

Creación de un modelo de ficha para monitorizar seguridad y efectividad de medicamentos psicofármacos utilizados en pediatría.

Autores:

Químico Farmacéutico, Belén Cerda Saavedra; Químico Farmacéutico, Patricia Espinoza; Químico Farmacéutico, Doctora en Ciencias Químicas, Elena María Vega.

Institución:

Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas; Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas; Universidad de Chile.

Sergio Livingstone 1007, Oficina 212, Independencia, Santiago, RM, Chile | emvega@ciq.uchile.cl

Resumen

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se observó, en pacientes pediátricos, un aumento del uso de psicofármacos que, en su gran mayoría, no han demostrado seguridad y eficacia para esta población. Estos son prescritos como extrapolación de la dosis adulta basada en la experiencia clínica o uso off-label sin considerar diferencias farmacocinéticas. Lo anterior, sumado a que la atención psiquiátrica dispone de escaso tiempo por consulta hace que la monitorización de psicofármacos en niños y adolescentes sea fundamental. Por lo tanto, el propósito de este trabajo fue crear un modelo de ficha con información para la monitorización de seguridad y efectividad de tratamientos con psicofármacos.

PRESENTACIÓN DE LO OBSERVADO

Para la creación de las fichas se definieron las características del documento y se seleccionó un psicofármaco. Con base en la información de prescripción de 3 agencias regulatorias (FDA, AEMPS e ISP) se determinó el contenido de mayor

relevancia para la monitorización de seguridad y efectividad y se propuso un diseño estándar. La información fue resumida en dos planas que contienen código ATC; usos off-label e indicaciones; dosis y administración, así como los parámetros de seguridad y efectividad.

En la tercera plana del documento se informaba la bibliografía sustentando la información presentada. Se realizó una búsqueda bibliográfica, en bases de datos, tanto de libre acceso como restringidas. Las búsquedas se hicieron en inglés y castellano, incluyendo publicaciones científicas y guías clínicas.

La información se contrastó en, al menos, tres fuentes diferentes y se completó la ficha correspondiente a clozapina. El documento elaborado se presentó a dos psiquiatras para su análisis.

DISCUSIÓN

El formato diseñado, junto con la información de prescripción seleccionada

permitted to create a technical data sheet model that was tested by completing data on clozapine. However, it remains pending to evaluate the impact of its use in the professional practice of both doctors and clinical pharmacists. It is expected that the summarized information, and available for the caregivers, about the safety and effectiveness of these drugs allows a better therapeutic monitoring.

Abstract

BACKGROUND

In recent years, there has been an increase in the use of psychotropic drugs in pediatric patients; most of these drugs have not demonstrated safety and efficacy. Doctors prescribe medicines as an extrapolation of the adult dose, based on clinical experience using off-label without considering pharmacokinetic differences. The foregoing, in addition to the fact that psychiatric care has limited time for consultation, makes the monitoring of psychoactive drugs in children and adolescents fundamental. Therefore, the purpose of this study was to create a model of data sheet with information for the monitoring of safety and effectiveness of treatments with psychotropic drugs.

PRESENTATION

For the creation of the sheets, the characteristics of the document were defined and a psychotropic drug was selected. Based on the prescription information from 3 regulatory agencies (FDA, AEMPS and ISP), the most relevant content for safety and effectiveness monitoring was determined and a standard design was proposed. The information was summarized in two pages containing ATC code; off label uses and indications; dosage and administration, as well as safety and

effectiveness parameters. The bibliography supporting the information was reported in the third page of the document.

PALABRAS CLAVES

Psicofármacos, Seguridad y efectividad, Niños y adolescentes, Información científica.

effectiveness parameters. The bibliography supporting the information was reported in the third page of the document.

A bibliographic search was performed in both, free and restricted databases. The searches were carried out in English and Spanish and included scientific publications and clinical guidelines. The information was obtained from, at least, three different sources and the corresponding record for clozapine was completed. The document prepared was analyzed for two psychiatrists.

DISCUSSION

The designed format, together with the prescription information selected, allowed the creation of a model sheet that was completed for clozapine. However, it remains the evaluation of the impact of its use in the professional practice of physicians and clinical pharmacists. It is expected that the information summarized, and available for the caregivers, about the safety and effectiveness of these drugs allows a better therapeutic monitoring.

