ernesto Osuna

**Tutora:** Dra. Yalitz Aular

**Año:** 2021

**RESUMEN**

Los adolescentes con alguna condición especial (compromiso cognitivo y/o autismo) regularmente presentan uno o múltiples trastornos neurológicos que requieren tratamiento con uno o varios psicofármacos, que han demostrado ser beneficiosos terapéuticamente; no obstante, con su uso se pueden producir reacciones adversas a medicamentos (RAM) neurológicas, dermatológicas, hepáticas y hematológicas. El objetivo general de esta investigación fue analizar las RAM en adolescentes que reciben tratamiento con psicofármacos y asisten a Instituciones de Educación Especial del Municipio Naguanagua, Estado Carabobo, durante periodo escolar 2019. Se realizó un estudio observacional, descriptivo-correlacional y retrospectivo de corte transversal. La muestra estuvo constituida por 30 adolescentes que cumplían con los criterios de inclusión y/o exclusión. Como instrumento de recolección de datos se aplicó una encuesta validada por expertos, se empleó el Algoritmo de Naranjo y colaboradores (1981) para evaluar la causalidad de RAM, se realizó una revisión de las historias clínicas y de exámenes de laboratorio, realizados previos a esta investigación. Fueron empleadas las pruebas estadísticas Chi cuadrado y la Razón de Probabilidad (Odds Ratio), con niveles de confianza del 95%, para establecer asociaciones entre las variables. Los resultados mostraron que los participantes tenían edades de 11 a 17 años, con promedio de edad de  $14 \pm 3$  años. El sexo predominante fue el masculino (83,3%). La condición especial de base más frecuente fue el compromiso cognitivo (75,7%) y el trastorno neurológico más común fue el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (93,3%). Los psicofármacos más prescritos fueron los antiepilépticos (52,8%) y neurolepticos (30,2%), los más frecuentemente administrados y asociados con RAM fueron risperidona (50%), carbamazepina (40%), ácido valproico y atomoxetina (ambos con 15,1%). La administración fue combinada en 66,7% de los casos. La vía de administración fue oral (100%), la mayor frecuencia de administración al día fue cada 24 Horas (66,7%). Los años de tratamiento más frecuentes fueron 7 y 8 años, ambos en el 15,7% de los casos. Fueron detectadas 225 RAM, las RAM neurológicas fueron observadas en el 100% de los participantes, las RAM dermatológicas en el 63,3%, las RAM hematológicas en el 46,7% y las RAM hepáticas en el 30%; según la Causalidad de RAM, 70% fueron probables y 26,7% eran definitivas. La intensidad más frecuente de las RAM, fue leve. Hubo asociación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y la ocurrencia de RAM dermatológicas, evidenciando que realmente existe Riesgo de presentación de este tipo de RAM, para las féminas en tratamiento con psicofármacos (OR=1,8; IC: 95%). Asimismo el riesgo de presentación de RAM fue significativamente mayor en el grupo de 11-14 años que en el grupo de 15-17 años, en el sexo femenino y en los participantes que se administraban dos psicofármacos, en vez de uno.

**Palabras clave:** Adolescentes, psicofármacos, reacciones adversas a medicamentos.

ADVERSE DRUG REACTIONS IN ADOLESCENTS RECEIVING  
PSYCHOPHARMACEUTICAL TREATMENT AND ATTEND SPECIAL EDUCATION  
INSTITUTIONS IN NAGUANAGUA MUNICIPALITY, CARABOBO STATE. YEAR 2019

**Author:** Lcdo. Ernesto Osuna

**Tutor:** Dr. Yalitza Aular

**Year:** 2021

**ABSTRACT**

Adolescents with any special conditions (cognitive commitment and/or autism) regularly have one or more neurological disorders that require treatment with one or more psychopharmaceuticals, which have been shown to be therapeutically beneficial; however, with its use, adverse reactions to neurological, dermatological, hepatic and haematological medicinal products (RAM) may occur. The overall objective of this research was to analyze RAM in adolescents who receive treatment with psychopharmaceuticals and attend Special Education Institutions of the Municipality Naguanagua, Carabobo State, during the 2019 school period. An observational, descriptive-correlational and retrospective cross-sectional study was conducted. The sample consisted of 30 adolescents who met the criteria of inclusion and/or exclusion. As a data collection tool, a validated survey by experts was applied, the Naranjo Algorithm and collaborators (1981) was used to assess the causality of RAM, a review of medical records and laboratory examinations carried out prior to this research was carried out. The Chi square statistical tests and the Odds Ratio were used, with a confidence level of 95%, to establish associations between variables. The results showed that participants were aged 11 to 17, with an average age of  $14 \pm 3$  years. The predominant sex was male (83.3%). The most common base special condition was cognitive engagement (75.7%) and the most common neurological disorder was attention deficit hyperactivity disorder (93.3%). The most prescribed psychopharmaceuticals were antiepileptics (52.8%) and neuroleptics (30.2%), the most frequently administered and associated with RAM were risperidone (50%), carbamazepine (40%), valproic acid and atomoxetine (both with 15.1%). Management was combined into 66.7% of cases. The route of administration was oral (100%), the highest frequency of administration per day was every 24 Hours (66.7%). The most common years of treatment were 7 and 8 years, both in 15.7% of cases. 225 RAM were detected, neurological RAM was observed in 100% of participants, dermatological RAM at 63.3%, haematological RAM at 46.7% and hepatic RAM at 30%; according to RAM causality, 70% were likely and 26.7% definitive. The most common intensity of RAM was mild. There was a statistically significant association between the female sex and the occurrence of dermatological ADR, showing that there really is a risk of presentation of this type of ADR, for adolescents under treatment with psychotropic drugs (OR= 1.8; CI: 95%). The risk of RAM presentation was also significantly higher in the 11-14 year group than in the 15-17 year group, in the female sex and in participants who administered two psychopharmaceuticals, instead of one.

**Keywords:** Adolescents, psychopharmaceuticals, adverse reactions to medications.

# CAPÍTULO I

## EL PROBLEMA

### 1.1) Planteamiento del problema

Los trastornos neurológicos son patologías a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), debido alteraciones anatómicas mínimas del encéfalo y/o alteraciones en el funcionamiento bioquímico-energético (neurotransmisores-impulsos nerviosos) del mismo órgano, que terminan desencadenando síntomas y signos neurológicos, como serían perturbaciones en el pensamiento intelectual y el estado de ánimo, distorsión en la percepción de la realidad; esto consecuentemente alterará la conducta y el comportamiento anatómico del paciente (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association, 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015). Los trastornos neurológicos representan el 16% de la carga mundial de enfermedades en las personas de edades comprendidas entre 10 y 19 años. La mitad de los trastornos neurológicos comienzan a los 14 años o antes, pero en la mayoría de los casos no se detectan ni se tratan (Kessler, R., Angermeyer, M., Anthony, J, et al., 2007; Organización Mundial de Salud, 2020).

En los adolescentes con alguna condición especial (discapacidad psicomotriz congénita), como el autismo, compromiso cognitivo, entre otras, regularmente presentan uno o múltiples trastornos neurológicos, como trastornos de atención y conducta, trastornos de ansiedad, trastornos afectivos y estado de ánimo, trastornos del sueño, trastornos psicóticos y algunas veces padecen epilepsia (Sadock y Sadock, 2011; American Psychiatric Association, 2014; De Acílu, Cano y García, 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

En este sentido, los trastornos neurológicos de conducta y/o comportamiento infantil, son la segunda causa de morbilidad en adolescentes de edades comprendidas entre los 10-14 años, y la undécima causa en jóvenes en edades comprendidas entre los 15 y 19 años. Entre ellos el principal es el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Kessler, R., Angermeyer, M., Anthony, J, et al., 2007; Organización Mundial de Salud, 2020), caracterizado por inatención, hiperactividad e impulsividad, que inicia aproximadamente a los 6-7 años. Es el trastorno neuropsiquiátrico más frecuente en la infancia y se estima que su prevalencia a nivel mundial se sitúa entre 5-10% de todos los niños y adolescentes (Sadock y Sadock, 2011; American Psychiatric Association, 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015). Su mayor prevalencia (11,4%) a nivel mundial según el rango edad, estaría ubicada entre 6 y 12 años (Wilcutt, 2012).

En cuanto a los trastornos afectivos y de estado de ánimo, la depresión caracterizada clínicamente por un descenso persistente en el ánimo, pérdida de interés por las actividades usuales, pensamientos negativos (sentimiento de inutilidad), falta de concentración, trastornos de sueño y de apetito (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association, 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015). Es una de las principales causas de enfermedad y discapacidad entre adolescentes a nivel mundial, asimismo la cuarta causa de enfermedad y discapacidad entre los jóvenes en edades comprendidas entre los 15-19 años, además la decimoquinta entre los jóvenes en edades comprendidas entre los 10-14 años (Kessler, R., Angermeyer, M., Anthony, J, et al., 2007; Organización Mundial de Salud, 2020).

Asimismo, la esquizofrenia se trata de un trastorno neurológico grave, caracterizado clínicamente porque el paciente experimenta distorsión de la percepción de la realidad acompañada de episodios violentos. Es la psicosis primaria más común y generalmente empieza en la adolescencia. Afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo, es más frecuente en hombres (12 millones) que en mujeres (9 millones), asimismo los varones desarrollan esquizofrenia generalmente a una edad más temprana (Sadock y Sadock, 2011; American Psychiatric Association, 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz., 2015; OMS, 2018).

Además, la epilepsia es una afección neurológica crónica, vinculada a un grupo de neuronas que autogeneran impulsos nerviosos excesivos y no sincronizados por el SNC; es una afección que suele acompañar a varios trastornos neurológicos en niños y adolescentes. Su prevalencia mundial en general es de 5 por cada 1000 personas y es más frecuente en mujeres (Sadock y Sadock, 2011; American Psychiatric Association, 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

Hay que destacar que los trastornos neurológicos anteriormente mencionados pueden prolongarse en el tiempo y muchas veces durante toda la vida del individuo, produciendo un deterioro progresivo de sus capacidades psicomotrices; el deterioro continuo de tales capacidades dificultan su adaptación y su regular desenvolvimiento dentro la sociedad moderna, a la vez desmejorando su calidad de vida personal, familiar y

académica, requiriendo tratamiento con psicofármacos, para estabilizar sus capacidades psicomotrices y así conseguir mejor adaptación conductual, en la sociedad actual (Sadock y Sadock, 2011; Pidano y Honigfeld, 2012; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

Los psicofármacos son sustancias psicoactivas que actúan principalmente a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), induciendo cambios en la liberación o no de neurotransmisores y asimismo alteran la frecuencia de descarga de los impulsos nerviosos, finalmente modificando el estado de ánimo, afecto, pensamiento intelectual y la percepción de la realidad, buscando estabilizar la conducta del paciente en tratamiento (Brunton y col., 2011; Flores, 2014; Katzung y Trevor, 2016). Entre las familias de psicofármacos que se utilizan en jóvenes con alguna condición especial acompañada por algún trastorno neurológico, se encuentran los ansiolíticos, antidepresivos, fármacos estabilizadores del estado de ánimo (antimaníacos), neurolépticos (antipsicóticos) y antiepilépticos (anticonvulsivantes), entre otros. Estos psicofármacos han demostrado ser beneficiosos terapéuticamente para los adolescentes con trastornos neurológicos, pero ocasionalmente llegan a producir reacciones adversas (Sadock y Sadock, 2011; Pidano y Honigfeld, 2012; American Psychiatric Association, 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

Asimismo, la coexistencia de varios trastornos neurológicos en un mismo individuo con condición especial, requiere la administración de distintas familias de psicofármacos simultáneamente, con el fin de alcanzar una mejoría psicomotriz sostenible un mayor tiempo (Sadock y Sadock, 2011; American Psychiatric Association, 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015), sin embargo también aumenta la probabilidad de desencadenar reacciones adversas (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son todos los efectos desfavorables, producidos por un fármaco cuando es administrado a dosis terapéuticas ya bien establecidas y la aparición de este tipo reacciones en un grupo de pacientes, no supone el mal uso del medicamento (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016). En este sentido, las RAM más comunes asociadas al uso terapéutico de psicofármacos, son las RAM neurológicas y entre ellas estarían la cefalea, el vértigo, los trastornos del sueño, entre otras. Las RAM dermatológicas que se expresan varían desde cuadros comunes, de baja peligrosidad como erupciones exantemáticas, urticarias, entre otras, hasta cuadros poco frecuentes y complicados que pueden comprometer la vida del paciente, como son el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, entre otras. Asimismo, están bien descritas las RAM hepáticas como el aumento de transaminasas, hepatitis, entre otras y también RAM hematológicas como la eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, entre otras (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Por todo lo anteriormente descrito, es necesario monitorear el uso de psicofármacos a fin de detectar y/o prevenir la aparición de dichas reacciones que terminan desmejorando la salud y calidad de vida del paciente en tratamiento. En este orden de ideas, la farmacovigilancia es una disciplina orientada a monitorear y controlar de manera eficiente el uso de los fármacos antes y después de su comercialización, debido a que los fármacos (especialmente los psicofármacos) llegan a producir RAM. En este sentido, los estudios de detección de RAM permitirían determinar su prevalencia y los factores que favorecen su aparición (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios., 2013; Ponte y cols., 2013; Sabogal y cols., 2013; OMS, 2014). La evaluación de las RAM puede realizarse mediante la determinación de causalidad, un parámetro que permite a establecer la existencia o no, de relación causal entre la administración del fármaco y la aparición del evento adverso. Un método certificado para determinar causalidad de RAM sería el Algoritmo de Naranjo y colaboradores (1981) que es un cuestionario con puntuación, para evaluar los aspectos clínico-farmacológicos del paciente en tratamiento, permitiendo clasificar las RAM según el grado de causalidad, como definitiva, probable, posible y dudosa, dependiendo de la puntuación obtenida en el cuestionario (Naranjo y col., 1981; OMS., 2010; Ponte y cols., 2013; Sabogal y cols., 2013; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2013). Adicionalmente, cuando se detecta una RAM definitiva, probable, posible o dudosa, se agrega a la causalidad, el parámetro de la intensidad (severidad y/o gravedad) que sería el grado de fuerza con que se manifiesta una RAM y este puede ser leve, moderada y grave (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

**Sobre la base de estos planteamientos surgen las siguientes interrogantes:**

¿Cuáles serán las características de la muestra estudiada según sexo, edad, diagnóstico neurológico, tipo de psicofármaco administrado, polifarmacia, vía de administración, frecuencia de administración y tiempo de tratamiento?

¿Cuáles reacciones adversas neurológicas, dermatológicas, hepáticas y hematológicas producidas por psicofármacos estarán presentes en la muestra en estudio?

¿Cuáles serán las RAM de acuerdo con la causalidad e intensidad?

¿Existirá asociación de las reacciones adversas con las variables sexo, edad, tipo de psicofármaco administrado, polifarmacia y tiempo de tratamiento.

## **OBJETIVOS**

### **1.2) Objetivo General:**

Analizar las reacciones adversas a medicamentos en adolescentes que reciben tratamiento con psicofármacos y asisten a instituciones de educación especial del Municipio Naguanagua, Estado Carabobo. Año 2019

### **1.3) Objetivos Específicos:**

- 1- Caracterizar la muestra estudiada según edad, sexo, procedencia, diagnóstico neurológico, tipo de psicofármaco administrado, polifarmacia, dosis, vía de administración, frecuencia de administración y tiempo de tratamiento.
- 2- Detectar posibles reacciones adversas neurológicas, dermatológicas, hepáticas y hematológicas producidas por psicofármacos en la muestra en estudio.
- 3- Determinar el tipo de RAM de acuerdo con la Causalidad e Intensidad.
- 4- Asociar las reacciones adversas detectadas con las variables edad, sexo, tipo de psicofármaco administrado, polifarmacia y tiempo de tratamiento.

#### **1.4) Justificación de la Investigación**

Los adolescentes con trastornos neurológicos son particularmente vulnerables a la exclusión social y discriminación, además enfrentan dificultades educativas ya que tales trastornos pueden afectar profundamente el rendimiento académico y la asistencia escolar (Organización Mundial de Salud, 2020), por eso está bien justificado clínica y socialmente que los adolescentes con trastornos neurológicos, regularmente reciban tratamiento con psicofármacos a fin de conseguir una mejor adaptación social-conductual a nivel familiar, escolar y laboral. También hay que destacar que en la actualidad el beneficio producido por el uso terapéutico de psicofármacos supera por mucho, el riesgo que conlleva su utilización (Sadock y Sadock., 2011; Pidano y Honigfeld., 2012; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

Sin embargo, debido a sus composiciones químicas (grupos funcionales), su estrecho margen terapéutico, administración combinada (2 o más psicofármacos) y el uso prolongado (sobreprescripción), aumentan la probabilidad de que estos medicamentos produzcan toxicidad en el paciente, originando reacciones adversas neurológicas, dermatológicas, hepáticas y hematológicas (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Además, Vitiello (2016) ha señalado que el tratamiento a largo plazo con psicofármacos, plantea dudas acerca de la persistencia del efecto terapéutico y además de la seguridad a una exposición prolongada, sobre todo durante un periodo de la vida en el que el organismo sufre un rápido desarrollo (Pubertad-adolescencia), por tanto, se podrían presentar efectos tóxicos que normalmente no se expresarían en adultos, con el mismo tiempo de tratamiento; como en los casos de TDAH, la epilepsia y la esquizofrenia, trastornos neurológicos crónicos en los cuales está indicado un tratamiento con psicofármaco a largo plazo, pero la sobreprescripción aumenta la probabilidad de RAM (beneficio Vs riesgo). Aunado a esta situación, los ensayos clínicos aleatorizados y controlados para documentar los tratamientos a largo plazo son metodológicamente difíciles y suelen estar limitados a sólo unos meses de tratamiento; los estudios meramente observacionales son insuficientes para demostrar causalidad. Por lo cual, la investigación acerca de tratamientos con psicofármacos, sus efectos terapéuticos y/o efectos adversos a largo plazo, en jóvenes, resultan de interés

Con base en lo anteriormente expuesto, esta investigación se justificó, porque los resultados obtenidos permitirán tener información sobre las familias de psicofármacos vinculadas a la mayoría de los casos y los tipos de RAM e intensidad con que se presentaron en los adolescentes participantes en este estudio, para así realizar observaciones y recomendaciones a los médicos encargados y a padres de los adolescentes con condición especial en tratamiento, con el propósito final de detectar y prevenir tales RAM a futuro, contribuyendo a largo plazo a mejorar el estilo de vida personal, familiar, escolar y laboral de los jóvenes que participaron en esta investigación.

Además, los resultados de este estudio pudiesen ser utilizados de apoyo teórico para la realización de investigaciones futuras, asociadas a la línea de Reacciones Adversas a Medicamentos de la Maestría en Toxicología Analítica. También esta investigación genero datos clínicos-epidemiológicos que servirían para ser anexados a algún programa institucional de farmacovigilancia.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1) Antecedentes de la investigación**

Diversas investigaciones han caracterizado las RAM por psicofármacos, en adolescentes entre ellas:

Leiva y Laverde (2012) caracterizaron reacciones adversas asociadas al uso de antipsicóticos en la Unidad de Salud Mental de un hospital universitario, en Colombia. Su estudio fue observacional, descriptivo y transversal. La muestra fueron 118 pacientes hospitalizados, que estuvieron en tratamiento con antipsicóticos como haloperidol, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y levomepromazina. De los 118 pacientes muestreados, solo 22 pacientes (18% de la muestra total) presentaron RAM comprobadas, documentándose un total 39 casos de reacciones adversas, pues en algunos pacientes se presentaron varias RAM a la vez. El rango de edad de los participantes fue de 15 a 68 años y la edad de mayor frecuencia de presentación de RAM fue de 15 años (13,6% de los casos). Las RAM según el género sexual estuvieron divididas uniformemente en 50% varones y 50% hembras. Los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes en tales pacientes fueron la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos con el 32% de los casos, seguidos por el trastorno afectivo bipolar con 23% de los casos. El haloperidol fue el psicofármaco relacionado con mayor frecuencia a las reacciones adversas con 90% de los casos, siendo la vía intramuscular la más común (83%), seguido por clozapina con 8% de los casos de RAM, siendo la vía oral la más común (100%) y finalmente la risperidona con 3% de los casos de RAM, siendo la vía oral la más común (100%).

El 77% de los casos de las RAM confirmadas correspondían a RAM neurológicas como la distonías agudas o temblores musculares que se presentaron en el 49% de esos casos y la acatisia en 10,3% de tales casos. Según el algoritmo de Naranjo, la causalidad de las RAM más frecuente fue la probable con 87% de los casos y el 72,4% de las RAM se presentaron durante los 3 primeros días de tratamiento.

Luego, López (2014) realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal; con el objetivo de caracterizar las reacciones adversas de los medicamentos antiepilépticos, en pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), en México. La muestra estuvo constituida por 99 pacientes pediátricos, con rango de edad de 10 meses (neonatos) hasta 14 años (adolescentes), estos últimos representaron el 14,1% de la muestra total. El sexo de los muestreados estuvo dividido equitativamente (50%). El principal motivo clínico para la prescripción de psicofármaco fue convulsiones asociadas a infecciones (48,3%) y otros motivos fueron los procedimientos quirúrgicos. Los anticonvulsivantes fueron los administrados con mayor frecuencia, entre ellos el ácido valproico (18,1%), seguido por levetiracetam (17,1%). La administración bajo monoterapia representó el 52% y la biterapia el 32%. Las asociaciones más comunes fueron ácido valproico + levetiracetam (6%) y levetiracetam + fenitoína (6%). De los 99 muestreados, solo 51% de ellos experimentó realmente alguna RAM. Las principales RAM detectadas fueron las hematológicas (33,3%), entre ellas la trombocitopenia y la leucopenia. También se detectaron RAM dermatológicas en 25% de los muestreados, como exantemas, alopecia y edema. Además se evidencio la somnolencia como la RAM neurológica más común. Según el algoritmo de Naranjo, las RAM tuvieron causalidad probable en 68,35% de casos y asimismo fue el porcentaje de severidad-moderada de las RAM detectadas (68,35%).

Posteriormente, Rojas y Bonilla (2015) caracterizaron los reportes de reacciones adversas por medicamentos antipsicóticos del Programa Distrital de Farmacovigilancia, en Colombia, durante los años 2012 a 2014. Su estudio fue descriptivo, retrospectivo de corte transversal. La muestra contempló 44 reportes de reacciones adversas confirmadas (definida, probable y posible). Se encontraron un total de 79 reacciones adversas, debido a que en algunos reportes apareció más de una reacción adversa. El 20% del total de reportes correspondían a niños y adolescentes cuyas edades estaban entre 7 y 15 años. En las edades entre 7 a 24 años se presentaron la mayor cantidad de reportes de RAM (40%) y el sexo dominante fue el masculino con 64% de los casos. El motivo de prescripción de antipsicóticos más frecuente, fue la esquizofrenia representando un 18% de los casos. El haloperidol fue antipsicótico vinculado con el mayor porcentaje de reportes (48%), seguido por risperidona (16%) y olanzapina (16%), siendo la vía de administración oral la más frecuente (48%). Las RAM neurológicas fueron las más descritas, entre ellas estaban el trastorno extrapiramidal (6%), distonías agudas o temblores musculares (6%), somnolencia (5%), acatisia (4%) y disartria (4%). Además también reportaron RAM hematológicas como leucopenia (neutropenia) en 1% de los casos. Las RAM según su causalidad fueron mayormente posible (58%), seguida por RAM-probable (39%) y de acuerdo a su intensidad, las más frecuentes eran RAM-moderadas (66%), seguida por RAM-graves (32%). En cuanto a las RAM según la clasificación alfabética, las más reportadas fueron de tipo A= Aumentada (61%).

También, Alonso (2016) realizó un estudio en una farmacia comunitaria de España, registrando y caracterizando las reacciones adversas causadas por psicofármacos. Fue un estudio observacional y transversal. La muestra estuvo compuesta por 83 pacientes (57 féminas y 26 varones) en edades desde 21 a 80 años. Se les realizó una entrevista personalizada a cada muestreado y además se aplicó un cuestionario acompañado de tarjeta amarilla de notificación espontánea, para recoger los datos clínicos-demográficos de los pacientes que utilizaban los psicofármacos y allí reportar las RAM. Los resultados mostraron que 47 pacientes (56,6% de los casos), 34 féminas y 13 varones utilizaban antidepresivos como duloxetina (31,3%) y venlafaxina (25,3%). Las RAM reportadas por el uso de tales antidepresivos fueron temblores musculares-distonías agudas (34%), ansiedad (30%), fatiga (23,4%), mareo (17%), somnolencia (17%), cefalea (15%), insomnio (15%) y visión borrosa (2,1%). Los otros 36 pacientes restantes (43,4% de los casos), fueron 23 féminas y 13 varones que estaban en tratamiento con antipsicóticos como olanzapina (25,3%) y quetiapina (18,1%). Las RAM reportadas por el uso de tales antipsicóticos fueron pesadillas (25%), fatiga (25%), mareo (17%), somnolencia (17%), cefalea (14%) y aumento de transaminasas (3%). Es de resaltar que en este estudio la mayor frecuencia de RAM reportadas estuvo protagonizada por las neurológicas.

Además, Alayon y Gómez (2017) caracterizaron casos de reacciones adversas con Antidepresivos Inhibidores Selectivos de la Recaptación neuronal de Serotonina (ISRS), reportados al Programa Distrital de Farmacovigilancia en la Ciudad de Bogotá, entre los años 2008 al 2016. Su tipo de estudio fue exploratorio descriptivo de corte transversal. La muestra estudiada estuvo representada por 56 notificaciones de RAM confirmadas.

Solo 3,1% de las notificaciones representaban niños y adolescentes de 1 a 15 años de edad y otro 3,1% eran jóvenes de 16 a 20 años de edad. Las RAM se observaron en mayor proporción en el género femenino con 46 casos (70%). Entre los antidepresivos que estuvieron involucrados en la mayoría de las RAM estuvieron la fluoxetina con 27 casos (41%), seguida por sertralina con 24 casos (36,4%). Se reportaron RAM neurológicas como cefalea (5,2%), vértigo (4,4%), ansiedad (3,5%), insomnio (3,5%), somnolencia (3,5%), distonías agudas o temblores musculares (1%) y visión borrosa (1%). Entre las RAM dermatológicas notificadas estuvieron el prurito (1%), exantema (1%), eritema (1%), erupción macular (1%) y estomatitis (1%). Finalmente, la RAM hepática reportada fue el aumento de Transaminasas (1%). Según la causalidad de RAM el mayor porcentaje (82%) fueron de RAM probables y en cuanto a la intensidad de las RAM sobresale la categoría de no serias-moderadas con 69% de los reportes, seguida por RAM-leves con 7,6% de los reportes. Según la clasificación alfabética del tipo de RAM, el mayor porcentaje (45,2%) fueron de tipo A= Aumentada.

Asimismo, Bombiela y Ramos (2017) caracterizaron casos de reacciones adversas con Antidepresivos Tricíclicos (ATC) reportados al Programa Distrital de Farmacovigilancia en la Ciudad de Bogotá, entre los años 2008 y 2016. Su tipo de investigación fue observacional, descriptiva y transversal-retrospectiva. La muestra estudiada fueron 23 reportes que correspondían a RAM confirmadas, pero solo 6% de esas RAM se presentaron en jóvenes con edades comprendidas entre 10 a 19 años. Las RAM impactaron en mayor proporción al género femenino con el 74% de los reportes.

El antidepresivo mayormente vinculado a RAM fue amitriptilina con 88% de los reportes, seguida por imipramina con 12% de los reportes. El mayor porcentaje de RAM notificadas fueron de tipo neurológicas y estuvieron representadas por somnolencia (78% de los casos), vértigo (64% de los casos), temblores musculares (9% de los casos) y convulsiones tónico-clónicas (9% de los casos). Además, también se reportaron RAM en piel como prurito (33% de los casos), exantema (17% de los casos) y eritema (17% de los casos). La causalidad de las RAM más frecuente fue la posible con 57% de los reportes, seguida por la probable con 33% de los reportes y en cuanto a la intensidad de las RAM, sobresale la categoría de No serias-moderadas con 43% de los reportes, seguida por RAM-leves con 26% de los reportes. Dentro de la clasificación alfabética del tipo de RAM, se observó que predominio las de tipo A= Aumentada con 61% de los casos.

Mastroianni, Ackermann, Speranza y col (2017) caracterizaron el uso de psicofármacos en menores de 15 años hospitalizados en un centro hospitalario pediátrico de Uruguay. Fue un estudio de corte transversal y la muestra estuvo integrada por 43 niños de 3 a 14 años (Edad Media=10 años), que consumían psicofármacos, entre los que destacan ansiolíticos, antidepresivos, fármacos estabilizadores del estado de ánimo (antimaniacos), neurolépticos (antipsicóticos) y antiepilépticos (anticonvulsivantes), entre otros. Estos investigadores indicaron que la mayoría de las jóvenes que usaban psicofármacos eran varones (71%). El principal motivo de la prescripción del psicofármaco (65,2%) fue porque el niño era hiperactivo y se distraía mucho y en segundo lugar (22%) fue porque el niño era agresivo con los animales, con sus compañeros de escuela y con sus familiares.

El grupo de psicofármacos más consumidos fueron los antipsicóticos (65%), seguido por los estabilizadores del humor (16,2%). La risperidona (antipsicótico) fue el psicofármaco más frecuentemente utilizado (77%), seguido por quetiapina (22,3%). Se identificó el uso simultáneo de 2 o más psicofármacos en 49% de los jóvenes. La asociación de psicofármacos más frecuentes (28,6%) fue antipsicótico + estabilizador del humor. Al momento de la entrevista la mayoría de los niños (57%) cumplían tratamientos con psicofármacos por  $\geq 12$  meses, y en 89% de los casos existía farmacovigilancia por un psiquiatra.

