



UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL MILITAR CENTRAL

TRABAJO DE GRADO

RESULTADOS PARCIALES

PROGRAMA DE PSIQUIATRÍA



**INCIDENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS
UTILIZADOS COMO PRIMER TRATAMIENTO EN PACIENTES EN EL
SERVICIO DE HOSPITALIZACION Y DE CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO
DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL**

AUTORES

DIANA PAOLA CASTRO ROMERO, MD

CARLOS ANDRES QUINTERO, MD

ASESOR

DR. GABRIEL HERNÁNDEZ

2009

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
1. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	7
2. MARCO TEÓRICO	8
2.1 Inhibidores de la monoaminooxidasa	
2.2 Inhibidores no selectivos de la recaptación de Monoaminas (antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos)	
2.3 Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	
2.4 Inhibidores Selectivos de la Recaptación de 5HT/NE	
2.5 Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Antagonistas Alfa 2.	
2.6 Inhibores Selectivos de la Recaptación de Dopamina y Norepinefrina.	
2.7 Antidepresivos Noradrenérgicos y con especificidad serotoninérgica.	
3 JUSTIFICACIÓN	21
4 OBJETIVOS	22
5 PROPÓSITOS	23
6 METODOLOGÍA	24
6.1 Diseño del estudio	
6.2 Población de estudio	
6.3 Selección de muestra	
6.4 Criterios de Selección	
6.4.1 Criterios de Inclusión	

6.4.2 Criterios de Exclusión

6.5 Cálculo del tamaño de la muestra

6.6 Mediciones e Instrumentos

7. PLAN DE ANÁLISIS	27
8. ASPECTOS ÉTICOS	28
9. RESULTADOS	29
10. DISCUSIÓN	32
ANEXOS	
ANEXO 1. Consentimiento Informado	33
ANEXO 2. Evaluación general inicial	35
ANEXO 3. Formato de seguimiento semanal	36
ANEXO 4. Evaluación general – Segundo Control	37
ANEXO 5. Formato de reporte efectos adversos	38

BIBLIOGRAFIA

INDICE DE TABLAS

Tabla 9.1. Edad y Escolaridad de la Población	30
Tabla 9.2 Características Generales de la Población	30
Tabla 9.3 Antidepresivos iniciados	31
Tabla 9.4 Efectos Adversos presentados	31
Tabla 9.5 Distribución de efecto adverso por antidepresivo	32

RESUMEN

Teniendo en cuenta la importancia de la farmacovigilancia y el contexto actual en el que la explosión de múltiples medicamentos, nos obliga a decidir cada día entre una oferta amplia, es de vital importancia que seamos parte activa del sistema en que busquemos asegurar a nuestros pacientes una adecuada atención y oportunidad del servicio, en lo que se incluye el acceso a un vademécum de medicamentos en los que debe asegurar la calidad y efectividad del mismo. El objetivo principal de este proyecto es identificar la presencia de efectos adversos asociados con el uso de antidepresivos y los factores relacionados con su aparición en pacientes que por primera vez emplean estos medicamentos en el Servicio de Consulta Externa y Hospitalización del Servicio de Psiquiatría del Hospital Militar Central y así mismo fomentar la comprensión y ejecución de la farmacovigilancia. El objetivo general del presente proyecto es identificar los efectos adversos y los factores asociados a su aparición, de los antidepresivos usados en el Hospital Militar Central, en pacientes a quienes se inicie manejo de primera vez con estos medicamentos, en el Servicio de Consulta Externa y de Hospitalización de Psiquiatría del HOMIC. Metodología: Se inició la recolección de la muestra calculada en el mes de Julio de 2009 una vez se contó con la autorización del comité de ética del Hospital Militar Central. Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, previa firma de consentimiento informado y explicación de los objetivos del proyecto, se procedió a realizar una evaluación inicial en donde se buscaba hacer una anamnesis y evaluación general del estado de salud del paciente, la identificación de los efectos adversos se realizó mediante el seguimiento semanal por vía telefónica y en la siguiente cita programada por el tratante, de presentar un efecto adverso se procedió a diligenciar el formato de reporte de efectos adversos, donde se consignaba la gravedad del efecto adverso, la relación causal y la consecuencia del mismo. Resultados parciales: Posterior al inicio del antidepresivo, el tiempo en el cual se realizó el seguimiento telefónico fue de un promedio de 8.45 días con una desviación estándar de 1.91 (rango de 7 a 13). Durante este primer control, el cual se llevó a cabo al 100% de la población recolectada, el 72.73% (n=8)

INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS COMO INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACION DEL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

de la población presentó un efecto adverso, y el promedio de efectos adversos presentados fue de 1.75 (DS=1.03, rango: 1-4). Dentro de los antidepresivos iniciados, el más usado fue trazodona, seguido de sertralina y mirtazapina. En el segundo control dos de los ocho pacientes quienes presentaron efectos adversos continuaron presentándolos, uno de ellos (insomnio, epigastralgia, flatulencias y cefalea, con trazodona) con interferencia en su funcionalidad por lo cual se decidió cambio de medicamento y el otro (somnolencia con mirtazapina), el cual se considera un efecto esperable que disminuirá de manera gradual con el ajuste de la dosis. De los resultados obtenidos hasta el momento, y sin contar aún con el tamaño de muestra calculada, no es posible la obtención de datos concluyentes.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que los efectos adversos a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad. Al margen del peligro intrínseco que pueda entrañar cada producto, en ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios fármacos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales.