KEY WORDS

Psychotropic drugs, Safety and effectiveness, Children and adolescents, scientific information.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de salud mental son una de las principales causas de pérdida de salud a nivel mundial, representando un 7,4% de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) del total de enfermedades no transmisibles en el 2010¹. En el 50% de la población adulta que se ve afectada por algún trastorno mental, este se inició antes de los 14 años y más del 70% de ellos padecerá alguno antes de los 24 años²⁻⁴.

La OMS considera que el primer paso para la planificación de los servicios de salud mental es la recolección de información. No obstante, el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) pediátricos es un desafío complejo, debido al pequeño tamaño de las muestras, bajos incentivos financieros, preocupaciones de desarrollo y limitaciones éticas⁵⁻⁷.

La evidencia científica disponible respalda que las intervenciones tempranas pueden proporcionar beneficios de salud y socioeconómicos a largo plazo, mediante la prevención del desarrollo de problemas mentales y su evolución a trastornos crónicos⁸. Los psicofármacos son herramientas fundamentales en muchos de los problemas de salud mental.

Sin embargo, la práctica de prescribir medicamentos autorizados por la agencia sanitaria para usos no aprobados, conocida como off-label, es cada día más frecuente, especialmente en niños y adolescentes; donde en su gran mayoría la seguridad y la eficacia de éstos no han podido ser demostradas^{9,10}. Esta población se ve expuesta a una mayor probabilidad de tratamientos inefectivos, a dosis supra o sub terapéuticas y/o efectos adversos no

deseados¹¹⁻¹³.

Por lo tanto, mejorar la prescripción de psicofármacos en la población pediátrica se hace indispensable. Esto implica no solo seleccionar el medicamento correcto, sino que además este haya demostrado ser efectivo y seguro para dicha patología, considerando la forma farmacéutica más adecuada, dosis y monitorización según las necesidades de cada paciente. Todo esto basado en la mejor evidencia científica disponible.

La monitorización del uso de psicofármacos en niños y adolescentes ha demostrado ser eficaz para optimizar el equilibrio entre efectividad y seguridad del tratamiento^{9,12,14-15}. No obstante, el poco tiempo que disponen los profesionales en las consultas hace que monitorizar la seguridad y efectividad sea una tarea difícil para los psiquiatras.

Dentro del escenario de la salud mental pediátrica en la atención pública chilena, es donde el Químico Farmacéutico puede ser un aporte fundamental al equipo de salud. Una de las áreas en las que más puede contribuir es en la búsqueda, recuperación, análisis crítico y trasmisión de información científica esencial destinada a los profesionales sanitarios sobre diferentes aspectos del medicamento.

Diferentes estudios reconocen que la incorporación de este profesional al equipo multidisciplinario, disminuye errores de medicación y facilita la monitorización de la seguridad y efectividad de los medicamentos^{16,17}.

Por lo tanto, en este trabajo se pretende crear un modelo de ficha que contenga

información basada en la mejor evidencia científica disponible a fin de monitorizar la seguridad y la efectividad del tratamiento con psicofármacos en pediatría.

PRESENTACIÓN DE LO OBSERVADO

La elaboración del modelo estándar de ficha se realizó en dos etapas: fase de diseño y evaluación de contenidos.

Para el diseño se seleccionó un formato simple, así la información se presentaría de manera clara, de fácil lectura, precisa y resumida. El diseño debería ser reproducible a cualquier medicamento psicofármaco y la ficha debería estar disponible de manera física y/o virtual.

Luego de varias etapas de análisis se creó un documento de tres páginas, en el cual se organizó el contenido en secciones. La primera plana contiene información necesaria para la prescripción, advertencias de uso, indicaciones aprobadas por las autoridades sanitarias e indicaciones off-label, formas farmacéuticas disponibles y dosis a utilizar según la edad o peso.