Posteriormente, Castro (2018) realizó un estudio con el objetivo de detectar, caracterizar y notificar sospechas de RAM, en el servicio ambulatorio de un hospital pediátrico, en Chile. Su metodología fue observacional de corte transversal y la muestra estuvo conformada por 39 pacientes, cuyo el rango de edad iba de 1 a 18 años; el 38,5% fueron adolescentes. El sexo femenino fue el dominante en este estudio (53,85%). Los principales motivos clínicos por los que se prescribieron los psicofármacos fueron: Oncológicos, para tratar los trastornos neurológicos (ansiedad y depresión) que acompañan las leucemias (28,2%), seguido por motivos neurológicos, como las epilepsias (12,8%). Los tipos de psicofármacos prescritos según su indicación terapéutica, únicamente fueron anticonvulsivantes (11,1%), entre los representantes más administrados a los jóvenes estaban el levetiracetam (28,2%) y el ácido valproico (12,8%). Se detectaron un total de 54 RAM, entre ellas: RAM hepáticas, como la elevación de las enzimas transaminasas sobre su valor referencial en sangre, que se presentaron en 7,7% de los muestreados y asimismo la principal RAM neurológica detectada fue la acatisia en 2,5% de los participantes.

De manera global, la causalidad de RAM según el algoritmo de Naranjo, arrojó que la mayoría de las reacciones adversas eran probables (56%); la mayoría de las RAM fueron de intensidad leve (42%).

Luego, Garrido (2019) con el objetivo de caracterizar los eventos adversos por medicamentos (EAM), con y sin daño (Severidad), en los jóvenes que acuden a los Servicios de Urgencias Pediátricas (SUP) de ocho hospitales públicos, en España; realizó un estudio multicéntrico, de tipo observacional- prospectivo, utilizando un cuestionario de notificación voluntaria fomentada. La muestra estuvo conformada por 334 jóvenes con un rango de edad de 1 a 16 años, con predominio del sexo masculino (52,4%). Los psicofármacos representaron el 19% del total de los medicamentos administrados a los muestreados (66 psicofármacos de 351 medicamentos); los psicofármacos más administrados fueron la risperidona (9,1%), seguido por el levetiracetam y la atomoxetina (ambos 4,5%). Fueron detectaron 144 EAM, de los cuales 74 (51,4% del total) se consideraron prevenibles, es decir que fueron causados por errores de medicación; los otros 70 eventos (48,6%) resultaron ser no prevenibles y considerados RAM. El grupo de edad en que se detectó un mayor número de EAM fue el de preescolares (1-5 años) que represento el 48% de los casos y en los adolescentes (13 a 16 años) solo ocurrieron el 10% de los EAM. Se confirmaron RAM dermatológicas en 30,5% de los muestreados, las más comunes fueron los exantemas y la urticaria. Asimismo, se evidenciaron RAM neurológicas en 13,1% de los muestreados y entre las principales estuvieron la cefalea, vértigo, somnolencia, acatisia, distonías agudas y convulsiones.

La causalidad de las RAM mostró que fueron probables (51,4%) y posibles (39,6%) en la mayoría de los casos. La severidad de las RAM mostró que 93,1% de los eventos causaron daño temporal en la salud del paciente y precisó intervención médica, pero sin hospitalización.

Más recientemente, Barrios, A., Barrios, S., Behrens, H., Bentos, C y Di Catterina, X. (2020) en su investigación describieron la politerapia en niños y adolescentes de entre 2 y 15 años, que consumían psicofármacos (2 o más) de forma crónica, y que estaban hospitalizados en las salas de cuidados moderados en un Hospital Pediátrico de Uruguay. El estudio duro 3 meses. La metodología aplicada, fue una encuesta certificada, según Vademécum® (2013-2014), asimismo cumplieron estándares bioéticos durante el estudio (consentimiento informado, confidencialidad, entre otros). Se muestrearon 82 pacientes, subdivididos a su vez en 53 niños (2-9 años) y 29 adolescentes (10-15 años). El sexo estuvo dividido en 45 féminas y 37 varones. El 79% de los participantes poseía un diagnóstico previo a la indicación de tratamiento con psicofármacos, mientras que 21% restante no la poseía, ni figuraba en su historial clínico. Dentro de los diagnósticos de los muestreados, destacan diversos trastornos neurológicos como epilepsia, trastornos del humor, trastornos de conducta y parálisis cerebral. De un total de 251 fármacos registrados, los de mayor frecuencia fueron los correspondientes a la Esfera Nerviosa (124 psicofármacos), entre los que destacan los antipsicóticos (17%), seguidos por los antiepilépticos (14,7%).

La combinación que mayormente se registró fue la de antiepilépticos, específicamente el valproato, asociado con antipsicóticos (quetiapina y/o risperidona). En la prescripción del tratamiento y su monitorización, predominaron los especialistas (70,9%), dentro de estos estaban psiquiatras y neuropediatras. La mayoría de los adolescentes (81%) recibían psicofármacos; de 29 adolescentes, al menos 15 consumían por lo menos 2 psicofármacos. Las RAM más frecuentes fueron las neurológicas, como los efectos extrapiramidales (Reacciones distónicas agudas, acatisia, parkinsonismo y disquinesia tardía).

## **2.2) Bases teóricas**

### **2.2.1) Trastornos neurológicos**

Son patologías a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) debido alteraciones anatómicas mínimas del encéfalo y/o alteraciones en el funcionamiento bioquímico-energético (Neurotransmisores-Impulsos nerviosos) del mismo órgano, que terminan desencadenando síntomas y signos neurológicos, como serían perturbaciones en el pensamiento intelectual, en la percepción de la realidad y en el estado de ánimo, que a su vez terminarían alterando el comportamiento anatómico del paciente (deterioro psicomotriz). Tales trastornos actualmente se siguen estudiando fisiopatológicamente, pero es de resaltar que factores genéticos ya identificados (antecedentes familiares) juegan un papel importante en su aparición, así como también las experiencias estresantes y traumáticas.

Estas patologías representan aproximadamente 10% del total de las enfermedades en el mundo. Tales trastornos pueden prolongarse durante toda la vida del individuo, ocasionándole un deterioro psicomotriz progresivo, que a su vez dificultan su adaptación y regular desenvolvimiento dentro la sociedad moderna, asimismo desmejorando su calidad de vida familiar y su escolaridad (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

### **Clasificación de los trastornos neurológicos:**

- A.** Trastornos de la atención y conducta.
- B.** Trastornos de ansiedad.
- C.** Trastornos afectivos y estado de ánimo.
- D.** Trastornos del sueño.
- E.** Trastornos psicóticos.
- F.** Epilepsias.

Es importante señalar que a continuación solo se describirán los trastornos neurológicos que afectan comúnmente a los adolescentes con Condición Especial.

#### **A. Trastorno de atención y conducta**

**Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH):** Es el trastorno neuropsiquiátrico más frecuente en la infancia, caracterizado por inatención, hiperactividad e impulsividad, que inicia aproximadamente a los 6-7 años. Este trastorno está asociado a factores genéticos y al consumo del tabaco durante el embarazo. Se estima que su prevalencia a nivel mundial se sitúa entre 5 y 10% de los niños y adolescentes.

Los psicofármacos con indicación aprobada para el TDAH, son atomoxetina y metilfenidato (Sadock y Sadock., 2011; Pidano y Honigfeld., 2012; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015). La mayor prevalencia del TDAH (11,4%) a nivel mundial según el rango edad, estaría ubicada entre 6 y 12 años (Wilcutt, 2012).

## **B. Trastornos de ansiedad**

Existen varias teorías para explicar su origen

Teoría 1: Relacionada con un aumento en la disponibilidad de neurotransmisores excitatorios, especialmente la noradrenalina o con un aumento en la sensibilidad del receptor postsináptico a los mismos (Sadock, B y Sadock, V., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, B., Sadock, V y Ruiz, 2015).

Teoría 2: Ocurre por la disminución de GABA (Acido Gamma-Amino-Butírico) que es un neurotransmisor inhibitor en el SNC; favoreciendo un aumento de la excitabilidad neuronal y finalmente provocaría los síntomas y signos neurológicos asociados a este trastorno mental (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

Asimismo algunos autores postulan la teoría de la disritmia en el sistema límbico, que sería otra de las causas de este trastorno neurológico. En tales pacientes hay una alteración del equilibrio psicósomático en ausencia de un peligro real, se caracterizan por

síntomas prominentes de ansiedad, secundarios a una situación estresante-traumática y/o a los efectos fisiopatológicos directos de una enfermedad subyacente (Por ejemplo, el Síndrome de Down). Este grupo de trastornos, también puede estar presente en pacientes con enfermedades de carácter psicótico (esquizofrénico o maniaco) y en los pacientes depresivos. Entre los representantes de este tipo trastorno neurológico en jóvenes, estarían el trastorno de angustia (crisis de pánico), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y la fobia social; se utiliza para su farmacoterapia psicofármacos ansiolíticos (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

**C. Trastornos afectivos y de estado de ánimo, estos están divididos en:**

- Trastornos depresivos.
- Síndrome maniaco.
- Trastornos bipolares.
- Trastorno del estado de ánimo debido alguna patología base.
- Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

➤ **Trastornos depresivos**

La depresión es un trastorno neurológico ocasionado por un déficit o hipofunción de monoaminas (noradrenalina, dopamina y serotonina) en el SNC. Este trastorno está caracterizado clínicamente un descenso persistente en el ánimo, pérdida de interés por las actividades usuales, pensamientos negativos (sentimiento de inutilidad), falta de concentración, trastornos de sueño y de apetito.

Cuando varios de estos signos y síntomas se mantienen presentes durante 2 o más semanas consecutivas, se le denomina trastorno depresivo mayor y debe ser tratado clínicamente. En la farmacoterapia de la depresión se incluyen varios grupos terapéuticos, entre ellos: Antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos heterocíclicos atípicos y timeréticos inhibidores de la monoamino-oxidasa, estos últimos son conocidos como IMAO (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

➤ **Síndrome maniaco** (manía)

Es definido como un estado de ánimo más alto que lo que la situación justifica, está caracterizado clínicamente por hiperactividad, compulsión por hablar, elevada autoestima, conducta irritable, dificultad para mantener la atención (a veces) y además se reduce la necesidad de dormir (puede sentirse descansado con sólo 3 horas de sueño), esto en ausencia de causas secundarias como trastorno neurológico (ya diagnosticado), el uso de drogas de abuso (Clorhidrato de cocaína), tratamientos con psicofármacos (anfetaminas), o hipertiroidismo. La causa mejor aceptada de este síndrome es la desregulación de estructuras subcorticales de la corteza cerebral prefrontal, acompañada por una hiperactividad dopaminérgica en dicha zona y un fallo en su regulación serotoninérgica (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

➤ **Trastornos bipolares**

Son trastornos afectivos mixto en el cual los pacientes experimentan episodios maniacos, acompañados con episodios depresivos mayores (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

➤ **Trastorno del estado de ánimo, debido alguna patología base.**

Son debidos a los efectos fisiopatológicos directos de una enfermedad subyacente, por ejemplo el Síndrome de Down y la esquizofrenia regularmente están acompañadas por estados depresivos intermitentes y bipolaridad (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

➤ **Trastorno del estado de ánimo, inducido por sustancias.**

Como es el caso de los psicofármacos antiepilépticos (Barbitúricos y Benzodiazepinas) que tienen como función inhibir las convulsiones, pero por causar depresión en el SNC, secundariamente se expresa un decaimiento anímicamente en el paciente en tratamiento (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

#### **D. Trastornos del sueño**

Son trastornos de la cantidad, la calidad y el horario del sueño. Regularmente están asociados con todos los demás trastornos neurológicos; los representantes de este tipo de trastornos serían el insomnio primario, hipersomnia primaria y narcolepsia (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

#### **E. Trastornos psicóticos**

Se define como un grupo de trastornos neurológicos, caracterizados por producir alteración en la percepción de la realidad, comportamiento agresivo y deterioro de las capacidades cognitivas. Entre los trastornos psicóticos encontramos: La esquizofrenia, trastornos bipolares y el trastorno de angustia (crisis de pánico). Para su farmacoterapia se utilizan neurolepticos o antipsicóticos (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

**Esquizofrenia:** Este trastorno se debe a un estado hiperdopaminérgico. Es la psicosis primaria más común y se trata de un trastorno neurológico grave, que generalmente empieza en la adolescencia y los varones desarrollan la esquizofrenia generalmente a una edad más temprana que las féminas. Ya se han descrito factores genéticos predisponentes (cromosoma 5). Los síntomas esquizofrénicos, se clasifican positivos y negativos; los positivos son las alucinaciones y delirios, los negativos serían el embotamiento afectivo y pobreza del lenguaje (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz., 2015; OMS, 2018).

## **F. Epilepsias**

Es un grupo de afecciones neurológicas crónicas asociadas a una disritmia cerebral paroxística, es decir, un grupo de neuronas autogeneran impulsos nerviosos (descargas eléctricas) excesivos y no sincronizados por el SNC. Autores han descrito un incremento de la concentración de neurotransmisores aminoácidos excitatorios (Glutamato y Aspartato) en los focos epileptógenos del humano. Estas afecciones suelen acompañar a varios trastornos neurológicos en niños y adolescentes; es más frecuente en féminas. Pueden ser clasificadas como convulsiones parciales y/o tónicas clónicas, dependiendo del tiempo que dure, pérdida de conciencia y cantidad de músculos participantes durante la afección (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015).

### **2.2.2) Psicofármacos**

Son sustancias psicoactivas que actúan principalmente a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), induciendo cambios en la liberación de neurotransmisores (inhibitorios y excitatorios) y asimismo en la generación o no de los impulsos nerviosos, que terminan modificando el pensamiento intelectual, estado de ánimo, percepción de la realidad y el comportamiento del paciente medicado. Hay que destacar que este tipo de fármacos solo brindan alivio sintomático y reducen algunos signos neurológicos típicos, pero no tienen la capacidad de curar la enfermedad o trastorno neurológico. Asimismo cuando cae el nivel plasmático efectivo del psicofármaco y/o su metabolito activo, se expresan nuevamente el trastorno neurológico (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Desde el punto de vista clínico los psicofármacos se clasifican en dos grandes grupos (Depresores y Estimulantes del SNC). Los depresores disminuyen o bloquean el paso de un estímulo nervioso de una neurona a la siguiente (ejemplos: Ansiolíticos, neurolépticos y antiepilépticos) y los estimulantes facilitan o favorecen el paso de un estímulo nervioso de una neurona a la siguiente (ejemplos: Antidepresivos, anfetaminas y cerebroactivos); por lo general este tipo de medicamentos requieren ser prescritos por psiquiatras y neurólogos (Barbui y col, 2010; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Varias medicaciones psicotrópicas han recibido aprobación por la agencia reguladora de medicamentos en los EEUU (FDA) para sus indicaciones pediátricas (incluyendo adolescentes), pero otras son prescritas fuera de ficha técnica (Off- Label). Este tipo de prescripción hace referencia a la indicación de un fármaco, por fuera de la recomendación oficial, esto debido a falta de evidencia científica que sustente su uso, como son los ensayos clínicos-pediátricos, es decir, que por ahora no tiene una indicación aprobada legalmente para uso en niños y/o adolescentes con esa patología. Sin embargo, el uso de un medicamento fuera de ficha técnica, no es en sí mismo una práctica inadecuada, ya que a menudo es apoyada por una considerable evidencia empírica y es consistente en guías terapéuticas. Es importante informar a los padres que la medicación está siendo usada fuera de ficha técnica, para que así estén conscientes sobre el tratamiento de su representado, de modo que puedan tomar decisiones oportunas acerca de la medicación (Vitiello, 2016).

El uso off label en la población pediátrica se encuentra extendido y aceptado en la práctica clínica, aunque la ocurrencia y la severidad de la RAM sean mayores. Si bien la administración de medicamentos off label, puede utilizarse como un predictor del riesgo de RAM, las cantidades de fármacos consumidos resultará ser un predictor más importante (Bellis y col, 2014)

**Familias de Psicofármacos que se utilizan en adolescentes con alguna Condición especial:**

- ❖ Ansiolíticos (tranquilizantes menores).
- ❖ Antidepresivos.
- ❖ Fármacos estabilizadores del estado de ánimo (antimaniacos).
- ❖ Neurolépticos (antipsicóticos).
- ❖ Antiepilépticos (anticonvulsivantes).
- ❖ Aminas simpaticomiméticas.

**Ansiolíticos (Tranquilizantes menores)**

**a) Clasificación, según su estructura química y DCI.**

➤ **Grupo 1: Benzodiazepinas**

En general poseen un mismo anillo heptagonal, el núcleo benzodiazepínico, con dos nitrógenos, que según sea su disposición permite distinguir entre las 1,4-benzodiazepinas, 1,5-benzodiazepinas y las 3,4-benzodiazepinas (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Subclasificación:

1.A) 1,4-benzodiazepinas

- Triazobenzodiazepinas: Alprazolam (*Tafil* ®, *Ansiolit* ® y/o *Xanax* ®), triazolam (*Halción* ®), adinazolam, y estazolam.
- Imidazolobenzodiazepinas: Midazolam (*Dormicum* ®).
- Tienobenzodiazepinas: Brotizolam y bentazepam.
- Triacinobenzodiazepinas: Triazodiona.
- Oxacinobenzodiazepinas: Ketazolam.
- Nitrobenzodiazepinas: Flunitrazepam (*Rohypnol* ®) y clonazepam (*Rivotril* ®).
- Oxazolobenzodiazepinas: Oxazolam y cloxazolam

1.B) 1,5- benzodiazepinas: Clobazam (*Urbadán* ®)

1.C) 3,4- benzodiazepinas: Tofisopam

- **Grupo 2 Alquildioles:** Meprobamato, carisoprodol, mebutamato, emilcamato, fenaglicodol y felbamato.
- **Grupo 3 Imidazopiridinas:** Zolpidem.
- **Grupo 4 Ciclopirrolas:** Zopiclona.

**b) Indicaciones terapéuticas:**

- Reducir trastornos de ansiedad.
- Reducir tensión emocional (estrés).
- Miorrelajante.
- Tratar insomnio.

### **c.1) Mecanismo de acción de las Benzodiazepinas:**

Son depresores del sistema nervioso central (SNC), con efecto selectivo sobre el sistema límbico, sin afectar la corteza cerebral. Su acción molecular se basa en que se fijan de manera específica a un sitio localizado en el complejo receptor GABA-A (una glucoproteína que actúa como canal iónico del anión cloruro), que está estrechamente vinculada con la sinapsis gabaérgica; producto de la interacción del psicofármaco y su receptor específico (GABA-A), sobreviene una modulación alostérica en el complejo receptor, permitiendo así una mayor afinidad e influencia del GABA sobre su sitio de acción, aumentando así la probabilidad de respuesta al GABA; esto a su vez aumenta la probabilidad de apertura del canal de Cl<sup>-</sup>, y debido a que el gradiente de concentración del Cl<sup>-</sup> está dirigido generalmente hacia el interior de la neurona, la apertura de este canal produce un flujo de cargas negativas hacia el interior de la neurona, provocando hiperpolarización, evitando que se despolaricen y que den origen a un impulso nervioso, reduciendo así la excitabilidad neuronal a lo largo del sistema nervioso central (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### **c.2) Mecanismo de acción de los Alquildioles:**

Bloquean los reflejos polisinápticos de forma selectiva y deprimen selectivamente la actividad talámica, sin afectar a la corteza cerebral ni a la formación reticular. Afecta a las neuronas internunciales, pero no afecta al reflejo rotuliano-monosináptico, ni inhibe los reflejos flexor y extensor cruzado-polisináptico (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

**c.3) Mecanismo de acción** de las Imidazopiridinas:

Se comporta como agonista selectivo del receptor regulador de GABA- subunidad w1 (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

**c.4) Mecanismo de acción** de las Ciclopirrolas:

Se une selectivamente al receptor regulador de GABA (subunidad w1), facilitando el efecto del neurotransmisor GABA, aunque poseen los mismos efectos farmacodinámicos de las benzodiazepinas (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

**d) Acciones farmacológicas:**

- Inhibe las conductas impulsivas.
- Efecto antiagresivo o amansador, es decir, disminuye el comportamiento hostil.
- Producen sedación (a dosis mínima efectiva) e inducción del sueño (en dosis elevadas).
- Relaja el musculo esquelético.

**Antidepresivos**

**a) Clasificación, según su estructura química y DCI**

- **Grupo 1:** Antidepresivos tricíclicos

Subclasificación:

- 1) Dibenzoazepinas:
  - 1.1) Derivados del Iminodibencilo
    - 1.1.1) Amina terciaria: Imipramina, clorimipramina, trimipramina y lofepramina.
    - 1.1.2) Amina secundaria: Desipramina y desiclomipramina.
  - 1.2) Derivados del Iminoestilbeno: Opipramol.

- 2) Dibenzocicloheptadienos:  
2.1) Amina terciaria: Amitriptilina, butriptilina y noxiptilina.  
2.2) Amina secundaria: Nortriptilina y norbutriptilina.

3) Dibenzocicloheptatrienos: Protriptilina.

4) Dibenzotiepinas: Dotiepina y drotadieno.

- 5) Dibenzoxepinas:  
5.1) Amina terciaria: Doxepina.  
5.2) Amina secundaria: Desmetildoxepina.

6) Dibenzodiazepinas: Dibenzepina

7) Dibenzooxazepinas: Amoxapina.

8) Dihidroantraenos: Melitraceno y danitraceno.

9) Acridinas: Dimetracina.

10) Hexadihidrocicloindol: Iprindol.

- **Grupo 2:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)  
paroxetina, citalopram, sertralina, fluoxetina y fluvoxamina.

- **Grupo 3:** Antidepresivos heterocíclicos atípicos  
trazadona, nefazodona, mianserina, mirtazapina, anfebutamona, viloxacina, reboxetina y venlafaxina.

- **Grupo 4:** Timeréticos inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO).  
Subclasificación:

- 1) Derivados hidrazínicos: Iproniazida, nialamida, fenelzina, feniprazina.
- 2) Derivados no hidrazínicos: Tranilcipromina, clorgilina, harmalina, moclobemida, brofaromina, taloxatona, pirlindol, pargilina y deprenilo.

**b) Indicaciones terapéuticas:**

- Depresión menor.
- Depresión mayor aguda con síntomas melancólicos.
- Prevención de recaídas en depresiones unipolares.
- Depresión atípica.
- Crisis de angustia.
- Ansiedad fóbica.
- Fase depresiva de la psicosis maniaco-depresiva.
- Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)

Los dos únicos fármacos aprobados por la FDA para pacientes deprimidos en edades pediátricas, son fluoxetina en menores de 11 años y escitalopram en adolescentes entre los 12-17 años; en casos de depresión moderada-grave también se aplicará terapia cognitivo-conductual (TCC) al menos 8 semanas, junto a fluoxetina (Sánchez y Hervías, 2018). Para el TOC pediátrico, están aprobados sertralina (menores de 6 años), fluoxetina (mayores de 7 años) y clomipramina (mayores de 10 años).

**c.1) Mecanismo de acción de los Antidepresivos tricíclicos.**

Alteran la bioenergética neuronal inhibiendo el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa mitocondrial. Ejercen efectos bloqueantes de los receptores: Antiserotonínicos (5-HT<sub>2</sub>), adrenérgicos alfa-2, antihistamínicos (H-1 y H-2) y antimuscarínicos (alfa 1 y alfa 2).

Asimismo bloquean la reincorporación de monoaminas en la terminación nerviosa, como son la noradrenalina (principalmente) y serotonina; también reducen la síntesis y recambio metabólico de noradrenalina y serotonina. Las aminas terciarias bloquean preferentemente la recaptación neuronal de serotonina y las aminas secundarias son metabolitos activos de las aminas terciarias, estas bloquean preferentemente la recaptación neuronal de noradrenalina (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### **c.2) Mecanismo de acción de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)**

Bloquean la proteína transportadora de Serotonina (SERT), aumentando la disponibilidad de Serotonina y su acción sobre los receptores serotoninérgicos, impulsando una serie compleja de cambios moleculares que incluye desensibilización del transportador, facilitando así la neurotransmisión serotoninérgica mediante la sensibilización de los receptores 5-HT-1A postsináptico (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### **c.3) Mecanismo de acción de los Antidepresivos heterocíclicos atípicos.**

Bloquean los receptores serotoninicos 5-HT-2 y adrenérgicos alfa-2, asimismo inhiben la recaptación neuronal de Serotonina y Norepinefrina (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

**c.4) Mecanismo de acción** de los timeréticos inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO).

La enzima Monoamino-oxidasa (MAO), desempeña un papel preponderante en la inactivación de las catecolaminas e indolaminas que no están almacenadas en vesículas sinápticas. La MAO se subdivide en 2 isoformas, MAO-A y MAO-B dependiendo de los neurotransmisores sustratos que desaminan. MAO-A desamina la Norepinefrina y la Serotonina, MAO-B desamina la Beta-feniletilamina. Ambas isoformas desaminan Dopamina (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Este tipo de psicofármacos antidepresivos pueden clasificarse de acuerdo con su mecanismo de acción, en 4 grupos:

- **Grupo a:** Fármacos no selectivos que inhiben por igual y de forma irreversible las 2 isoformas de MAO. Ejemplos: Iproniazida, nialamida, fenelzina, feniprazina y tranilcipromina.
- **Grupo b:** Fármacos inhibidores selectivos e irreversibles de la MAO-A. Ejemplo: Clorgilina.
- **Grupo c:** Fármacos inhibidores selectivos reversibles de la MAO-A. Ejemplos: Harmalina, moclobemida, brofaromina, taloxatona y pirlindol.
- **Grupo d:** Fármacos inhibidores selectivos irreversibles de la MAO-B. Ejemplos: Pargilina y deprenilo.

**d) Acciones farmacológica:**

Hay reducción de la actividad de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas; además en el sistema nervioso autónomo actúan como parasimpaticolíticos y bloqueadores ganglionares, originando efectos euforizantes y elevación del tono vital en el sujeto en tratamiento.

**Fármacos reguladores o estabilizadores del estado de ánimo (Antimaniacos).**

**a) DCI**

Carbonato de Litio

**b) Indicaciones terapéuticas:**

- Manía aguda.
- Psicosis maniaco-depresiva.
- Fase maniaca de la psicofrenia.
- Profilaxis de la depresión mayor.
- Profilaxis en el trastorno bipolar.
- Estados agresivos.

**c) Mecanismo de acción:**

Aumenta la desaminación intraneuronal de las catecolaminas (dopamina y noradrenalina), bien por inhibir su liberación o incrementando su incorporación. Asimismo inhibe la actividad de la enzima adenilciclase ligada a catecolaminas e histamina.

También aumenta la captación de triptófano e incrementa la velocidad de recambio de las catecolaminas y de la serotonina. Además el Litio sustituye parcialmente al sodio (Na<sup>+</sup>), por lo que puede alterar el estado bioeléctrico de las membranas (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

**d) Acciones farmacológica:**

Disminuye la concentración de neurotransmisores excitatorios en el SNC, lo que se traduce en un efecto tranquilizante y relajante para el paciente (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

**Neurolépticos (antipsicóticos)**

**a) Clasificación, según su estructura química y DCI**

• **Grupo 1: Fenotiazinas**

Subclasificación:

1.A) Alifáticas: Clorpromazina (*Largactil* ®)

1.B) Piperidínicas: Tioridazina (*Meleril* ®)

1.C) Piperazínicas: Flufenazina (*Proxilin* ®)

• **Grupo 2: Tioxantenos**  
zuclopentixol y flupentixol.

- **Grupo 3:** Dibenzoacepinas

Subclasificación:

3.A) Grupo de los típicos: Loxapina y clotiapina.

3.B) Grupo atípicos: Clozapina (*Leponex* ®) y olanzapina (*Zyprexa* ®).

- **Grupo 4:** Butirofenonas o Fenilbutilpiperidinas  
haloperidol y droperidol.

- **Grupo 5:** Difenilbutilpiperidinas  
fluspirileno, penfluridol y pimozida.

- **Grupo 6:** Indolas  
molindona.

- **Grupo 7:** Benzamidas  
tiaprida, sulpirida (*Equilid* ®) y amisulpirida.

- **Grupo 8:** Compuestos heterocíclicos  
risperidona (*Ridal* ®, *Risperin* ®, *Risperid* ® y/o *Rispendal* ®).