Teniendo en cuenta la importancia de la farmacovigilancia y el contexto actual en el que la explosión de múltiples medicamentos, nos obliga a decidir cada día entre una oferta amplia, es de vital importancia que seamos parte activa del sistema en que busquemos asegurar a nuestros pacientes una adecuada atención y oportunidad del servicio, en lo que se incluye el acceso a un vademécum de medicamentos en los que debe asegurarse la calidad y efectividad del mismo. El objetivo principal de este proyecto es identificar la presencia de efectos adversos asociados con el uso de antidepresivos y los factores relacionados con su aparición en pacientes que por primera vez emplean estos medicamentos en el Servicio de Consulta Externa y Hospitalización del Servicio de Psiquiatría del Hospital Militar Central y así mismo fomentar la comprensión y ejecución de la farmacovigilancia.

El presente proyecto propone la realización de un estudio de farmacovigilancia observacional descriptivo con elementos analíticos, en pacientes atendidos en consulta externa y hospitalización de psiquiatría del Hospital Militar Central, a quienes se les inicie antidepresivo por primera vez.

Previo a la firma de consentimiento informado, se realizará una evaluación inicial del estado general del paciente, mediante la aplicación del formato de evaluación general;

INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS COMO INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACION DEL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

posteriormente se realizará seguimiento telefónico a la primera semana de haber iniciado el antidepresivo en busca de la aparición de efectos adversos, de presentarse se hará el diligenciamiento del formato de reporte de efectos adversos; el siguiente control se hará en el control del paciente con especialista tratante, con el fin de confirmar la información administrada vía telefónica y completar el reporte de efectos adversos. Posteriormente se recolectarán los formatos de reporte y se realizará el análisis de la información, para la posterior evaluación y discusión.

1. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Identificación de los efectos adversos que se presenten, en pacientes a quienes se les inicie de primera vez un antidepresivo, independiente del diagnóstico, con lo cual pretendemos identificar su incidencia y los factores asociados con su aparición.

2. MARCO TEÓRICO

Los fármacos antidepresivos se utilizan ampliamente en el tratamiento de patologías como la depresión, ataques de pánico, agorafobia, neuralgia del trigémino, bulimia, anorexia, etc [1].

Hasta la década de los 80, el tratamiento de las depresiones se basaba fundamentalmente en la primera generación de antidepresivos, los Inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas: Antidepresivos Tricíclicos (ADT) y Heterocíclicos; y los Inhibidores de la Monoaminooxidasa (IMAO). Estos antidepresivos clásicos, son notablemente eficaces pero sus múltiples acciones sobre otros neurotransmisores causan considerables efectos adversos.

En las dos últimas décadas, nuevas clases de antidepresivos han surgido de la investigación de moléculas que carecen de efectos secundarios de los antidepresivos clásicos[2].

Los antidepresivos pueden ser clasificados por su estructura química o por sus propiedades farmacológicas. Actualmente se clasifican preferencialmente por su mecanismo de acción farmacológico, mucho más útil en la práctica clínica [3,4].

Es importante definir el término de efecto adverso para su adecuada comprensión y utilización en este proyecto, según la Organización Mundial de Salud: es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica.

Un evento adverso se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad o la responsabilidad a determinado medicamento o medicamentos causales del evento adverso[5].

Teniendo en cuenta la clasificación por mecanismo de acción farmacológico[4], haremos una breve reseña de los efectos adversos comunes, presentados en cada uno de éstos grupos.

2.1 Inhibidores de la Monoaminoxidasa

Identificados como antidepresivos a finales de los 50's, los efectos adversos son más intensos y frecuentes que los asociados a otros antidepresivos [6].

Clasificaremos los efectos adversos según sistema [4], así:

- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central
 - ✓ Más comunes: insomnio (2-10%[6]), cefalea (2-10%[6]) y sedación.
 - ✓ Estimulación incrementada (inquietud, ansiedad, agitación y agresividad)
 - ✓ Hipomanía
- Efectos Anticolinérgicos
 - ✓ Boca seca (10-30%[6])
 - ✓ Visión borrosa
- Efectos Cardiovasculares
 - ✓ Hipotensión (>10%)
 - ✓ Taquicardia
- Efectos Gastrointestinales
 - ✓ Náuseas (2-10%[6])
 - ✓ Dolor Abdominal
 - ✓ Estreñimiento (2-10%[6])
 - ✓ Pérdida y ganancia de peso
- Efectos endocrinos:
 - ✓ Galactorrea
- Efectos sexuales:
 - ✓ Disfunción sexual (anorgasmia, disminución de la libido).

2.2 Inhibidores No Selectivos de la Recaptación de Monoaminas (Antidepresivos Tricíclicos y Tetracíclicos)

Los tricíclicos son los primeros antidepresivos que se utilizaron de manera generalizada en depresión, su estudio permitió establecer diversos principios para el tratamiento de la depresión[6].

Se descubrió el bloqueo de recaptación de serotonina y norepinefrina, y en menor medida de dopamina; además de al menos otras tres acciones en diferentes receptores: bloqueo de receptores muscarínicos, bloqueo de receptores H1 y bloqueo de receptores alfa adrenérgicos; algunos podrían bloquear los canales de sodio en el corazón y el cerebro, lo cual podría causar arritmias y arresto cardíaco, en casos de sobredosis, así como también convulsiones.

Entonces, mientras que el bloqueo de serotonina y norepinefrina explicaría su acción terapéutica en el caso de la depresión, su acción sobre los otros receptores explicaría sus efectos adversos[7].

Efectos adversos según sistema comprometido[4]:

- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central (Resultado del antagonismo por receptores H1 y receptores alfa1):
 - ✓ Cefalea
 - ✓ Somnolencia, debilidad, letargia, fatiga,
 - ✓ Excitabilidad, agitación, inquietud e insomnio.
 - ✓ Confusión, alteración en la concentración, desorientación.
 - ✓ Precipitación de hipomanía o manía, psicosis, reacciones de pánico, ansiedad o euforia.
 - ✓ Temblor fino, acatisia, discinesia tardía (amoxapina)
 - ✓ Convulsiones.
 - ✓ Parestesias.
 - ✓ Alteración de la marcha, parkinsonismo y distonía.

