

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

DEPARTAMENTO
SALUD MENTAL

Psiquiatría infantil y del adolescente

TESIS

“Alteraciones en los lípidos, glucosa y efectos extrapiramidales
causados por haloperidol, risperidona y sus combinaciones con
valproato en una muestra de adolescentes atendidos en el
Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro (Estudio piloto)”

ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

Dr. Genaro Reyna Olivera
Residente de 2do año de Paidopsiquiatria

Tutor Metodológico
Dra. Rosa Elena Ulloa

Tutor Teórico
Dr. Félix Higuera

Revisora interna HPIJNN
Dra. Inés Nogales

México Enero 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A TODOS AQUELLOS QUE COLABORARON PARA LA
REALIZACIÓN DE MI RESIDENCIA E HICIERON LLEVADERA MI
ESTANCIA EN EL DISTRITO FEDERAL.

CADA UNO DE USTEDES SABE QUIENES SON.

Es ya un deber mas que un requisito agradecer aquellos que ayudaron ala realización de esta Tesis. En primer lugar a mis asesores la Dra. Rosa Elena Ulloa, el Dr. Felix Higuera y la Dra. Inés Nogales quienes se interesaron y apoyaron este proyecto.

A mi amiga Maribel Velasco quien apoyo en la concepción y manejo de datos de este estudio.

A los jefes de servicio y médicos adscritos de las diferentes unidades de hospitalización Dra. Ana Teresa Díaz, Dra. Estela Palma, Dra. Miriam Del Valle .Sin cuyo apoyo no hubiera sido posible realizar este estudio.

Al personal de enfermería turnos de tarde y sabados por su apoyo en la toma de datos. Al personal de archivo quien amablemente busco cada vez que le pedí los expedientes para toma de datos (ustedes saben que fui una lata). Y tambien al personal de laboratorio quien presto su tiempo y trabajo para la toma de datos de este estudio, en especial el QFB Gustavo López.

No puedo dejar atrás el apoyo y contención de mi familia Gilberto Reyna , mi padre, y mis hermanos Gilberto, Lilia y Jorge Luis, de mi terapeuta el Dr. Armando Sanchez y mis amigos (ya mencione a Maribel) Gerardo Otero, Dra. Carmen Beltrán, Dra. Alejandra Vega , Omar Campos, Liz Sosa, Adela Díaz y Arturo “El Deey” Saenz sin quienes hace mucho se habría hundido este barco.

No bastan las palabras.

Gracias a todos!

Genaro Reyna Olivera

Definición del problema:

La presencia de efectos adversos en el uso de medicamentos antipsicóticos es una realidad; la presencia de alteraciones tales como efectos extrapiramidales (EEP), alteraciones metabólicas, endócrinas, neurovegetativas, cardíacas, conlleva riesgos a la salud y disminuyen el nivel de vida y la adherencia terapéutica de los pacientes. Es frecuente la utilización de antipsicóticos en adolescentes para el tratamiento de diversas patologías sin que existan suficientes estudios respecto a la incidencia de efectos secundarios en esta población. Siendo la utilización de haloperidol y risperidona y sus combinaciones con valproato lo más usado dentro de nuestra unidad hospitalaria pretendimos estudiar su relación con la aparición de alteraciones en los lípidos y presencia de efectos extrapiramidales la frecuencia y el tipo de efectos colaterales en una muestra de pacientes de nuevo ingreso en las diferentes unidades de atención hospitalaria (Unidad de adolescentes varones (UAV), unidad de adolescentes mujeres (UAM) y Paideia).

Antecedentes:

En 1952 la introducción de la clorpromazina (CPZ) como medicamento antipsicótico significó una revolución en la atención psiquiátrica. La evolución y búsqueda de estas sustancias llevaron a la aparición de nuevos fármacos con un perfil de efectividad mayor pero a su vez presencia de nuevos efectos colaterales, siendo conocidos como medicamentos antipsicóticos de primera generación en donde se contarían fenotiazinas tales como la tioridazina, perfenazina, trifluoperazina y flufenazina y las butiferas (cuyo principal exponente es el haloperidol) entre otros.

El advenimiento de antipsicóticos de segunda generación (o atípicos) a partir de 1958 y mostró nuevos beneficios y riesgos. (3,5,6,14,16, 21, 26,30). Dentro de este rubro de medicamentos encontraríamos la clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona y dentro de los de tercera generación el aripiprazol.

A la fecha no existe un antipsicótico ideal, toda mejoría conlleva alteraciones a diferentes niveles, aún los fármacos de tercera generación muestran efectos adversos que hacen pensar en las características de un fármaco para ser el adecuado para tal o cual paciente.(33)

Los efectos adversos se presentan en una amplia gama de órganos y sistemas contándose alteraciones neurológicas, cardíacas, metabólicas, endócrinas, hepáticas y otras que muestran importancia no solo por el daño implícito sino también porque pueden motivar – aún siendo leves – (29) suspensión del tratamiento y con ello recaídas y un peor pronóstico (21).

A continuación se describen los efectos colaterales más frecuentemente reportados:

1. Efectos extrapiramidales (EEP):

Son efectos neurológicos observados principalmente en los antipsicóticos de primera generación y al cual deben en parte el nombre de neurolépticos (y la posterior creencia errónea de que todos los antipsicóticos provocan enlentecimiento psicomotor).