- **Grupo 9:** Derivados de dihidrocarbostyrilo  
aripriparazol

**b) Indicaciones terapéuticas:**

- Esquizofrenia.
- Crisis psicótica.
- Estado maniaco delirante.
- Depresión suicida.
- Trastorno bipolar

- Tratamiento de la impulsividad, agresividad e irritabilidad de niños y adolescentes con autismo.
- Síndrome de Tourette

**c) Mecanismo de acción:**

En general todos los neurolépticos son antagonistas de los receptores dopaminérgicos y estarían relacionados con el bloqueo de receptores activados por las vías dopaminérgicas del SNC. Los receptores dopaminérgicos son D1 y D2, y por lo general todos los antipsicóticos son antagonistas de los D2. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos del Cuerpo Estriado en el SNC, disminuye las alucinaciones y las ideas delirantes, pero secundariamente produce extrapiramidalismo (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Los antipsicóticos clásicos son bloqueantes de receptores dopaminérgicos D2; el haloperidol es el único antipsicótico clásico aprobado en España, para niño. Dada la elevada frecuencia de efectos secundarios extrapiramidales relacionados con antipsicóticos clásicos, con los años estos han sido desplazados por antipsicóticos atípicos, que además de bloquear los receptores dopaminérgicos D2, son también antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2</sub>, por tanto estos antipsicóticos más modernos, son mejor tolerados, aunque no exentos de otros eventos adversos como somnolencia, discrasias sanguíneas y síndrome metabólico; la risperidona es el antipsicótico atípico mejor estudiado en niños y adolescentes (Sánchez y Hervías, 2018)

**d) Acciones farmacológicas:**

Todos los antipsicóticos son depresores del comportamiento (disminuyen la hostilidad), asimismo causando apatía con supresión de los movimientos espontáneos, mientras que se conserva la actividad intelectual del paciente. Hace algún tiempo se denominaban tranquilizantes mayores, debido a que todos causan cierta sedación (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

**Antiepilépticos (Anticonvulsivante).**

**a) Clasificación, según su estructura química y DCI**

**Grupo 1: Antiepilépticos clásicos**

- 1) Cicloureidos (Barbitúricos): Fenobarbital, mefobarbital y primidona.
- 2) Hidantoínas: Fenitoína (*Epamin* ®), fosfenitoína, mefenitoína, fenetilato sódico, etoitoína y doxenitoína.
- 3) Succinimidias: Etosuximida, metsuximida y fensuximida.
- 4) Iminoestilbenos: Carbamazepina (*Tegretol* ®)
- 5) Benzodicepinas: Diazepam, lorazepam, clonazepam, clobazam y oxcarbazepina (*Trileptal* ® y/o *Oxicodal* ®)
- 6) Ácido valproico: Valproato de sodio (*Valpron* ®, *Depakine* ® y/o *Valcote* ®).

**Grupo 2: Antiepilépticos de reciente introducción**

Felbamato, lomotrigina, gabapentina, tiagabina, topóramato, vigabatrina, levetiracetam (*Kopodex* ®, *Keppra* ® y/o *Exitelev* ®) y zonisamida.

**b) Indicaciones terapéuticas:**

- Epilepsias parciales.
- Epilepsia focal temporal.
- Pequeño mal epiléptico.
- Gran mal epiléptico.
- Convulsiones focales.
- Convulsiones tónico-clónicas generalizadas
- Convulsiones febriles en niños.

**c) Mecanismos de acción:**

Pueden agruparse en 3 categorías, definidas según las hipótesis moleculares y celulares de la epilepsia.

**Categoría 1:**

A.1) Acción sobre los canales de sodio.

Estos psicofármacos modifican la permeabilidad de las membranas neuronales actuando sobre los canales de Na<sup>+</sup>, reduciendo la entrada de tal ion, que está implicado en el inicio y desarrollo del potencial de acción o impulso nervioso. Ejemplos: Carbamazepina, oxcarbazepina y lomotrigina. Son los más utilizados en las epilepsias parciales (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### A.2) Acción sobre los canales de calcio.

Reducen la entrada de  $\text{Ca}^{+2}$  en las terminaciones sinápticas y asimismo bloquean la liberación presináptica de neurotransmisores excitatorios (Noradrenalina y Dopamina). Por ejemplos: Fenobarbital, diazepam y clonazepam (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### A.3) Acción sobre los canales de sodio y calcio.

Un ejemplo seria la fenitoína (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### **Categoría 2:**

#### B.1) Facilitación de la neurotransmisión Gabanérgica.

Su acción molecular se basa en que se fijan de manera específica a un sitio localizado en el complejo receptor GABA-A (una glucoproteína que actúa como canal iónico del anión cloruro), que está estrechamente vinculada con la sinapsis gabanérgica; producto de la interacción del psicofármaco y su receptor específico (GABA-A), sobreviene una modulación alostérica en el complejo receptor, permitiendo así una mayor afinidad e influencia del GABA sobre su sitio de acción, aumentando así la probabilidad de respuesta al GABA; esto a su vez aumenta la probabilidad de abertura del canal de  $\text{Cl}^-$ , y debido a que el gradiente de concentración del  $\text{Cl}^-$  está dirigido generalmente hacia el interior de la neurona, la abertura de este canal produce un flujo de cargas negativas hacia

el interior de la neurona, provocando hiperpolarización, evitando que se despolaricen y que de origen a un impulso nervioso, reduciendo así la excitabilidad neuronal a lo largo del sistema nervioso central. Por ejemplo, las benzodiazepinas antiepilépticas (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

B.2) Inhibición de la enzima GABA-T (GABA-transaminasa o Alfa cetoglutarato transaminasa)

Normalmente esta enzima tiene como función inactivar y degradar el neurotransmisor GABA, por lo tanto este tipo de psicofármacos prolonga el tiempo de vida del tal neurotransmisor inhibitorio a nivel postsináptico, lo que se traduce en una depresión más estable y prolongada del SNC. Por ejemplos: Vigabatrina y valproato de sodio (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### **Categoría 3:**

C) Disminución de la neurotransmisión mediada por aminoácidos excitadores (Glutamato y Aspartato).

Este par de aminoácidos se unen a receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA, Cianato y AP4), facilitando así la apertura de canales iónicos de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  y  $\text{K}^+$ , dichos electrolitos están vinculados directamente con la producción del impulso nervioso. Por ejemplo la lamotrigina disminuye la liberación de glutamato, y el valproato de sodio disminuye los niveles cerebrales de aspartato (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### **d) Acción farmacológica:**

Deprimir el SNC mediante la inhibición de los mecanismos bioquímicos (canales iónicos, neurotransmisores excitatorios y enzimas cerebrales) que participan en la producción y desarrollo de impulsos nerviosos (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### **Aminas simpaticomiméticas.**

##### **a) Clasificación y DC**

- **Estimulantes:** Comienzan a hacer efecto en la primera hora después de haberlo ingerido. El pico plasmático máximo es a las 2h, la vida media plasmática es de 3h aproximadamente y la duración del efecto es hasta 12h (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Representante: Metilfenidato (*Concerta* ® y/o *Ritalin* ®)

El efecto del metilfenidato, tienen una breve duración (por su corta semivida plasmática) y por ello es necesario administrar varias dosis al día, por lo que se han desarrollado numerosas formulaciones de liberación prolongada bifásicas, estas formulaciones permiten que un bolo inicial del medicamento sea absorbido inmediatamente, seguido por una segunda liberación más gradual, con estas preparaciones de liberación prolongada, solo es necesaria la administración del fármaco una vez al día (por la mañana), para conseguir efectos terapéuticos de hasta 10 horas (Vitiello, 2016).

- **No Psicoestimulantes:** Pueden llevar varias hasta varias semanas en surtir el efecto deseado-idóneo, pero cuando eso ocurre tienen efecto durante aproximadamente 24h. La vida media plasmática es de 5h aproximadamente (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016). Los no psicoestimulantes se emplean como alternativa a los psicofármacos anteriormente descritos, en casos de ineficacia en el tratamiento, o ante aparición de afectos secundarios (Sánchez y Hervías, 2018).

Representante: Atomoxetina (*Strattera*® y/o *Abretia*®)

Hay que destacar que los psicofármacos estimulantes y los no estimulantes, anteriormente descritos, poseen un nivel de evidencia de la eficacia, tipo I (Según, FDA), es decir, que existe fuerte evidencia de al menos una revisión sistemática de múltiples ensayos clínicos bien diseñados, controlados y aleatorizados (Vitiello, B. 2016).

**b) Indicaciones terapéuticas:**

- Trastorno de déficit de atención e hiperactividad, en niños  $\geq 6$  años y adolescentes.
- Hiperactividad nerviosa.
- Narcolepsia con cataplejía.

**c) Mecanismos de acción:**

Mecanismo de acción de los psicoestimulantes, como el metilfenidato, es actuar bloqueando el transportador de dopamina y así la recaptación presináptica de tal neurotransmisor; en menor medida, también bloquea la recaptación de noradrenalina, aumentando la concentración de ambas catecolaminas en el espacio extra- neuronal (nivel intersináptico) de la corteza prefrontal (Sánchez y Hervías, 2018).

Mecanismo de acción de los no psicoestimulantes, como la atomoxetina, es inhibir potente y selectivamente el transportador pre-sináptico (Nueroamina adrenérgica) de la Noradrenalina (neurotransmisor excitador) y por tanto de la recaptación de este, aumentando su concentración en la corteza prefrontal y en regiones subcorticales de cerebro (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

**d) Acción farmacológica:**

- Propiedades activantes selectivas sobre la cognición y las funciones ejecutivas. Ayuda los adolescentes con TDAH a estar concentrados durante más tiempo, permitiéndole escuchar más y moverse menos.
- Inhibe las conductas impulsivas.
- Elevación del tono vital.

### **2.2.3) REACCIONES ADVERSAS POR PSICOFARMACOS**

**2.2.3.1) Reacciones adversas neurológicas por psicofármacos** (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Vértigo:** Repentinamente perdida del equilibrio corporal, que en la mayoría de las ocasiones va acompañada con visión borrosa.

- **Cefalea:** Dolor de cabeza.
- **Trastorno extrapiramidal:** Alteraciones del movimiento debidas a una afectación del sistema motor extrapiramidal, se caracteriza generalmente por la aparición de movimientos anormales que incluyen: Acatisia, parkinsonismo y distonía aguda.
- **Acatisia:** Sensación subjetiva de intranquilidad motora, que genera la producción de movimientos en extremidades, sin necesidad aparente. Generalmente aparece antes que el parkinsonismo.
- **Parkinsonismo:** Síntomas similares a los de la Enf. de Parkinson. Se caracteriza clínicamente por presentar distonías agudas, acinesia, ataxia, disartria y micrografía.
- **Distonía aguda:** Contracciones o espasmos musculares involuntarios e intermitentes, que a veces causan sacudidas con posturas anatómicas anormales; afectan principalmente los músculos del cuello, cara y extremidades.
- **Acinesia:** Gran lentitud para iniciar los movimientos normales de las extremidades.
- **Ataxia:** Trastorno de la marcha al caminar.
- **Disartria:** Alteración del habla.
- **Micrografía:** Trastorno de la escritura.

- **Discinecias tardías:** Clínicamente se caracteriza por movimientos anormales bucofaciomandibulares. Comienza después de 12 meses de tratamiento.
- **Temblor peribucal "Síndrome de conejo":** Movimientos continuos en la musculatura bucal.
- **Somnolencia:** Sensación de sueño y cansancio, incluso después de ya haber dormido las horas necesarias por día (7 a 8 horas Aprox.).
- **Insomnio:** Incapacidad de conciliar un sueño estable y profundo.
- **Amnesia anterógrada:** Es un tipo de pérdida de memoria en donde hechos recientes no se guardan y consolidan en la memoria de largo plazo. El sujeto no es capaz de recordar algo que ocurrió hace pocas horas.
- **Efectos anticolinérgicos:** Están relacionados con la estimulación de receptores muscarínicos del neurotransmisor Acetilcolina, lo que desencadena síntomas como visión borrosa, sequedad de boca y taquicardia. Menos frecuente se presenta fatiga, debilidad muscular, incontinencia urinaria y fecal (diarrea).
- **Síndrome de supresión o abstinencia:** Ocurre si después de un tiempo prolongado de tratamiento con algunos psicofármacos, se suspende su administración bruscamente. Esta caracterizado clínicamente por irritabilidad, ansiedad, distonías, dolor muscular, fotofobia, visión borrosa, sudoración, náuseas e insomnio.

- **Convulsiones parciales y/o tónicas clónicas:** Están vinculadas a una disritmia cerebral paroxística, es decir, un grupo de neuronas autogeneran impulsos nerviosos excesivos y no sincronizados por el SNC. Se caracterizan, porque la mayoría de las veces el sujeto experimenta síncope acompañado de distonías.

### **2.2.3.2) Reacciones adversas dermatológicas por psicofármacos (Farmacodermias)**

Son las reacciones adversas que se expresan a nivel de la piel y mucosas, representan uno de los efectos adversos medicamentosos más frecuentes. Se estima que aproximadamente 5% de los pacientes tratados con psicofármacos desarrollará una reacción adversa cutánea durante el transcurso del tratamiento. Entre los psicofármacos, la carbamazepina se asocia con el índice más alto de reacciones adversas cutáneas (10% Aprox.). La importancia de este tipo de RAM, está determinada por la frecuencia de aparición y por su severidad (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### Diferentes farmacodermias y los psicofármacos que son capaces de producirlas

Tipo de reacción adversa	Psicofármacos involucrados
Erupciones exantemáticas	Todos los psicofármacos.
Urticaria, angioedema y reacción anafiláctica	Todos los psicofármacos.
Eritema fijo	Clordiazepóxido, oxazepam, lormetazepam, temazepam, carbamazepina, litio y gabapentina.
Reacciones de fotosensibilidad	Todos los neurolépticos, amitriptilina, clorimipramina, fluoxetina, fluvoxamina, alprazolam, clorazepato, clordiazepóxido, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, ácido valproico, gabapentina y topiramato.
Cambios pigmentarios	Fenotiazinas, imipramina y desipramina.
Alopecia	Litio, ácido valproico, carbamazepina, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, desipramina, haloperidol y propranolol.
Eritrodermia	Carbamazepina, litio, imipramina y desipramina.
Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)	Carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, oxcarbazepina, difenilhidantoína, fenobarbital, venlafaxina, sertralina y clordiazepóxido.
Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)	Carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, oxcarbazepina, difenilhidantoína, fenobarbital, clorpromazina, fluvoxamina, mianserina, fluoxetina, amoxapina y clobazam.
Hipersensibilidad a Drogas (SHD)	Carbamazepina, oxcarbazepina, difenilhidantoína, fenobarbital y lamotrigina.
Erupciones psoriasiformes	Litio, β-bloqueantes, fluoxetina, paroxetina, trazodona, nitrazepam, ácido valproico, carbamazepina, oxcarbazepina y gabapentina.
Reacción liquenoide inducida por fármacos	Propranolol, carbamazepina, fenotiazinas, litio, lorazepam, olanzapina.
Erupción acneiforme	Litio, clorpromazina y amineptina.
Erupción seborreica	Neurolépticos.
Lupus eritematoso inducido por drogas	Carbamazepina, fenotiazinas, litio y clozapina.

(Rebok, Pérez y Daray, 2008)

## **Categorización de las Farmacodermias:**

- **Primer grupo: Frecuentes y de baja gravedad.**

Incluye erupciones exantemáticas, urticaria, angioedema, eritema fijo medicamentoso, reacciones de fotosensibilidad, cambios pigmentarios, alopecia, estomatitis y conjuntivitis (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Segundo grupo: Poco frecuentes y de alta gravedad.**

Está compuesto por la eritrodermia, eritema multiforme menor, síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis cutánea necrotizante y el síndrome de hipersensibilidad a fármacos (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Tercer grupo: Raras exacerbaciones o complicaciones producto de la RAM inicial.**

En este grupo están presentes las erupciones psoriasiformes, reacción liquenoide, erupción acneiforme o seborreica y lupus eritematoso medicamentoso (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### **Primer grupo: Frecuentes y de baja gravedad.**

#### **○ Erupciones exantemáticas**

Son las reacciones adversas cutáneas más frecuentes inducidas por psicofármacos y puede ser desencadenada por todos ellos, pero la fenitoína y la carbamazepina están bien asociadas a tales RAM. Clínicamente se caracteriza por ser afebril y es una erupción máculo-papular, con lesiones eritematosas de 2 a 3 mm de diámetro, que se distribuyen simétricamente y tienden a confluir, lo más frecuente es verlas en el tronco del cuerpo y extremidades (Anexos A1-A2). Pueden acompañarse de prurito y eosinofilia. La erupción suele iniciarse entre la 1era y 2da semana de comenzado el tratamiento y tiende a desaparecer a las 2 semanas de haberlo discontinuado. Ante la reexposición, el inicio de esta RAM puede ser más rápido (de 2 a 3 días); se sugiere discontinuar la administración del psicofármaco y evitar la reexposición. Debido a la frecuencia de aparición de esta reacción adversa y a la gran cantidad de fármacos que pueden originarla, muchas veces es difícil determinar cuál fue el agente que la provocó, sobre todo en los pacientes polimedicados. Por esto, es importante establecer la relación temporal entre la introducción del fármaco y el comienzo de la erupción. El principal diagnóstico diferencial lo constituyen los exantemas causados por virus. Mecanismo fisiopatológico: No ha sido completamente dilucidado, pero se piensa que el mismo obedece a un mecanismo de hipersensibilidad de tipo IV mediado por linfocitos T (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Urticaria y angioedema**

Estas reacciones pueden ser provocadas por cualquier psicofármaco y su rápida aparición después del comienzo del tratamiento (minutos a horas) permite identificar al fármaco que las originó (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Urticaria:** Es la segunda reacción adversa cutánea más frecuente. Clínicamente se caracteriza por ser afebril y por la aparición de ronchas rojas pruriginosas, de tamaño variable (Anexos B1-B2); cada lesión individual rara vez dura más de 24 horas. La apariencia de la urticaria inducida por fármacos es indistinguible de la atribuida a otras causas y puede presentarse en cualquier sitio de la piel (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Angioedema:** Sería la reacción correspondiente a la urticaria ocurrida en tejidos profundos, hay presencia de edema en la dermis profunda y el tejido subcutáneo. Clínicamente se caracteriza por ser afebril, no cursa con prurito, se presenta con mayor frecuencia en cara, lengua, laringe, extremidades y genitales. El angioedema con compromiso laríngeo es de alta gravedad (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

El angioedema puede ocurrir conjuntamente con la urticaria o surgir su curso de manera independiente; la urticaria y el angioedema comparten su mecanismo fisiopatológico.

Mecanismos fisiopatológicos: Este par reacciones adversas son secundarias a la liberación de mediadores proinflamatorios a través de un mecanismo de hipersensibilidad de tipo I, mediado por IgE (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Eritema fijo medicamentoso**

Clínicamente se caracteriza por ser afebril, la lesiones cutáneas son placas ovales, color rojo-violáceas, bien demarcadas, en piel y mucosas. Inicia con una lesión solitaria que comienza como una mácula eritematosa, con límites bien definidos, de tamaño variable. Los sitios de aparición más frecuentes son la cara y los genitales, aunque cualquier otra mucosa o región de la piel pueden estar comprometidas (Anexos C1-C2-C3). La lesión puede ser asintomática o acompañarse de ardor. Suele desarrollarse horas después de la administración del psicofármaco y desaparecer semanas después de suspendido el tratamiento, dejando hiperpigmentación residual en la zona afectada. Lo particular de esta reacción adversa es que, en caso de reexposición al fármaco que la desencadenó, reaparece siempre en el mismo sitio y dejando una hiperpigmentación residual más intensa. En algunos casos puede evolucionar hacia una forma ampollar (exacerbaciones), si esto ocurre se recomienda realizar una interconsulta con dermatología para establecer el diagnóstico diferencial con el eritema multiforme menor, síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Esta reacción adversa ha sido descrita con los siguientes psicofármacos: Clordiazepóxido, oxazepam, temazepam, lormetazepam, litio, gabapentina y carbamazepina (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Reacciones de fotosensibilidad**

Son reacciones cutáneas producidas por la interacción entre una sustancia química fotosensibilizante (psicofármaco) y la exposición a la radiación ultravioleta (UV) durante el tratamiento (Anexo D). La fotosensibilidad se puede manifestar como una reacción fototóxica o como una reacción fotoalérgica, en función del mecanismo fisiopatológico; la reacción Fototóxica es frecuente que la Fotoalérgica (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- a) **Reacción fototóxica**

Son las reacciones de fotosensibilidad más frecuente causadas por psicofármacos. Es una reacción de fotosensibilidad no inmunológica. Estas reacciones no requieren una sensibilización previa. Mecanismos fisiopatológicos: Ocurre cuando el fármaco o su metabolito depositado en la piel, absorbe radiación ultravioleta, modificando su composición fisicoquímica y posteriormente libera radiación, produciendo durante este proceso radicales libres y especies reactivas de oxígeno que dañan estructuras celulares, lo que desencadena una respuesta inflamatoria en dicha zona.

Los signos clínicos son eritema, edema, vesículas o ampollas (lesiones bien delimitadas). Estas lesiones se pueden observar el primer día de comenzado el tratamiento y se expresan entre las 2 y 6 horas luego de la exposición considerable a la luz solar (radiación UV); tales lesiones pueden observarse hasta 7 días después de suspender el fármaco. La intensidad de la reacción es proporcional a la dosis administrada del fármaco y al área corporal/tiempo de luz solar recibida. Las lesiones que se presentan son las mismas que en una quemadura solar (eritema, edema, descamación e hiperpigmentación) pero con mayor intensidad y en menor tiempo de exposición (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### **b) Reacción fotoalérgica**

Son reacciones de fotosensibilidad con la participación del sistema inmune que causa una reacción de hipersensibilidad. Mecanismo fisiopatológico: El fármaco o su metabolito es modificado por la radiación UV y se transforma en un hapteno reactivo que al combinarse con proteínas de la piel forman un nuevo antígeno, generando así una reacción inmune citotóxica mediada por linfocitos T y citoquinas. Además, en los días siguientes a la exposición (sensibilización) se producen anticuerpos de memoria que serán utilizados en posteriores exposiciones a ese mismo fármaco. Estas reacciones son muy poco frecuentes, presentan una respuesta tardía de 1 a 2 semanas después de haber comenzado el tratamiento y se expresan entre 24 y 48 horas luego de la exposición a la luz solar. Aparecen con pequeñas dosis del medicamento y a cantidades bajas de radiación UV.

Los signos clínicos son eritema, prurito, pápulas o vesículas (lesiones mal delimitadas), parecida a la dermatitis de contacto y estas lesiones pueden extenderse a zonas no expuestas a la luz solar (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

**Psicofármacos fotosensibilizantes:** Clorpromazina, tioridazina, amitriptilina, clorimipramina, fluoxetina, fluvoxamina, alprazolam, clordiazepóxido, ácido valproico, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina y gabapentina (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Cambios pigmentarios inducidos por psicofármacos**

Son alteraciones en la coloración de la piel y mucosas, pero también puede haber depósitos pigmentarios en el cristalino y la córnea; es frecuente la aparición de máculas hiperpigmentadas de coloración azul-grisácea, en zonas expuestas al sol (Anexos E1-E2). Mecanismo fisiopatológico: Ocurre debido a la unión del psicofármaco o alguno de sus metabolitos a los gránulos de melanina de la piel. Las máculas hiperpigmentadas se resuelven lentamente (de meses a años) luego de la suspensión del fármaco. Para el diagnóstico diferencial hay descartar otras causas de cambios pigmentarios en piel como la hemocromatosis, la enfermedad de Addison o un melanoma, por lo que se recomienda realizar una interconsulta con dermatología (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Los cambios pigmentarios en piel se han observado con la administración de clorpromazina y en menor medida con otras fenotiazinas. También se vincula la imipramina y la desipramina, ambos psicofármacos bioquímicamente relacionados con la clorpromazina (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Alopecia**

La alopecia inducida por psicofármacos es generalmente difusa y reversible, afecta solamente al cuero cabelludo y no se acompaña de otra sintomatología (Anexo F). Existen dos mecanismos fisiopatológicos por los cuales algunos psicofármacos pueden inducir alopecia. El primero (efluvio anágeno) es la detención de la actividad mitótica de las células foliculares, disminuyendo así la fase de producción activa de pelo (fase anágena), lo que provoca la caída del cabello al poco tiempo de haber comenzado el tratamiento. El segundo (efluvio telógeno) está dado por la rápida inducción de la fase de reposo de las células foliculares (fase telógena), aquí la caída del cabello se observa a los meses de haber comenzado el tratamiento. Los psicofármacos estabilizadores del ánimo (antimaniacos) como carbonato de litio, ácido valproico y carbamazepina, son los que generan alopecia con mayor frecuencia. También se han documentado tales RAM con la administración de fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

## **Segundo grupo: Poco frecuentes y de alta gravedad.**

### **❖ Eritrodermia (Dermatitis exfoliativa)**

Se caracteriza clínicamente por la presencia de un eritema inflamatorio, de color rojo-violáceo y acompañado de descamación. Las mucosas están comprometidas, además suele acompañarse por alopecia el área de piel afectada y asimismo prurito (Anexo G). Actualmente, se desconoce su fisiopatología, pero está relacionado con un proceso de hipersensibilidad. Este efecto adverso ha sido descrito con carbamazepina, litio, imipramina y desipramina (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### **❖ Eritema multiforme menor**

Es una reacción inflamatoria aguda y autolimitada que afecta piel y mucosas. La erupción cutánea se desarrolla en menos de 24 horas después de la exposición con fármaco. Clínicamente se caracteriza por ser un proceso afebril, con lesiones cutáneas clásicas como son las maculas, color rojo-azuladas con tres anillos concéntricos y tales lesiones se distribuyen frecuentemente en el tronco del paciente (Anexo H), a veces estas lesiones están acompañadas con ampollas (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### ❖ **Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)**

También conocido como Eritema multiforme mayor. Es un síndrome de hipersensibilidad grave, generalmente secundario a la medicación; suele aparecer de manera abrupta de 1 a 3 semanas después de la administración del psicofármaco, afectando piel y mucosas. Clínicamente cursa con fiebre alta, la afección muco-cutánea es menor al 10% de la superficie corporal, se caracteriza por la aparición brusca de lesiones de coloración rojo oscura y centro necrótico. También aparecen ampollas que afectan principalmente el tronco del cuerpo y la cara. Las erosiones afectan frecuentemente en la mucosa oral y la conjuntival; suele presentarse sensación de quemazón y dolor (Anexos I1-I2-I3). Asimismo pueden detectarse lesiones mucosas de tipo exfoliativa en el aparato gastrointestinal y en el aparato respiratorio. La tasa de mortalidad puede alcanzar un 10%, como consecuencia de la sepsis que aparece por la pérdida de la barrera cutánea. En el 20% de los casos se detecta la presencia de fiebre de 1 a 3 días previos a la aparición de las lesiones, las cuales alcanzan su pico máximo a los 4 días. El psicofármaco desencadenante del síndrome jamás puede volver a ser administrado y esta advertencia debe quedar indicada por escrito en la historia clínica del paciente. Se debe realizar diagnóstico diferencial con el eritema multiforme mayor de origen post-infeccioso: Herpes y Mycoplasma, son los principales agentes causales (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

El SSJ ha sido asociado a la administración de carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, oxcarbazepina, difenilhidantoína, fenobarbital, sertralina y clordiazepóxido. La asociación de ácido valproico y lamotrigina o carbamazepina incrementa el riesgo de padecer SSJ. El incremento de dosis más rápido de lo recomendado, es un factor que se asocia a la aparición de SSJ en pacientes que reciben lamotrigina (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### ❖ **Necrólisis epidérmica tóxica (NET)**

También conocido como Síndrome de Lyell. Es poco frecuente y se reporta Aprox. 1-2 caso por millón de habitantes/Año. Aparece de 1 a 3 semanas después de la administración del psicofármaco, todos los pacientes desarrollan fiebre. Consiste en una erupción eritematosa simétrica, que evoluciona hacia la formación de ampollas, acompañada de un despegamiento doloroso de toda la epidermis, evidenciable a través del signo de Nikolsky positivo (El paciente pierde colgajos de piel, que suelen quedar en la cama en que se recuesta). La apariencia clínica que toman estos pacientes, similar a la de los quemados (Anexos J1-J2-J3). La afección muco-cutánea abarca aproximadamente 30% de la superficie corporal; mayor al 10% de SSJ. La afectación de la mucosa orofaríngea puede limitar la ingesta de alimentos. La afectación conjuntival ronda el 85% y suele acompañarse de daño ocular permanente. También produce alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal aguda.