La segunda sección se centra en datos para la monitorización de la seguridad y efectividad del medicamento. El primer concepto busca garantizar que las condiciones del paciente no empeoren o se produzca algún problema de salud a raíz del uso del fármaco. Mientras que el segundo pretende asegurar que se alcancen los objetivos terapéuticos esperados durante el periodo de utilización del mismo. Para ello, se agruparon los parámetros de seguridad según función fisiológica y los de efectividad por patología. Luego, se indicó cada cuanto tiempo (semanas, meses u años) se sugería que sean evaluados y se adicionaron observaciones clínicas y/o información relevante basada en estudios

científicos. Un esquema de la organización propuesta se presenta en la **ilustración 1**.

En la última sección se presenta la bibliografía utilizada para cada fármaco que respalda la información entregada en la ficha elaborada.

Posteriormente, se determinaron los contenidos que iba a tener la ficha de acuerdo a la información de indicación terapéutica según tres agencias reguladoras, Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) y el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).

Una vez seleccionado el contenido, se analizó cómo organizar y distribuir esta información de prescripción del medicamento y se diseñó un modelo utilizando la herramienta Publisher, Microsoft Office® 2016. Finalmente, se presentó el modelo a dos psiquiatras, una de ellas especialista en atención de niños y adolescentes, para la evaluación y mejora de la ficha propuesta.

El desarrollo de ficha modelo se realizó con el fármaco clozapina para completar el contenido previamente seleccionado y se realizó una extensa búsqueda bibliográfica, verificando la información en, al menos, 3 fuentes diferentes:

- Bases de datos para recuperar bibliografía primaria
 - De libre acceso: Pubmed.
 - Por suscripción: ClinicalKey-Elsevier®
- Guías Clínicas del Ministerio de Salud de Chile
- Guías Clínicas internacionales:
- Ministerio de Sanidad Español (España)
- National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido)

Tabla 1: Palabras claves empleadas para la búsqueda bibliográfica.

Niños y/o adolescentes / <i>Children and adolescents</i>	Eventos adversos / <i>Adverse events</i>	Clozapina / <i>Clozapine</i>
Parámetros / <i>Parameters</i>	Off-label	Antipsicóticas / <i>Antipsychotic</i>
Seguridad / <i>Safety</i>	Efectividad / <i>Effectiveness</i>	



Ilustración 1: Contenido base de la ficha, esquema superior corresponde a la sección descrita en el texto.

FDA: Food and Drug Administration. ISP: Instituto de

Se utilizaron las palabras claves en español e inglés que se describen en la Tabla 1. La búsqueda bibliográfica en las bases de datos se filtró por edad (0-18 años) y año de publicación (desde enero de 2000 a abril de 2017).

La elaboración de la ficha de clozapina demoró aproximadamente 4 semanas en completarse con toda la información recuperada, analizada y transcrita en los apartados que requería el diseño. Para la elaboración de esta ficha se revisaron y citaron 41 referencias bibliográficas referidas al uso de la clozapina en pediatría. Las dos primeras secciones se presentan en las Ilustraciones 2 y 3, respectivamente. La tercera sección correspondiente a la bibliografía consultada no se presenta por razones de espacio.

Además de clozapina, en el año 2017, se elaboraron las fichas de aripiprazol, metilfenidato, quetiapina, risperidona, sertralina y ziprasidona.

DISCUSIÓN

En la actualidad, el acceso cada vez más fácil a diversas fuentes electrónicas (bases de datos, internet, etc.) hace fundamental saber elegir la mejor información sobre medicamentos; que sea actualizada, pertinente y objetiva. El proceso requiere un análisis exhaustivo de la bibliografía a fin de adquirir y apropiarse de estos conocimientos y el farmacéutico está en posición privilegiada para gestionar esos datos y transmitirlos tanto al equipo de salud como a los pacientes.

La falta de conocimiento sobre el uso de medicamentos en pediatría y la demostración de su seguridad y eficacia, son un problema que puede llevar a errores de prescripción si la fuente de información no es objetiva, y sólo se basa en la experiencia clínica o extrapolación de los resultados en la población adult^{a10,12,18}.

La creación de esta ficha responde a un problema cada vez más recurrente en la práctica clínica sobre cómo monitorizar la seguridad y la efectividad de psicofármacos en un contexto donde los tiempos de consultas cada vez más cortos. La ventaja de tener la información a mano, en forma resumida y presentada de manera clara debería influir en la calidad de la atención sanitaria.