Se manifiestan en un espectro que abarca la acatisia, las distonias, el pseudoparkinsonismo (como reacciones inmediatas y mediatas) y la disquinesia tardía. Todos asociados al antagonismo de receptores de dopamina (D2). (3, 5, 9, 18, 23, 26, 30)

Debido a su menor efecto sobre receptores D2 se observan menos EEP con los medicamentos de segunda generación.(3)

1.1. Acatisia:

La acatisia es el más frecuente de los EEP siendo presentado hasta en un 50% de los pacientes con régimen de tratamiento con medicamentos de primera generación, encontrándose sin embargo en el uso de risperidona y olanzapina (9).

Se caracteriza por una sensación subjetiva de inquietud que lleva al paciente a caminar, cambiar el peso del cuerpo de un pie al otro al estar de pie, dar golpecitos con los pies o moverlos constantemente y que aparece en las primeras horas o días de haber iniciado o incrementado la dosis del medicamento.

La sensación es en general de bajo riesgo para la integridad del paciente sin embargo la acatisia grave ha resultado en actos agresivos y suicidas, debido a la ansiedad e irritabilidad que llega a causar. Es por ello que representa también la principal causa de abandono terapéutico.(9, 26)

La fisiopatología de la acatisia la relaciona con un bloqueo dopaminérgico en la vía mesocortical (lo que la diferencia del resto de los EEG)(31), presentándose generalmente cuando existe un bloqueo del 60 al 65% de los receptores D2 (mencionando el efecto antipsicótico con un bloqueo del 65 a 75%).(29)

1.2. Distonia:

Las distonias se presentan de 24 a 96 horas después de la administración de la primera dosis o incremento de la misma, ocurriendo hasta en un 20% de los pacientes llegando a presentarse incluso con medicamentos de segunda generación (6, 8, 31)

Se caracteriza por el espasmo de músculos de la cabeza, cuello, extremidades o tronco que incluye blefospasmo, disartria, disfagia, gestos, hipertonía y edema lingual, crisis oculogíras, opistótonos, distonia laríngea, protrusión lingual, tortícolis y trismos que se muestran de aparición brusca, intensa y de corta duración.(9,26).

La presenta del 7 al 20% de los pacientes que reciben antipsicótico, siendo los principales factores de riesgo el ser jóvenes, de sexo masculino y consumir antipsicóticos potentes. La tensión emocional es un factor desencadenante que prolonga la duración del espasmo muscular (26).

Aún se desconoce el mecanismo neuroquímico que lo causa. (9,26).

1.3. Pseudoparkinsonismo (PP):

Es un efecto común que se caracteriza por simular la enfermedad de Parkinson idiopática. Ocurre en el 15% de los pacientes encontrándose de manera general una o dos semanas después del inicio o incremento del manejo con antipsicóticos (9).

Los factores de riesgo incluyen la edad mayor, sexo femenino, la administración de dosis altas y la presencia de síntomas depresivos. Los datos observados son:

- a. Aquinesia, bradicinesia o disminución de la actividad motora: Que incluye dificultad para iniciar el movimiento, lentitud extrema, expresión facial de máscara, micrografía, lenguaje lento y disminución en el balanceo de los brazos.
- b. Temblor: Conocido como del tipo de contar píldoras, predomina en reposo, disminuye en movimiento y generalmente involucra los dedos y las manos.

- c. Rigidez de rueda dentada: Que consiste en sacudidas de los miembros cuando el examinador los mueve pasivamente.
- d. Anormalidades posturales e inestabilidad: Postura encorvada, dificultad para mantener la estabilidad al cambiar la posición del cuerpo, y una marcha lenta y vacilante ó festinada.
- e. Síntomas vegetativos: Sialorrea, intolerancia al calor, seborrea.(9, 26)

La fisiopatología se asocia a un bloqueo dopaminérgico D2 en el sistema nigroestriado. El mecanismo propuesto para explicar los pocos EEP de los antipsicóticos de segunda generación se asocia a su pobre antagonismo D2(3,7)

1.4. Disquinesia tardía (DT):

Es un síndrome caracterizado por movimientos anormales coreiformes o atetoides que ocurren de forma tardía en relación con el inicio del tratamiento antipsicótico. Se desarrolla posterior a por lo menos tres meses del consumo del fármaco convencional (primera generación); con una incidencia del 5% y una prevalencia de 20%, siendo en antipsicóticos atípicos una incidencia de menos del 2% (9)

La DT es reversible en un 30% a 50% de los casos cuando se suspende el uso del antipsicótico.

Los factores de riesgo incluyen edad mayor, duración mayor del tratamiento, tasas mayores de EEP, abuso de sustancias y trastornos del estado de ánimo.

Los síntomas presentados involucran comúnmente síndrome masticatorio-orolingual o movimientos orofaríngeos, otros movimientos incluyen parpadeos, gestos y tics; si bien, no es común, se puede llegar a observar movimientos del tronco y extremidades al progresar.

Dentro de su fisiopatología se teoriza la hipersensibilidad a dopamina de los receptores D2 del núcleo estriado, así mismo, se incluye la depleción de GABA, por pérdida de células productoras del mismo (9,26,29)

2. Efectos cardiovasculares:

Los pacientes con esquizofrenia y/o el uso de antipsicóticos tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas cardíacos debido a su estilo de vida sedentaria, malos hábitos higiénico-dietéticos y tabaquismo, y a los efectos sobre la conducción cardíaca de dichos medicamentos.

La mayor preocupación es la presentación de torsade de pointes (arritmia ventricular maligna), siendo el efecto más grave la muerte súbita.