- Efectos Anticolinérgicos (Resultado del antagonismo de receptores muscarínicos):
 - ✓ Membranas mucosas secas
 - ✓ Visión borrosa
 - ✓ Ojo seco
 - ✓ Estreñimiento
 - ✓ Retención urinaria, retraso en la micción
 - ✓ Hiperhidrosis
 - ✓ Confusión, desorientación, delirium, delirios, alucinaciones.
- Efectos Cardiovasculares (resultado del antagonismo de receptores alfa 1, muscarínicos, 5HT₂, receptores H₁ e inhibición de los canales rápidos de sodio):
 - ✓ Taquicardia
 - ✓ Hipotensión
 - ✓ Tiempo de conducción prolongado
 - ✓ Arritmias, síncope, trombosis, tromboflebitis, infarto y falla cardíaca congestiva.
- Efectos Gastrointestinales (resultado de la inhibición de la recaptación de 5HT y antagonismo muscarínico):
 - ✓ Anorexia, náusea, emesis, diarrea
 - ✓ Ganancia de peso (>30%)
 - ✓ Estreñimiento
- Efectos Adversos Sexuales (Resultado de la actividad alterada de dopamina, floqueo 5HT₂, inhibición de la recaptación de 5HT, bloqueo alfa 1 y bloqueo muscarínico) [8]:
 - ✓ Disminución de la libido, impotencia.
 - ✓ Edema testicular, eyaculación dolorosa, eyaculación retrógrada, incremento de la libido y priapismo.
 - ✓ Anorgasmia
- Efectos Endocrinos
 - ✓ Incrementan y disminuyen los niveles de glicemia.
 - ✓ Craving por carbohidratos (87%)
 - ✓ Irregularidades menstruales, amenorrea y galactorrea.

- ✓ Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética con hiponatremia.
- Reacciones Alérgicas:
 - ✓ Ictericia, hepatitis, rash, urticaria, prurito, edema, discrasias sanguíneas.
 - ✓ Fotosensibilidad, pigmentación de la piel.
 - ✓ Trombocitopenia

2.3 Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

La fluoxetina y los demás ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina) se diferencian de los antidepresivos tricíclicos, en su seguridad y por el perfil de efectos adversos favorables, así como por la inexistencia de afinidad múltiple por los receptores que intermedian los efectos adversos. Los ISRS entre sí presentan un perfil de efectos adversos parecido. Son mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos, según el número de abandonos de pacientes debido a la aparición de un efectos adversos en los ensayos clínicos; con una incidencia de abandono temprano por la aparición de un EAs en un 5% a 10% para placebo, 10% a 20% para ISRS y del 30% al 35% para los ATC.

La tolerancia a un efecto adverso puede cambiar con la dosis y con la duración de la exposición, muchos de estos efectos adversos son transitorios y comienzan generalmente en las fases tempranas del tratamiento, la existencia de diferencias individuales entre los pacientes indica una necesidad de flexibilidad en la dosificación [6].

Efectos adversos según sistema comprometido[4]:

- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central
 - ✓ Cefalea (26% [6])
 - ✓ Convulsiones
 - ✓ Insomnio (26%) y Somnolencia (21%) [6].
 - ✓ Debilidad, letargia, apatía, síndrome amotivacional
 - ✓ Temblor fino

INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS COMO INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACION DEL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

- ✓ Acatisia, distonía, discinesia, parkinsonismo o tics.
- Efectos Anticolinérgicos
 - ✓ Hiperhidrosis
 - ✓ Boca seca (15% [6])
 - ✓ Casos reportados de retención urinaria, urgencia urinaria, incontinencia y cistitis.
- Efectos Cardiovasculares [9].
 - ✓ Taquicardia, palpitaciones, hipertensión y fibrilación auricular
 - ✓ Bradicardia
 - ✓ Mareo
 - ✓ Vasoconstricción coronaria
- Efectos Gastrointestinales
 - ✓ Náuseas (27%) y diarrea (21%) [6].
 - ✓ Anorexia y pérdida de peso
- Efectos Sexuales
 - ✓ Disminución de la libido (6% [6]).
 - ✓ Alteraciones de la eyaculación (14% [6]).
 - ✓ Anorgasmia [8].
- Efectos Endocrinos
 - ✓ Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.
 - ✓ Prolactina elevada(22% con fluoxetina)
- Reacciones Alérgicas
 - ✓ Rash (1%), urticaria, psoriasis, prurito, edema, fotosensibilidad.

Es importante anotar la evidencia respecto a la implicación de los ISRS en el suicidio; la disminución de las concentraciones de 5HIAA (ácido 5 Hidroxi-indolacético) en el LCR se correlaciona fuertemente con suicidio consumado en pacientes con depresión, también se ha

demostrado un incremento en la densidad de los receptores 5HT en los individuos con tendencias suicidas.

El American College of Neuropsychopharmacology en 1992, revisó las pruebas que demuestran que los ISRS causan una mejoría sustancial o una remisión de la ideación suicida y de los impulsos de suicidio en la mayor parte de los paciente; por lo que se considera que podían “conllevar a un riesgo menor de suicidio que los ATC antiguos” cuando se toman en sobredosis.

Además este informe señaló que no existe evidencia que desencadenaran ideación suicida a niveles mayores de los ya existentes con la depresión previamente instaurada. Concluyéndose entonces que el riesgo de suicidio fue similar que con todos los otros fármacos[6].

También hemos de tener en cuenta que un fallo de cumplimiento o cualquier otra causa de supresión brusca de los ISRS puede dar lugar al **síndrome de discontinuación**, aparece entre las 24-72 horas de la supresión o disminución de dosis y puede durar hasta una semana y muchas veces obliga a reintroducir un ISRS, a ser posible de vida media más larga, puede presentarse: síntomas pseudogripales, náuseas, vómitos, mialgias, escalofríos, parestesias, síntomas vertiginosos.