A fin de abordar el problema se buscó si existía algún documento o ficha en la literatura que facilitara la monitorización de estos parámetros, sin embargo, sólo se encontraron publicados estudios clínicos que demostraban seguridad, eficacia y/o efectividad del fármaco. Lo más cercano fue un sitio web español (Pediamecum) que cuenta con monografías de los principios activos aprobados para uso en pediatría¹⁹, sin embargo, no siempre son los que se usan en Chile.

Por lo tanto, se decidió crear la ficha estándar para psicofármacos de uso en pediatría y con contenido pertinente. Es decir, que toda la información seleccionada fuese en lo posible obtenida sólo de estudios pediátricos y se corroborara en, al menos, 3 diferentes fuentes de información y que no fuesen anteriores a enero del año 2000.

La distribución del contenido debió ser elegida estratégicamente de manera tal

que, a simple vista, se pudiera encontrar la información necesaria y que esta estuviera expuesta en un formato simple, conciso y preciso. De esta forma su utilización no afectaría el tiempo de atención al paciente, pero sí contribuiría a la seguridad y efectividad de su tratamiento.

Para asignar la información en las fichas se utilizaron diversas técnicas. El uso de las herramientas de MS-Office® (tablas, SmartArt, formas, etc.) fue el medio elegido para entregar el contenido de manera simple y resumida, sin abrumar al lector cuando la cantidad de texto no siempre pudo acotarse. El uso de estas herramientas permitió facilitar la distribución de la información, de tal manera que cada ítem fuese capaz de entregar su contenido de manera continua y auto-explicativa.

Por otra parte, los colores a utilizar debían ser llamativos y distintivos para cada medicamento, pero sin abusar de un exceso de ellos. De esta manera, se buscó hacer la ficha visualmente atractiva invitando al profesional a leerla.

En consecuencia, el diseño de la ficha no consistía simplemente en insertar la información analizada y seleccionada, sino que también, esta debía ser adaptada al público para el cual estaba siendo diseñada. Es decir, para psiquiatras con orientación en pediatría con tiempo limitado y alta carga laboral.

Por otra parte, la escasa información científica disponible de estudios clínicos y farmacodinámicos en niños y adolescentes dificultó la obtención de datos actualizados. Esta circunstancia contribuyó a que la búsqueda y recuperación de bibliografía objetiva y pertinente al tratamiento de problemas de salud mental en pediatría

fuera relativamente compleja y requiriera mucho tiempo.

Por lo tanto, los autores decidieron arbitrariamente ampliar el intervalo de tiempo para la búsqueda de información y se eligió revisar datos desde el año 2000 en adelante. Sin embargo, en la elaboración de las fichas solo se incluyó la información más actualizada encontrada.

En el caso particular de clozapina la norma técnica del Ministerio de Salud, con instrucciones para su uso, data del año 2000. Mientras que, al momento del desarrollo de este trabajo, la Guía Clínica chilena para el tratamiento de la esquizofrenia era del año 2009²⁰, y fue actualizada en junio de 2017.

Si bien el contenido fue pensado para uso de los psiquiatras, también podría ser

utilizado como material de apoyo para explicar de manera didáctica a los padres y niños el medicamento que se va a utilizar, la forma farmacéutica, dosis, etc.

La principal limitación de la creación fue que el diseño estándar se hizo para psicofármacos. Por lo que, de querer utilizar la misma base para otro grupo farmacológico, pueda no funcionar su generalización.

Por último, a pesar de que el formato y su contenido fueron revisados por dos psiquiatras, sería recomendable incluir un Farmacéutico Clínico que utilice la ficha mientras realice el seguimiento farmacoterapéutico correspondiente, de tal manera de saber si realmente la creación de la ficha es una herramienta útil para la monitorización de los tratamientos psiquiátricos.

Antipsicótico atípico ATC #N05AH02



CLOZAPINA

2017

(!) Su uso puede causar **Neutropenia severa** (ANC < 500 μ l), que favorece la aparición de **Infecciones graves**, que pueden llevar incluso a la **muerte** del paciente⁽²⁾.