Se ha señalado a la tioridazina como el medicamento con mayor riesgo de muerte súbita por su habilidad para bloquear los canales de potasio. Por su parte los medicamentos de segunda generación tienden a incrementar menos el complejo QT, sin embargo se ha asociado a la clozapina con taquicardia, miocarditis, pericarditis, hipotensión y cardiomiopatía y a la ziprasidona con aumento del intervalo QT. (3).

Los mecanismos de afección cardíaca incluyen:

2.1. Efectos anticolinérgicos: Bloqueo de receptores M2 que producen inhibición vagal y que aumenta la conducción de potasio e inhibición de los canales de calcio lo que produce taquicardia.

2.2. Bloqueo Alfa1 adrenérgico: Se produce vasodilatación lo que conlleva la activación de mecanismo compensadores tales como taquicardia evitando la hipotensión generada.

2.3. Bloqueo de canales iónicos:

2.3.1. Prolongación de QT por efectos sobre canales de sodio y potasio, mediada por vulnerabilidad de características genéticas individuales.

2.3.2. Bloqueo del canal de sodio.

2.3.3. Bloqueo del canal de calcio: Efectos similares a los calcio antagonistas/bradicardia.

2.3.4. Bloqueo de la calmodulina.

2.4. Infartos al miocardio: Aún sin mecanismo claro, asociado a miocardiopatía.

2.5. Miocarditis y cardiomiopatía: Se sugieren mecanismos autoinmunes.(6)

3. Efectos metabólicos:

Se observó que los pacientes con esquizofrenia presentaban una esperanza de vida menor observando mortalidad de hasta 2 a 4 veces más alta que las personas semejantes en edad y sexo en población general. (9,23),

Las enfermedades cardiovasculares y diabetes son complicaciones frecuentes en estos pacientes.

Si bien, todos los medicamentos antipsicóticos se han asociado a cambios metabólicos, los que más han sido los de segunda generación.

3.1. Aumento de peso:

El aumento del índice de masa corporal (IMC) se ha relacionado con múltiples factores tanto internos como externos, incluyendo el consumo de drogas. Se menciona el aumento de peso como un desbalance ingesta/gasto calórico que se ve influido por medidas conductuales, ambientales y neuroquímicas.

El mecanismo asociado en uso de antipsicóticos se centra en alteraciones en los neurocircuitos que participan en el aumento de la ingesta de energía, refiriendo disminución de la saciedad y aumento del apetito, ingesta, ansiedad por carbohidratos y cambios en la preferencia de los alimentos.

Los medicamentos de segunda generación producen un bloqueo en los receptores 5HT_{2c} de serotonina que estimula un incremento en la ingesta de calorías. Así mismo el antagonismo de la dopamina (receptores D₂) y noradrenalina a nivel de hipotálamo lateral afecta la saciedad. La histamina al ser antagonizada (receptores H₁) estimula la ingesta de calorías centralmente lo que aumenta el apetito. Por otro lado, los efectos anticolinérgicos como la sed inducida por sequedad oral, que se ve saciada con bebidas dulces y constipación también se han asociado al aumento de peso, agregándose pobre actividad por sedación. (6, 9)

Dentro de los medicamentos de primera generación los de baja potencia (Clorpromazina –CPZ-, tioridazina –TRZ-) aumentan el peso en

relación al bloqueo de histamina, incrementando un promedio de menos del 7% de su peso basal.

Por su parte los medicamentos atípicos se han asociado a incrementos mayores (clozapina – la de mas altos niveles de aumento - con hasta 4.5kg/ cada 10 semanas de tratamiento, olanzapina hasta de 12 kgs en un año, 2 a 3 kgs con quetiapina y risperdal, no asociando a ziprazidona) observando varios estudios que aún los medicamentos de tercera generación presentaron aumentos (como el aripiprazol de 1 kg al año). (9)

Los riesgos de incremento de peso no solo atañen al aspecto estético (siendo una de las principales causas de abandono terapéutico) sino principalmente a la aparición o agravamiento de enfermedades tales como diabetes, hipertensión o cardiopatías. (3, 9,14, 43).

3.2. Alteración de la regulación de la glucosa:

Los cambios en el metabolismo de la glucosa en los pacientes psicóticos fueron observados aún antes de la introducción de los medicamentos antipsicóticos. Sin embargo, el uso de dichos fármacos se ha asociado a alteraciones en el mecanismo de aprovechamiento de la glucosa, exacerbación de diabetes tipo I y II preexistente, inicio de diabetes mellitus tipo II y cetoacidosis diabética.

La investigación ha mostrado que los medicamentos de segunda generación producen alteraciones en la unión de la insulina y su receptor, disminución en el número y la vida media de transportadores de glucosa e interferencia en el transporte de la glucosa del microsoma a la membrana plasmática. Además, se altera la distribución de grasa, se incrementa la ingesta calórica agregando disminución en el metabolismo oxidativo de los tejidos, incremento de hormonas contrareguladoras así como aumento de la liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo (3, 16, 17, 25).

3.3. Hiperlipidemias:

Se ha mencionado aumento de lípidos relacionado al uso de fenotiazinas, butiferas e incluso clozapina.

Se considera que los medicamentos antipsicóticos exacerbaban cuadros de hiperlipidemia mas que iniciarlos sin conocerse hasta la fecha el mecanismo específico pero relacionandose con el aumento de peso.

La hiperlipidemia grave se ha relacionado al uso de olanzapina, quetiapina y clozapina, siendo los antipsicóticos de primera generación mas asociados las butiferas. (3, 9, 26)

4. Relación con la epilepsia:

Se menciona que los antipsicóticos de baja potencia disminuyen en mayor grado el umbral convulsivo. (24)

5. Síndrome neuroléptico maligno:

Es una complicación grave de naturaleza idiosincrática. Se presenta generalmente en los inicios del tratamiento (3 a 9 días) con antipsicóticos.