La afectación de la mucosa respiratoria da la aparición de un síndrome de distrés respiratorio y la afectación de la mucosa gastrointestinal ocasiona una hemorragia gastrointestinal. Cuando se evidencia leucopenia, es un signo de mal pronóstico y la muerte suele producirse por la aparición de sepsis, especialmente en pacientes con afectación cutánea extensa, compromiso de la mucosa respiratoria. La NET posee una tasa de mortalidad del 40% aproximadamente. En caso de recuperación, ésta suele ser lenta y prolongada. El psicofármaco causante de la NET jamás puede volver a ser administrado y esta advertencia debe quedar asentada por escrito en la historia clínica del paciente. Se debe realizar diagnóstico diferencial con el síndrome de SSJ y con otras enfermedades ampollares. La NET ha sido asociada con la administración de anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico, oxcarbazepina, clobazam, fenitoína y lamotrigina; también se ha documentado esta RAM tras la administración de clorpromazina, fluvoxamina, fluoxetina y amoxapina (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### ❖ **Vasculitis cutánea necrotizante**

Es una Púrpura no Trombocitopénica de origen Inmunológico, donde hay formación de complejos inmunológicos (Ig-Fármaco) después de la administración del Fármaco, estos terminan depositándose en la pared de los vasos sanguíneos. Se caracteriza clínicamente por ser afebril, las lesiones cutáneas son maculas purpúricas palpables y tales lesiones se distribuyen en piernas y el dorso de pies (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### ❖ Síndrome de Hipersensibilidad a Fármacos

También se conoce como Síndrome DRESS (Drug Reaction with Eosynophilia and Systemic Syntoms). Es una reacción adversa idiosincrática y sistémica. Aparece después de las primeras semanas de tratamiento con psicofármaco (especialmente anticonvulsivos). La fiebre, exantema y el malestar general suelen constituir el primer signo. La erupción cutánea se parece al eritema multiforme menor, pero acompañado con fiebre, anomalías hematológicas (Leucocitosis con linfocitos atípicos y en 30% de esos casos se evidencia Eosinofilia) y linfadenopatías; en algún momento de la historia fue llamada Erupción Psudolinfomatosa (Anexos K1-K2). Inicia como un exantema pruriginoso de severidad variable que afecta la cara, el tronco y las extremidades, dicho exantema cuando se agrava puede volverse pústular, purpúrico y evolucionar hacia una dermatitis exfoliativa acompañada con hepatitis y nefritis intersticial. La muerte suele sobrevenir por necrosis hepática, insuficiencia renal aguda, además de miocarditis eosinofílica. La tasa de mortalidad por este síndrome puede alcanzar el 10% en caso de no ser reconocido ni tratado. Mecanismo fisiopatológico: Está involucrado la deficiencia de la enzima epóxido hidrolasa y también a el óxido de arene presente en los anticonvulsivantes con núcleo aromático (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), pero también se han implicado en la aparición de tal síndrome a otros antiepilépticos como, lomotrigena y oxcarbazepina (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Debe sospecharse de este síndrome en todo paciente que presente la tríada de fiebre, rash cutáneo y compromiso de órganos internos. Deberá realizarse un diagnóstico diferencial con otros agentes que pueden producir un cuadro de Rash cutáneo asociado con linfadenopatías, como: Sarampión, rubéola, virus de Epstein Barr y linfoma cutáneo (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### **Tercer grupo: Raras exacerbaciones o complicaciones producto de la RAM inicial.**

#### **✓ Erupciones psoriasiformes**

Es una dermatosis que se caracteriza clínicamente por la presencia de placas eritematosas bien definidas y cubiertas por escamas de color nacarado. Estas placas aparecen con preferencia sobre el cuero cabelludo y las uñas. La psoriasis inducida por psicofármacos presenta menor respuesta a los tratamientos, que la psoriasis idiopática. Su mecanismo fisiopatológico no está bien estudiado. Esta reacción adversa se ha asociado a la administración de: Paroxetina, fluoxetina, trazodona, nitrazepam, ácido valproico, litio, gabapentina, carbamazepina y oxcarbazepina (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### **✓ Reacción liquenoide**

Se caracteriza clínicamente por la presencia de múltiples pápulas pruriginosas, de límites netos, forma poligonal, superficie color rojo-violáceo, lisa y brillante; las lesiones suelen estar surcadas por finas estrías blanquecinas.

Está la reacción ocurre simétricamente en tronco y extremidades a diferencia del liquen plano en el que las lesiones suelen aparecer en las superficies flexoras de antebrazos y piernas, además de en la mucosa urogenital. La aparición de las lesiones se produce meses después de comenzado el tratamiento y éstas pueden tardar meses en resolverse una vez discontinuado el mismo. Si bien su etiología resulta desconocida, se han propuesto varios mecanismos de tipo inmunológico. También se debe establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de reacción liquenoide como las colagenopatías. Esta reacción adversa se ha descrito con la administración de olanzapina, fenotiazinas, carbamazepina, litio y lorazepam (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### ✓ **Erupción acneiforme y seborreica**

• **Erupción acneiforme:** Se caracteriza clínicamente por la aparición de pápulas y pústulas en las regiones de piel con mayor concentración de glándulas sebáceas, como la cara, regiones anterior y posterior del tronco. Esta reacción adversa cutánea se ha observado con litio y clorpromazina. El tratamiento es la suspensión del psicofármaco, que disminuye la erupción (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

• **Erupción seborreica:** Se caracteriza clínicamente por la presencia de una placa eritematosa con escamas untuosas que se presentan en zonas seborreicas del cuerpo, como el cuero cabelludo, cara, orejas y tronco. El tratamiento incluye corticosteroides tópicos de baja potencia (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

✓ **Lupus eritematoso inducido por psicofármacos.**

Generalmente comienza varias semanas después de haber comenzado el tratamiento y se caracteriza por el comienzo abrupto de fiebre, mialgias, artralgias, artritis y el hallazgo de anticuerpos antinucleares positivos. En el 25% de los pacientes se observa compromiso cutáneo caracterizado por placas eritematosas y erupciones en las superficies que tienen exposición a luz solar. Las manifestaciones severas a nivel renal o del SNC son poco frecuentes en este tipo de LES. La carbamazepina es el principal psicofármaco asociado con este efecto adverso, asimismo otros psicofármacos son capaces de causar esta reacción, como la fenotiazina, el litio y la clozapina (Rebok, Pérez y Daray., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

**2.2.3.3) Reacciones adversas hepáticas por psicofármacos (hepatotoxicidad).**

Hay que tener en cuenta que la mayor parte de los psicofármacos se metabolizan en el hígado, lo que convierte a este órgano en una diana previsible de reacciones adversas (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016). Las dos enzimas CYP450 más importantes en la psicofarmacología pediátrica son el CYP3A4 y el CYP2D6, los cuales están implicados en el metabolismo de la mayoría de medicaciones psicotrópicas. Por ejemplo, el sistema 3A4 metaboliza la sertralina, citalopram, escitalopram, mirtazapina, aripiprazol, quetiapina, alprazolam y el zolpidem. El sistema 2D6 metaboliza la fluoxetina, atomoxetina, risperidona, olanzapina y el haloperidol (Vitiello, 2016).

Hay que tomar en cuenta que los niños tienen mayor extracción del fármaco durante el primer paso hepático, puesto que tienen proporcionalmente, más parénquima hepático que los adultos, por tanto tienen mayor capacidad metabólica (ajustada según el peso) y la metabolización es más rápida, además tienen relativamente menos albúmina plasmática a la que los fármacos puedan unirse (Vitiello, B. 2016), lo que se traduciría en una mayor probabilidad de que los psicofármacos desencadenen más RAM hepáticas en jóvenes que en adultos.

La hepatotoxicidad puede ser subclínica, en cuyo caso solo se detectaría un aumento en la actividad de las Transaminasas (enzimas hepáticas) sin expresión de signos clínicos. La hepatotoxicidad grave puede manifestarse con hepatitis, ictericia y coluria. Los mecanismos por los que los psicofármacos pueden producir lesiones hepáticas se clasifican en 2 grandes grupos: Toxicidad directa y de idiosincrasia (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Toxicidad directa:** Es de inicio rápido (en días) y el tipo de lesión son: Necrosis zonal con colestasis.
- **Idiosincrasia:** Esta pueden ser metabólicas o inmunoalérgicas. En la metabólica hay formación de metabolitos intermedios reactivos (por ejemplo el valproato sódico). En la inmunoalérgica el metabolito intermedio actúa como hapteno y se une a proteínas celulares en el tejido hepático, formando un complejo con propiedades inmunógenas (por ejemplos la fenitoína y clorpromazina). El inicio para ambos casos varía de 1 a 5 semanas después de la administración del psicofármaco y el tipo de lesión comúnmente es necrosis o colestasis.

### **Cociente de las transaminasa: GPT/FA**

- Alanina aminotransferasa: **ALT, TGP o GPT**
- Fosfatasa alcalina: **ALP o FA**

Ambas enzimas están presentes en el hepatocito.

- Cuando el valor es superior a 5 = Daño hepatocelular.
- Cuando el valor es inferior a 2 = Colestasis

### **2.2.3.4) Reacciones adversas hematológicas por psicofármacos.**

A continuación, se caracterizarán los principales efectos adversos hematológicos que provocan algunos psicofármacos, de acuerdo con las diferentes líneas celulares involucradas (Mazaira., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Griffin y Neal., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- a) Alteraciones de los hematíes: Anemia hemolítica y anemia aplásica.
- b) Alteraciones de los leucocitos: Leucopenia, agranulocitosis, leucocitosis, y eosinofilia.
- c) Alteraciones plaquetarias: Trombocitopenia, trombocitosis y alteraciones de la función plaquetaria.

Recomendación generalizada: Realizar por lo mínimo una hematología mensual, durante los primeros 6-12 meses de tratamiento con psicofármacos, para detectar estos efectos adversos hematológicos. El diagnóstico oportuno de este tipo de RAM durante el primer año de tratamiento, facilitará la adhesión del tratamiento a largo plazo y asimismo disminuirá la probabilidad expresión de cuadros clínico hematológico a futuro, debido tal tratamiento (Mazaira., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Griffin y Neal., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

## **a) Alteraciones de los hematíes:**

### **▪ Anemia hemolítica**

Este cuadro clínico corresponde a un tipo de anemia causada por un mecanismo inmunotóxico, en el cual el psicofármaco o su metabolito activo (que actúan como hapteno) llegan a depositarse en la superficie de los eritrocitos formando inmunocomplejos (Ag), posteriormente son reconocidos por el sistema inmune humoral y se comienzan a sintetizar anticuerpos (Ig) dirigidos contra los inmunocomplejos, finalmente cuando se ligan Ig/Ag se desencadena la activación del complemento y la posterior hemólisis en sangre periférica. Entre las manifestaciones clínicas de la anemia hemolítica encontramos fatiga, debilidad, ictericia sin bilirrubinemia, esplenomegalia y palidez extrema. Entre los psicofármacos, la clorpromazina se vincula con mayor frecuencia a la producción de anemia hemolítica (Mazaira., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### **▪ La anemia aplásica**

El mecanismo fisiopatológico se sigue estudiando, pero la hipótesis más aceptada sería que ocurre mediante un efecto tóxico del psicofármaco sobre la médula ósea. Esta anemia se caracteriza por una médula ósea hipocelular, incluye todas las líneas celulares (eritroide, granulocítica y megacariocítica), acompañada con una pancitopenia en sangre periférica (Griffin y Neal, 2014). Es una enfermedad relativamente rara y los psicofármacos son la segunda causa que genera este cuadro, pues la anemia aplásica idiopática es la más frecuente. En cuanto al pronóstico, la anemia aplásica provocada por psicofármacos puede tener una evolución más favorable que la idiopática.

Las manifestaciones clínicas más comunes es la disminución en el recuento de hematíes, que genera un decaimiento general y fatiga del paciente, además de mucosas y piel pálida; también hay equimosis, petequias, epistaxis a consecuencia de la trombocitopenia. El tratamiento sería la inmediata suspensión del psicofármaco, transfusión sanguínea (en casos graves) y el paciente deberá estar bajo la supervisión de un hematólogo. Los psicofármacos que pueden ocasionar anemia aplásica son: Carbamazepina, difenilhidantoína, etosuximida, ácido valproico, clordiazepóxido, fenotiazinas (clorpromazina), barbitúricos y litio (Mazaira., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### **b) Alteraciones de los leucocitos:**

El valor referencial de esta línea celular en sangre periférica es de 3.600 a 12.000 Cél/mm<sup>3</sup> (Griffin y Neal, 2014)

- **Leucocitosis**

La leucocitosis es un hallazgo de laboratorio caracterizado por un aumento en la cantidad de leucocitos (> 12.000 Cél por mm<sup>3</sup>); estos pacientes pueden presentar hepatoesplenomegalia y agrandamiento de los ganglios periféricos (Griffin y Neal, 2014). El mecanismo fisiopatológico de esta reacción adversa, puede ser en respuesta a estímulos causados por los psicofármacos en la médula ósea. Entre los psicofármacos que se pueden causar leucocitosis están el litio, clozapina, carbamazepina y antipsicóticos típicos (Mazaira., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Eosinofilia**

Los eosinófilos son leucocitos que participan en las reacciones inmunológicas y alérgicas, estos representan de 1 al 5% de las células totales en sangre periférica. Su concentración plasmática normal es de 50 a 450 células por  $\text{mm}^3$ , y la eosinofilia es un aumento irregular de su número en sangre periférica (Griffin y Neal, 2014). Esta eosinofilia se manifiesta durante el primer mes de tratamiento con algunos psicofármacos, pero luego se resuelve espontáneamente y si no es así se debe suspender la administración del psicofármaco, pues se podría originar una miocarditis eosinofílica debido a infiltración masiva de los eosinófilos en el músculo y en las arteriolas del corazón, ocasionando allí una necrosis tisular potencialmente fatal para el paciente. Entre los psicofármacos que pueden provocar eosinofilia se encuentran la clozapina, olanzapina, los antipsicóticos típicos y la carbamazepina (Mazaira., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Leucopenia**

Ésta ocurre cuando el recuento de glóbulos blancos es menor de 3.600 Cél/ $\text{mm}^3$  (Griffin y Neal, 2014). Cuando la leucopenia aparece ligada al uso de psicofármacos, generalmente se presenta con una neutropenia ( $<1.500$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$ ). Los mecanismos fisiopatológicos de este tipo de leucopenia, son de 2 tipos: El primer mecanismo sería un efecto tóxico sobre la médula ósea y el otro mecanismo sería inmunotóxico, en el cual el psicofármaco o su metabolito activo (actúan como hapteno) llegan a depositarse en la superficie de los leucocitos, formando inmunocomplejos (Ag), estos posteriormente son reconocidos por el sistema inmune-humoral y se comienzan a sintetizar anticuerpos (Ig) dirigidos contra los inmunocomplejos, finalmente cuando se ligan Ig/Ag se desencadena la activación del

complemento y la posterior apoptosis en sangre periférica. Las manifestaciones clínicas incluyen linfadenopatía, hepato-esplenomegalia y abscesos cutáneos (Mazaira., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016). En la siguiente tabla se detallan los psicofármacos causantes de leucopenia.

### Psicofármacos causantes de leucopenia

Clase	Droga
Antipsicóticos típicos	Clorpromazina, haloperidol, tioridazina
Antipsicóticos atípicos	Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona
Antidepresivos	Mirtazapina, mianserina, amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina, tranilcipromina, nefazodona, trazodona, venlafaxina
Antiepilépticos	Corbamazepina, ácido valproico, topiramato, gabapentina
Benzodiazepinas	Lorazepam, clonazepam
Otros	Metilfenidato

(Mazaira, 2008)

- **Agranulocitosis**

El término se utiliza cuando el número de neutrófilos es menor de 500 Cél/mm<sup>3</sup>, sabiendo que su concentración en sangre periférica debería ser como mínimo 1500 Cél/mm<sup>3</sup> (Griffin y Neal, 2014).

La presentación de la agranulocitosis ocurre generalmente durante los primeros tres meses de tratamiento y el mecanismo fisiopatológico exacto permanece incierto, pero las hipótesis más aceptadas mencionan la formación de metabolitos tóxicos a partir del psicofármaco, que generan daño oxidativo a nivel de los precursores de la médula ósea provocando su muerte celular. También se propone la existencia de anticuerpos generados contra los neutrófilos (mecanismo inmunotóxico). Son numerosos los psicofármacos involucrados en la producción de agranulocitosis, pero sin dudas los antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona) protagonizan la mayor incidencia (Mazaira., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016). La siguiente tabla corresponde a psicofármacos con potencial conocido de producir agranulocitosis.

#### **Psicofármacos con potencial conocido de producir agranulocitosis**

<b>Clase</b>	<b>Droga</b>
<b>Antipsicóticos típicos</b>	Clorpromazina, haloperidol, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina
<b>Antipsicóticos atípicos</b>	Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona
<b>Antidepresivos</b>	Amoxapina, clorimipramina, fluoxetina, imipramina, amitriptilina, mianserina, tranilcipromina
<b>Antiepilépticos</b>	Corbamazepina, ácido valproico, fenitoína, etosuximida
<b>Benzodiazepinas</b>	Clordiazepóxido, diazepam

(Mazaira, 2008)

**c) Alteraciones plaquetarias.**

El valor normal del recuento de plaquetas en sangre periférica es de 150.000 a 450.000 Cél/mm<sup>3</sup> (Griffin y Neal, 2014).

▪ **Trombocitopenia.**

Es el recuento de plaquetas inferior a 150.000 Cél/mm<sup>3</sup>. La trombocitopenia conduce a la formación de petequias, hematomas ante el mínimo traumatismo, epistaxis, hemorragia gingival e incluso puede ocasionar sangrados espontáneos en SNC (Griffin y Neal, 2014).

Entre los psicofármacos capaces de producir trombocitopenia se encuentran: Clozapina, quetiapina, clorpromazina, tioridazina, ácido valproico y carbamazepina (Mazaira., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

▪ **Trombocitosis.**

Es un elevado número de plaquetas, superior a 450.000 Cél/mm<sup>3</sup> (Griffin y Neal, 2014).

Entre los psicofármacos que pueden generar trombocitosis se encuentran el litio y la clozapina (Mazaira., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

▪ **Alteraciones de la función plaquetaria.**

Existen psicofármacos que ejercen un efecto de antiagregante plaquetario luego de varias semanas de tratamiento y ocurre mediante alguno de estos 3 mecanismos fisiopatológicos:

- a) Inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y disminución del factor XIII de la cascada de coagulación y del fibrinógeno.
- b) Cambios conformacionales de la membrana plasmática que disminuirían la producción de tromboxano A<sub>2</sub>, disminuyendo la movilización del Ca<sup>++</sup> intracelular, paso necesario para la cascada de fosforilación proteica, activación, secreción y agregación plaquetaria.
- c) Bloqueo en la captación de serotonina periférica (un activador plaquetario débil) por las plaquetas, disminuyendo drásticamente su concentración en el interior de la misma. Debido a que las plaquetas carecen de algún mecanismo de síntesis de serotonina, esta después de ser captada es almacenada en gránulos intraplaquetarios, para su posterior liberación cuando se necesite (mediada por estímulos de otros factores proagregantes), interactuando con las células endoteliales y activando a las plaquetas (Mazaira., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Entre los psicofármacos que causan alteraciones en la función plaquetaria, se destacan los antidepresivos ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y fluvoxamina), antidepresivos heterocíclicos atípicos (venlafaxina) y benzodiacepinas, como el midazolam (Mazaira., 2008; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Griffin y Neal., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### **2.2.4) Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)**

Son todos los efectos clínicos desfavorables, producidos por un fármaco cuando es administrado a dosis terapéuticas, ya bien establecidas por especialistas. La aparición de este tipo reacciones en un grupo de pacientes, no supone el mal uso del medicamento y no es deseado en ninguna situación (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### **Evento Adverso a Medicamento (EAM)**

Cualquier manifestación clínica no deseada que se presente durante un tratamiento farmacológico, pero que no tiene una relación causal con el tratamiento en ejecución. Estos eventos no han sido documentados en estudios previos a la comercialización del fármaco (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

#### **2.2.5) Evaluación de las RAM**

Se logra diferenciar una RAM de un EAM, mediante la imputabilidad con dos parámetros: Causalidad e intensidad (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

##### **❖ Causalidad (causa y efecto)**

Aproximación de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa a dicho medicamento.

Los métodos de evaluación de causalidad de RAM, basan sus análisis en los criterios genéricos utilizados en epidemiología, conocidos como los criterios Austin Bradford-Hill (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Criterios para la realización de una inferencia causal:

1. Fuerza: Razón entre las incidencias en sujetos expuestos y no expuestos.
2. Constancia: Observación repetida de una misma asociación en diferentes estudios.
3. Especificidad: Una causa que produzca un único efecto.
4. Secuencia temporal: La causa ha de preceder siempre al efecto.
5. Posibilidad: Existencia de acuerdo con los conocimientos biológicos.
6. Coherencia: Una interpretación de causa y efecto para una asociación, no debe entrar en conflicto con lo que se sabe de la evolución natural de una patología.
7. Gradiente biológico: Presencia de una curva Dosis-Respuesta.
8. Analogía en toxicodinamia: Si un fármaco causa una RAM, quizá otro fármaco similar (estructural y químicamente) también la ocasioné la misma RAM.

Existen herramientas que ayudan a establecer la existencia o no de una relación causal entre la exposición al fármaco y la aparición del evento adverso (Causalidad de RAM), siendo algunas de estas: Algoritmo de Karch y Lasagna (1977), Algoritmo de Naranjo y col (1981) y el Programa Computacional MED-WATCH de la FDA (1993), este último fue diseñado por Administración de Medicamentos y Alimentos de EEUU, para que los profesionales de la salud puedan Reportar las RAM.

El sistema de categorización de causalidad de RAM, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Uppsala Monitoring Centre (UMC) ha sido desarrollado en consulta con los centros nacionales Medico-Farmacéutico, que participan en el Programa Internacional de Farmacovigilancia, y que pretende ser una herramienta práctica para la evaluación de RAM (OMS, 2010). Se trata básicamente de una evaluación que combina aspectos clínico-farmacológicos más calidad de la información recaudada. La RAM según el grado de causalidad, puede ser clasificada como: Definitiva, probable, posible, dudosa, condicional, No evaluable (OMS., 2010; Ponte y cols., 2013; Sabogal y cols, 2013; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2013).

- **Definitiva**

Acontecimiento clínico desfavorable acompañado de alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal relacionada con la administración del medicamento. No puede ser relacionada con la enfermedad del paciente, ni estar vinculado con la administración de otros medicamentos. La supresión del medicamento debe influir directamente en la mejoría clínica del paciente tratado (el síntoma o signo desaparece). En la actualidad si la RAM es grave se evita el procedimiento de re-exposición para confirmar (OMS, 2010; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Probable**

Se define igual que la clasificación anterior, con la diferencia de que en este caso no se ha vuelto a re-administrar el fármaco. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición (OMS, 2010; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Posible**

La definición es como la clasificación anterior, pero aquí el síntoma o signo puede explicarse por la enfermedad concurrente del paciente o por otros fármacos administrados durante el tratamiento. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara (OMS, 2010; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Dudosa (Improbable)**

Acontecimiento clínico desfavorable acompañado de alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal relacionada con la administración del medicamento, pero no hay evidencia bibliográfica u otra información sobre la frecuencia de la asociación entre el medicamento administrado y el evento en cuestión (OMS, 2010; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Condicional (No clasificada)**

Acontecimiento clínico desfavorable acompañado de alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal relacionada con la administración del medicamento, pero es notificada como una reacción adversa de la que es imprescindible obtener más datos clínicos, tales como: Una clara descripción del evento,

fechas, enfermedad concurrente del paciente y tratamientos concomitantes; información indispensable para poder hacer una evaluación y clasificación apropiada (OMS, 2010; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **No evaluable** (Inclasificable o Desestimada)

Notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada porque la información es insuficiente o contradictoria, y no pueden ser verificados datos clínico-epidemiológicos sobre tal reacción adversa al medicamento; información imprescindible para llevar a cabo la imputación (OMS, 2010; Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Cuando estamos ante un caso RAM definitiva, probable, posible o dudosa se agrega a la causalidad, el parámetro de la intensidad (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### **Intensidad** (severidad y/o gravedad)

Es el grado de fuerza con que se manifiesta una RAM y el grado de intensidad puede ser leve, moderada y grave (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Leve:** Son aquellos signos y síntomas fácilmente tolerados, de corta duración y auto-limitadas, que no interfieren con la actividad habitual del paciente, que no requieren intervención de personal médico y no necesita la suspensión del medicamento (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

- **Moderada:** Signos y síntomas interfieren con las actividades habituales del paciente, por lo que se requiere intervención médica y hospitalización (en sala observación). En estos caso se realizan modificaciones en la dosis del tratamiento, aunque no se suprime medicamento causante da la reacción (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).
- **Grave:** Signos o síntomas que incapacitan efectuar actividades habituales, además de ser una amenaza para la vida del paciente, por lo que se requiere asistencia médica especializada, hospitalización (en UCI), la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para el manejo clínico de la reacción (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

### **2.2.6) Farmacovigilancia**

Es una disciplina que sirve de herramienta para monitorear y controlar de manera eficiente el uso de los medicamentos, debido a que los fármacos (especialmente los psicofármacos), así estén administrados a dosis terapéutica bien establecidas, tienen el potencial de producir RAM anteriormente descritas. Esta ciencia está relacionada con la detección, evaluación, comprensión de tales RAM, cuyo propósito final es lograr predecir y prevenir dichas reacciones. Asimismo la farmacovigilancia se ocupa de la evaluación de los riesgos asociados al uso medicamentos una vez comercializados e implementan acciones que mejoran la seguridad en el uso de tales medicamentos (OMS., 2010; Ponte y cols., 2013; Sabogal y cols., 2013; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2013).

### 2.3) Operacionalización de las Variables

VARIABLE TIPO VARIABLE	Y DE	DEFINICION	INDICADOR Y DIMENSIÓN.	UNIDAD DE MEDIDA
<b>Edad.</b> Cuantitativa- discreta		Tiempo que ha vivido una persona.	Encuesta Validada. <b>PARTE 1.1</b> Datos socio-epidemiológicos.	Años (11 a 17)
<b>Sexo.</b> Cualitativa- nominal		Condición orgánica, masculina o femenina de los animales.	Encuesta Validada. <b>PARTE 1.1</b> Datos socio-epidemiológicos.	Masculino y femenino.
<b>Procedencia.</b>		Ubicación geográfica del participante.	Encuesta Validada. (la última página) Datos socio-epidemiológicos.	-Institución Educativa donde se forma académicamente.
<b>Diagnostico Neurológico.</b> Cualitativa-nominal		Identificación clínica de una patología que afecta el SNC de un paciente. Este diagnóstico es realizado por un especialista en esa área médica. Por ejemplo: Neurólogos, Psiquiatras y/o Psicólogo clínico.	Encuesta Validada. <b>PARTE 1.2</b> Características clínico-epidemiológicas.  1. Condición Especial  2. Trastornos Neurológicos:  A. Trastornos de la atención y conducta.  B. Trastornos de ansiedad.  C. Trastornos afectivos y de estado de ánimo.	Presente o Ausente.  -Compromiso cognitivo. -Autismo. -Otros.  -Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.  -Trastorno de angustia (crisis de pánico).  -Trastorno obsesivo-compulsivo.  -Fobia social.  -Trastornos depresivos. -Síndrome maniaco.

		<p><b>D.</b> Trastornos del sueño.</p> <p><b>E.</b> Trastornos psicóticos.</p> <p><b>F.</b> Epilepsias.</p>	<p>-Trastornos bipolares. -Trastorno del estado de ánimo, debido alguna patología base.</p> <p>-Insomnio primario. -Hipersomnia primaria.</p> <p>Esquizofrenia.</p> <p>Presente o ausente</p>
<p><b>Psicofarmacoterapia</b></p> <p>Cualitativa-nominal (Parte A)</p>	<p>Estudia las indicaciones, vías de administración, dosis, frecuencia de administración, tiempo de tratamiento y polifarmacia.</p>	<p>Encuesta Validada.</p> <p><b><u>PARTE 2</u></b></p> <p><u>Parte A:</u></p> <p>·Tipos de psicofármacos prescrito, según sus indicaciones terapéuticas generales:</p> <p>·Nombres, usando las Denominaciones Comunes Internacionales (<b>DCI</b>), Recomendadas por la OMS.</p> <p>·Nombres comerciales®</p> <p>·Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (<b>ATC</b>).</p>	<p>-Ansiolíticos. -Antidepresivos. -Estabilizadores del estado de ánimo (antimaniacos). -Neurolépticos (antipsicóticos). -Antiepilépticos (anticonvulsivantes). - Aminas simpaticomiméticas.</p> <p>-Nombres genéricos usados mundialmente.</p> <p>-Nombres registrados comercialmente.</p> <p>-Códigos alfa-numéricos, por cada psicofármaco.</p>

<p>Cuantitativa-ordinal (Parte B)</p>		<p>· Vía de administración</p> <p><u>Parte B:</u></p> <p>· Dosis (Concentración del fármaco administrado, por cada Kg de peso del paciente).</p> <p>· Administración única o combinada (polifarmacia).</p> <p>· Frecuencia de administración (Veces al día)</p> <p>· Tiempo de tratamiento.</p> <p>· Fecha de inicio del tratamiento:</p>	<p>· Oral, intravenosa e intramuscular</p> <p>-mg -g</p> <p>-Número de psicofármacos usados.</p> <p>-Cada 6 horas. -Cada 8 horas. -Cada 12 horas. -1 vez al día.</p> <p>-semanas -Meses -Años.</p> <p>Día, mes y año.</p>
<p>Cuantitativa-discreta</p> <p><b>Causalidad de RAM</b></p> <p>Cualitativa- ordinal</p>	<p>Relación entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa.</p>	<p>Encuesta Validada, <b>PARTE 3,</b> más el Algoritmo de Naranjo y colaboradores (1981).</p>	<p>-Definida -Probable -Posible</p>
<p><b>Intensidad o Severidad de RAM</b></p> <p>Cualitativa-ordinal</p>	<p>Es el grado de fuerza con que se manifiesta una RAM.</p>	<p>Encuesta Validada. <b>PARTE 3.</b> Caracterización de la RAM.</p>	<p>-Leve -Moderada -Grave</p>
<p><b>RAM Neurológicas.</b></p> <p>Cualitativa- nominal</p>	<p>Son reacciones adversas a medicamentos que afectan el SNC y SNP.</p>	<p>Encuesta Validada. <b>PARTE 3.1</b> Caracterización de la RAM.</p>	<p>Presente o Ausente</p> <p>-Vértigo. -Cefalea. -Trastorno extrapiramidal. -Acatisia. -Parkinsonismo.</p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>-Distonías agudas.</li> <li>-Acinesia.</li> <li>-Ataxia.</li> <li>-Disartria.</li> <li>-Micrografía.</li> <li>-Discinecias tardías.</li> <li>-Temblor peribucal.</li> <li>-Somnolencia.</li> <li>-Insomnio.</li> <li>-Efectos anticolinérgicos.</li> <li>-Síndrome de abstinencia.</li> <li>-Amnesia anterógrada.</li> <li>-Convulsiones parciales y/o tónico-clónicas.</li> </ul>
<p><b>RAM Dermatológicas</b></p> <p>Cualitativo-ordinal.</p>	<p>Son RAM a nivel de piel.</p>	<p>Encuesta Validada.</p> <p><b><u>PARTE 3.2</u></b></p> <p>Caracterización de la RAM.</p> <p><b>1er grupo:</b> Frecuentes y de baja gravedad.</p> <p><b>2do grupo:</b> Poco frecuentes y de alta gravedad.</p>	<p>Presente o Ausente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Erupciones exantemáticas.</li> <li>*Urticaria.</li> <li>*Angioedema.</li> <li>*Eritema fijo.</li> <li>*Fotosensibilidad.</li> <li>*Cambios pigmentarios.</li> <li>*Alopecia.</li> <li>*Estomatitis.</li> <li>*Conjuntivitis.</li> <li>*Eritrodermia.</li> <li>*Eritema multiforme menor.</li> <li>*Vasculitis cutánea necrotizante.</li> <li>*Síndrome de Stevens-Johnson.</li> <li>*Necrólisis epidérmica tóxica.</li> <li>*Síndrome de hipersensibilidad a Fármacos.</li> </ul>

		<b>3er grupo:</b> Raras exacerbaciones o complicaciones producto de la RAM inicial.	*Erupciones psoriasiformes. *Reacción liquenoide. *Erupción acneiforme y/o seborreica. * Lupus eritematoso medicamentoso.
<b>RAM hepáticas</b>  Cuantitativa-nominal.	Son reacciones adversas a medicamentos que afectan la funcionalidad del hígado.	Encuesta Validada. <b><u>PARTE 3.3,</u></b> Caracterización de la RAM, mas revisión de exámenes de laboratorio, realizados previos a esta investigación (no más antiguos que 4 años de emitidos).  <b>Perfil hepático:</b> <u>Enzimas Hepáticas</u> · ALT (GPT o TGP) · AST (GOT) · ALP (FA) · GGT  · Proteínas total. · Albumina.  · Bilirrubina total.	VALORES REFERENCIALES: < 35 U/L < 38 U/L < 115 U/L < 50 U/L  5,6 a 8,5 g/dL 2,6 a 5,5 g/dL  < 1 mg/dL
<b>RAM Hematológicas</b>  Cuantitativa- nominal.	Son reacciones adversas a medicamentos que afectan cuantitativamente y morfológicamente las células que componen la sangre.	Encuesta Validada. <b><u>PARTE 3.4,</u></b> Caracterización de la RAM, mas revisión de exámenes de laboratorio, realizados previos a esta investigación (no más antiguos que 3 años de emitidos).  <b>Perfil hematológico:</b>  · Hemoglobina. · Hematocrito. · CHCM  · Recuento de hematíes.	VALORES REFERENCIALES: · 10 a 18 g/dL · 33 a 54 % · 30 a 36 %  · 3,5 a 6 x10 <sup>6</sup> Cél/uL de sangre.