Indicaciones y usos

FDA - EMA - ISP ⁽²⁻⁸⁾	NORMA TÉCNICA MINSAL ⁽⁵⁾	OFF-LABEL ⁽⁵⁻¹⁴⁾
<ul style="list-style-type: none"> Esquizofrenia resistente a tratamientos farmacológicos convencionales^a. 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades resistentes a esquemas farmacológicos^b: trastorno bipolar con o sin psicosis, depresión psicótica, psicosis por daño orgánico cerebral, trastorno Bipolar con auto y/o hetero agresividad, daño orgánico cerebral con significativas oscilaciones del ánimo. Intolerancia a otros antipsicóticos^b. Disminución en conducta suicida y/o hetero agresividad, en esquizofrenia o desorden esquizo-afectivo resistente^b. 	<ul style="list-style-type: none"> Trastorno bipolar. Desorden explosivo intermitente (IED). Desorden de estrés post traumático (PTSD).

a: Aprobado sólo por la EMA en pacientes mayores de 16 años y únicamente como una estrategia de tercera línea; b: La norma técnica chilena recomienda su uso en otras patologías que han demostrado responder en experiencia clínica y/o estudios, sin embargo, no se especifica edades de uso. Ni la FDA ni el ISP autorizan su uso en menores de 18 años, ya que la seguridad y eficacia no han sido demostradas aún.

Dosis y administración ^(2-11, 15-32)

Vía de administración: ORAL

Forma Farmacéutica: Comp. de liberación convencional

Presentaciones con registro ISP: 25, 50 y 100 mg.

Edad	Dosis inicio	Dosis máxima
9-15 años	6,25-12,5 mg/día	200-300 mg/día
16-17 años	12,5 mg 1-2 veces/día	300 mg/día

2. MANTENCIÓN

Alcanzada la dosis que produce la mejor respuesta, mantener al menos 1 año.

⇒ **Evaluar disminuir dosis al mínimo si evoluciona establemente (>1 año) para un menor costo, reducción efectos adversos y mejor adherencia.**

1. INSTALACIÓN DEL TRATAMIENTO

TITULACIÓN GRADUAL

CLOZAPINA

2^a día

Aumentar: 25-50 mg/día

4^a día

A la semana 100 mg/día

3^a Semana

Dosis efectiva: 200-300 mg/día

Cada 2 días subir 25-50 mg/día

PARALELO

ANITIPICÓTICO

Día X

Dosis efectiva

Reducir 25% dosis semanal

A la semana

3/4 Dosis

Mes

Suspensión completa

Si el paciente tiene tratamiento previo, debe iniciar suspensión gradual de este e iniciar paralelo la titulación con clozapina. Al mes, el paciente **debe quedar en monoterapia.**

3. SUSPENSIÓN

PARALELO

Dosis efectiva

Reducir 25% cada 2 días

4^{ta}-6^{ta} semana

Iniciar antipsicóticos antidopaminérgico + anticolinérgico

Suspensión completa CZP

1-2 semanas iniciar a dosis mínima

Dosis plena haloperidol + tioridazina

Día 2

Abandono de tratamiento menor a un mes: Reiniciar 25 mg/día. Si es bien tolerado, subir a dosis completa.
 Mayor a un mes: Reiniciar además control hematológico semanal por 18 semanas.
 Suspensión abrupta por alteración hematológica monitorizar estrechamente por riesgo de psicosis por privación:
 Iniciar antipsicótico D2 + anticolinérgico.

Ilustración 2: Ficha de clozapina, sección anterior con datos de indicaciones y usos.