Es más común en hombres, pacientes con problemas afectivos, daño cerebral orgánico y alcoholismo con una incidencia de 0.5 a 1.4%.

Su mecanismo permanece desconocido, asociando lesiones en estructuras hipotalámicas y ganglios basales, encontrándose fallas en la regulación dopaminérgica que controla el tono muscular y autónomo.

Los datos clínicos incluyen hipertermia, síndrome neurológico (alteraciones de conciencia, mutismo, aquinesia, extrapiramidalismo, rigidez muscular); síndrome neurovegetativo (taquicardia, hipertensión, hiperpnea, diaforesis, deshidratación); síndrome bioquímico (leucocitosis, aumento de CPK).

La complicación más frecuente es la rabdomiolisis que conduce a insuficiencia renal aguda, llegando a presentar un 20% de mortalidad. (24, 19).

6. Otros:

No solo se han descrito los efectos previos, sino también de manera frecuente los siguientes:

6.1. Inmediatos (inicio temprano y frecuente):

6.1.1. Efectos muscarínicos:

- visión borrosa.
- retención urinaria.
- boca seca.
- estreñimiento.
- alteraciones de memoria.

6.1.2. Efectos antihistaminicos:

- sedación.
- somnolencia.
- aumento de potencia de depresores del sistema nervioso central.

6.1.3. Efectos bloqueadores alfa 1:

- mareo.
- aturdimiento.

6.2. De inicio variable (efectos por bloqueo dopaminérgico):

6.2.1. Efectos endocrinos:

- Hiperprolactinemia.
- Galactorrea.

6.3. De inicio tardío:

6.3.1. Distonias tardías.

6.4. Efectos idiosincráticos:

- 6.4.1. Orina rojiza con fenotiazinas.
- 6.4.2. Retinopatía pigmentaria.
- 6.4.3. Agranulocitosis y otras alteraciones sanguíneas.
- 6.4.4. Ictericia colestática.
- 6.4.5. Rash y fotosensibilidad.
- 6.4.6. Alteración hepática con aumento de transaminasas.
- 6.4.7. Alteración del deseo y respuesta sexual. (5,7, 19,21, 28)

En Paidopsiquiatría, pese a no haber más que algunos estudios al respecto (22,29,31), el uso de los antipsicóticos es una práctica común (incluso habiendo permitido el uso de CPZ en pacientes desde los 6 meses) que no se encuentra limitada al uso en psicosis considerando su aplicación en trastorno por déficit de atención por hiperactividad, trastornos de alimentación, retardo mental, trastornos del espectro autista, trastornos por tics, rasgo de trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad, e incluso para el manejo de problemas de conducta y disruptividad. (1, 8, 9, 11, 13, 15, 22,34, 37, 38, 40, 42)

Si bien el efecto esperado es el mismo que para los adultos las características biológicas propias de la edad tales como un mayor metabolismo hepático, diferentes niveles en la proporción de lípidos, agua y proteínas transportadoras, y mayor densidad de receptores D1 y D2 afectan la farmacodinamia y hacen la diferencia en la aparición de efectos esperados y adversos, siendo, de manera agregada un factor común el uso de combinaciones farmacológicas. (24,31, 33)

La expectativa general de tratamientos por tiempos prolongados hace necesario considerar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con antipsicóticos, denotando particular sensibilidad a efectos adversos en niños y adolescentes. (11, 31).

Los medicamentos típicos de alta potencia se asocian a mayores EEP y menor sedación y síntomas autonómicos, caso contrario a los de baja potencia donde los EEP se ven disminuidos.

En niños la tasa de DT y por retirada se denota alta, así como la tasa de aparición de EEP (asociados a uso de medicamentos de alta potencia, sexo masculino y menor edad) y aumento de peso a largo plazo. (1,12, 31,40)

Es de llamar la atención la presencia de disminución del umbral convulsivo y la presencia de discrasias sanguíneas.

Los efectos mas frecuentes son el aumento de peso, mareo, boca seca, efectos neurovegetativos y EEP, así como la aparición de acné. La tasa de mortalidad se ve también aumentada.

En niños no se recomienda las vías intramuscular ni intravenosa, ni tampoco el uso de medicamentos de depósito dado que los medicamentos intramusculares pueden resultar irritantes, los intravenosos pueden causar cardiotoxicidad en aplicación rápida, y aún no se ha probado la seguridad y efectividad de los medicamentos de depósito en este grupo etario (26), se recomienda iniciar la administración con dosis bajas y aumentar de forma gradual monitorizando los efectos adversos. (1, 27,31)

En el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro el uso de risperidona (medicamento antipsicótico de 2da generación) y el uso de haloperidol (medicamento antipsicótico de 1ra generación del orden de las butiferas) así como sus combinaciones con valproato (anticomicial con efecto modulador afectivo) son lo mas comunes dentro de los pacientes que requieren manejo neuroléptico, debido a lo cual centramos este estudio en su valoración referente a los efectos extrapiramidales y alteraciones de los lípidos y glucosa, dado su importancia referente a su alteración de la salud de los pacientes así como su pobre adherencia terapéutica.

Justificación del estudio:

Consideramos importante la monitorización de las alteraciones EEP, de la glucosa y de los lípidos en adolescentes bajo régimen de tratamiento antipsicótico con haloperidol y risperdal y sus combinaciones con valproato dadas sus implicaciones biológicas y terapéuticas.