		·Recuento de leucocitos.	· 3600 a 12.000 Cél/mm <sup>3</sup>
		·Recuento plaquetario	· 150.000 a 450.000 Cél/mm <sup>3</sup>
		·Recuento de Eosinófilos	· 50 a 450 Cél/mm <sup>3</sup>

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGÍA**

#### **3.1) Tipo de investigación**

Se realizó un estudio Observacional, descriptivo-correlacional y retrospectivo de corte transversal.

Fue una investigación **Descriptiva**, según el objetivo general de este estudio, pues busco detallar las características del grupo muestreado; en este caso la caracterización de RAM en adolescentes con Condición Especial. Asimismo fue **Correlacional** ya que busco establecer las relaciones entre dos o más variables estadísticas, estudiadas en los mismos sujetos (Arias., 2006; Sampieri, Collado y Pilar., 2006; Hernández, 2012).

Según la temporalización fue una investigación **Transversal**, porque se evaluó una muestra bien definida en un momento determinado. Además fue **Retrospectiva**, pues se obtuvieron datos clínicos a partir de la revisión de antecedentes clínicos de los adolescentes muestreados, como son historias médicas y exámenes de laboratorio, no más antiguos de 4 años previos a esta investigación (Arias., 2006; Sampieri, Collado y Pilar., 2006; Hernández, 2012).

También fue un estudio **de campo** (Observacional), según las fuentes de información, ya que la investigación se hizo en el lugar (Instituciones de Educación Especial) y tiempo donde sucede el fenómeno, en condiciones no artificiales, es decir, sin que el investigador manipulé las variables (Arias., 2006; Sampieri, Collado y Pilar., 2006; Hernández, 2012).

### **3.2) Población y Muestra**

La población estudiada estuvo constituida por todos los adolescentes que asistieron a 4 Instituciones de Educación Especial, ubicadas en el Municipio Naguanagua, Estado Carabobo, durante el periodo escolar 2019.

- Taller Bolivariano de Educación Laboral Carabobo.
- Instituto de Educación Especial (I.E.E) Inagoanagoa.
- Centro Atención de Niños con Dificultades de Aprendizaje (CENDA).
- Asociación Carabobeña de Padres y Amigos de Niños Excepcionales (ACAPANE).

La muestra estuvo constituida por 30 adolescentes que asistieron a tales instituciones y que además cumplían con los criterios de inclusión y/o exclusión.

➤ **Criterios de inclusión:**

- \* El Rango de edad de los sujetos que integraron la muestra fue 11 a 17 años (Adolescentes).
- \* Todos los adolescentes estaban en tratamiento con algún Psicofármaco y asimismo tenían como mínimo 2 años en tratamiento.
- \* Todos los adolescentes poseían un historial clínico previo a esta investigación, que contenía: Un examen físico completo y un examen neurológico, ambos realizados por un médico especialista en el área (Psiquiatra o Neurólogo), especificando la Condición Especial, además de los trastornos neurológicos que posee y la farmacoterapia empleada.
- \* Todos los adolescentes tenían análisis de laboratorio (Hematológicos y Hepáticos), previos a esta investigación (no más antiguos que 4 años de emitidos) y prescritos formalmente por un médico especialista.

➤ **Criterios de exclusión:**

- \* Padecer alguna enfermedad de base ya establecida y bien diagnosticada, por ejemplo hepatopatías y anemias.
- \* Estar tratamiento conjunto con medicamentos que no fuesen psicofármacos.

### 3.3) Técnicas e instrumentos de recolección de información.

Como instrumento de recolección de datos se aplicó una encuesta validada por expertos (Anexo L) que contenía variables a evaluar como lo eran los aspectos epidemiológicos, clínicos, farmacológicos y la caracterización de RAM (neurológica dermatológica, hepática y hematológica) en los adolescentes en tratamiento con psicofármacos. En este instrumento se asentó la información provista por los representantes de los adolescentes muestreados.

Después de la aplicación de la encuesta, se empleó el algoritmo de Naranjo y colaboradores (1981), herramienta certificada para determinar la Causalidad de RAM, mediante el llenado de un cuestionario con puntuación, que dependiendo de la calificación obtenida permite inferir si hay suficiente información para determinar en términos concretos si el medicamento causó o no el evento adverso reportado (Anexo M).

<b>Causalidad de RAM</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Definida</b>	<b>9 o más puntos</b>
<b>Probable</b>	<b>5 a 8 puntos</b>
<b>Posible</b>	<b>1 a 4 puntos</b>
<b>Dudosa</b>	<b>0 o menos puntos</b>

Además también durante la recolección de información, se realizó una revisión minuciosa de las historias clínicas de los adolescentes y asimismo de exámenes de laboratorio realizados previos a esta investigación (no más antiguos que 4 años de emitidos), en búsqueda de información clínica relevante asociada a RAM.

### **3.4) Consideraciones bioéticas**

Este estudio cumplió con todos principios bioéticos (Autonomía, Justicia, Beneficencia y Confidencialidad) necesarios para realizar cualquier investigación con humanos, de acuerdo a lo establecido por la Asociación médica mundial en su Declaración de Helsinki (1964) y el Código de Ética para la Vida (MPPCTII, 2011). Esta investigación se realizó, previa autorización y supervisión de la Comisión coordinadora de la Maestría en Toxicología Analítica y la Comisión de Bioética y Bioseguridad de la FCS, allí investigadores científicos especializados y acreditados, formalmente dieron garantía de que esta investigación cumplía y garantizaba todos los principios bioéticos, requisitos indispensables para realizar esta investigación con humanos. Además este estudio posee la autorización formal de la Dirección de las Instituciones de Educación Especial, donde realizo tal investigación (Anexos N1-N2-N3) y asimismo se aplicó un consentimiento informado (Anexo O) leído y explicado detalladamente a los adultos responsables de los adolescentes participantes; que posteriormente fue firmado voluntariamente. El consentimiento informado es indispensable en las investigaciones con humanos, pues su finalidad es garantizar los Derechos y Principios de autonomía y justicia de los individuos participantes en la investigación propuesta.

### **3.5) Análisis y procesamiento de los datos**

Inicialmente para la clasificación y tabulación de los datos, se utilizó la herramienta computacional-estadística Microsoft Excel de Windows, versión 2010. El análisis inicial se realizó a través de la estadística descriptiva, que incluyó la distribución de frecuencias y medidas de tendencia central para cada una de las variables. Posteriormente se describió la relación entre éstas variables empleando la estadística inferencial, como las pruebas paramétricas y no paramétricas. (Arias., 2006; Sampieri, Collado y Pilar., 2006; Hernández, 2012). Asimismo fueron empleadas las pruebas estadísticas Chi cuadrado y la Razón de Probabilidad (Odds Ratio), para establecer asociaciones entre las variables cualitativas. Se empleó la Prueba de  $\chi^2$ , con 95% de confiabilidad, ( $p > 0,05$ ), como una estimación de la asociación de una determinada variable y/o factor, con alguna patología en los sujetos investigados. También se aplicó la Razón de Probabilidades u Odds Ratio (OR), con 95% de intervalo de confianza, que expresaría si la probabilidad de aparición u ocurrencia de alguna patología (Por ejemplo, las RAM) difiere o no, en distintos grupos de sujetos muestreados, por ejemplo: Grupos según el sexo y grupos por edades. Igualmente estos análisis fueron realizados a través del programa estadístico SPSS versión 18.0 empleando un nivel de confianza del 95%.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 30 adolescentes con edades entre 11-17 años, con promedio de edad de  $14 \pm 3$  años y la edad más frecuente de los participantes fue 17 años con (26,7% de los casos). El sexo predominante fue el masculino (83,3% de los casos).

La tabla 1 muestra que todos los participantes asistían a instituciones educativas ubicadas en el Municipio Naguanagua y que del Taller Bolivariano de Educación Laboral Carabobo, procedían la mayor cantidad de participantes (36,67%).

**TABLA 1: Institución Educativa de Procedencia de los participantes.**

<b>Institución Educativa de Procedencia</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
TBEL CARABOBO	11	36,67
CENDA	8	26,67
IEE INAGOANAGOA	7	23,33
ACAPANE	4	13,33
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

Fuente: Datos de la investigación

En relación con las características clínico-epidemiológicas, se observó que la condición especial de base más frecuente, presente en los adolescentes (previamente diagnosticada por un médico especialista) fue el compromiso cognitivo (75,7% de los casos) seguido por el autismo (24,3% de los casos). En el 76,7% de los adolescentes coexistían ambas condiciones especiales.

En la tabla 2 se muestran los trastornos neurológicos que acompañaban frecuentemente la condición especial de base de los participantes, como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (93,3% de los casos), el trastorno del lenguaje expresivo oral (83,3% de los casos), seguidos por el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno bipolar (ambos trastornos en 43,3% de los casos).

**TABLA 2: Distribución porcentual de trastornos neurológicos en los muestreados.**

<b>Trastornos Neurológicos</b>	<b>f</b>	<b>% entre todos los participantes (n=30)</b>	<b>% entre todos los Trastornos Neurológicos.</b>
<b>Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.</b>	28	93,3%	20%
<b>Trastorno del lenguaje expresivo oral.</b>	25	83,3%	17,5%
<b>Trastorno Obsesivo- Compulsivo.</b>	13	43,3%	9,2%
<b>Trastorno Bipolar.</b>	13	43,3%	9,2%
<b>Insomnio primario.</b>	12	40%	8,5%
<b>Trastorno Depresivo.</b>	9	30%	6,4%
<b>Trastorno de angustia.</b>	8	26,7%	5,7%
<b>Epilepsia.</b>	7	23,3%	5%
<b>Síndrome Maniaco.</b>	7	23,3%	5%
<b>Fobia Social.</b>	7	23,3%	5%
<b>Esquizofrenia.</b>	5	16,7%	3,5%
<b>Trastorno del estado de ánimo, debido a alguna patología base.</b>	5	16,7%	3,5%
<b>Otros.</b>	2	6,7%	1,4%
<b>Total</b>	<b>141</b>		<b>100%</b>

Fuente: Datos de la investigación.

En la tabla 3 se muestran los tipos de psicofármacos prescritos (según su indicación terapéutica general) y los más frecuentemente fueron los antiepilépticos (anticonvulsivantes) con el 52,8% de los casos y los neurolépticos (antipsicóticos) con 30,2% de los casos.

**TABLA 3: Tipos de psicofármacos prescritos (según su indicación terapéutica) y sus representantes administrados a los muestreados.**

	<b>Tipos de Psicofármacos prescritos</b>	<b>Representantes</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	<b>Antiepilépticos</b>	carbamazepina, ácido valproico, oxcarbazepina, fenobarbital y levetiracetam	52,8
<b>2</b>	<b>Neurolépticos</b>	risperidona y aripiprazol	30,2
<b>3</b>	<b>Aminas Simpaticomiméticas</b>	atomoxetina y metilfenidato	17
	<b>Total</b>		<b>100%</b>

Fuente: Datos de la investigación.

En la tabla 4 se observan los psicofármacos prescritos y administrados a los participantes, mencionados de acuerdo con la Denominación Común Internacional (**DCI**), *nombre comercial* ®, código de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (**ATC**) y la dosis. Observándose la prescripción de nueve psicofármacos, entre ellos la risperidona fue prescrita a 15 (50%) de los adolescentes y representaba el 28,3% entre todos los psicofármacos prescritos, seguido por la Carbamazepina que fue prescrita a 12 (40%) de los participantes y representaba el 22,6% entre todos los psicofármacos utilizados.

**TABLA 4: Psicofármacos prescritos y administrados en la muestra estudiada, según la DCI, nombres comerciales®, código de clasificación ATC y la dosis.**

DCI	f	% entre los Psicofármacos	Nombres Comercial ®	ATC	Dosis diaria (mg)
<b>risperidona</b>	15	28,3%	Ridal, Risperid y Risperin	N05AX08	1, 2 ,3 y 4
<b>carbamazepina</b>	12	22,6%	Tegretol	N03AF01	100, 200 y 400
<b>ácido valproico</b>	8	15,1%	Valpron, Depakine y Valcote	N03AX11	250 y 500
<b>atomoxetina</b>	8	15,1%	Strattera y Abretia	N06BA09	10, 25, 40 y 60
<b>oxcarbazepina</b>	6	11,3%	Trileptal y Oxicodal	N03AF02	300 y 600
<b>aripiprazol</b>	1	1,9%	Irmil y Abilify	N05AX12	5, 10 y 15
<b>fenobarbital</b>	1	1,9%	Fenobarbital	N05CA24- N03AA02	100 y 200
<b>metilfenidato</b>	1	1,9%	Concerta y Ritalin	N06BA04	10 y 18
<b>levetiracetan</b>	1	1,9%	Keppra, Kopodex, Exitelev y Spritam	N03AX14	100, 250 y 500
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>100%</b>			

Fuente: Datos de la investigación.

Con respecto a la farmacoterapia se determinó que se prescribieron y se administraron 2 psicofármacos en 66,7% de los muestreados (20 participantes) y en el otro 33,3% de los participantes se prescribió y administro un psicofármaco. Hay que destacar que aunque se administraban 2 psicofármacos en conjunto diariamente, las horas de administración fueron diferentes.

En la tabla 5 se muestra las 11 asociaciones de psicofármacos que se administraron evidenciándose que las combinaciones de carbamazepina + oxcarbazepina y/o ácido valproico + risperidona, fueron las más frecuentes (ambas combinaciones en 13,3% de los casos), seguido de carbamazepina + risperidona (10% de los casos).

**TABLA 5: Asociaciones de psicofármacos prescritos a la muestra en estudio.**

	<b>Combinaciones Administradas:</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	Carbamazepina + Oxcarbazepina	4	13,3
<b>2</b>	Ácido valproico + Risperidona	4	13,3
<b>3</b>	Carbamazepina + Risperidona	3	10
<b>4</b>	Atomoxetina + Risperidona	2	6,7
<b>5</b>	Fenobarbital + Risperidona	1	3,3
<b>6</b>	Metilfenidato + Risperidona	1	3,3
<b>7</b>	Oxcarbazepina + Risperidona	1	3,3
<b>8</b>	Carbamazepina + Atomoxetina	1	3,3
<b>9</b>	Ácido valproico + Atomoxetina	1	3,3
<b>10</b>	Oxcarbazepina + Atomoxetina	1	3,3
<b>11</b>	Ácido valproico + Levetiracetam	1	3,3
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>66,7%</b>

Fuente: Datos de la investigación

En cuanto a la administración de los psicofármacos, esta fue vía oral en el 100% de los casos y la frecuencia de administración fue 1 vez por día (c/24h) en el 66,7% de los casos y 2 veces por día (c/ 12h) en el 33,3% de los casos.

En relación con el tiempo de tratamiento, se observó que el 100% de los adolescentes, estaba en tratamiento por un tiempo mayor a 2 años, además el rango de tiempo en tratamiento era entre 2 a 16 años. Según la fecha de inicio de tratamiento (año) esta se ubicó en el rango de 2003 al 2017. Los años de tratamiento más frecuentes fueron 7 años (2012 a 2019) y 8 años (2011 a 2019), ambos con el 15,7% de los casos, seguido por 2 años (2017 a 2019) de tratamiento en el 13,7% de los casos y también por 3 años (2016 a 2019) de tratamiento en el 11,8% de los casos.

En la tabla 6 se muestra la caracterización de todas las reacciones adversas neurológicas, dermatológicas, hepáticas y hematológicas de la muestra estudiada, según los grupos por edades en que se presentaron y el sexo de los mismos. En cuanto a las RAM neurológicas se evidenció que la muestra estudiada presentó alguna RAM neurológica en el 100% de los participantes; según las edades por grupo se observó que entre 11 a 14 años (grupo A) se presentaron en el 46,7% de los casos y entre 15 a 17 años (grupo B) el otro 53,3% de los casos; según el sexo las RAM neurológicas estaban presentes en el 83,3% de los varones y en el 16,7% de las hembras. Las RAM dermatológicas se expresaron en 19 adolescentes (63,3% de los participantes), las edades en que se presentaron estas RAM fueron de 11 a 14 (grupo A) el 33,3% de los casos y de 15 a 17 años (grupo B) en el 30% de los casos; según el sexo de los adolescentes, los varones representaron el 46,6% de los casos y las hembras fueron el 16,6% de los casos. En relación a las RAM hepáticas, estas se observaron en 9 adolescentes (30% de los muestreados), según sus edades el 16,7% de los casos tenía de 11 a 14 años (grupo A) y el 13,3% tenía de 15 a 17 años (grupo B); según el sexo de los adolescentes, los varones representaban 23,3% de los casos y las féminas fueron 6,7% de los casos.

Además las RAM hematológicas se presentaron en 14 adolescentes (46,7% de participantes), en edades de 11 a 14 años (grupo A) con 26,7% de los casos y en edades de 15 a 17 años (grupo B) en el otro 20% de los casos; según el sexo, los varones representaban el 36,7% de los casos y las hembras el 10% de los casos.

**TABLA 6: Distribución de las RAM detectadas en la muestra estudiada, según los grupos por edades y el sexo.**

Reacción Adversa a Medicamentos Nro. De RAM observadas	Número y Porcentaje de participantes afectados. (n=30)  f (%)	Grupos por Edades:		Sexo:
		*Grupo A (11 a 14 Años)	*Grupo B (15 a 17 Años)	*M: Masculino *F: Femenino
<b>RAM Neurológicas</b> 133	30 (100%)	G-A: 46,7%	G-B: 53,3%	M: 83,3 % F: 16,7%
<b>RAM Dermatológicas</b> 38	19 (63,3%)	G-A: 33,3%	G-B: 30%	M: 46,6% F: 16,6%
<b>RAM Hepáticas</b> 24	9 (30%)	G-A: 16,7%	G-B: 13,3%	M: 23,3% F: 6,7%
<b>RAM Hematológicas</b> 30	14 (46,7%)	G-A: 26,7%	G-B: 20%	M: 36,7% F: 10%

Fuente: Datos de la investigación.

En la tabla 7 se muestra que las RAM neurológicas más observadas fueron la cefalea que afectó al 63,3% de todos los adolescentes y representó el 14,3% del total de las RAM neurológica; la ataxia que se presentó en 60% de todos los adolescentes y representó el 13,5% del total de las RAM neurológica; la acatisia y la amnesia anterógrada, ambas RAM empatadas afectaron el 53,3% de todos los adolescentes y representaron el 12% del total de las RAM neurológicas.

**TABLA 7: Distribución Porcentual de RAM neurológicas de la muestra en estudio.**

<b>RAM Neurológica</b>	<b>Nro. De casos (f)</b>	<b>% entre todos los participantes (n=30)</b>	<b>% entre las RAM Neurológicas (n=133)</b>
Cefalea	19	63,3%	14,3%
Ataxia	18	60%	13,5%
Acatisia	16	53,3%	12%
Amnesia anterógrada	16	53,3%	12%
Distonías agudas	13	43,3%	9,8%
Somnolencia	10	33,3%	7,5%
Insomnio	10	33,3%	7,5%
Vértigo	7	23,3%	5,3%
Parkinsonismo	6	20%	4,5%
Acinesia	5	16,7%	3,8%
Temblor peribucal	4	13,3%	3%
Convulsiones parciales y/o tónico-clónicas	3	10%	2,2%
Micrografía	3	10%	2,2%
Disartria	1	3,3%	0,75%
Discinecias tardías	1	3,3%	0,75%
Síndrome de abstinencia	1	3,3%	0,75%
<b>Total</b>	<b>133</b>		<b>100%</b>

Fuente: Datos de la investigación

En la tabla 8 se muestran las RAM dermatológicas reportadas que afectaron a adolescentes y las más frecuentes fueron la estomatitis que afecto al 30% de todos los participantes, represento el 23,7% del total de las RAM dérmicas y estuvo presente en 47,4% de estos 19 adolescentes; seguido de las erupciones exantemicas y urticaria, ambas presentes en el 26,7% del total de los adolescentes, representaban el 21% del total de las RAM dérmicas y estaban presentes en el 42,1% de estos 19 adolescentes.

**TABLA 8: Distribución Porcentual de RAM dermatológicas de la muestra en estudio.**

<b>RAM Dermatológica</b>	<b>Nro. De casos (f)</b>	<b>% entre todos los participantes (n=30)</b>	<b>% entre las RAM Dermatológicas (n=38)</b>
Estomatitis	9	30%	23,7%
Urticaria	8	26,7%	21%
Erupciones exantemicas	8	26,7%	21%
Cambios Pigmentarios	4	13,3%	10,5%
Angioedema	3	10%	8%
Alopecia	3	10%	8%
Erupciones Acneiforme o seborreica	2	6,7%	5,3%
Conjuntivitis	1	3,3%	2,6%
<b>Total</b>	<b>38</b>		<b>100%</b>

Fuente: Datos de la investigación.

En la Tabla 9 se observan las RAM hepáticas que presentaron los participantes del estudio, estas fueron la Ictericia que representó el 26,7% de todos los adolescentes participantes, el 33,3% del total de la RAM Hepáticas y se presentó en 88,9% de estos 9 adolescentes; el aumento de Bilirrubina Total sobre su valor referencial en sangre que afectó el 23,3% de todos los participantes, siendo el 29,2% entre el total de la RAM Hepáticas y se presentó en 77,8% de estos 9 adolescentes.

**TABLA 9: Distribución Porcentual de RAM hepáticas en la muestra en estudio.**

<b>RAM Hepática</b>	<b>Nro. de casos (f)</b>	<b>% entre todos los participantes (n=30)</b>	<b>% entre las RAM Hepáticas (n=24)</b>
Ictericia	8	26,7%	33,3%
Aumento de Bilirrubina Total en sangre	7	23,3%	29,2%
Aumento de Transaminasas en sangre	6	20%	25%
Hepatomegalia	3	10%	12,5%
<b>Total</b>	<b>24</b>		<b>100%</b>

Fuente: Datos de la investigación.

En la Tabla 10 se muestran las RAM hematológicas observadas en los muestreados, las más frecuentes fueron mucosas y piel pálida (26,7% de todos los adolescentes), es el 26,7% entre el total de las RAM hematológicas; seguidas estuvieron empatadas la hemorragia nasal (epistaxis), hemorragia gingival (encia sangrante) e Ictericia, estas tres RAM afectaron el 16,7% de todos los adolescentes, representaban el 16,7% entre el total de las RAM hematológicas y se presentaron en 36% de estos 14 adolescentes; la trombocitopenia afecto el 10% de todos los adolescentes participantes, fue el 10% entre el total de las RAM Hematológicas y se presentó en 21,4% de estos 14 adolescentes.

**TABLA 10: Distribución Porcentual de RAM hematológicas en la muestra en estudio.**

<b>RAM Hematológicas</b>	<b>Nro. De casos</b>	<b>% entre todos los participantes (n=30)</b>	<b>% entre las RAM Hematológicas (n=30)</b>
Mucosas y piel pálida	8	26,7%	26,7%
Ictericia	5	16,7%	16,7%
Hemorragia gingival (encia sangrante)	5	16,7%	16,7%
Hemorragia nasal (Epistaxis)	5	16,7%	16,7%
Trombocitopenia	3	10%	10%
Eosinofilia	2	6,7%	6,7%
Leucopenia	1	3,3%	3,3%
Leucocitosis	1	3,3%	3,3%
<b>Total</b>	<b>30</b>		<b>100%</b>

Fuente: Datos de la investigación.

En la tabla 11 se presentan las principales RAM detectadas en la muestra en estudio, según el tipo, presencia en simultáneo por tipo, intensidad y el desenlace de las mismas. Observándose que varias de las RAM neurológicas se presentaron simultáneamente: 3 (16,7%), 4 (23,3%), 5 (16,7%) y 6 (16,7%) en los adolescentes del estudio; según la intensidad de las RAM neurológicas fueron Leves (96,8 % de los casos) y de acuerdo con el desenlace el 93,3% de los casos estaban en recuperación. Con respecto a las RAM dermatológicas varias se expresaron simultáneamente: 2 (26,7%), 3 (3,3%) y 4 (10%) en los participantes de la muestra estudiada; según la intensidad de las RAM dérmicas, eran Leves en el 85,7 % de los casos y de acuerdo al desenlace de las RAM dérmicas el 63,2% de los casos están actualmente en recuperación. También las RAM hepáticas se presentaron simultáneamente: 4 (10%), 3 (6,7%) y 2 (6,7%) en los participantes; según la intensidad de las RAM hepáticas, fueron Leves en 63,6% de los casos y de acuerdo con el desenlace el 88,9% de los casos están recuperados y sin secuelas. Asimismo las RAM hematológicas pudieron observarse simultáneamente: 2 (16,7%), 3 (6,7%) y 4 (3,3%) en los muestreados; según la Intensidad las RAM hematológicas, estas eran Leves en 80 % de los casos y de acuerdo con el desenlace el 64,3% de los casos están recuperados y sin secuelas.

**TABLA 11: Caracterización de RAM, según presencia en simultáneo por tipo, intensidad y el desenlace de las mismas en la muestra estudiada.**

<b>Tipo de Reacción Adversa a Medicamentos</b>	<b>Principales RAM detectadas</b>	<b>RAM simultáneamente</b>	<b>Intensidad</b>	<b>Desenlace</b>
<b>RAM Neurológicas</b>	1. Cefalea. 2. Ataxia. 3. Acatisia. 3. Amnesia Anterógrada.	* 4 RAM a la vez= 23,3%  * 3, 5 y/o 6 RAM a la vez= 16,7%	Leves en 96,8% de las RAM Neurológicas	93,3 % de los casos, están actualmente en recuperación.
<b>RAM Dermatológicas</b>	1. Estomatitis. 2. Urticaria. 2. Exantema. 3. Cambios Pigmentarios.	* 2 RAM a la vez= 26,7% * 4 RAM a la vez= 10% * 3 RAM a la vez= 3,3%	Leves en 85,7% de las RAM Dérmicas	63,2 % de los casos, están actualmente en recuperación.
<b>RAM Hepáticas</b>	1. Ictericia. 2. Bilirrubina total ^ 3. Transaminasas ^ 4. Hepatomegalia.	* 4 RAM a la vez= 10%  * 2 y/o 3 RAM a la vez= 6,7%	Leves en 63,6% de las RAM Hepáticas	88,9% de los casos, están recuperados y sin secuelas.
<b>RAM Hematológicas</b>	1. Mucosas y Piel Pálida. 2. Hemorragia nasal y Hemorragia gingival. 2. Ictericia. 3. Trombocitopenia.	* 2 RAM a la vez= 16,7% * 3 RAM a la vez= 6,7% * 4 RAM a la vez= 3,3%	Leves en 80% de las RAM Hematológicas	64,3 % de los casos, están recuperados y sin secuelas.

Fuente: Datos de la investigación.

En relación con la causalidad de las RAM, en la tabla 12 se observó que las RAM neurológicas, dermatológicas, hepáticas y hematológicas (53,3%, 47,4%, 44,4%, 42,9%, respectivamente), se presentaron días después de iniciar el tratamiento con psicofármacos. De manera general, tales RAM desaparecieron al disminuir la dosis o suspender el medicamento sospechoso, en el 100% de los casos. También se evidenció que los muestreados en algún momento de su infancia ya habían presentado RAM a psicofármacos: Neurológicas (36,7%), dermatológicas (26,3%), hepáticas (11,1%) y hematológicas (28,6%).