Parece deberse a la reducción de la actividad de la serotonina debido a la desensibilización de los receptores postsinápticos, que se manifiesta al cesar la inhibición de la recaptación.

2.4 Inhibidores Selectivos de la Recaptación de 5HT/NE

La venlafaxina es el primer antidepresivo de una nueva clase, tiene un perfil de acción similar a los ISRS al predominar la inhibición de recaptación de serotonina, a dosis de 150 mg o más, es más prominente la inhibición de recaptación de noradrenalina. Su vida media de 5 horas, y la de su metabolito activo de 11 horas, indican que la supresión ha de hacerse de forma gradual para evitar el síndrome de discontinuación, un problema relativamente frecuente.

No actúa sobre receptores histamínicos, muscarínicos ni adrenérgicos. Su acción sobre la recaptación de serotonina hace que comparta los efectos secundarios de los ISRS. A dosis bajas se tolera peor que los ISRS, pero a dosis altas se tolera mejor que los ADT. A dosis altas puede aumentar la presión arterial sistólica, y esto ha de ser tenido en cuenta especialmente en pacientes hipertensos.

Se asocia con alta incidencia de síntomas de discontinuación y en sobredosis es menos seguro que los ISRS [2].

Efectos adversos según sistema comprometido [4]:

- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central
 - ✓ Somnolencia e insomnio (>10%)
 - ✓ Cefalea (20%)
 - ✓ Nerviosismo, agitación, hostilidad,
 - ✓ Astenia, fatiga, dificultad en la concentración
 - ✓ Hipomanía o manía.
 - ✓ Convulsiones (0.3% con venlafaxina)

- Efectos Anticolinérgicos
 - ✓ Boca seca
 - ✓ Hiperhidrosis (>10%)
 - ✓ Retención urinaria
 - ✓ Estreñimiento

- Efectos Cardiovasculares
 - ✓ Incremento de tensión arterial (3% venlafaxina y 13% duloxetina)
 - ✓ Taquicardia
 - ✓ Mareo

- Efectos Gastrointestinales
 - ✓ Náuseas (35% [6])

- ✓ Estreñimiento

- Efectos Sexuales
 - ✓ Disminución de la libido (13%), orgasmo o eyaculación débiles, alteraciones de la eyaculación (16%), anorgasmia (13%) y disfunción eréctil [6].

2.5 Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Antagonistas Alfa2.

Trazodone, fue el primer antidepresivo de “segunda generación” comercializado para su uso clínico en EE.UU a principio de la década de los 80’s; por su perfil de efectos adversos y su posible toxicidad era diferente a los antidepresivos convencionales. La trazodona puede potenciar efectos adversos de otros depresores del SNC, incremento de somnolencia y sedación, especialmente cuando se combina con alcohol. Causa por si misma hipotensión ortostática, fundamentada en sus efectos sobre los receptores α -adrenérgicos.

Efectos adversos según sistema comprometido [4]:

- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central
 - ✓ Somnolencia (20-50%)
 - ✓ Debilidad, letargia, fatiga.
 - ✓ Cefalea
 - ✓ Temblor fino

- Efectos Anticolinérgicos
 - ✓ Ojo seco, boca seca.
 - ✓ Visión borrosa (3.2%)
 - ✓ Estreñimiento (3.3%)

- Efectos Cardiovasculares
 - ✓ Bradicardia
 - ✓ Hipotensión ortostática (10-30%)

- ✓ Mareo (20-30%)

- Efectos Gastrointestinales
 - ✓ Ganancia de peso

- Efectos Sexuales:
 - ✓ Disfunción sexual (8-26%)

2.6 Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Dopamina y Norepinefrina.

Bupropión suele ser bien tolerado, los efectos adversos son distintos de los que acompañan a otros antidepresivos, debidos a su estructura y su mecanismo de acción exclusivos, la tasa de abandono por efectos adversos es del 7-11%.

Clasificaremos los efectos adversos según sistema [4], así:

- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central
 - ✓ Cefalea
 - ✓ Insomnio
 - ✓ Agitación, ansiedad, irritabilidad, disforia, agresión.
 - ✓ Artralgia (4%), neuralgia (5%)

- Efectos Anticolinérgicos
 - ✓ Boca seca
 - ✓ Hiperhidrosis

- Efectos Cardiovasculares
 - ✓ Ligero incremento en la tensión arterial
 - ✓ Hipotensión

2.7 Antidepresivos Noradrenérgicos y con especificidad serotoninérgica.

Mirtazapina, incrementa la transmisión noradrenérgica y específicamente la serotoninérgica 5-HT1 mediante un complejo sistema de antagonismo de receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos. También es un potente antihistamínico H1 y no actúa sobre la recaptación de monoaminas. Estas características le confieren un perfil de antidepresivo y ansiolítico eficaz, con menor riesgo de incidencia de efectos adversos en la esfera sexual, escasos efectos anticolinérgicos y cardiotoxicos, y aceptable seguridad en caso de sobredosis.[6].

Clasificaremos los efectos adversos según sistema [4], así:

- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central
 - ✓ Somnolencia (>30%)
 - ✓ Convulsiones (0.094%)

- Efectos Anticolinérgicos
 - ✓ Boca seca
 - ✓ Hiperhidrosis, visión borrosa y retención urinaria.

- Efectos Cardiovasculares
 - ✓ Hipotensión, hipertensión, vértigo, taquicardia y palpitaciones.

- Efectos Gastrointestinales
 - ✓ Incremento del apetito (29.7%)
 - ✓ Aumento de peso (22.8%)

Finalmente, el **síndrome serotoninérgico** es uno de los problemas potenciales de todo el grupo, es una reacción adversa que puede comprometer potencialmente la vida, resultado de uso terapéutico, intoxicación voluntaria o interacciones inadvertidas entre medicamentos. Se ha descrito como una triada clínica de : cambios en el estado mental, hiperactividad autonómica y anormalidades neuromusculares; su incidencia en casos de intoxicación es del 14-16%. [10].