Se siguió un modelo de fármaco vigilancia que posteriormente podría hacerse generalizado en el manejo de nuestra población (Hospital

Tabla de fármacos antipsicóticos existentes en México:

Nombre del fármaco	Nombre comercial	Principales receptores antagonizados
Fármacos antipsicóticos de 1ra generación		
Clorpromazina	Largactil	D2
Perfenazina	Leptopsique	D2
Levomepromazina	Sinogam	D2
Pipotiazina	Piportil	D2
Trifluoperazina	Stelazina, Flupazina	D2
Flufenazina	Sicualine	D2
Haloperidol	Haldol, Haloperil.	D2,D1
Flupentixol	Flupentixol	D2
Zuclopentixol	Clopixol	D2
Penfluridol	Semap	D1, 5HT2, Alfa 1.
Fármacos de segunda generación		
Clozapina	Clopsine, Leponex.	D1, 5HT2, H1.
Sulpiride	Ekilid, Pontiride, Rimastine.	D2
Olanzapina	Ziprexa	D1,2,3,4,5; 5HT2A1,3,6; ALFA 1, H1, M1,5.
Quetiapina	Seroquel	D1,2; 5HT2; ALFA 1
Risperidona	Risperdal	D2, Alfa 1,2; 5HT2; H1
Ziprasidona	Geodon	D2,3; 5HT2A,2C, 1 A, 1D; H1; ALFA 1.
Aripiprazol	Abilify	D2,D3; 5HT1 A, 2A, 2C,7;H1; ALFA 1.

Los medicamentos típicos de alta potencia se asocian a mayores EEP y menor sedación y síntomas autonómicos, caso contrario a los de baja potencia donde los EEP se ven disminuidos.

En niños la tasa de DT y por retirada se denota alta, así como la tasa de aparición de EEP (asociados a uso de medicamentos de alta potencia, sexo masculino y menor edad) y aumento de peso a largo plazo. (1,12, 31,40)

Es de llamar la atención la presencia de disminución del umbral convulsivo y la presencia de discrasias sanguíneas.

Los efectos mas frecuentes son el aumento de peso, mareo, boca seca, efectos neurovegetativos y EEP, así como la aparición de acné. La tasa de mortalidad se ve también aumentada.

En niños no se recomienda las vías intramuscular ni intravenosa, ni tampoco el uso de medicamentos de depósito dado que los medicamentos intramusculares pueden resultar irritantes, los intravenosos pueden causar cardiotoxicidad en aplicación rápida, y aún no se ha probado la seguridad y efectividad de los medicamentos de depósito en este grupo etario (26), se recomienda iniciar la administración con dosis bajas y aumentar de forma gradual monitorizando los efectos adversos. (1, 27,31)

En el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro el uso de risperidona (medicamento antipsicótico de 2da generación) y el uso de haloperidol (medicamento antipsicótico de 1ra generación del orden de las butiferas) así como sus combinaciones con valproato (anticomicial con efecto modulador afectivo) son lo mas comunes dentro de los pacientes que requieren manejo neuroléptico, debido a lo cual centramos este estudio en su valoración referente a los efectos extrapiramidales y alteraciones de los lípidos y glucosa, dado su importancia referente a su alteración de la salud de los pacientes así como su pobre adherencia terapéutica.

Justificación del estudio:

Consideramos importante la monitorización de las alteraciones EEP, de la glucosa y de los lípidos en adolescentes bajo régimen de tratamiento antipsicótico con haloperidol y risperdal y sus combinaciones con valproato dadas sus implicaciones biológicas y terapéuticas.

Se siguió un modelo de fármaco vigilancia que posteriormente podría hacerse generalizado en el manejo de nuestra población (Hospital

Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro – HPIJNN-) tomando las mejores decisiones en el tratamiento de los pacientes.

Hipótesis:

Se observarán con alta frecuencia EEP, principalmente con el haloperidol y sus combinaciones, se denotarán también alteraciones en los lípidos y glucosa con risperidona y sus combinaciones.

Objetivo general:

Observar la frecuencia de alteraciones en los lípidos, glucosa y EEP con el uso de risperidona, haloperidol y sus combinaciones con valproato en adolescentes.

Objetivos secundarios:

1. Determinar la frecuencia en que se presentan los efectos adversos extrapiramidales, alteraciones en el nivel de glucosa y alteraciones en el perfil de lípidos asociados al uso de haloperidol, risperidona y sus combinaciones con valproato en la población adolescente en el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro.
2. Determinar que tipo de antipsicótico causa mas efectos secundarios.

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y observacional.

Previa autorización del comité de ética y las autoridades hospitalarias, se obtuvo la autorización escrita del responsable legal del paciente para su ingreso al estudio.

Material:

1. Población:

- 1.1. Criterios de inclusión: Pacientes adolescentes de nuevo ingreso internados en las unidades de hospitalización del HPIJNN (UAV, UAM, Paideia), vírgenes a manejo antipsicótico, que inicien manejo con haloperidol, risperidona o sus combinaciones con valproato, de agosto a octubre del 2005, cuyos responsables legales den su autorización para el ingreso al estudio.
- 1.2. Criterios de exclusión: No tener la autorización del responsable legal para entrar en el estudio, tener una enfermedad médica grave concomitante, delirium o trastorno de alimentación, pacientes foraneos que no puedan cumplir los requerimientos de seguimiento, pacientes que no usen los medicamentos a valorar en el estudio, pacientes que suspendan el medicamento.
- 1.3. Tamaño de la muestra: La mayor cantidad de pacientes captados del 25 de septiembre al 26 de noviembre de 2005.
- 1.4. Método de captación de la muestra: El médico residente pasó durante el periodo descrito dos veces por semana a las unidades para captar a los pacientes de nuevo ingreso y que iniciaban tratamiento con haloperidol, risperidona o sus combinaciones con valproato, explicando a los familiares y de ser posible al paciente el estudio y solicitando su autorización para el ingreso. Al ser otorgado se firmó autorización escrita, se procedió entonces a programar citas de protocolo y estudios.