**TABLA 12: Caracterización de RAM, según la relación temporal de su aparición, desaparición de acuerdo a la dosis y/o suspensión, además de antecedentes de tales RAM.**

<b>Tipos de RAM</b>	<b>¿La RAM se presentó Días Después de iniciar el tratamiento con Psicofármaco?</b>	<b>¿La RAM desapareció al disminuir la dosis o suspender el medicamento sospechoso?</b>	<b>¿El adolescente en algún momento de su infancia, ya había presentado RAMs a algún psicofármaco?</b>
<b>Neurológicas</b>	53,3% de los casos.	100% de los casos.	36,7% de los casos.
<b>Dermatológicas</b>	47,4% de los casos.	100% de los casos.	26,3% de los casos
<b>Hepáticas</b>	44,4% de los casos.	100% de los casos.	11,1% de los casos.
<b>Hematológicas</b>	42,9% de los casos.	100% de los casos.	28,6% de los casos.

Fuente: Datos de la investigación.

En la tabla 13 se expresan los resultados de las Causalidad de las RAM, según el Algoritmo de Naranjo y colaboradores (1981), de las 225 RAM observadas, el 70% de las RAM fueron probables, 26,7% definitivas y 3,3% de los casos fueron RAM posibles.

**TABLA 13: Causalidad de RAM en la muestra estudiada, según el Algoritmo de Naranjo y colaboradores (1981).**

<b>Causalidad de RAM</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Definitiva</b>	≥ 9 pts.	60	26,7
<b>Probable</b>	De 5 a 8 pts.	158	70
<b>Posible</b>	De 1 a 4 pts.	7	3,3
<b>Dudosa</b>	≤ 0 pts.	0	0
<b>Total</b>		<b>225</b>	<b>100</b>

Fuente: Datos de la investigación.

En la tabla 14 se muestra la asociación entre la presencia de RAM dermatológicas con las edad y número de psicofármacos administrados, evidenciándose que no hubo asociación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas ( $\chi^2=0,74$ ;  $p=0,39$  /  $\chi^2=1,64$ ;  $p=0,20$  /  $\chi^2=1,15$ ;  $p=0,28$ ; IC=95%, respectivamente). Sin embargo, si existió asociación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y ocurrencia de RAM dermatológicas, evidenciándose realmente un riesgo que fue 1,8 veces mayor en féminas cuando se comparan con los varones (OR=1,8; IC 95%: 1,3 - 2,53). Asimismo el riesgo de sufrir alguna RAM dermatológica durante el tratamiento con psicofármacos según los grupos por edades, en el grupo A fue 1,9 veces mayor que en el grupo B (OR=1,9; IC=95%) e igualmente el riesgo fue 0,4 veces mayor en quienes recibían dos psicofármacos durante el tratamiento, en comparación con quienes recibieron un psicofármaco (OR=0,43; IC=95%).

**TABLA 14: Asociación entre la presencia de RAM dermatológicas con las edad, sexo y número de psicofármacos administrados.**

<b>Variables</b>	<b>Presencia de RAM</b>	<b>Ausencia de RAM</b>	$\chi^2 = \text{Chi}^2$	<b>P</b> (p-value)	<b>OR</b> (IC= 95%)
<b>Grupos de edades:</b>					
<b>G-A: (11 a 14 años)</b>	10	4	<b>0,74</b>	<b>0,39</b>	<b>1,9</b> (0,42 –8,91)
<b>G-B: (15 a 17 años)</b>	9	7			
<b>Sexo:</b>					
<b>Femenino</b>	5	0	<b>1,64</b>	<b>0,20</b>	<b>1,8</b> (1,3 - 2,53)
<b>Masculino</b>	14	11			
<b>Nro. de Psicofármacos:</b>					
<b>Uno</b>	5	5	<b>1,15</b>	<b>0,28</b>	<b>0,43</b> (0,09- 2,05)
<b>Dos</b>	14	6			

Fuente: Datos de la investigación. Estadísticos:  $\chi^2 = \text{Chi}^2$  con 95% de confiabilidad ( $p > 0,05$ ) y OR= Odds Ratio, con intervalo de confianza de 95%.

En las Tablas 15 y 16, se muestra que no se evidenció asociación estadísticamente significativa entre la presencia de RAM dermatológicas con el tipo de psicofármaco administrado y los años de administración del psicofármaco ( $\chi^2 = 2,28$ ;  $p = 0,81$  /  $\chi^2 = 2,42$ ;  $p = 0,30$ , respectivamente).

**TABLA 15: Asociación entre la presencia de RAM dermatológicas con el tipo de psicofármaco administrado.**

Tipos de Psicofármacos administrados	RAM Dermatológicas		Chi <sup>2</sup> = X <sup>2</sup>	P
	No	Si		
Antiepilépticos	3	5	2,28	0,81
Aminas Simpaticomiméticas	2	1		
Antiepilépticos y Aminas Simpaticomiméticas	1	2		
Neurolépticos	0	4		
Neurolépticos y Aminas Simpaticomiméticas	1	2		
Neurolépticos y Antiepilépticos	4	5		

Fuente: Datos de la investigación. Estadístico: Chi<sup>2</sup>= Chi cuadrado, con 95% de confiabilidad (p > 0,05)

**TABLA 16: Asociación entre la presencia de RAM dermatológicas con los años de tratamiento con psicofármacos.**

Grupos por Años de Tratamientos	Presencia de RAM	Ausencia de RAM	Chi <sup>2</sup> = X <sup>2</sup>	P
<b>G1:</b> ≤ 5 años	5	3	2,42	0,30
<b>G2:</b> 6 años a 10 años	10	3		
<b>G3:</b> >10 años	4	5		

Fuente: Datos de la investigación. Estadístico: Chi<sup>2</sup>= Chi cuadrado, con 95% de confiabilidad (p > 0,05).

En la tabla 17, se observa que no hubo asociación estadísticamente significativa entre la presencia de RAM hepáticas con la edad, el sexo y el número de Psicofármacos administrado a los muestreados ( $\chi^2=0,41$ ;  $p=0,52$  /  $\chi^2=0,29$ ;  $p=0,59$  /  $\chi^2=0,71$ ;  $p=0,40$ ; IC=95%, respectivamente). Sin embargo, el riesgo de sufrir alguna RAM hepática durante tratamiento con psicofármaco, según los grupos por edades fue 1,7 veces mayor en el grupo A que entre el grupo B (OR=1,7; IC=95%), además el riesgo fue 1,7 veces mayor en las mujeres que entre los hombres (OR=1,7; IC=95%), asimismo el riesgo fue 0,5 veces mayor en quienes recibían dos psicofármacos durante el tratamiento, en comparación con los recibieron un psicofármaco (OR=0,5; IC=95%).

**TABLA 17: Asociación entre la presencia de RAM hepáticas con las variables edad, sexo y polifarmacia.**

<b>VARIABLES</b>	<b>Presencia de RAM</b>	<b>Ausencia de RAM</b>	$\chi^2 = \text{Chi}^2$	<b>P</b> (p-value)	<b>OR</b> (IC= 95%)
<b>Grupos de edades:</b>					
<b>G-A: (11 a 14 años)</b>	5	9	<b>0,41</b>	<b>0,52</b>	<b>1,7</b> (0,34-8,03)
<b>G-B: (15 a 17 años)</b>	4	12			
<b>Sexo:</b>					
<b>Femenino</b>	2	3	<b>0,29</b>	<b>0,59</b>	<b>1,7</b> (0,23-12,55)
<b>Masculino</b>	7	18			
<b>Nro. de Psicofármacos:</b>					
<b>Uno</b>	2	8	<b>0,71</b>	<b>0,40</b>	<b>0,5</b> (0,07-2,81)
<b>Dos</b>	7	13			

Fuente: Datos de la investigación. Estadísticos:  $\text{Chi}^2 = \text{Chi cuadrado}$ , con 95% de confiabilidad ( $p > 0,05$ ) y OR= Odds Ratio, con intervalo de confianza de 95%.

En las tablas 18 y 19, se muestran que no hubo asociación estadísticamente significativa entre la presencia de RAM hepáticas y los tipos de psicofármacos administrados ( $\chi^2=2,35$ ;  $p=0,80$ ), ni entre la presencia de RAM hepáticas con los años de tratamiento con Psicofármacos ( $\text{Chi}^2=3,24$ ;  $p=0,20$ ), por tanto estas variables son independientes (95% de confiabilidad).

**TABLA 18: Asociación entre la presencia de RAM Hepáticas con la variable tipo de psicofármaco administrado.**

Tipos de Psicofármacos administrados	RAM Hepáticas		Chi <sup>2</sup> = X <sup>2</sup>	P
	No	Si		
Antiepilépticos	6	2	2,35	0,80
Aminas Simpaticomiméticas	2	1		
Antiepilépticos y Aminas Simpaticomiméticas	2	1		
Neurolépticos	3	1		
Neurolépticos y Aminas Simpaticomiméticas	1	2		
Neurolépticos y Antiepilépticos	7	2		

Fuente: Datos de la investigación. Estadístico: Chi<sup>2</sup>= Chi cuadrado, con 95% de confiabilidad (p > 0,05)

**TABLA 19: Asociación entre la presencia de RAM hepáticas con la variable años en tratamiento con psicofármacos.**

Grupos por Años de Tratamientos	Presencia de RAM	Ausencia de RAM	Chi <sup>2</sup> = X <sup>2</sup>	P
<b>G1:</b> ≤ 5 años	2	6	3,24	0,20
<b>G2:</b> 6 años a 10 años	6	7		
<b>G3:</b> >10 años	1	8		

Fuente: Datos de la investigación. Estadístico: Chi<sup>2</sup>= Chi cuadrado, con 95% de confiabilidad (p > 0,05).

La tabla 20, evidencia que no hubo asociación estadísticamente significativa entre la presencia de RAM hematológicas con la edad, el sexo y el número de psicofármacos administrados ( $\chi^2=1,16$ ;  $p=0,28$  /  $\chi^2=0,43$ ;  $p=0,51$  /  $\chi^2=0,07$ ;  $p=0,80$  respectivamente), por tanto estas variables son independientes. Sin embargo, el riesgo de sufrir alguna RAM hematológica durante tratamiento con psicofármacos, según los grupos por edades, en el Grupo A fue 2,2 veces mayor que entre el Grupo B (OR=2,2; IC= 95%); además el riesgo fue 1,9 veces mayor en mujeres que entre los hombres (OR=1,9; IC=95%); asimismo el riesgo fue 1,2 veces mayor en los adolescentes que recibieron tratamiento con dos psicofármaco, en comparación con quienes recibieron uno psicofármaco (OR=1,2; IC= 95%)

**TABLA 20: Asociación entre la presencia de RAM hematológicas con las variables edad, sexo y número de psicofármacos administrados.**

<b>Variables</b>	<b>Presencia de RAM</b>	<b>Ausencia de RAM</b>	$\chi^2 = \text{Chi}^2$	<b>P</b> (p-value)	<b>OR</b> (IC= 95%)
<b>Grupos de edades:</b>					
<b>G-A: (11 a 14 años)</b>	8	6	<b>1,16</b>	<b>0,28</b>	<b>2,2</b> (0,51-9,61)
<b>G-B: (15 a 17 años)</b>	6	10			
<b>Sexo:</b>					
<b>Femenino</b>	3	2	<b>0,43</b>	<b>0,51</b>	<b>1,9</b> (0,27-13,5)
<b>Masculino</b>	11	14			
<b>Nro. de Psicofármacos</b>					
<b>Uno</b>	5	5	<b>0,07</b>	<b>0,80</b>	<b>1,2</b> (0,3-5,6)
<b>Dos</b>	9	11			

Fuente: Datos de la investigación. Estadísticos:  $\chi^2 = \text{Chi}^2$  con 95% de confiabilidad ( $p > 0,05$ ) y OR= Odds Ratio, con intervalo de confianza de 95%.

Las tablas 21 y 22, no evidenciaron asociación estadísticamente significativa entre la presencia de RAM hematológicas con el tipo de psicofármaco administrado ( $\chi^2=3,38$ ;  $p=0,64$ ); ni entre la presencia de RAM hematológicas con los años de tratamiento con psicofármacos ( $\text{Chi}^2=3,35$ ;  $p=0,19$ ), por tanto estas variables son independientes (95% de confiabilidad).

**TABLA 21: Asociación entre la presencia de RAM Hematológicas con el tipo de psicofármaco administrado.**

Tipos de Psicofármacos administrados	RAM Hematológicas		Chi <sup>2</sup> = X <sup>2</sup>	P
	No	Si		
Antiepilépticos	5	3	3,38	0,64
Aminas Simpaticomiméticas	2	1		
Antiepilépticos y Aminas Simpaticomiméticas	1	2		
Neurolépticos	1	3		
Neurolépticos y Aminas Simpaticomiméticas	1	2		
Neurolépticos y Antiepilépticos	6	3		

Fuente: Datos de la investigación. Estadístico: Chi<sup>2</sup>= Chi cuadrado, con 95% de confiabilidad (p > 0,05)

**TABLA 22: Asociación entre la presencia de RAM hematológicas con los años en tratamiento con psicofármacos.**

Grupos por Años de Tratamientos	Presencia de RAM	Ausencia de RAM	Chi <sup>2</sup> = X <sup>2</sup>	P
<b>G1:</b> ≤ 5 años	4	4	3,35	0,19
<b>G2:</b> 6 años a 10 años	5	8		
<b>G3:</b> >10 años	7	2		

Fuente: Datos de la investigación. Estadístico: Chi<sup>2</sup>= Chi cuadrado, con 95% de confiabilidad (p > 0,05).

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

En el presente estudio con el objetivo de analizar las reacciones adversas a medicamentos en adolescentes que reciben tratamiento con psicofármacos y asisten a instituciones de educación especial del Municipio Naguanagua, Estado Carabobo, año 2019; participaron 30 adolescentes en edades entre 11 y 17 años se observó que el sexo predominante fue el masculino (83,3%). En este orden de ideas, Rojas y Bonilla (2015) y Mastroianni, Ackermann, Speranza y col (2017) evaluaron 44 y 43 reportes entre niños, adolescentes y adultos con RAM por psicofármacos, en un estudio solo el 20% del total de reportes correspondían a niños y adolescentes cuyas edades estaban entre 7-15 años, y en el otro a menores de 15 años, respectivamente; el sexo predominante fue el masculino con 64% y 71% de los casos, coincidiendo con el presente estudio. En contraste otros estudios (Leiva y Laverde, 2012; Alonso, 2016) tuvieron mayor número de muestreados (118 y 83 individuos respectivamente) que incluyeron niños, adolescentes y/o adultos, con rango de edades de 15 a 68 y de 21 a 80 años, con igual número de hombres y mujeres o predominio del sexo femenino. Más recientemente Barrios y col, (2020) muestrearon 82 pacientes, subdivididos a su vez en 53 niños (2-9 años) y 29 adolescentes (10-15 años); con predominio del sexo femenino (45) sobre el masculino (37).

Además, en esta investigación los trastornos neurológicos presentes en los adolescentes muestreados y que eran los principales motivos de la prescripción de psicofármacos, estos fueron el trastorno por déficit de atención e hiperactividad con 93,3% de los casos, el trastorno del lenguaje expresivo oral 83,3% de los casos, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno bipolar, ambos trastornos con 43,3% de los casos; la epilepsia (23,3% de los casos) y la esquizofrenia (16,7% de los casos), lo que coincide con Mastroianni, Ackermann, Speranza y col (2017) los cuales observaron que los principales motivos de la prescripción de psicofármacos fueron, porque el niño era inquieto, hiperactivo y se distraía mucho (65,2%). En contraste, otros autores (Leiva y Laverde, 2012; Rojas y Bonilla, 2015) han mostrado que los trastornos más frecuentes fueron la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, como el bipolar. Recientemente Barrios y col, (2020) mencionaron que el 79% de sus participantes poseía un diagnóstico previo a la indicación de tratamiento con psicofármacos, mientras que 21% restante no lo poseía, ni figuraba en su historial clínico y dentro de los diagnósticos destacan diversos trastornos neurológicos como epilepsia, trastornos del humor, trastornos de conducta y parálisis cerebral.

En relación con los los tipos de psicofármaco prescritos (según su principal indicación terapéutica), en esta investigación se evidenció que los antiepilépticos (anticonvulsivantes) fueron los de mayor prevalencia (52,8% de los casos), seguido por los neurolépticos (antipsicóticos) con 30,2% de los casos; en concordancia Barrios y col, (2020) indicaron en su estudio que de un total de los 124 psicofármacos registrados, el 17% correspondían a los antipsicóticos seguidos por los antiepilépticos (14,7%).

En contraste con el estudio de Mastroianni, Ackermann, Speranza y col (2017) donde al 65% de los participantes se le prescribieron antipsicóticos (neurolépticos) y además fármacos estabilizadores del estado de ánimo (Antimaníacos) en el 16,2% de sus muestreados. Además, Alonso (2016) en su investigación señaló que los tipos de psicofármacos prescritos, fueron antidepresivos en 56,6% de los casos y neurolépticos (antipsicóticos) en 43,4 % de los casos. Otros estudios (Lopez., 2014; Castro, 2018) indicaron que los tipos de psicofármacos que se prescribieron en sus muestreados, fueron solamente Antiepilépticos (anticonvulsivantes) en el 100% de los casos. Asimismo, Leiva y Laverde (2012); Rojas y Bonilla (2015) en sus investigaciones señalaron que los tipos de psicofármacos prescritos, eran exclusivamente neurolépticos (antipsicóticos) en el 100% de sus participantes. Igualmente, Alayon y Gómez (2017); Bombiela y Ramos (2017) mostraron que los tipos de psicofármacos prescritos, fueron los antidepresivos en el 100% de sus muestreados. Hay que resaltar que todas las prescripciones de psicofármacos documentadas en estos estudios, estaban en concordancia con los tipos de trastornos neurológicos evidenciados en los participantes de las diversas investigaciones.

La risperidona es el neuroléptico (antipsicótico) más frecuentemente utilizado a nivel internacional, aprobado por FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos de EEUU) para el tratamiento de los problemas de comportamiento, asociado al autismo en niños y adolescentes, además es utilizado con frecuencia para la esquizofrenia en adolescentes, asimismo por cortos periodos de tratamiento para tratar la manía o mezcla

episodios bipolares en niños y adolescentes (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015). En concordancia, en el presente estudio se observó que los psicofármacos prescritos y administrados con mayor frecuencia, fueron la risperidona (50% de los casos), seguido de la carbamazepina (40% de los casos), el ácido valproico y la atomoxetina, ambos 26,7% de los casos; todos administrados por vía oral (100%). Asimismo, Mastroianni, Ackermann, Speranza y col (2017) señalaron que el psicofármaco reportado con mayor frecuencia de administración fue la risperidona con 77% de los casos e igualmente Garrido (2019) reportó este psicofármaco como el más frecuente administrado, aunque con un menor porcentaje. En contraste, en otro estudio (Leiva y Laverde, 2012) indicaron que los psicofármacos administrados con mayor frecuencia fueron el haloperidol con 90% de los casos siendo la vía de administración más común la intramuscular (83%), clozapina (8%) por vía oral (100%) y la risperidona (3%) por vía oral (100%). También Rojas y Bonilla (2015) señalaron en su investigación que los psicofármacos administrados con mayor frecuencia fueron el haloperidol con 48% de los casos, seguido por la risperidona y la olanzapina (ambos 16%), la vía oral fue la más usada (48% de los casos).

En la presente investigación se evidenciaron 11 asociaciones de psicofármacos y las combinaciones de carbamazepina + oxcarbazepina y/o ácido valproico + risperidona, fueron las más frecuentes (ambas combinaciones en 13,3% de los casos), seguido de

carbamazepina + risperidona (10% de los casos), lo cual coincide parcialmente con las observaciones de Barrios y col (2020), quienes señalaron que la combinación de psicofármacos mayormente registrada en su investigación, fue la de antiepilépticos, específicamente el valproato, asociado con antipsicóticos como la quetiapina y/o risperidona.

Por otra parte, en esta investigación se observaron 225 RAM en la muestra estudiada, las de mayor frecuencia fueron las RAM neurológicas (100%), seguidas de las RAM dermatológicas (63,3%), las RAM hematológicas (46,7%) y las RAM hepáticas (30%); estos resultados están en concordancia con diversos estudios (Leiva y Laverde, 2012; Rojas y Bonilla, 2015; Alonso, 2016; Alayón y Gómez, 2017; Garrido, 2019; Barrios y col, 2020) en los cuales las RAM neurológicas fueron las de mayor prevalencia.

En cuanto a las RAM neurológicas, en este estudio fueron observadas 133 RAM y las más frecuentes fueron la cefalea que afectó a 63,3% de todos los participantes, la ataxia que se presentó en 60% de todos los adolescentes, la acatisia y la amnesia anterógrada, ambas RAM afectaron el 53,3% de todos los adolescentes, las distonías agudas en 43,3% de los participantes, la somnolencia y el insomnio, ambas se expresaron en 33,3% de los muestreados. En estudios realizados por otros autores (Alayón y Gómez., 2017; Garrido, 2019) también señalaron la cefalea como RAM neurológica de mayor prevalencia, no obstante difieren en los porcentajes de ocurrencia, con la actual investigación.

También Alayón y Gómez (2017) indicaron que entre sus RAM neurológicas más frecuentes estaban el vértigo (4,4%), la acatisia (3,5%) y la somnolencia (3,5%). Igualmente Garrido (2019), señaló entre las RAM mayormente presentadas, el vértigo, la somnolencia, la acatisia y la distonía; en conjunto, estas RAM coinciden con las encontradas en la presente investigación, sin embargo difieren en los porcentajes de presentación. En concordancia, los resultados de Leiva y Laverde (2012), muestran entre la RAM neurológicas más comunes la distonía que se presentó en el 49% de esos casos y la acatisia en 10,3% de tales casos; ambas RAM se presentaron los muestreados del actual estudio, pero en porcentajes de ocurrencia diferentes. Además Rojas y Bonilla (2015) en su investigación indicaron entre la RAM neurológicas más frecuentes, el trastorno extrapiramidal y la distonías aguda (ambas con 6% de los casos), somnolencia (5% de los casos), acatisia, temblor muscular y disartria (cada uno con 4% de los casos). En este mismo sentido, Alonso (2016) en su investigación reportó RAM neurológicas (por antipsicóticos) y estas fueron las pesadillas (25%), somnolencia (17%) y cefalea (14%); en la presente investigación la cefalea y la somnolencia también fueron una de las principales RAM neurológicas desencadenadas durante el tratamiento con antipsicóticos. Además Bombiela y Ramos (2017) señalaron la somnolencia (78% de los casos) y el vértigo (64% de los casos), entre las RAM neurológicas más prevalentes en su estudio; hay que destacar que las RAM neurológicas anteriormente mencionadas, también están presentes en los muestreados de la actual investigación, pero varían en los porcentajes de ocurrencia. Asimismo Barrios y col (2020) en su investigación, señalaron que dentro de las RAM neurológicas, destacaban los efectos extrapiramidales, como son la acatisia, las reacciones distónicas agudas y la disquinesia tardía.

En este mismo orden de ideas, diversos autores (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016) señalan que entre las RAM más frecuentes generadas por neurolépticos, se encuentran los efectos extrapiramidales asociados a trastornos musculares del movimiento que inician con acatisia, luego evoluciona a temblor muscular (muy común), empeorando a distonías agudas (espasmos musculares), ataxia, y finalmente se presenta la acinesia (movimientos letárgicos). La mayoría de las RAM neurológicas mencionadas anteriormente, estarían en concordancia con el actual estudio, ya que la risperidona fue el psicofármaco de mayor prescripción y administración en los muestreados del presente estudio.

En relación con las 38 RAM dermatológicas observadas en esta investigación, la estomatitis fue la más frecuente (30% de todos los participantes), seguida por las erupciones exantémicas y urticaria (ambas afectaron al 26,7% de la muestra), además de los cambios pigmentarios (13,3%). En contraste, estudios similares (Alayon y Gómez, 2017) en los cuales se evaluaron las RAM por psicofármacos, estos señalaron que entre las RAM dermatológicas notificadas estaban el prurito (1%), exantema (1%), eritema (1%), estomatitis (1%). Asimismo, Bombiela y Ramos (2017) reportaron prurito (33%), exantema (17%) y eritema (17%) en concordancia con las RAM evidenciadas en este estudio, aunque difieren en la frecuencia. En contraste, López (2014) en un estudio de caracterización de RAM por el uso de antiepilépticos, este autor reportó rash dérmico, alopecia y edema, entre las RAM más frecuentes en sus muestreados.

Con respecto a las RAM hepáticas, en esta investigación se observó que de las 24 RAM detectadas, las de mayor frecuencia fueron la ictericia (26,7% de todos los participantes), el aumento de bilirrubina total sobre el valor referencial en sangre (23,3% de todos los adolescentes) y el aumento de las enzimas transaminasas sobre el valor referencial en sangre (20% de todos los muestreados). En contraste, Alonso (2016), Alayón y Gómez (2017) y Castro (2018) mostraron solo el aumento de las transaminasas (en el 3%, 1% y 7,7% respectivamente) de sus participantes.

En cuanto a las 30 RAM hematológicas detectadas en el presente estudio, las de mayor frecuencia fueron palidez en mucosas y piel que afectaron el 26,7% de todos los adolescentes, la hemorragia nasal (epistaxis), hemorragia gingival (encía sangrante) e ictericia, cada una de estas tres RAM estuvieron presentes en el 16,7% de los participantes, la trombocitopenia afectó el 10% de todos los adolescentes y la leucopenia se evidenció en el 3,3% de los participantes. Contrastando con el estudio de Rojas y Bonilla (2015) en el cual solo reportaron la leucopenia (neutropenia) en 1% de los casos. Asimismo López (2014), indicó en su investigación que las únicas RAM hematológicas reportadas fueron la trombocitopenia y la leucopenia; ambas RAM estuvieron presentes en los muestreados de la actual investigación.

Con respecto a la causalidad de las RAM, se evidenció que el 70% de los casos fueron probables, la mayoría de esas RAM fueron de intensidad leve y de acuerdo con el desenlace de estas, las RAM neurológicas y dermatológicas los sujetos estarían actualmente

en recuperación (93,3% y 63,2%, respetivamente), pero en las RAM hepáticas y hematológicas los sujetos estaban recuperados y sin secuelas (88,9 % y 64,3%, respetivamente). En concordancia con estudios realizados por otros investigadores (Leiva y Laverde., 2012; López., 2014; Alayon y Gómez., 2017; Castro., 2018; Garrido 2019) quienes indicaron que la mayoría de sus muestreados también experimentaron RAM de causalidad-probable. En relación con la intensidad (severidad) de las RAM, algunos investigadores (López., 2014; Alayon y Gómez., 2017; Castro., 2018; Garrido, 2019) coincidieron que la mayoría de las RAM confirmadas en sus estudios, fueron de intensidad leve y/o moderada, es decir, que solo causaron daño temporal en la salud del sujeto en tratamiento y en algunos casos se precisó intervención médica, pero sin hospitalización.

En las condiciones de este estudio se demostró que el riesgo de sufrir alguna RAM dermatológicas, hepáticas y hematológicas durante tratamientos con psicofármacos, según los grupos por edades, fue de 1,7 a 2,2 veces mayor en el Grupo A (11 a 14 años) que en el Grupo B (15 a 17 años). Esto probablemente ocurre porque los adolescentes del grupo A son de edades menores y poseen sistemas orgánicos (hepático y hematológico), en pleno desarrollo y más inmaduros que los adolescentes del grupo B; igualmente tales sistemas orgánicos todavía se estarían adaptando (sensibilizando) al tratamiento, lo que hace al grupo A de edades, más susceptible a experimentar estas RAM (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016).

Asimismo, el riesgo de sufrir alguna RAM dermatológicas, hepáticas y hematológicas durante el tratamiento con psicofármacos, de acuerdo al sexo, evidenció que en el sexo femenino fue 1,7 a 1,9 veces mayor que en los varones, lo que ha sido relacionado a factores biológicos que se modifican durante la adolescencia, como son el marcado crecimiento del tamaño corporal y también hay una redistribución de los compartimentos del cuerpo; en los varones, el porcentaje de agua total corporal se incrementa y parte de la grasa corporal disminuye, mientras que lo contrario ocurre en las mujeres (Vitiello, 2016). Asimismo esto va acompañado por cambios en la concentraciones hormonales, que esencialmente ocurren durante el ciclo de desarrollo sexual en la adolescencia y tales concentraciones varían frecuentemente hasta el final de su vida fértil, estos cambios hormonales a su vez afectan las concentraciones de neurotransmisores a nivel del SNC, que conjuntamente y en armonía participan directamente en regulación de múltiples sistemas orgánicos (hepático y hematológico) e incluso en la cantidad de lípidos que forman parte la superficie corporal, lo hace al sexo femenino más susceptible a RAM (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016). Confirmando lo anteriormente descrito, en esta investigación se determinó que si había asociación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y ocurrencia de RAM dermatológicas, evidenciándose realmente un riesgo para las féminas que están en tratamiento con psicofármaco.