Los trastornos del humor, son enfermedades que afectan a casi una de cada cinco personas en algún momento de su vida. Originan un costo personal a los pacientes y a sus familias, incrementan la mortalidad e incapacitan significativamente a los pacientes en diversas esferas de la vida cotidiana, generan altos costos sanitarios y mayores pérdidas aun por disminución de la capacidad de producción. Según la OMS, la depresión mayor es actualmente la cuarta causa de discapacidad en el mundo, y se estima que será la segunda en el 2020

La principal razón para que los pacientes no se adhieran de manera adecuada al manejo farmacológico (antidepresivos) es la aparición de efectos adversos, es completamente claro que los antidepresivos están lejos de considerarse medicamentos benignos, no se ha probado como tal una mayor efectividad de un antidepresivo sobre otro, para la elección se tiene en cuenta las características del cuadro clínico y los efectos adversos de cada uno de los medicamentos y factores de riesgo asociados a la aparición de estos efectos adversos.

En 1968 se puso en marcha el Programa OMS de Vigilancia farmacéutica Internacional con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas.

Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los medicamentos, para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia, siendo un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces.

Teniendo en cuenta la importancia de la farmacovigilancia y el contexto actual en el que la explosión de múltiples medicamentos, nos obliga a decidir cada día entre una oferta amplia, es de vital importancia que seamos parte activa del sistema en que busquemos asegurar a nuestros pacientes una adecuada atención y oportunidad del servicio, en lo que se incluye el

INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS COMO INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACION DEL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

acceso a un vademécum de medicamentos en los que debe asegurar la calidad y efectividad del mismo; para ello, los comités de farmacovigilancia deben ser constituidos y desarrollados en las Instituciones de salud, y el personal del salud concientizado y entrenado, de un adecuado seguimiento dependerá el éxito de un tratamiento y la adherencia al mismo [5].

3. JUSTIFICACIÓN

La principal razón para que los pacientes no se adhieran de manera adecuada al manejo farmacológico (antidepresivos) es la aparición de efectos adversos, es completamente claro que los antidepresivos están lejos de considerarse medicamentos benignos, no se ha probado como tal una mayor efectividad de un antidepresivo sobre otro, para la elección se tiene en cuenta las características del cuadro clínico y los efectos adversos de cada uno de los medicamentos y factores de riesgo asociados a la aparición de estos efectos adversos.

Teniendo en cuenta la importancia de la farmacovigilancia y el contexto actual en el que la explosión de múltiples medicamentos, nos obliga a decidir cada día entre una oferta amplia, es de vital importancia que seamos parte activa del sistema en que busquemos asegurar a nuestros pacientes una adecuada atención y oportunidad del servicio, en lo que se incluye el acceso a un vademécum de medicamentos en los que debe asegurarse la calidad y efectividad del mismo; para ello los comités de farmacovigilancia deben ser constituidos y desarrollados en las Instituciones de salud, y el personal de salud concientizado y entrenado.

De un adecuado seguimiento dependerá el éxito de un tratamiento y la adherencia al mismo.

4. OBJETIVOS

General

Identificar los efectos adversos y los factores asociados a su aparición, de los antidepresivos usados en el Hospital Militar Central, en pacientes a quienes se inicie manejo de primera vez con estos medicamentos, en el Servicio de Consulta Externa y de Hospitalización de Psiquiatría del HOMIC.

Específico

1. Determinar la incidencia de EA a los antidepresivos usados en el servicio de psiquiatría del Hospital Militar Central.
2. Describir el tipo de EA que se presenten.
3. Determinar si hay factores asociados en la aparición de algunos de los EA.

5. PROPÓSITOS

1. Mejorar la atención del paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos (antidepresivos).
2. Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad y los riesgos que puedan presentar los antidepresivos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz.
3. Fomentar la comprensión y ejecución de la farmacovigilancia.

6. METODOLOGIA

6.1 Diseño del estudio

Farmacovigilancia, estudio cohorte. Observacional descriptivo con elementos analíticos.

6.2 Población de estudio

Pacientes (cotizantes y beneficiarios) hospitalizados y atendidos por consulta externa de psiquiatría del Hospital Militar Central, a quienes se les formule por primera vez un antidepresivo.

6.3 Selección de la muestra

Se identificará cohorte de pacientes a quienes se les inicie antidepresivo por primera vez, y se hará seguimiento durante dos meses así:

- ✓ Primera cita: Formulación de antidepresivo por especialista tratante, explicación de los objetivos del proyecto, firma de consentimiento informado y diligenciamiento de ficha de evaluación general.
- ✓ A la semana de haber iniciado el antidepresivo se realizará seguimiento telefónico, con el fin de obtener información sobre la presencia o no de algún efecto adverso posterior al inicio del medicamento, de presentarse se realizará el diligenciamiento del formato de reporte de efectos adversos.
- ✓ El siguiente control se realizará en la fecha de control programada por especialista tratante, se realizará el reporte de efectos adversos de haberse presentado y una evaluación médica general.

6.4 Criterios de Selección

a. Criterios de Inclusión:

1. Hombres y mujeres, cotizantes y beneficiarios del sistema de salud de las Fuerzas Militares.
2. Manejo farmacológico de primera vez con antidepresivo
3. Paciente hospitalizado o en asistencia a consulta externa por el servicio de psiquiatría en HOMIC que reciba por primera vez antidepresivos.
4. Asistir al menos a un control en los tres meses siguientes en consulta externa de psiquiatría.

b. Criterios de Exclusión

1. Manejo previo con un antidepresivo.
2. No asistencia a alguno de los controles posteriores de psiquiatría.
3. Más de tres medicamentos psiquiátricos dentro de su manejo.
4. Uso de antipsicóticos o moduladores afectivos.