2. Recursos de infraestructura:

- 2.1. Apoyo económico de en la realización de QS (que incluya perfil de lípidos).
- 2.2. Apoyo de los médicos de unidades de hospitalización para promoción de estudio entre sus pacientes.
- 2.3 Un médico residente que se encargara de llevar el seguimiento del protocolo.

3. Escalas a aplicar:

- 3.1. Escala de DiMascio de síntomas extrapiramidales: Evalúa de forma sencilla tanto el síndrome parkinsonico como la presencia de distonia y acatisia. Los síntomas de severidad estan definidos operacionalmente y van de 0 al 3, con apartado A (EEP) con valores de 4 para máxima intensidad. Tiene un coeficiente de correlación interclase de 0.5 – 0.79. Es una escala recomendable por su brevedad, fácil aplicación,

- adecuada confiabilidad interevaluador e inclusión de distonia y acatisia.(4)
- 3.2. Registro de efectos colaterales: Ayuda al registro de efectos colaterales y síntomas somáticos. Tiene un alfa de Cronbach de 0.91.(39)
 - 3.3. Escala de Barnes para acatisia: Fue diseñada con la finalidad de valorar los diferentes componentes de la acatisia observando el elemento objetivo y subjetivo de la misma. Ha sido demostrada su efectividad en la población mexicana.(4)
 - 3.4. AIMS para DT: Instrumento útil para evaluar los datos de DT el cual cuanta con una confiabilidad test-retest en promedio de 0.57 para calificación total y para cada reactivo en un rango de 0.4-0.8; la confiabilidad interevaluador es de 0.90.(4)
 - 3.5. Ficha de identificación y registro de diagnóstico y constantes vitales – incluyendo peso, talla, IMC, resultados de QS. Cada valoración se asentará la dosis utilizada del medicamento, el tiempo de utilización especificando la presencia de cambios en dosis, todas las dosis de medicamentos especificadas serán tomadas en cuenta para el estudio (generalmente la dosis de risperidona abarca de 0.5-8mg/d, valproato de 200-1600mg/d- calculado de 30 a 60mg/kg/d- y haloperidol de .5 a 15mg/d).

Método:

Del 25 de septiembre al 26 de noviembre de 2005 se captaron los pacientes siguiendo lo descrito en el apartado previo.

Posterior a recabar la autorización escrita por parte del representante legal y del paciente cuando fue posible se procedió a realizar la ficha de identificación de los pacientes que llenaron los criterios de inclusión descritos, de igual manera se recabaron las constantes vitales y se solicitaron estudios de laboratorio descritos aplicando a su vez las escalas de DiMacio y Registro de efectos colaterales, escala de Barnes para acatisia y AIMS, no dejando pasar más de una semana de manera que se obtuvieron los datos basales.

Se solicitó el apoyo familiar para que al ser egresado de la unidad el paciente siguiera con el tratamiento indicado.

Las escalas y estudios se aplicaron de manera posterior cada 2 semanas hasta la semana 8 y posteriormente cada mes para EEP, a los tres meses del inicio del tratamiento para la QS. Denotando la

- adecuada confiabilidad interevaluador e inclusión de distonia y acatisia.(4)
- 3.2. Registro de efectos colaterales: Ayuda al registro de efectos colaterales y síntomas somáticos. Tiene un alfa de Cronbach de 0.91.(39)
 - 3.3. Escala de Barnes para acatisia: Fue diseñada con la finalidad de valorar los diferentes componentes de la acatisia observando el elemento objetivo y subjetivo de la misma. Ha sido demostrada su efectividad en la población mexicana.(4)
 - 3.4. AIMS para DT: Instrumento útil para evaluar los datos de DT el cual cuanta con una confiabilidad test-retest en promedio de 0.57 para calificación total y para cada reactivo en un rango de 0.4-0.8; la confiabilidad interevaluador es de 0.90.(4)
 - 3.5. Ficha de identificación y registro de diagnóstico y constantes vitales – incluyendo peso, talla, IMC, resultados de QS. Cada valoración se asentará la dosis utilizada del medicamento, el tiempo de utilización especificando la presencia de cambios en dosis, todas las dosis de medicamentos especificadas serán tomadas en cuenta para el estudio (generalmente la dosis de risperidona abarca de 0.5-8mg/d, valproato de 200-1600mg/d- calculado de 30 a 60mg/kg/d- y haloperidol de .5 a 15mg/d).

Método:

Del 25 de septiembre al 26 de noviembre de 2005 se captaron los pacientes siguiendo lo descrito en el apartado previo.

Posterior a recabar la autorización escrita por parte del representante legal y del paciente cuando fue posible se procedió a realizar la ficha de identificación de los pacientes que llenaron los criterios de inclusión descritos, de igual manera se recabaron las constantes vitales y se solicitaron estudios de laboratorio descritos aplicando a su vez las escalas de DiMacio y Registro de efectos colaterales, escala de Barnes para acatisia y AIMS, no dejando pasar más de una semana de manera que se obtuvieron los datos basales.