También en este estudio se observó la prescripción y administración asociada de dos psicofármacos en 20 adolescentes (66,7%) y de un psicofármaco en otros 10 jóvenes (33,3%). Los psicofármacos más frecuentemente asociados fueron la carbamazepina + oxcarbazepina y el ácido valproico + risperidona (13,3% para ambas asociaciones), lo cual sugiere la coexistencia de varios trastornos neurológicos en un mismo individuo con condición especial, por tanto se requiere la administración de distintas familias de psicofármacos simultáneamente, con el fin de alcanzar una mejoría psicomotriz sostenible por mayor tiempo (Sadock y Sadock., 2011; American Psychiatric Association., 2014; De Acílu, Cano y García., 2014; Sadock, Sadock y Ruiz, 2015). No obstante, las asociaciones de psicofármacos también aumenta la probabilidad de desencadenar RAM (Brunton y col., 2011; Flores., 2014; Katzung y Trevor, 2016). La incidencia de reacciones adversas en pacientes pediátricos (incluidos adolescentes) tratados con politerapia, es 3 veces mayor que en aquellos tratados con monoterapia, esto es debido a las interacciones medicamentosas y/o un metabolismo inmaduro en el niño y/o adolescente (Sharma y col, 2017). Lo cual coincide con lo reportado en la actual investigación, donde el riesgo de sufrir alguna RAM dermatológicas, hepáticas y hematológicas, durante tratamientos con 2 psicofármacos, fue de 0,4 a 1,2 veces mayor en comparación con los adolescentes que recibían tratamiento con un solo psicofármaco.

También, se observó una mayor presencia de RAM dermatológicas, hepáticas y hematológicas en los participantes que tenían entre 6 y 10 años de tratamiento con psicofármacos, en concordancia con Brunton y col. (2011), Flores (2014), Katzung y Trevor (2016), quienes refieren que el uso prolongado (sobreprescripción) de psicofármacos, aumentan la probabilidad de que estos medicamentos produzcan toxicidad en el paciente, desencadenando RAM. Sin embargo, no se demostró asociación estadísticamente significativa entre esas variables, lo que puede ser debido al tamaño de la muestra.

Finalmente tomando en consideración los resultados del presente estudio, sería de interés realizar investigaciones con un mayor número de participantes y que se incluyan participantes que tienen la indicación del uso de psicofármacos, pero lo han discontinuado, para así poder diferenciar las RAM de las manifestaciones clínicas que reaparecen por la administración intermite o interrumpida del tratamiento en los sujetos con condición especial acompañada por trastornos neurológicos, lo cual permitiría conocer más ampliamente los factores que desencadenan eventos adversos durante la administración terapéutica de los psicofármacos.

## **CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES**

El presente estudio en el cual participaron 30 adolescentes entre 11 y 17 años tratados con psicofármacos, que asistieron durante el año 2019 a cuatro Instituciones de Educación Especial, ubicadas en el Municipio Naguanagua, Estado Carabobo-Venezuela, mostro que:

Las condiciones especiales que presentaban los participantes fueron el compromiso cognitivo, el autismo o ambas condiciones en simultáneo, acompañadas por trastornos neurológicos, como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad que fue el más frecuente.

Los tipos de psicofármacos que fueron prescritos y administrados con mayor frecuencia a los adolescentes muestreados, eran los antiepilépticos y neuroléptico. Asimismo fueron prescritos nueve representantes entre los psicofármacos y los más frecuentemente administrados fueron la risperidona, carbamazepina, ácido valproico y atomoxetina.

Hubo prescripción y administración de hasta 2 psicofármacos en los participantes, fueron 11 asociaciones de psicofármacos, entre las principales estuvieron la carbamazepina + oxcarbazepina y también el ácido valproico + risperidona; observándose que el riesgo de

aparición de las RAM aumenta significativamente cuando se usan 2 psicofármacos durante el tratamiento. La administración fue vía oral en todos los casos y la frecuencia de administración al día fue mayor para cada 24 horas.

Fueron observadas 225 RAM en la muestra estudiada, las de mayor frecuencia fueron las RAM neurológicas, seguidas por las RAM dermatológicas; según la intensidad de estas RAM, eran leve en la mayoría de los casos y de acuerdo con el desenlace de estas RAM en los sujetos muestreados, la mayoría de ellos estarían todavía en recuperación. Las RAM se presentaron días después de iniciar el tratamiento con psicofármaco y todas desaparecieron al disminuir la dosis o suspender el medicamento sospechoso.

Se logró demostrar que el riesgo de sufrir alguna RAM dermatológicas, hepáticas y hematológicas durante tratamientos con psicofármacos, fue de 1,7 a 2,2 veces mayor en el grupo A (11 a 14 años) en comparación con el grupo B (15 a 17 años). Esto probablemente ocurre porque los adolescentes del grupo A son de edades menores y poseen sistemas orgánicos (hepático y hematológico), en pleno desarrollo y más inmaduros que los adolescentes del grupo B, lo que hace al grupo A de edades, más susceptible a experimentar estas RAM.

Asimismo, el riesgo de sufrir alguna de estas RAM durante el tratamiento con psicofármacos, según el sexo, las féminas poseen un riesgo de 1,7 a 1,9 veces mayor que los varones. Además hubo asociación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y la ocurrencia de RAM dermatológicas, comprobando que realmente existe riesgo de tales RAM para las féminas en tratamiento con psicofármaco; probablemente este vinculado a factores biológicos, como las variaciones hormonales, modificación de los compartimientos corporales (cantidad de líquido y lípidos), que se experimentan durante la pubertad femenina.

También, se observó una mayor presencia de RAM dermatológicas, hepáticas y hematológicas en los participantes que tenían entre 6 y 10 años de tratamiento con psicofármacos, esto estaría vinculado a la administración prolongada de tales fármacos (sobreprescripción).

## **RECOMENDACIONES**

Realizar charlas informativa-científicas, dirigidas a los representantes y docentes en instituciones de educación especial, donde asisten niños y adolescentes que están en tratamiento con psicofármacos, con la finalidad fomentar el uso adecuado de los psicofármacos y los riesgos de las RAM, para así promover la formación en farmacovigilancia, en este tipo de instituciones educativas; al mismo tiempo presentar los resultados obtenidos en la actual investigación, para que les sirva de ejemplo.

Además, sugerir a los profesionales de la salud (médicos tratantes) una farmacovigilancia más estrecha de los signos y síntomas (respuesta terapéutica) de los adolescentes en tratamiento con psicofármacos, para así detectar RAM durante el tratamiento y determinar si hay que ajustar las dosis de los psicofármacos prescritos y/o suspender su administración, facilitando así una adhesión al tratamiento con psicofármacos a mediano y/o largo plazo, favoreciendo el bienestar psicomotriz del adolescente en tratamiento.

También se recomienda impulsar la conformación de centros regionales de farmacovigilancia, para la búsqueda constante de las RAM en todas sus poblaciones. Asimismo, proponer al Ministerio de salud de la Nación en consenso con todas las empresas farmacéuticas que se encuentran en el país, el diseño formal de un programa (software) de farmacovigilancia, que cuente con supervisión y/o asistencia médico-farmacéutica vía telefónica gratuita y online (Internet) las 24 horas del día, los 365 días del año. De esta forma siempre habría una bioestadística actualizada acerca de las RAM y cuáles serían los fármacos vinculados frecuentemente a estas reacciones.

El tratamiento psicofarmacológico en niños y adolescentes con trastornos neurológicos, no debería ser el único aplicado; la psicoterapia, terapia cognitivo-conductual (TCC) y las intervenciones psicosociales deben formar parte del tratamiento integral de estos trastornos en la infancia (Sánchez y Hervías, 2018). La psicoterapia, puede ser capaz de reducir la dosis diaria del psicofármaco, que normalmente se necesitaría para controlar los signos y síntomas asociados a algún trastorno neurológico (Vitiello, 2016)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas, A y Lichtman, A. (2008). *Inmunológica celular y molecular*. 6ta edición. Editorial Elsevier España.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2013). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*. Disponible en: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

Alayon, J y Gomez, L. (2017). *Caracterización de reacciones adversas e intoxicaciones por inhibidores selectivos de receptación de serotonina notificados en Bogotá D.C. 2008-2016*. Trabajo de grado para optar por el título de Química Farmacéutica, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Bogotá.

Alonso, P. (2016). *Farmacovigilancia de psicofármacos en una farmacia de A Coruña (España)*. Rev. Farmacéuticos comunitarios. Revista trimestral, Volumen 8, No 1. Disponible en: [www.farmacuticoscomunitarios.org](http://www.farmacuticoscomunitarios.org)

American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. DSM-V. Madrid: Editorial Panamericana.

Arenas, R. (1996). *Dermatología: Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 2ª edición. Editorial McGraw Hill- Interamericana. Distrito Federal- México.

Arias, F. (2006). *El proyecto de investigación: Introducción a la metodología científica*. (5ta Ed.). Caracas: Editorial Episteme

Asociación Médica Mundial. (1964). *Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia*. Disponible en: [www.isciii.es](http://www.isciii.es)

Barrios, A., Barrios, S., Behrens, H., Bentos, C y Di Catterina, X. (2020). *Politerapia en niños y adolescentes hospitalizados en cuidados moderados en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Julio- Septiembre 2019*. Archivos de Pediatría del Uruguay; 91(4): 207-224.

Barbui, C., Cipriani, A., Saxena, S., Tansella, M., Bertolote J, Dua T. (2010). *Tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud*. Organización Mundial de la Salud. Washington, D.C. Disponible en: [www.bvsde.ops.oms.org](http://www.bvsde.ops.oms.org)

Bellis, J., Kirkham, J., Nunn, A y Pirmohameh, M. (2014). *Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: A prospective cohort study of unplanned admissions to a pediatric hospital*. Br J Clin Pharmacol; 77(3):545-53.

Bombiela, C y Ramos, C. (2017). *Estudio de casos de reacciones adversas e intoxicaciones con antidepresivos tricíclicos notificados en Bogotá D.C (Colombia, 2008-2016)*. Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Bogotá

Brunton, L., Chabner, B y Knollmann, B. (2011). *Goodman y Gillman. Las bases Farmacológicas de la terapéutica*. 12ª edición. Editorial McGraw Hill-Interamericana. Distrito Federal- México.

Castro, J. (2018). *Farmacovigilancia en un servicio ambulatorio de un hospital pediátrico de alta complejidad*. Informe de Grado para optar al Título de Químico Farmacéutico. Universidad de Chile.

De Acílu, E., Cano, A y García, A. (2014). *Psiquiatría biológica*. España: ELSEVIER.  
Disponibile en: [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)

Fitzpatrick, T., Johnson, R., Wolff, K y Suurmond, D. (2001). *Atlas en color y sinopsis de dermatología clínica*. 4ª edición. Editorial McGraw Hill-Interamericana. Madrid-España.

Garrido, B. (2019). *Incidentes por medicamentos detectados en pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricas*. Trabajo de Grado de la facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. España.

Flores, J. (2014). *Farmacología Humana*. 6ta edición. Editorial MASSON.

Griffin, R y Neal, Y (2014). *Manual de hematología clínica*. 3era edición. Editorial Lippincott Williams y Wilkins.

Hernández, L. (2012). *Metodología de la investigación en ciencias de la salud*. Editorial: ECOE ediciones.

Huambo, R y Singa, M. (2011). *Consentimiento informado en la investigación científica*. Rev. Act. Clin. Med v.9 La Paz. Disponible en: [www.scielo.org](http://www.scielo.org)

Iglesias, L., Guerra, A y Ortiz, P. (2004). *Tratado de dermatología*. 2ª edición. Editorial McGraw Hill-Interamericana. Madrid-España.

Katzung, B y Trevor, A. (2016). *Farmacología básica y clínica*. 13a edición. Editorial McGraw Hill- Interamericana. Distrito Federal- México

Karch, F y Lasagna, L. (1977). *Toward the operational identification of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther; 21: 247-254.

Kessler, R., Angermeyer, M., Anthony, J., et al.(2007). *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative*. World Psychiatry; 6: 168–76. Disponible en: <https://www.who.int/es>

- Leiva, L y Laverde, L. (2012). *Reacciones adversas asociadas al uso de antipsicóticos en la unidad de salud mental del hospital universitario de Neiva*. Revista Facultad de Salud: Julio - Diciembre; 4-2:25-35.
- López, N. (2014). *Reacciones adversas a medicamentos antiepilépticos en pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) con diagnóstico de epilepsia*. Para obtener el diploma de especialidad en Neurología pediátrica. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Mastroianni, M., Ackermann, C., Speranza, N y col (2017). *Características del uso de psicofármacos en niños hospitalizados*. Rev. Archivos de pediatría de Uruguay; 88(3):132-141
- Mazaira, S. (2008). *Efectos adversos hematológicos de los psicofármacos*. VERTEX Rev. Arg. de Psiquiat, Vol. XIX: 378-386.
- Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias- MPPCTII. (2011). *Código de Ética para la Vida*. Disponible en: [www.locti.co.ve](http://www.locti.co.ve)
- Morant, A., Mulas, F., Hernadndez, S y Roselló, B. (2001). *Tratamiento farmacologico con risperidona en niños con trastornos en el comportamiento*. Rev. Neurol; 33 (3): 201-8
- Naranjo, C., Busto, U., Sellers, E., Sandor, P y Ruiz, I. (1981). *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther 30: 239–245.

Organización Mundial de la Salud. (2010). *Ser miembro del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS*. Disponible en: [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)

Organización Mundial de la Salud. (2014). *La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. Disponible en: [www.who.int/es](http://www.who.int/es)

Organización Mundial de la Salud. (2018). *La esquizofrenia*. Disponible en: [www.who.int/es](http://www.who.int/es).

Organización Mundial de la Salud. (2020). *Salud mental del adolescente*. Disponible en: <https://www.who.int/es>

Pidano, A y Honigfeld, L. (2012). *Pediatric Psychopharmacology: Context, model programs and consideration for care*. Rev. Psychiatric Serv; 63(9):929-943

Ponte, M., Ragusa, M., Armenteros, C y Wachs, A. (2013). *Relevancia de la Farmacovigilancia hospitalaria actual*. Rev Medicina; 73:35-38.

Rebok, F., Pérez, M y Daray, F. (2008). *Reacciones adversas cutáneas debidas a psicofármacos*. VERTEX Rev. Arg. de Psiquiat, Vol. XIX: 348-356

Rojas, R y Bonilla, C. (2015). *Caracterización de reacciones adversas reportadas con medicamentos antipsicóticos al programa Distrital de Farmacovigilancia Bogotá D.C. 2012 - 2014*. Trabajo para optar por el título de Químico Farmacéutico, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Bogotá

Sabogal, S., Diaz, E y Espinosa, I. (2013). *Fundamentos de Farmacovigilancia*. Bogotá.

Disponible en: [www.googleacademico.com](http://www.googleacademico.com)

Sadock, B y Sadock, V. (2011). *Kaplan y Sadock: Manual de bolsillo de psiquiatría*. Ed 5.

Editorial Lippincott Williams and Wilkins. Madrid.

Sadock, B., Sadock, V y Ruiz, P. (2015). *Kaplan y Sadock: Sinopsis de psiquiatría*. Ed 11.

Editorial Lippincott Williams and Wilkins. Madrid

Sampieri, R., Collado, C y Pilar, L. (2006). *Metodología de la investigación*. 4ta edición. México. Pág. 102-115. Disponible en: [www.bc.uc.edu.ve](http://www.bc.uc.edu.ve)

Sánchez, P y Hervías, P. (2018). *Psicofarmacología en niños y adolescentes. Curso de actualización pediatría*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; p. 135-143. Disponibles en:

[www.aepap.org](http://www.aepap.org)

Sharma, P., Misra, A., Gupta, N y Khera, D. (2017). *Pediatric pharmacovigilance in an Institute of National importance: Journey has just begun*. Indian J Pharmacol; 49(5):390-5

Vitiello, B. (2016). *Principios de uso de medicación psicotrópica en niños y adolescentes*.

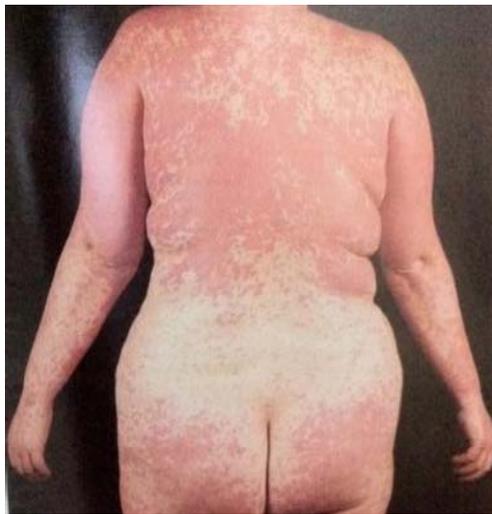
*Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la Asociación Internacional de Psiquiatría y Profesionales Aliadas de Niños y Adolescentes*. Libro electrónico de la IACAPAP. Capítulo A.1. Editorial En Rey JM. Geneva

# **ANEXOS**

**ANEXO A**



**A-1. Exantema medicamentoso  
(Iglesias, Guerra y Ortiz, 2004).**



**A-2. Exantema medicamentoso  
(Fitzpatrick y col, 2001).**

**ANEXO B**

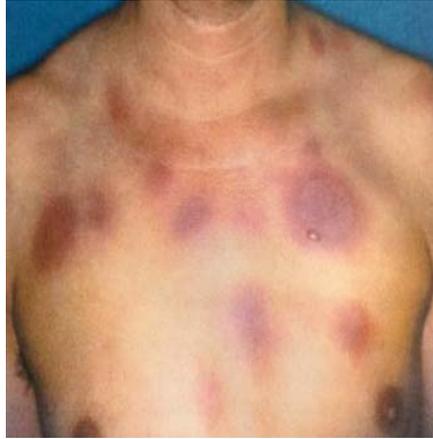


**B-1. Urticaria de origen medicamentoso  
(Fitzpatrick y col, 2001).**



**B-1. Urticaria en la cara posterior del tórax, ocasionada por fármaco  
(Arenas, 1996).**

## ANEXO C



**C-1. Eritema fijo medicamentoso (Iglesias, Guerra y Ortiz, 2004).**



**C-2. Eritema pigmentado fijo medicamentoso (Arenas, 1996).**



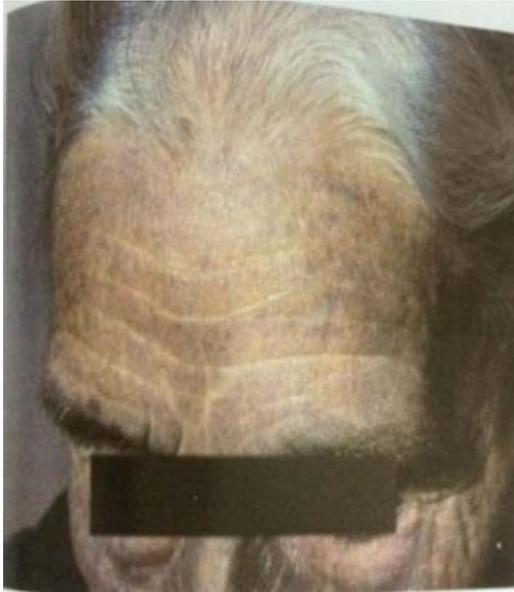
**C-3. Eritema fijo medicamentoso, lesión residual (Iglesias, Guerra y Ortiz, 2004).**

**ANEXO D**

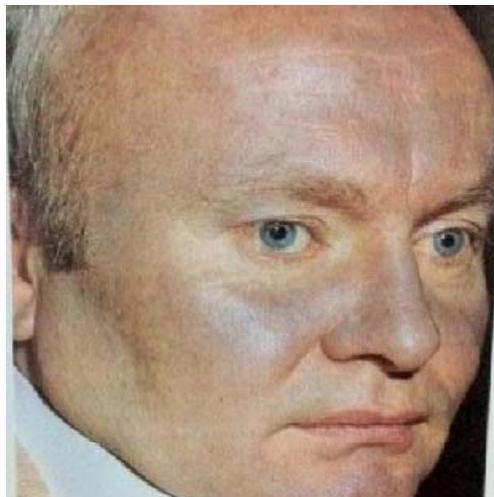


**D-1. Fotosensibilidad medicamentosa (Arenas, 1996).**

## ANEXO E



**E-1. Pigmentación dérmica medicamentosa  
(Iglesias, Guerra y Ortiz, 2004).**



**E-2. Pigmentación dérmica inducida por fármacos  
(Fitzpatrick y col, 2001).**

**ANEXO F**



**Alopecia medicamentosa (Iglesias, Guerra y Ortiz, 2004).**



**Eritrodermia medicamentosa (Iglesias, Guerra y Ortiz, 2004).**

**ANEXO H**



**Erupción morbiliforme medicamentosa (Arenas, 1996).**

## ANEXO I



**I-1. Síndrome de Stevens-Johnson (Fitzpatrick y col, 2001).**



**I-2. Síndrome de Stevens-Johnson, acompañada de estomatitis (Arenas, 1996).**



**I-3. Síndrome de Stevens-Johnson, acompañada con lesiones purpúricas en manos (Arenas, 1996).**

## ANEXO J



**J-1. Necrólisis epidérmica toxica (Fitzpatrick y col, 2001).**



**J-2. Necrólisis epidérmica tóxica (NET), por Barbitúricos (Iglesias, Guerra y Ortiz, 2004).**

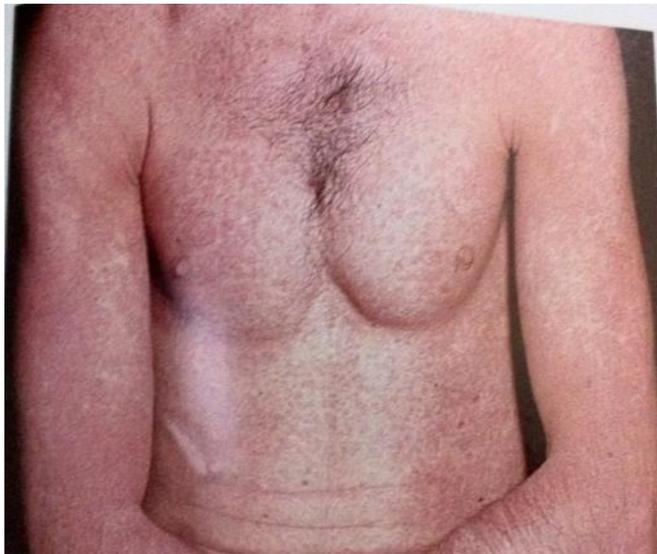


**J-3. Necrólisis epidérmica tóxica (NET), con afectación de la mucosa bucal (Iglesias, Guerra y Ortiz, 2004)**

## ANEXO K



**K-1. Síndrome de hipersensibilidad a fármaco (DRESS), por anticonvulsivante - fenitoína (Iglesias, Guerra y Ortiz, 2004).**



**K-2. Síndrome de Hipersensibilidad a Fármaco (DRESS), por anticonvulsivante-fenitoína (Fitzpatrick y col, 2001).**

153

## ANEXO L

Código de Identificación del sujeto: \_\_\_\_\_

## ENCUESTA

### **PARTE 1: INFORMACIÓN DEL ADOLESCENTE.**

#### **1.1) Datos socio-epidemiológicos.**

1.1.1) Edad: \_\_\_\_\_ Años

1.1.2) Sexo: F \_\_\_\_\_ ; M \_\_\_\_\_ (Opción de Respuesta: Marcar con una X)

#### **1.2) Características clínico-epidemiológicas.** Opción de Respuesta: Marcar con una X

1.2.1) Condición Especial de base, presente en el adolescente (Previamente diagnosticado por un médico especialista)

-Compromiso cognitivo \_\_\_\_\_ -Autismo \_\_\_\_\_ - Trisomía \_\_\_\_\_ - Desconocido \_\_\_\_\_

1.2.2) Cual o cuales, de los siguientes trastornos neurológicos, están presentes (Previamente diagnosticado por un médico especialista)

a) Trastornos de la atención y conducta:

-Trastorno de déficit de atención e hiperactividad. \_\_\_\_\_

b) Trastornos de ansiedad:

-Trastornos de angustia (crisis de pánico) \_\_\_\_\_ - Trastorno obsesivo-compulsivo \_\_\_\_\_

-Fobia social \_\_\_\_\_

c) Trastornos afectivos y de estado de ánimo:

-Trastornos depresivos \_\_\_\_\_ -Síndrome maniaco \_\_\_\_\_ -Trastornos bipolares \_\_\_\_\_

-Trastorno del estado de ánimo debido alguna patología base \_\_\_\_\_

d) Trastornos del sueño: -Insomnio primario \_\_\_\_\_ - Hipersomnia primaria \_\_\_\_\_

e) Trastornos psicóticos: Esquizofrenia \_\_\_\_\_

f) Epilepsia: \_\_\_\_\_

h) Trastorno del lenguaje expresivo oral \_\_\_\_\_

g) Otros. (Responda específicamente cual) \_\_\_\_\_.

### **PARTE 2: PSICOFARMACOTERAPIA.**

Opción de Respuesta: Marcar con una X

2.1) Tipos de psicofármaco prescritos, según sus indicaciones terapéuticas generales:

- Ansiolíticos \_\_\_\_\_ - Antidepresivos \_\_\_\_\_  
-Estabilizadores del estado de ánimo (antimaniacos) \_\_\_\_\_ - Neurolépticos (antipsicóticos) \_\_\_\_\_  
-Antiepilépticos (anticonvulsivantes) \_\_\_\_\_  
- Otra. (Responda específicamente cual) \_\_\_\_\_

2.2) Nombre del Psicofármaco prescrito según la Denominación Común Internacional (DCI) y según la Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC).

a) DCI: \_\_\_\_\_ b) ATC: \_\_\_\_\_

2.3) Vía de administración: - Oral \_\_\_\_\_ - Intramuscular \_\_\_\_\_ - Intravenosa \_\_\_\_\_

2.4) Administración única \_\_\_\_\_ o combinada (polifarmacia) \_\_\_\_\_.

De ser combinada, nombre cuales psicofármacos fueron administrados en conjunto:

\_\_\_\_\_

2.5) Dosis: \_\_\_\_\_ mg/Kg \_\_\_\_\_ g/Kg

2.6) Frecuencia de administración (Veces al día):

-Cada 6 horas \_\_\_\_\_ - Cada 8 horas \_\_\_\_\_ - Cada 12 horas \_\_\_\_\_ - 1 vez al día \_\_\_\_\_

2.7) Tiempo de tratamiento: - Semanas \_\_\_\_\_ - Meses \_\_\_\_\_ - Años \_\_\_\_\_

2.8) Fecha de inicio del tratamiento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_. (Si no recuerda exactamente tal fecha, entonces responda como dato mínimo, el año de inicio).

### **PARTE 3: CARACTERIZACIÓN DE RAM**

**RAM Neurológicas.**

**3.1)** ¿Usted observó que su adolescente durante el tratamiento con psicofármaco, presentó en alguna ocasión RAM neurológica? Si \_\_\_ No \_\_\_

Opción de Respuesta: Marcar con una X

3.1.1) Signos y síntomas neurológicos adversos, provocados por el uso psicofármacos:

-Vértigo \_\_\_ -Cefalea \_\_\_ -Ataxia \_\_\_ -Somnolencia \_\_\_ -Insomnio \_\_\_

-Temblor peribucal \_\_\_ -Amnesia anterógrada \_\_\_ -Acatisia \_\_\_ -Disartria \_\_\_

-Distonías agudas \_\_\_ -Acinesia \_\_\_ -Micrografía \_\_\_ -Discinecias tardías \_\_\_

-Convulsiones tónico/clónicas \_\_\_ -Trastorno extrapiramidal \_\_\_

-Efectos anticolinérgicos \_\_\_ -Parkinsonismo \_\_\_ -Síndrome de abstinencia \_\_\_

3.1.2) **Causalidad.** Opciones de Respuesta: Si, No o no lo recuerda con claridad.

3.1.2. A ¿La RAM se presentó Días Después de iniciar el tratamiento con Psicofármaco? \_\_\_\_\_.

3.1.2. B ¿La RAM desapareció al disminuir la dosis o suspender el medicamento sospechoso? \_\_\_\_\_

3.1.2. C ¿El adolescente en algún momento de su infancia, ya había presentado RAMs neurológicas a algún medicamento? \_\_\_\_\_

3.1.3) **Intensidad o gravedad de la RAM.** Opción de Respuesta: Marcar con una X.

-Signos y síntomas fueron leves y tolerables \_\_\_ -Requirió asistencia médica \_\_\_

- Produjo hospitalización \_\_\_ -Estuvo en riesgo la vida del adolescente \_\_\_

3.1.4) **Desenlace de la RAM.** Opción de Respuesta: Marcar con una X.

-Recuperado y sin secuelas \_\_\_ - En recuperación actualmente \_\_\_

## 156

### RAM Dermatológicas.

**3.2)** ¿Usted observó que su adolescente durante el tratamiento con psicofármaco, presentó en alguna ocasión RAM dermatológica? Si \_\_\_ No \_\_\_

Opción de Respuesta: Marcar con una X

3.2.1) **1er grupo:** Frecuentes y de baja gravedad.

- Erupciones exantemáticas \_\_\_\_\_ - Urticaria \_\_\_\_\_ - Angioedema \_\_\_\_\_
- Eritema fijo \_\_\_\_\_ - Reacciones de fotosensibilidad \_\_\_\_\_ - Cambios pigmentarios \_\_\_\_\_
- Alopecia \_\_\_\_\_ - Estomatitis \_\_\_\_\_ - Conjuntivitis \_\_\_\_\_

3.2.2) **2do grupo:** Poco frecuentes y de alta gravedad.

- Eritrodermia \_\_\_\_\_ -Eritema multiforme menor \_\_\_\_\_
- Síndrome de Stevens-Johnson \_\_\_\_\_ -Necrólisis epidérmica tóxica \_\_\_\_\_
- Síndrome de hipersensibilidad a fármacos \_\_\_\_\_ -Vasculitis cutánea necrotizante \_\_\_\_\_

3.2.3) **3er grupo:** Raras exacerbaciones o complicaciones producto de la RAM inicial.