6.5 Cálculo del Tamaño de la Muestra

Realizando una revisión sistemática de cada uno de los principales efectos adversos presentados con medicamentos antidepresivos, se realizó el cálculo del tamaño de la muestra, tomando el de mayor incidencia, utilizando el programa Tamaño de muestra 1.1, con un error tipo I de 0.05, una proporción de 0.27 y una distancia a la proporción poblacional de 0.1 y a dos colas; se calculó el tamaño de la muestra en 76.

6.6 Mediciones e Instrumentos

Previo firma de consentimiento informado (Anexo 1), se diligenciará el formato de evaluación general (Anexo 2), a la semana se realizará seguimiento telefónico y/o intrahospitalario (Anexo 3), posteriormente se diligenciará el formato de segundo control donde se incluirá una evaluación médica general (Anexo 4). Si durante el seguimiento programado, se presenta algún efecto adverso, se reportará en el formato de reporte de efectos adversos (Anexo 5).

La evaluación de la gravedad del efecto adverso, se realizará mediante la interferencia de éste con el funcionamiento diario del paciente, así:

- ✓ 0 Sin efectos secundarios
- ✓ 1 Sin interferencia significativa
- ✓ 2 Interferencia moderada
- ✓ 3 Interferencia marcada

Consecuencia (es decir la conducta a seguir si se presenta el efecto adverso, teniendo en cuenta la gravedad del efecto adverso):

- ✓ 0 Ninguna acción
- ✓ 1 No reducción de la dosis/ tratamiento de efectos secundarios
- ✓ 2 Reducción de la dosis
- ✓ 3 Retirada de la medicación o cambio

Así mismo su relación causal, teniendo en cuenta lo encontrado en la literatura:

- ✓ Imposible
- ✓ Posible
- ✓ Probable
- ✓ No evaluable

7. PLAN DE ANÁLISIS

7.1 Procesamiento de Datos

Una vez diligenciados los formatos de evaluación y de reporte de efectos adversos, se alimentó la base de datos creada en Microsoft Office Excel 2007, posteriormente se realizó el análisis estadístico mediante el software Stata 10.1.

Al momento de la entrega de este informe, no se ha logrado la obtención de la muestra por lo cual los resultados obtenidos son parciales.

8. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio es conducido de acuerdo con la declaración de Helsinki del 2000 y con la legislación Colombiana según Resolución 8430/93 del Ministerio de Salud.

Antes de la inclusión de un sujeto al estudio, el cual es de manera voluntaria y libre; se explican los objetivos, la metodología a seguir y se diligencia por escrito el respectivo consentimiento informado; dando la información de manera clara y precisa, con las explicaciones pertinentes y necesarias que garanticen el entendimiento del paciente. Se asegura, igualmente, el derecho a la confidencialidad durante el proceso de estudio.

Finalmente, el proyecto se presentó ante el comité de ética del Hospital Militar Central y la Universidad Militar Nueva Granada.

9. RESULTADOS

Teniendo en cuenta nuestro criterios de inclusión y exclusión, la muestra recolectada hasta el momento de la entrega de este documento, es de 11 pacientes, a quienes se les inició de primera vez un antidepresivo, en la Tabla 9.1 y Tabla 9.2 podemos apreciar las características de la población recolectada.

Tabla 9.1 Edad y Escolaridad de la Población

	MEDIA	DS	RANGO	(n)
EDAD	46.82	14.62	1-11	11
ESCOLARIDAD	11	5.67	2 – 19	11

Tabla 9.2 Características generales de la población.

	PORCENTAJE	(n)
MUJERES	63.64%	7
HOMBRES	36.36%	4
SOLTEROS	9%	1
CASADOS	54%	6
UNIÓN LIBRE	27%	3
SEPARADOS	9%	1
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	54%	6
• HIPERTENSIÓN	16%	1
• HIPERPLASIA PROSTATICA	33%	2
• FIBROMIALGIA	33%	2
• HIPOTIROIDISMO	16%	1
• FARMACOLÓGICOS	36%	4

Dentro de los antidepresivos iniciados, el más usado fue trazodona, seguido de sertralina y mirtazapina (Ver tabla 9.3)

Tabla 9.3. Antidepresivos iniciados.

ANTIDEPRESIVO	PORCENTAJE	(n)
Trazodona	27%	3
Sertralina	54%	6
Mirtazapina	18%	2

Posterior al inicio del antidepresivo, el tiempo en el cual se realizó el seguimiento telefónico fue de un promedio de 8.45 días con una desviación estándar de 1.91 (rango de 7 a 13). Durante este primer control, el cual se llevó a cabo al 100% de la población recolectada, el 72.73% (n=8) de la población presentó un efecto adverso, y el promedio de efectos adversos presentados fue de 1.75 (DS=1.03, rango: 1-4).

En la tabla 9.4 se encuentran los efectos adversos presentados, verificando el porcentaje de presentación la gravedad, la relación causal y la consecuencia.

Tabla 9.4. Efectos adversos presentados

CARACTERÍSTICA	PORCENTAJE PRESENTACIÓN	GRAVEDAD*	RELACIÓN CAUSAL**	(n)
Insomnio	12.5%	2	0	1
Cefalea	25%	1	2	2
Somnolencia	12.5%	1	2	1
Mareo	25%	1	2	2
Náuseas	37.5%	1	2	3
Epigastralgia	50%	0	2	4
Flatulencias	12.5%	3	2	1

INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS COMO INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACION DEL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

* 0: Sin efectos secundarios, 1: Sin interferencia significativa, 2: Interferencia moderada, 3: Interferencia marcada

** 0: Imposible, 1: Posible, 2: Probable y 3: No evaluable.

Los efectos antidepresivos presentados según el antidepresivo se distribuyeron de la siguiente manera:

Tabla 9.5 Distribución de efectos adversos por antidepresivo.