Se solicitó el apoyo familiar para que al ser egresado de la unidad el paciente siguiera con el tratamiento indicado.

Las escalas y estudios se aplicaron de manera posterior cada 2 semanas hasta la semana 8 y posteriormente cada mes para EEP, a los tres meses del inicio del tratamiento para la QS. Denotando la

falta de alguna medición en los pacientes por inasistencia a las citas de seguimiento.

Al término de los tres meses en relación al último paciente en ingresar al estudio se concentraron los datos y realizó análisis estadístico adecuado a los datos obtenidos.

De aquellos pacientes que abandonaron el estudio se registró las causas de deserción. Dado ser común el cambio de medicamentos a las 2 semanas (coincidente con el egreso de los pacientes de hospitalización) decidimos continuar su seguimiento a través del tiempo.

Cronograma:

	B	2S	4S	6S	8S	3m
BARNES	X	X	X	X	X	X
AIMS	X					X
DIMACIO	X	X	X	X	X	
RECA	X	X	X	X	X	X
LABS	X					X
CTES VITALES (peso, talla, IMC, FC, FR, T, TA).	X	X	X	X	X	X

Implicaciones éticas:

Los efectos adversos encontrados se comentaron con el médico a cargo tomando las medidas necesarias al respecto, para garantizar la seguridad de los pacientes.

No se encontraron efectos adversos no esperados o muy graves de manera que no fue necesario dar aviso a las autoridades sanitarias y al laboratorio productor de la sustancia para que lo incluyera en su programa de farmacovigilancia.

Definición de variables:

Variables dependientes: Tipo y grado de efecto colateral observado.

Variable independientes: Tipo de antipsicótico, dosis, duración del tratamiento, edad, sexo, características vitales individuales, diagnóstico del paciente, uso de polifarmacia.

Análisis estadístico:

Se realizó estadística descriptiva, comparativa. Aplicando Chi² para variables nominales y t de Student para variables continuas.

Resultados:

A. Descripción de la muestra:

Se encontró que la muestra constaba de 30 individuos de los cuales el 36.7% (11) fueron mujeres y 63.5% (19) hombres siendo estos encontrados y captados en la unidad de adolescentes varones y en Paideia. La edad promedio de entrada al estudio fue de 14.5 años, denotando mayor frecuencia en los 15 años (9 pacientes/ 30%) con una desviación estándar de 1.47.

Referente al diagnóstico se observó que el 60% de los pacientes tenían un solo diagnóstico, 33.4% 2 diagnósticos y el 6.6% 3 diagnósticos. Los más frecuentes en orden fue el Trastorno Depresivo Grave sin síntomas psicóticos (5 pacientes/ 16.7%), Dependencia a Múltiples Sustancias (4 pacientes/13.3%) y Trastorno por Déficit de atención e Hiperactividad y Trastorno Psicótico Agudo (ambos con 3 pacientes/10%). Siendo los diagnósticos más frecuentes orientados a los Trastornos Afectivos (26.7%), Trastornos Psicóticos y Trastornos de Conducta (16.7% cada uno) y Trastorno Psicótico con componente Afectivo (Trastorno Bipolar/Trastorno Depresivo Grave con Síntomas Psicóticos 13.4%).

A las 2 semanas de iniciado el estudio (tomando como fecha de inicio la entrada de cada paciente al estudio) 11 pacientes (36.7%) cambiaron de diagnóstico siendo 7 de ellos a Trastornos Afectivos, siendo el principal Distimia (6 pacientes).

El EEG mostró que el 66.6% no presentaron alteraciones; 6 pacientes (3 hombres y 3 mujeres/ 20%) mostraron una alteración corticosubcortical difusa, y 3 pacientes no tenían EEG.

Variable independientes: Tipo de antipsicótico, dosis, duración del tratamiento, edad, sexo, características vitales individuales, diagnóstico del paciente, uso de polifarmacia.

Análisis estadístico:

Se realizó estadística descriptiva, comparativa. Aplicando Chi² para variables nominales y t de Student para variables continuas.

Resultados:

A. Descripción de la muestra:

Se encontró que la muestra constaba de 30 individuos de los cuales el 36.7% (11) fueron mujeres y 63.5% (19) hombres siendo estos encontrados y captados en la unidad de adolescentes varones y en Paideia. La edad promedio de entrada al estudio fue de 14.5 años, denotando mayor frecuencia en los 15 años (9 pacientes/ 30%) con una desviación estándar de 1.47.

Referente al diagnóstico se observó que el 60% de los pacientes tenían un solo diagnóstico, 33.4% 2 diagnósticos y el 6.6% 3 diagnósticos. Los más frecuentes en orden fue el Trastorno Depresivo Grave sin síntomas psicóticos (5 pacientes/ 16.7%), Dependencia a Múltiples Sustancias (4 pacientes/13.3%) y Trastorno por Déficit de atención e Hiperactividad y Trastorno Psicótico Agudo (ambos con 3 pacientes/10%). Siendo los diagnósticos más frecuentes orientados a los Trastornos Afectivos (26.7%), Trastornos Psicóticos y Trastornos de Conducta (16.7% cada uno) y Trastorno Psicótico con componente Afectivo (Trastorno Bipolar/Trastorno Depresivo Grave con Síntomas Psicóticos 13.4%).

A las 2 semanas de iniciado el estudio (tomando como fecha de inicio la entrada de cada paciente al estudio) 11 pacientes (36.7%) cambiaron de diagnóstico siendo 7 de ellos a Trastornos Afectivos, siendo el principal Distimia (6 pacientes).