Monitorización

SEGURIDAD (2-11, 15-34)							
H E M A T O L O G Í A	Parámetro	Estado inicial	Semanal	Cada 2 semanas	Mensual	Observaciones clínicas	
	Hemograma completo	✓	✓ Primeros 6 meses *	✓ 6 meses siguientes	✓		<ul style="list-style-type: none"> Utilizar Conteo Absoluto de Neutrófilos (ANC=Conteo tot. GB x % total Neutrófilos), como único resultado concluyente para neutropenia. Diferenciar pacientes con Neutropenia Étnica Benigna (BEN) y monitorizar según valores especiales de ANC para ellos. *Evaluar tiempos de toma según evolución y niveles de ANC recomendados por la FDA, ver Tabla 1.
Temperatura (°C)	✓	✓ Primeras 3 semanas			<ul style="list-style-type: none"> Fiebre ≥ 38,5°C: suspender y realizar hemograma, si ANC < 1000 µL, iniciar tratamiento para Neutropenia, profilaxis por infección y suspender indefinidamente. * Evaluar reinicio según Tabla 1. 		
M e t a b o l í s m o	Parámetro	Estado inicial	Mensual	Cada 6 meses	Anual	Observaciones Clínicas	
	Peso, Altura e IMC	✓	✓ Primeros 12 meses	✓ Hasta finalizar			<ul style="list-style-type: none"> Alta probabilidad de aumento de peso el 1º año, que puede continuar durante todo el tratamiento, tomar medidas al respecto como dieta hipocalórica y ejercicio paralelo. Estudios indican que incorporar metformina, tópiramato o aripiprazol, disminuye probabilidad de aumentar de peso, si se comienza antes de iniciar tratamiento.
	Glucosa plasmática	✓	✓ Primer mes	✓			<ul style="list-style-type: none"> A largo plazo aumenta la probabilidad de generar hipoglicemias, diabetes mellitus II, cetoacidosis. Descartar pre-diabetes y considerar antecedentes familiares.
	Perfil lipídico	✓	✓ Primer mes		✓		<ul style="list-style-type: none"> Aumenta triglicéridos y probable efecto sobre el colesterol total. De presentar hiperlipidemia persistente, iniciar dieta y cambios de estilo de vida. Si no responde evaluar, necesidad de hipolipemiantes.
	Presión arterial	✓	✓				<ul style="list-style-type: none"> Monitorizar según indicios clínicos de hipotensión, sobre todo en etapa inicial de ajuste de dosis. Si presenta síntomas recomendar levantarse lento de la posición.
O T R O S	ECG	✓			✓	<ul style="list-style-type: none"> Monitorizar según antecedentes. Taquicardia es común en etapa de titulación, luego cede. Sobre los 140 latidos por minuto, reducir dosis y agregar b-bloqueador. Síntomas de fiebre, hipotensión y/o dolor en el pecho, sospechar miocarditis y suspender, hasta descartar cuadro. 	
	T4 _{libre} , TSH y T3	✓			✓	<ul style="list-style-type: none"> Antes de iniciar, medir parámetros para descartar alteración de la función tiroidea. Sólo si padece o los exámenes arrojan alteraciones, monitorizar cada 6 meses. 	
	Perfil hepático	✓		✓ Normal anual	✓	<ul style="list-style-type: none"> Descartar hepatopatías. Posible amento leve de transaminasas hepáticas, es común durante todo el tratamiento, se normalizan al suspender. Presencia de erupción cutánea se asocia a hepatitis por clozapina, evaluar caso. 	
	Función Renal	✓		✓		<ul style="list-style-type: none"> Sólo para pacientes con función renal comprometida, considerar ajuste de dosis con equipo médico y monitorizar cada 3 meses. 	

EFECTIVIDAD (3-11,33-41)						
Parámetro	Semana	Estado inicial	6ta	8va	12va	Observaciones Clínicas
	Escala PANSS: positiva (P) y negativa (N)	✓	✓	✓	✓	
Escala de Impresiones Clínicas Globales (CGI)	✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> Escala descriptiva, entrega información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y el cambio experimentado respecto al estado inicial. Recomendada por la norma técnica del MINSAL. 	
Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS)	✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> Ampliamente utilizada en estudios clínicos farmacológicos para evaluar respuesta, ya que se reconoce su consistencia, validez, confiabilidad y sensibilidad. A nivel nacional no ha sido validada. 	
Niveles plasmáticos del fármaco	✓	✓	✓		<ul style="list-style-type: none"> Pobre correlación entre la concentración plasmática del fármaco y mejora en los síntomas (P) y (N). Medir sólo, si a la 6ta semana a dosis efectiva no hay respuesta. De confirmar dosis subterapéutica, aumentar dosis hasta mejora de síntomas o aparición de efectos adversos hematológicos. 	