ANTIDEPRESIVO	Insomnio	Cefalea	Somnolencia	Mareo	Náuseas	Epigastralgia	Flatos
Trazodona	X	X				X	X
Sertralina		X		X	X	X	
Mirtazapina			X				

En el segundo control dos de los ocho pacientes quienes presentaron efectos adversos continuaron presentándolos, uno de ellos (insomnio, epigastralgia, flatulencias y cefalea, con trazodona) con interferencia en su funcionalidad por lo cual se decidió cambio de medicamento y el otro (somnolencia con mirtazapina), el cual se considera un efecto esperable que disminuirá de manera gradual con el ajuste de la dosis.

10.DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos hasta el momento, y sin contar aún con el tamaño de muestra calculada, no es posible la obtención de datos concluyentes.

ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento Informado

ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA:

INCIDENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS COMO PRIMER TRATAMIENTO EN PACIENTES EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACION Y DE CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

Usted ha sido invitado a participar en el estudio INCIDENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS COMO PRIMER TRATAMIENTO EN PACIENTES EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACION Y DE CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL. Este es un proyecto de investigación a cargo del Hospital Militar Central y la Universidad Militar Nueva Granada, que tiene como objetivo identificar los Efectos Adversos de los antidepresivos y los factores asociados con su aparición.

Procedimientos y riesgos

Durante el estudio usted será valorado por un médico, el cual tomará una historia clínica completa con el fin de describir los antecedentes médicos y psiquiátricos, entre otros datos y se le realizará un examen físico completo. Igualmente se diligenciará un Formato de Efectos Adversos, en caso de presentarlos, en el cual se describirán las características del efecto y el uso concomitante de otros fármacos, entre otros datos.

Confidencialidad de los registros

Toda la información generada por este estudio será utilizada únicamente con fines investigativos relacionados con el objetivo del estudio, se mantendrá bajo absoluta reserva considerándose estrictamente confidencial y no será utilizada para generar beneficios económicos.

Costo de la investigación

Usted NO recibirá ninguna retribución económica por participar en este estudio y los miembros del equipo investigador estarán en disposición de brindarle, ahora y en el futuro, cualquier información o pregunta que le surja acerca del estudio o sus procedimientos.

Si tiene alguna duda puede contactar a los Doctores: **Diana Castro, Carlos Quintero**, o a la Dra. **Adriana Bohórquez** en el servicio de Psiquiatría del Hospital Militar Central.

Por medio del presente, yo: _____,

Identificado con CC.No: _____, autorizo al grupo de investigación en farmacovigilancia de psiquiatría, del Hospital Militar Central, a realizar el seguimiento pertinente desde el día de hoy _____, cuando se inicia el tratamiento con el siguiente medicamento: _____, a dosis de: _____.


Estoy Conforme con la información suministrada tanto por el psiquiatra tratante como por el grupo de farmacovigilancia, de los posibles efectos adversos de la medicación suministrada y de sus consecuencias a corto y largo plazo.

Firma del Investigador
Nombre:
C.C:
Fecha:

Firma del Paciente
Nombre:
C.C:
Fecha

Testigo
Nombre:
C.C:
Fecha:

ANEXO 2. Formato de evaluación general, inicio de tratamiento

Fecha:	UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA HOSPITAL MILITAR CENTRAL SERVICIO DE PSIQUIATRIA PROYECTO FARMACOVIGILANCIA					
Hora:						
Historia Clínica No.						
FORMATO DE EVALUACIÓN GENERAL – PRIMERA CITA						
I. DATOS PERSONALES						
Nombre y Apellidos:					Identificación:	
Fecha y Lugar de Nacimiento:						
Edad:	Sexo:	Fem.	Masc.	Estado Civil:		
Escolaridad (años aprobados):						
Ocupación:						
Dirección de Residencia actual:						
Teléfono:				Celular:		
II. ANTECEDENTES						
Patológicos:						
Traumáticos:						
Quirúrgicos:						
Tóxicos:						
Alérgicos:						
Gineco/Obstétricos:						
Familiares:						
Psiquiátricos						
Infecciosos:						
III. REVISIÓN POR SISTEMAS						
Síntomas Generales: fiebre, pérdida de peso, astenia, fatiga, otros.						
Piel y faneras: prurito, lesiones primarias y secundarias, alteraciones de uñas y cabellos, otros.						
TCS: edema, tumoraciones, otros.						

INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS COMO INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACION DEL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

MOTOR: dolor, tumefacción, fuerza muscular, limitación del movimiento, otros.	
Ap. Cardiovascular: disnea, palpitaciones, dolor precordial, síncope, otros.	
Ap. Respiratorio: epistaxis, tos, expectoración, hemoptisis, dolor torácico, cianosis, otros.	
Ap. Digestivo: disfagia, regurgitación, pirosis, nauseas y vómitos, hematemesis, alteraciones del hábito intestinal, otros.	
Ap. Genitourinario: disuria, polaquiuria, nicturia, hematuria, incontinencia, alteraciones ciclo menstrual, alteraciones sexuales, otros	
Sistema Nervioso: cefalea, mareos, vértigo, sensibilidad, motricidad, temblor, alteraciones de la visión, audición, otros.	

REPORTADO POR:	FIRMA:	SELLO:
----------------	--------	--------

ANEXO 3. Formato de seguimiento semanal.