- Erupciones psoriasiformes \_\_\_\_\_ - Reacción liquenoide \_\_\_\_\_
- Erupción acneiforme o seborreica \_\_\_\_\_ - Lupus eritematoso \_\_\_\_\_

3.2.4) **Causalidad.** Opciones de Respuesta: Si, No o no lo recuerda con claridad.

3.2.4. A ¿La RAM se presentó Días Después de iniciar el tratamiento con Psicofármaco? \_\_\_\_\_.

3.2.4. B ¿La RAM desapareció al disminuir la dosis o suspender el medicamento sospechoso?  
\_\_\_\_\_

3.2.4. C ¿El adolescente en algún momento de su infancia, ya había presentado RAMs dérmicas a algún medicamento? \_\_\_\_\_

3.2.5) **Intensidad o gravedad de la RAM.** Opción de Respuesta: Marcar con una X.

- Signos y síntomas fueron leves y tolerables \_\_\_\_\_ -Requirió asistencia médica \_\_\_\_\_
- Produjo hospitalización \_\_\_\_\_ -Estuvo en riesgo la vida del adolescente \_\_\_\_\_

3.2.6) **Desenlace de la RAM.** Opción de Respuesta: Marcar con una X.

- Recuperado y sin secuelas \_\_\_\_\_ - En recuperación actualmente \_\_\_\_\_

**3.3)** ¿Usted observó que su adolescente durante el tratamiento con psicofármaco, presentó en alguna ocasión RAM hepática? Si \_\_\_ No \_\_\_

Opción de Respuesta: Marcar con una X

3.3.1) ¿El adolescente se ha realizado perfil hepático en los últimos tres años?

Sí \_\_\_ No \_\_\_. En caso de ser afirmativo, señale:

3.3.2) Fecha del último examen emitido: día/mes/año \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**3.3.3) Valores obtenidos:**

- ALT (GPT o TGP) \_\_\_\_\_ U/L
- ALP (FA) \_\_\_\_\_ U/L
- Proteínas total \_\_\_\_\_ g/dL
- Bilirrubina total \_\_\_\_\_ mg/dL
- AST (GOT) \_\_\_\_\_ U/L
- GGT \_\_\_\_\_ U/L
- Albumina \_\_\_\_\_ g/dL

Opción de Respuesta: Marcar con una X

3.3.4) El adolescente presentó signos clínicos de hepatitis:

-Ictericia \_\_\_\_\_ -Hepatomegalia \_\_\_\_\_

3.3.5) **Causalidad.** Opciones de Respuesta: Si, No o no recuerda con claridad.

3.3.5. A ¿La RAM se presentó Días Después de iniciar el tratamiento con Psicofármaco? \_\_\_\_\_.

3.3.5. B ¿La RAM desapareció al disminuir la dosis o suspender el medicamento sospechoso?  
\_\_\_\_\_

3.3.5. C ¿El adolescente en algún momento de su infancia, ya había presentado RAMs hepáticas a algún medicamento? \_\_\_\_\_

**3.3.6) Intensidad o gravedad de la RAM.** Opción de Respuesta: Marcar con una X.

-Signos y síntomas fueron leves y tolerables \_\_\_\_\_ -Requirió asistencia médica \_\_\_\_\_

-Produjo hospitalización \_\_\_\_\_ -Estuvo en riesgo la vida del adolescente \_\_\_\_\_

**3.3.7) Desenlace de la RAM.** Opción de Respuesta: Marcar con una X.

-Recuperado y sin secuelas \_\_\_\_\_ - En recuperación actualmente \_\_\_\_\_

3.4) ¿Usted observó que su adolescente durante el tratamiento con psicofármaco, presentó en alguna ocasión RAM hematológica? Si \_\_\_ No \_\_\_

Opción de Respuesta: Marcar con una X

3.4.1) ¿El adolescente se ha realizado perfil hematológico en los últimos tres años?

Sí \_\_\_ No \_\_\_. En caso de ser afirmativo, señale:

3.4.2) Fecha del último examen emitido: día/mes/año \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

3.4.3) **Valores obtenidos:**

-Hemoglobina \_\_\_\_\_ g/dL

- Hematocrito \_\_\_\_\_%

-CHCM \_\_\_\_\_ %

- Recuento de Hematíes \_\_\_\_\_ x10<sup>6</sup> Cél/uL

-Recuento de Leucocitos \_\_\_\_\_ Cél/mm<sup>3</sup>

- Recuento de Plaquetas \_\_\_\_\_ Cél/mm<sup>3</sup>

- Recuento de Eosinófilos \_\_\_\_\_ Cél/mm<sup>3</sup>

Opción de Respuesta: Marcar con una X

3.4.4) El adolescente presentó signos clínicos de anemia:

-Mucosas y piel pálida \_\_\_\_\_

-Ictericia \_\_\_\_\_

-Hemorragias (En encía y/o Epistaxis) \_\_\_\_\_

-Petequias \_\_\_\_\_

3.4.5) **Causalidad.** Opciones de Respuesta: Si, No o no recuerda con claridad.

3.4.5. A ¿La RAM se presentó Días Después de iniciar el tratamiento con Psicofármaco? \_\_\_\_\_.

3.4.5. B ¿La RAM desapareció al disminuir la dosis o suspender el medicamento sospechoso? \_\_\_\_\_

3.4.5. C ¿El adolescente en algún momento de su infancia, ya había presentado RAMs hematológicas a algún medicamento? \_\_\_\_\_

3.4.6) **Intensidad o gravedad de la RAM.** Opción de Respuesta: Marcar con una X.

-Signos y síntomas fueron leves y tolerables \_\_\_\_\_

-Requirió asistencia médica \_\_\_\_\_

- Produjo hospitalización \_\_\_\_\_

-Estuvo en riesgo la vida del adolescente \_\_\_\_\_

3.4.7) **Desenlace de la RAM:**

-Recuperado y sin secuelas \_\_\_\_\_

- En recuperación actualmente \_\_\_\_\_

159

**Datos del padre y/o representante legal, que fue encuestado:**

Vínculo o parentesco familiar con el adolescente: \_\_\_\_\_

Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_

C.I: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Años

Grado de instrucción académica: \_\_\_\_\_ Profesión u Ocupación: \_\_\_\_\_

Dirección de domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono de contacto: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ y Hora: \_\_\_\_\_

## ANEXO M

### Instrumento para determinar la causalidad de la RAM.

#### Algoritmo de Naranjo y colaboradores (1981)

Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	1	0	0

Puntuación total

## ANEXO N. Parte 1



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA



Naguanagua, \_\_\_\_ de Mes \_\_\_\_ de 2019

NOMBRES Y APELLIDOS \_\_\_\_\_  
**DIRECTORA DE** \_\_\_\_\_  
MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO.

Nos dirigimos a Ud. muy respetuosamente en la oportunidad de solicitar permiso de la dirección de la institución a su digno cargo, para realizar dentro sus instalaciones y con la participación de sus estudiantes, sus padres y/o representantes legales, la investigación titulada **“REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019”**, Proyecto de Trabajo de Grado, presentado por el ciudadano Ernesto Osuna, portador de la cédula de identidad N° 20.107.352, para optar al título de Magíster en Toxicología Analítica de la Universidad de Carabobo, bajo la tutoría de la Dra. Yalitza Aular.

Agradeciendo toda su receptividad y con nuestros mejores deseos por su bienestar y logros, le saludan

Atentamente:

\_\_\_\_\_  
**Firma y CI del Autor**

\_\_\_\_\_  
**Firma y CI del Tutor**

## **ANEXO N. Parte 2**

Dirigido a los Directores de las Instituciones de Educación Especial que participaron en el muestreo.

### **REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019**

#### **Introducción:**

Los adolescentes con alguna Condición especial regularmente presentan uno o múltiples trastornos neurológicos, como trastornos de atención y conducta, trastornos afectivos y estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, trastornos psicóticos y algunas veces padecen epilepsia. Estos trastornos pueden prolongarse en el tiempo y muchas veces durante toda la vida del individuo, produciendo deterioro de las capacidades intelectuales-conductuales y alternando su percepción de la realidad; desmejorando su calidad de vida. Según sea su condición especial de base y el o los trastornos mentales que lo acompañan se requerirá un tratamiento con uno o varios psicofármacos, entre los que encuentran ansiolíticos, antidepresivos, fármacos estabilizadores del estado de ánimo (antimaniacos), neurolépticos (antipsicóticos), antiepilépticos (anticonvulsivantes), que han demostrado ser beneficiosos terapéuticamente para estos adolescentes, pero ocasionalmente en un grupo de adolescentes llegan a producir reacciones adversas (Neurológicas, dermatológicas, hepáticas y hematológicas), por lo que es necesario monitorear eficientemente el uso de los psicofármacos a fin de prevenir la aparición de dichas reacciones adversas, pues desmejoran la salud y por ende la calidad de vida de estos jóvenes.

### **Objetivo general del estudio:**

Analizar las reacciones adversas a medicamentos en adolescentes que reciben tratamiento con psicofármacos y asisten a Instituciones de Educación Especial del Municipio Naguanagua, Estado Carabobo, durante periodo escolar 2019.

### **Metodología y procedimientos:**

Dirigido a los individuos que acepten participar.

- Se aplicará una **encuesta** validada por expertos, que contendrá preguntas acerca de datos socio-epidemiológicos (edad y sexo), características clínico-epidemiológicas (Diagnostico neurológico y psicofarmacoterapia) y las Reacciones Adversas (Neurológicas, dermatológicas, hepáticas y hematológicas) por el uso de psicofármacos que ha presentado su representado.
- Se empleará el Algoritmo de Naranjo y col (1981), el cual es un método validado y ampliamente utilizado para determinar la probabilidad de que un evento adverso tenga relación con la administración de un medicamento (Causalidad).
- Además se hará una revisión de su historia clínica y sus últimos exámenes de laboratorio, realizados previos a esta investigación (no más antiguos que 4 años de emitidos).
- El participante deberá asistir el día \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_, a la hora \_\_\_\_\_ y se requerirá su presencia durante 1 hora aproximadamente para responder tales preguntas.

### **Beneficios potenciales del estudio:**

- ✓ Compromiso de informar sobre resultados que surjan tras esta investigación, que pudieran ser beneficiosos para el paciente, para así mejorar su calidad de vida.
- ✓ El investigador autor asume los costos económicos de la investigación, por lo cual no ocasiona ningún gasto para el participante.
- ✓ Los datos derivados de esta investigación serán utilizados para el trabajo de grado y también serán presentado en eventos científicos. Asimismo una vez aprobado podrá ser publicado en alguna revista nacional e internacional.

**Riesgos:**

Esta investigación no representa ningún riesgo para el participante.

**Confidencialidad del participante:**

Todos aquellos datos personales y clínicos obtenidos por su participación en esta investigación, se mantendrán en secreto profesional. Esta información será de acceso exclusivo para el investigador-autor y tutor. Tales datos solo podrán ser auditados en cualquier etapa de la investigación, por la Comisión coordinadora de la Maestría en Toxicología Analítica y la Comisión de Bioética y Bioseguridad de la FCS.

Los datos de identificación de los participantes se manejarán como códigos alfanuméricos, para así garantizar la confidencialidad e intimidad de todos los adolescentes participantes.

**Código ID del participante:** \_\_\_\_\_

**Número de registro institucional:** \_\_\_\_\_

Otorgado por Comités bioéticos en Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Carabobo, cuya finalidad es velar por la calidad de la investigación en sujetos humanos y garantizar sus Derechos (confidencialidad, justicia, equidad, beneficencia, entre otros).

**Participación y/o retiro voluntario:**

La participación del sujeto en esta investigación es completamente voluntaria y puede decidir no formar parte de este estudio, o puede dejar este estudio en cualquier momento (sin dar ninguna razón) y sin consecuencias negativas para usted, sólo debe participarlo al investigador.

### ANEXO N. Parte 3



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA



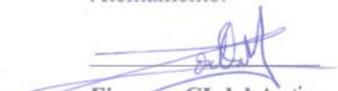
Valencia, 20 de Marzo de 2019

Leda. **ROSALIA CASTRO.**  
**DIRECTORA DEL TALLER BOLIVARIANO DE EDUCACIÓN LABORAL**  
**CARABOBO.**  
MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO.

Nos dirigimos a Ud. muy respetuosamente en la oportunidad de solicitar permiso de la dirección de la institución a su digno cargo, para realizar dentro sus instalaciones y con la participación de sus estudiantes, sus padres y/o representantes legales, la investigación titulada **“REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019 ”**, Proyecto de Trabajo de Grado, presentado por el ciudadano Ernesto Osuna, portador de la cédula de identidad N° 20.107.352, para optar al título de Magíster en Toxicología Analítica de la Universidad de Carabobo, bajo la tutoría de la Dra. Yalitzza Aular.

Agradeciendo toda su receptividad y con nuestros mejores deseos por su bienestar y logros,  
le saludan

Atentamente:

  
Firma y CI del Autor  
C.I: 20.107.352



  
Firma y CI del Tutor  
C.I: 4.310.690



Ministerio  
del Poder Popular  
para la Educación

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA EDUCACIÓN  
MUNICIPIO ESCOLAR NAGUANAGUA  
TALLER BOLIVARIANO DE EDUCACIÓN LABORAL CARABOBO  
CÓDIGO PLANTEL: OD10420810



Naguanagua, 20 de mayo de 2019

**Lcdo. José Ernesto Osuna**  
Investigador de Trabajo de Grado  
Maestría en Toxicología Analítica

Ante todo reciban un cordial saludo en nombre de la gran familia que integran el Taller Bolivariano de Educación Laboral Carabobo. Sirva la presente para notificarle que fue aprobado su permiso dentro de nuestra institución educativa para realizar su estudio de investigación titulado: "REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019 ", con la participación de nuestros estudiantes, padres, representantes y/o responsables. Por tanto el investigador José Ernesto Osuna C.I: 20.107.352 y la Tutora Dra. Yalitz Aular C.I: 4.310.690 serán las personas autorizadas de llevar a cabo la investigación.

Atte.

  
Prof. Rosalia Castro  
Directora  
C.I: 9.540.615





UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA



Valencia, 5 de Junio de 2019

Msc. CARMEN FLORES  
DIRECTORA DEL CENTRO ATENCIÓN DE NIÑOS CON DIFICULTADES DE  
APRENDIZAJE (CENDA). Dinira.  
MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO.

Nos dirigimos a Ud. muy respetuosamente en la oportunidad de solicitar permiso de la dirección de la institución a su digno cargo, para realizar dentro sus instalaciones y con la participación de sus estudiantes, sus padres y/o representantes legales, la investigación titulada **“REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019 ”**, Proyecto de Trabajo de Grado, presentado por el ciudadano Ernesto Osuna, portador de la cédula de identidad N° 20.107.352, para optar al título de Magíster en Toxicología Analítica de la Universidad de Carabobo, bajo la tutoría de la Dra. Yalitza Aular.

Agradeciendo toda su receptividad y con nuestros mejores deseos por su bienestar y logros, le saludan

Atentamente:

  
Firma y CI del Autor  
C.I: 20.107.352



  
Firma y CI del Tutor  
C.I: 4.310.690



Ministerio  
del Poder Popular  
para la Educación

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA EDUCACIÓN  
CENTRO ATENCIÓN DE NIÑOS CON DIFICULTADES DE APRENDIZAJE  
CENDA DINIRA  
NAGUANAGUA

Naguanagua, 10 de Junio de 2019

**Lcdo. José Ernesto Osuna**  
Investigador de Trabajo de Grado  
Maestría en Toxicología Analítica

Ante todo reciban un cordial saludo, sirva la presente para notificarle que fue aprobado su permiso dentro de nuestra institución educativa para realizar su estudio de investigación titulado: "REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019 ", con la participación de nuestros estudiantes, padres, representantes y/o responsables. Por tanto el investigador José Ernesto Osuna C.I: 20.107.352 y la Tutora Dra. Yalitz Aular C.I: 4.310.690 serán las personas autorizadas de llevar a cabo la investigación.

Atte.



  
MSc. Carmen Flores  
Directora

CT10245351



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA



Valencia, 6 de Junio de 2019

**MSc. JUANA PASTORA DURAN**  
**DIRECTORA DEL INSTITUTO DE EDUCACIÓN ESPECIAL (I.E.E)**  
**INAGOANAGOA.**  
MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO.

Nos dirigimos a Ud. muy respetuosamente en la oportunidad de solicitar permiso de la dirección de la institución a su digno cargo, para realizar dentro sus instalaciones y con la participación de sus estudiantes, sus padres y/o representantes legales, la investigación titulada **“REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019 ”**, Proyecto de Trabajo de Grado, presentado por el ciudadano Ernesto Osuna, portador de la cédula de identidad N° 20.107.352, para optar al título de Magister en Toxicología Analítica de la Universidad de Carabobo, bajo la tutoría de la Dra. Yalitza Aular.

Agradeciendo toda su receptividad y con nuestros mejores deseos por su bienestar y logros, le saludan

Atentamente:

  
Firma y CI del Autor  
CI: 20.107.352



  
Firma y CI del Tutor  
CI: 4-310-690



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA EDUCACIÓN  
INSTITUTO DE EDUCACIÓN ESPECIAL INAGOANAGOA.

Naguanagua, 11 de junio de 2019

**Lcdo. José Ernesto Osuna**  
Investigador de Trabajo de Grado  
Maestría en Toxicología Analítica

Sirva la presente para notificarle que fue aprobado su permiso dentro de nuestra institución educativa para realizar su estudio de investigación titulado: "REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019 ", con la participación de nuestros estudiantes, padres, representantes y/o responsables. Por tanto el investigador José Ernesto Osuna C.I: 20.107.352 y la Tutora Dra. Yalitz Aular C.I: 4.310.690 serán las personas autorizadas de llevar a cabo la investigación.

Atte.



MSc. Juana P. Durán  
Directora  
C.I: 12.931.588





UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA



Valencia, 12 de Junio de 2019

Lcda. **YRMA MEDRANO.**  
**DIRECTORA DE LA ASOCIACIÓN CARABOBEÑA DE PADRES Y AMIGOS DE NIÑOS EXCEPCIONALES (ACAPANE).**  
**MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO.**

Nos dirigimos a Ud. muy respetuosamente en la oportunidad de solicitar permiso de la dirección de la institución a su digno cargo, para realizar dentro sus instalaciones y con la participación de sus estudiantes, sus padres y/o representantes legales, la investigación titulada **“REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019 ”**, Proyecto de Trabajo de Grado, presentado por el ciudadano Ernesto Osuna, portador de la cédula de identidad N° 20.107.352, para optar al título de Magíster en Toxicología Analítica de la Universidad de Carabobo, bajo la tutoría de la Dra. Yalitz Aular.

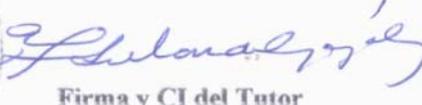
Agradeciendo toda su receptividad y con nuestros mejores deseos por su bienestar y logros.

le saludan

Atentamente:

  
Firma y CI del Autor  
C.I.: 20107352



  
Firma y CI del Tutor  
C.I.: 4.310.690

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA EDUCACIÓN  
ASOCIACIÓN CARABOBEÑA DE PADRES Y AMIGOS DE NIÑOS EXCEPCIONALES  
ACAPANE

Naguanagua, 14 de junio de 2019

**Lcdo. José Ernesto Osuna**  
Investigador de Trabajo de Grado  
Maestría en Toxicología Analítica

Sirva la presente para notificarle que fue aprobado su permiso dentro de nuestra institución educativa para realizar su estudio de investigación titulado: "REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO, AÑO 2019", con la participación de nuestros estudiantes, padres, representantes y/o responsables. Por tanto el investigador José Ernesto Osuna C.I: 20.107.352 y la Tutora Dra. Yalitza Aular C.I: 4.310.690 serán las personas autorizadas de llevar a cabo la investigación.

Atte.

  
Prof. Yrma Medrano  
Directora

7049467



## ANEXO O



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA**



### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dirigido a los Padres y/o representantes de los adolescentes participantes:

Por medio del presente consentimiento, le invitamos a participar como voluntario en un trabajo de grado, para optar al grado de Magister en Toxicología Analítica de la Universidad de Carabobo, titulado: **REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN ADOLESCENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS Y ASISTEN A INSTITUCIONES DE EDUCACIÓN ESPECIAL DEL MUNICIPIO NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO. AÑO 2019**, que será realizado por los investigadores Lic. Ernesto Osuna (autor) y la Dra. Yalitza Aular (Tutora).

#### **Introducción:**

Los adolescentes con alguna Condición especial regularmente presentan uno o múltiples trastornos neurológicos, como trastornos de atención y conducta, trastornos afectivos y estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, trastornos psicóticos y algunas veces padecen epilepsia. Estos trastornos pueden prolongarse en el tiempo y muchas veces durante toda la vida del individuo, produciendo deterioro de las capacidades psicomotrices, que van desmejorando su calidad de vida. Según sea su condición especial de base y el o los trastornos neurológicos que lo acompañan se requerirá tratamiento con uno o varios psicofármacos, entre los que encuentran ansiolíticos,

antidepresivos, fármacos estabilizadores del estado de ánimo (antimaniacos), neurolépticos (antipsicóticos), antiepilépticos (anticonvulsivantes), que han demostrado ser beneficiosos terapéuticamente para estos adolescentes, pero ocasionalmente en un grupo de adolescentes llegan a producir reacciones adversas (Neurológicas, dermatológicas, hepáticas y hematológicas), por lo que es necesario monitorear eficientemente el uso de los psicofármacos a fin de prevenir la aparición de dichas reacciones adversas, pues desmejoran la salud y por ende la calidad de vida de estos jóvenes.

### **Objetivo general del estudio:**

Analizar las reacciones adversas a medicamentos en adolescentes que reciben tratamiento con psicofármacos y asisten a Instituciones de Educación Especial del Municipio Naguanagua, Estado Carabobo. Año 2019

### **Metodología y procedimientos:**

Dirigido a los individuos que acepten participar.

- Se aplicará una encuesta validada por expertos, que contendrá preguntas acerca de datos socio-epidemiológicos (edad y sexo), características clínico-epidemiológicas (Diagnostico neurológico y psicofarmacoterapia) y las Reacciones Adversas (Neurológicas, dermatológicas, hepáticas y hematológicas) que ha presentado su representado, durante el uso de psicofármacos.
- Se empleará el Algoritmo de Naranjo y col (1981), el cual es un método validado y ampliamente utilizado para determinar la probabilidad de que un evento adverso tenga relación con la administración de un medicamento (Causalidad).
- Además se hará una revisión de su historia clínica y de los últimos exámenes de laboratorio, realizados previos a esta investigación (no más antiguos que 4 años de emitidos).

- El participante y su representante legal deberán asistir el día \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_, a la hora \_\_\_\_\_ y se requerirá su presencia durante 1 hora aproximadamente para responder tales preguntas.

**Beneficios potenciales del estudio:**

- ✓ Compromiso de informar sobre resultados que surjan tras esta investigación, que pudieran ser beneficiosos para el paciente, para así mejorar su calidad de vida.
- ✓ El investigador será responsable de todos los gastos que cause este estudio científico.
- ✓ Los datos derivados de esta investigación serán utilizados para el trabajo de grado y también serán presentado en eventos científicos. Asimismo una vez aprobado podrá ser publicado en alguna revista nacional e internacional.

**Riesgos:**

Esta investigación no representa ningún riesgo para el participante.

**Confidencialidad:**

Todos aquellos datos personales y clínicos obtenidos por su participación en esta investigación, se mantendrán en secreto profesional. Esta información será de acceso exclusivo para el investigador autor y su tutor.

Es importante resaltar que los datos de identificación de los participantes se manejaran como códigos alfa-numéricos, para así garantizar la confidencialidad e intimidad de todos los adolescentes participantes.

Tales datos solo podrán ser auditados en cualquier etapa de la investigación, por la Comisión Coordinadora de la Maestría en Toxicología Analítica y la Comisión de Bioética y Bioseguridad de la FCS.

**Institución Responsable:**

Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud

**Número de registro institucional:** \_\_\_\_\_

Otorgado por Comités bioéticos en Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Carabobo, cuya finalidad es velar por la calidad de la investigación en sujetos humanos y garantizar sus Derechos (confidencialidad, justicia, equidad, beneficencia, entre otros).

**Participación y/o retiro voluntario:**

La participación del sujeto en esta investigación es completamente voluntaria y puede decidir no formar parte de este estudio, o puede dejar este estudio en cualquier momento (sin dar ninguna razón) y sin consecuencias negativas para usted, sólo debe participarlo al investigador.

**Firmas del Consentimiento:**

- a) Estimado voluntario, por favor lea esta sección cuidadosamente y si está de acuerdo por favor firme en la parte inferior de la hoja.
- b) Se me han proporcionado los detalles de la investigación y su propósito. Asimismo he leído y comprendido la información de este “Consentimiento Informado”, también se me ha dado la oportunidad de realizar preguntas y todas ellas han sido respondidas. Además puedo consultar cualquier duda sobre la investigación con el Lic. Ernesto Osuna a través de teléfono (0424-3372883) y/o correo electrónico (ernestosuna.1989@gmail.com).
- c) Comprendo que soy libre de aceptar o rechazar participar el estudio. Mi participación en este estudio es voluntaria y no seré sancionado si me niego a participar o decido retirarme en cualquier momento.
- d) Estoy de acuerdo que se dé acceso directo a mi expediente clínico y exámenes de laboratorio, en caso de ser necesario.
- e) Estoy de acuerdo que los datos recopilados serán usados para los fines del trabajo de grado correspondiente, su presentación en eventos científicos y publicación en revistas científicas; Pero mi nombre o mi identidad no podrán ser revelados.
- f) Recibiré (o mi representante legal) una copia firmada de este “Consentimiento Informado”.

**Firmas del Consentimiento:**

**Datos del padre y/o representante legal del adolescente participante.**

Vínculo o parentesco familiar con el adolescente: \_\_\_\_\_

Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_

C.I: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Años

Grado de instrucción académica: \_\_\_\_\_ Profesión u Ocupación: \_\_\_\_\_

Dirección de domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono de contacto: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ y Hora: \_\_\_\_\_

Nombres y Apellidos del adolescente participante: \_\_\_\_\_

C.I: \_\_\_\_\_ **Código de Identificación del sujeto:** \_\_\_\_\_

**Nombre del Testigo 1:** \_\_\_\_\_

C.I: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Fecha: Día \_\_\_\_ Mes \_\_\_\_ Año \_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

**Nombre del Testigo 2:** \_\_\_\_\_

C.I: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Fecha: Día \_\_\_\_ Mes \_\_\_\_ Año \_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

**Nombre del Investigador:** \_\_\_\_\_

C.I. \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

**PRESENTACIÓN DEL PROYECTO DE  
TRABAJO DE GRADO, EN LAS 4  
INSTITUCIONES EDUCATIVAS DONDE  
SE REALIZÓ EL MUESTREO.**



Taller Bolivariano de Educación Laboral Carabobo.



Taller Bolivariano de Educación Laboral Carabobo.



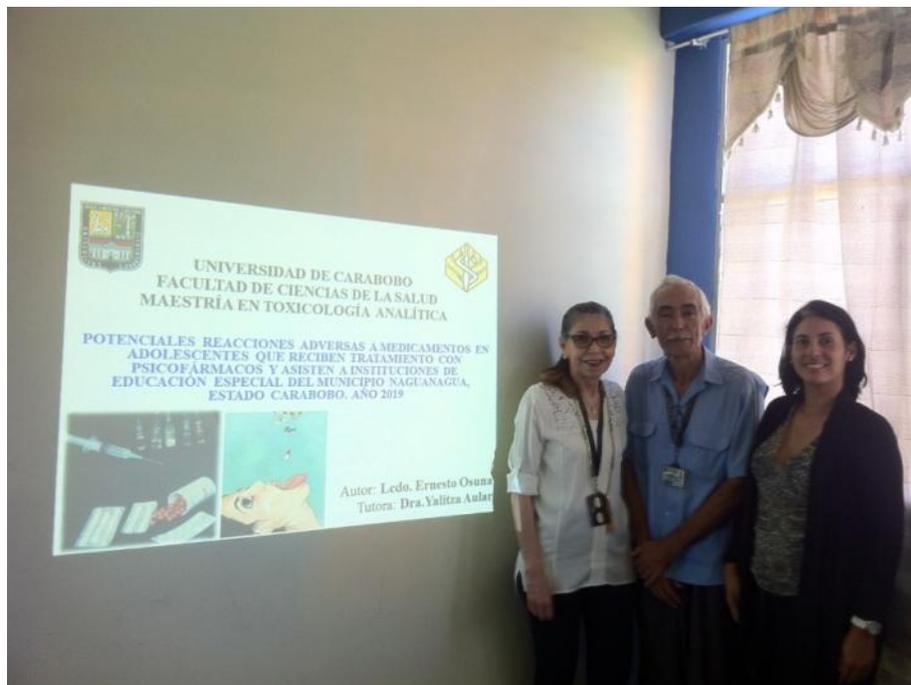
Taller Bolivariano de Educación Laboral Carabobo



Instituto de Educación Especial (I.E.E) Ingoanagoa.



Instituto de Educación Especial (I.E.E) Inagoanagoa.



Centro Atención de Niños con Dificultades de Aprendizaje (CENDA).



Centro Atención de Niños con Dificultades de Aprendizaje (CENDA).



Asociación Carabobeña de Padres y Amigos de Niños Excepcionales (ACAPANE).



Asociación Carabobeña de Padres y Amigos de Niños Excepcionales (ACAPANE).