Ilustración 3: Ficha de clozapina, sección posterior con los parámetros de monitorización de seguridad y efectividad

Referencias bibliográficas

1. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
2. Burke KC, Burke JD, Regier D a, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Jun;47(6):511-8.
3. Eaton WW, I CEH, Korff M Von, Anthony JC, Helzer JE, George L, et al. The Design of the Epidemiologic Catchment Area Surveys: The Control and Measurement of Error. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(10):942-8.
4. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción sobre salud mental 2013-2020 [Internet]. 2013. p. 54. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97488/1/9789243506029_spa.pdf
5. Choonara I. Drug Toxicity and Adverse Drug Reactions in Children - A Brief Historical Review. *Paediatr Perinat Drug Ther*. 2002;5(1):12-8.
6. World Health Organization. Atlas: Child and Adolescent Mental Health Resources: Global Concerns, Implications for the Future [Internet]. 2005 [acceso2016 Nov 22]. p. 1-47. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/resources/Child_ado_atlas.pdf
7. Czja A, Valuck R. Off-label antidepressant use in children and adolescents compared with young adults: extent and level of evidence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;6(5):188-91.
8. Kieling C, Baker-Henningham H, Belfer M, Conti G, Ertem I, Omigbodun O, et al. Child and adolescent mental health worldwide: Evidence for action. *Lancet*. 2011;378(9801):1515-25.
9. Wimmer S, Neubert A, Rascher W. The Safety of Drug Therapy in Children. *DtschArztebl Int*. 2015;112(46):781-7.
10. European Medicines Agency. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. European Medicines Agency Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. London; 2013;4-6.
11. Mehler-Wex C, Kölch M, Kirchheiner J, Antony G, Fegert JM, Gerlach M. Drug monitoring in child and adolescent psychiatry for improved efficacy and safety of psychopharmacotherapy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):14.
12. Egberts K, Mehler-Wex C, Gerlach M. Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(6):249-53.
13. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1206-27.
14. Arumugham SS, Thirthalli J, Andrade C. Efficacy and safety of combining clozapine with electrical or magnetic brain stimulation in treatment-refractory schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(9):1245-52.
15. Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: Comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(8):621-45.
16. Zhang C, Zhang L, Huang L, Luo R, Wen J. Clinical pharmacists on medical care of pediatric inpatients: A single-center randomized controlled trial. *PLoS One*. 2012;7(1):1-8.
17. Kunac DL, Kennedy J, Austin NC, Reith DM. Risk factors for adverse drug events and medication errors in paediatric inpatients: Analysis by admission characteristics. *J Pharm Pract Res*. 2010;40(4):290-3.
18. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy P, Favre J, Simon N, et al. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent

Prescription Trends. Curr Pharm Des. 2015;21(23):3280-97.

19. Asociación española de pediatría. *Pediamecum: evidencias en pediatría. [Internet]. 2016 [acceso 2017 May 28]. Disponible en: <http://pediamecum.es/acceso/>*

20. Ministerio de Salud Subsecretaría de Salud. *Guía Clínica para el tratamiento de personas desde primer episodio de Esquizofrenia. Guías Clínicas MINSAL. 2009;1-99.*

Revisores Año 2018

La comisión directiva y el comité científico de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital agradece a los revisores externos que con sus valiosos y desinteresados aportes han contribuido en la calidad de nuestra publicación:

Noemi Alemany

(Médica neonatóloga del Hospital Castro Rendón, Neuquén)

Andrea Induni

(Farmacéutica del Hospital Muñiz, CABA y de ANMAT)

Brenda Zylbersztajn

(Farmacéutica Clínica Las Condes, Chile)

Luis Di Guiseppe

(Farmacéutico del Hospital Italiano de Buenos Aires)

Te invitamos a participar del XIX Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria



AAFH 50 años de trayectoria Cincuenta años han pasado, años de compromiso y esfuerzo, años transitando el camino que conduce a la excelencia profesional

Ejes temáticos:

- MIRADAS ... la mirada del otro nos constituye
- REDES ... alianzas y relaciones que nos ayudan a elegir y decidir en un entorno complejo y cambiante
- ESPECIALIZACION ... del especialista, construcción del conocimiento y evolución de la práctica buscando los mejores resultados para el paciente y el sistema sanitario
- DESAFIOS ... preparándonos para enfrentar el futuro, potenciar capacidades y desarrollar competencias para afrontar nuevos desafíos

**Del 23 al 25 de Octubre de 2019.
HOTEL SHERATON MAR DEL PLATA**