Fecha:	UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA			
Hora:	HOSPITAL MILITAR CENTRAL			
Historia Clínica No.	SERVICIO DE PSIQUIATRIA PROYECTO FARMACOVIGILANCIA			
FORMATO- SEGUIMIENTO PRIMERA SEMANA				
I. DATOS PERSONALES				
Nombre y Apellidos:			Identificación:	
Dirección de Residencia actual:				
Teléfono:		Celular:		
II. VIA DE COMUNICACIÓN (Señale con una X)				
Intrahospitalario	<input type="checkbox"/>	Llamada telefónica	<input type="checkbox"/>	
III. PRESENTACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS				
SI		<input type="checkbox"/>	NO	
En caso de presentar efecto o efectos adversos, llene el formato de reporte de efectos adversos.				


SEGUIMIENTO REALIZADO POR:

FIRMA:

SELLO:

--	--	--

ANEXO 4. Formato de evaluación segundo control

Fecha:	UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA				
Hora:	HOSPITAL MILITAR CENTRAL				
Historia Clínica No.	SERVICIO DE PSIQUIATRÍA PROYECTO FARMACOVIGILANCIA				
FORMATO DE EVALUACIÓN GENERAL – SEGUNDO CONTROL					
DATOS PERSONALES					
Nombre y Apellidos:				Identificación:	
Fecha y Lugar de Nacimiento:					
Edad:	Sexo:	Fem.	Masc.	Estado Civil:	
Escolaridad (años aprobados):					
Ocupación:					
Dirección de Residencia actual:					
Teléfono:			Celular:		
EXAMEN FÍSICO					
Inspección General	Estado de Conciencia:				
	Estado general:				
	Grado de Hidratación:				
Mediciones y Controles	TA:	FC:	FR:		
	TALLA:	PESO:	IMC:		
Piel y faneras.					
Cabeza y cuello.					
Cardiovascular.					
Abdomen.					
Extremidades:					
Neurológico:					
HALLAZGOS					
EVALUACIÓN REALIZADA POR:		FIRMA:		FECHA:	

INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS COMO INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACION DEL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

ANEXO 5. Formato de reporte de efectos adversos



**HOSPITAL MILITAR CENTRAL
SERVICIO DE PSIQUIATRÍA
REGISTRO DE EFECTOS ADVERSOS**

Por favor diligenciar en letra imprenta con esfero de tinta negra.					
FECHA DE REPORTE (dd/mm/aaaa)		HISTORIA CLINICA No.		REPORTE No	REPORTE
					INICIAL
					SEGUIMIENTO
INFORMACIÓN DEL PACIENTE					
INICIALES DEL PTE	IDENTIFICACIÓN	SEXO	ESTADO CIVIL		ESCOLARIDAD (AÑOS APROBADOS)
INFORMACIÓN DEL PRODUCTO					
PRODUCTO	No. LOTE (No obligatorio)		CONCENTRACIÓN/FORMA	DOSIFICACIÓN	
			A		
INDICACIÓN DE USO		VIA DE ADMINISTRACIÓN			FECHA DE INICIO
		ORAL		OTRO:	
		SUBLINGUAL			
		INTRAMUSCULAR			
INFORMACIÓN DEL EFECTO ADVERSO					
EFFECTO ADVERSO	GRAVEDAD	RELACION CAUSAL	FECHA DE INICIO		
	0	Improbable	CONSECUENCIA	0	Ninguna Acción
	1	Posible		1	Tratamiento EA
	2	Probable		2	Reducción de la dosis
	3	No Evaluable	TIEMPO DE DURACIÓN DEL EA (En días)	3	Retirada Mto o Cambio
EFFECTO ADVERSO	GRAVEDAD	RELACION CAUSAL	FECHA DE INICIO		
	0	Improbable	CONSECUENCIA	0	Ninguna Acción
	1	Posible		1	Tratamiento EA
	2	Probable		2	Reducción de la dosis
	3	No Evaluable	TIEMPO DE DURACIÓN DEL EA (En días)	3	Retirada Mto o Cambio
EFFECTO ADVERSO	GRAVEDAD	RELACION CAUSAL	FECHA DE INICIO		
	0	Improbable	CONSECUENCIA	0	Ninguna Acción
	1	Posible		1	Tratamiento EA
	2	Probable		2	Reducción de la dosis
	3	No Evaluable	TIEMPO DE DURACIÓN DEL EA (En días)	3	Retirada Mto o Cambio

REPORTADO POR:	FIRMA:	SELLO:

BIBLIOGRAFIA

1. Dosantos L, Valsecia ME, Ninamango RN, Salas R, Malgor LA. Reacciones Adversas Producidas por Antidepresivos. 2000.

Ref Type: Online Source

2. Moreno RA, Hupfeld D, Britto M: **Psicofarmacología de antidepresivos**. *Rev Bras Psiquiatr* 1999, **21**: 24-40.
3. Mann JJ: **The medical management of depression**. *N Engl J Med* 2005, **353**: 1819-1834.
4. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, Virani AS: **Clinical Handbook of Psychotropic Drugs**. 9th edition Toronto, Canada: Hogrefe & Huber Publishers; 2007.
5. Organización Mundial de la Salud OMS. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos: La farmacovigilancia garantía de seguridad en el uso de medicamentos. 2007.

Ref Type: Online Source

6. Shatzberg A, Nemeroff Ch: **Tratado de Psicofarmacología**. 13 edition Barcelona, España: MASSON, S.A.; 2006:223-400.
7. Stahl SM: **Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications**. Second edition USA: Cambridge University Press; 2000:135-294.
8. Baldwin DS: **Sexual dysfunction associated with antidepressant drugs**. *Expert Opin Drug Saf* 2004, **3**: 457-470.

9. Fernandez A, Bang SE, Srivathsan K, Vieweg WV: **Cardiovascular side effects of newer antidepressants.** *Anadolu Kardiyol Derg* 2007, **7**: 305-309.
10. Boyer EW, Shannon M: **The serotonin syndrome.** *N Engl J Med* 2005, **352**: 1112-1120.