El EEG mostró que el 66.6% no presentaron alteraciones; 6 pacientes (3 hombres y 3 mujeres/ 20%) mostraron una alteración corticosubcortical difusa, y 3 pacientes no tenían EEG.

El medicamento antipsicótico de mayor uso fue la risperidona (18 pacientes/ 60%) encontrando el mismo en combinación con valproato en un 23.3% (7 pacientes), la dosis promedio de risperidona fue de 0.027 mg/Kg/día y de valproato 8.565 mg/Kg/día. Llamo la atención que prácticamente todos los pacientes que iniciaron manejo con Haloperidol cambiaron su esquema al termino de las 2 primeras semanas por Perfenazina. Dado lo anterior decidimos continuar el estudio captando el resto de estos pacientes observando su comportamiento a través del tiempo.

Solo el 6.7% de los pacientes utilizo un medicamento (antipsicótico atípico/ olanzapina), 12 pacientes (40%) tenían combinación de 2 medicamentos. 9 (30%) 3 medicamentos y 7 (23.3%) 4 fármacos. La combinación mas frecuentemente observada fue de antipsicótico y antiepiléptico y antipsicótico, antidepresivo y benzodiazepina ambos con 20% respectivamente. La combinación siguiente antipsicótico, antidepresivo, antiparkinsonico y antiepiléptico llego a 10%.

El estudio presento problemas asociados al alto índice de deserción y suspensión de participación, observando que solo el 36.7% (11 pacientes) de los 30 de la muestra terminaron el estudio. El 73% (14 de 19 pacientes) abandonaron el estudio por causas asociadas al paciente o su familia y 27% (5 de 19 pacientes) por decidir el médico tratante el de suspender la toma de antipsicótico.

Las causas de deserción especificadas fueron la falta de seguimiento en el tratamiento (5 pacientes por negativa de los mismos a acudir a consultas programadas pero que continuaron con tratamiento y 6 que suspendieron el tratamiento por desición del paciente). Como se especifico 5 de los 19 pacientes suspendieron por desición del médico quien uso el antipsicótico como coadyubante de tratamiento en periodo agudo. Un paciente cambio de residencia y un paciente suspendió todo su tratamiento dado desarrollar respuesta alérgica no atribuible al medicamento.

Mas del 50% de los pacientes que abandonaron el estudio 10/19, lo hicieron en el tiempo inmediato a su egreso hospitalario, el resto lo hizo a las 8 semanas.

Aún aquellos que terminaron el estudio presentaron como problema la falta ocasional a alguna cita teniendo 4 mediciones de 5 programadas.

B) Comportamiento respecto a escalas y datos metabólicos:

De manera comparativa no se encontraron datos sugestivos de Disquinesia tardía en ninguno de los pacientes que terminaron el estudio observando que todos usaban medicamentos atípicos. Los valores de la escala AIMS fue de 0 en ambas mediciones.

La escala de Dimacio mostró basal un valor promedio de .89 y un valor final de .67 no siendo significativo.

La escala de Barnes para acatisia mostro un valor basal promedio de 0 y un final de .33 no siendo significativo.

Se observo que si bien de inicio la escala de RECA presento valores se denotó que al final el valor global no presento síntomas de importancia.

La dosis final encontrada de risperidona fue prácticamente la misma que al inicio del estudio (0.025mg/Kg/d)

Al observar de manera comparativa los pesos se encontró que solo 9 pacientes tenían peso basal y final; al compararlos se encontro un peso promedio basal de 60.7 mas menos 8.5 y final de 64 mas menos 10, con una diferencia observada entre pesos de 4 kilogramos. La diferencia en peso obtenida en examen T pareada dio 3.78 con GL=8 y P=0.005.

El indice de masa corporal tomando los datos de los mismos pacientes fue basal de 22.87 mas menos 4 y final de 29.89 mas menos 4, con T pareada de 7 y GL=8 con P=0.000.

Respecto a la Glucosa, 11 pacientes tenían valores basales y finales, teniendo 64 mas menos 4 promedio basal y 89.4 mas menos 17 final con T pareada de .91 y P no significativa.

Dado la cantidad de pacientes que tenían los valores de colesterol y triglicéridos estos no fueron significativos.

Discusión:

Los efectos adversos de los medicamentos es algo inegable y presente aún con medicamentos considerados inocuos. Durante esta investigación denotamos la presencia de los mismos en poco grado sin embargo hallazgos presentados en la muestra y su importancia para realizar este mismo estudio de manera posterior quedó claro.

Un dato que no podemos pasar por alto es la presencia de gran cantidad de pacientes con polifarmacia, lo que aumenta la presencia de efectos adversos y la posibilidad de mayor morbimortalidad, asociada entre otros al abandono de los tratamientos.

El uso de neurolépticos es común, tal como fue mencionado en las diferentes bibliografías revisadas, sin embargo un hallazgo fue el uso de los mismos en pacientes con Trastornos Afectivos, denotando su uso en hospitalización en pacientes con antecedente de intento suicida, aparentemente para disminuir el impulso y organizar el pensamiento.

Las dosis de risperidona por kilogramo de peso al día coincidió con la dosis utilizada en niños, sin embargo los efectos adversos fueron solo observados en la población adolescente, considerando causas posibles de la aparición de síndrome metabólico la constitución mas parecida al adulto, incluso asociada a perfil hormonal, así como factores relacionados con su etapa vital y medio ambiente como la mayor independencia y diferentes hábitos alimenticios, así como la mayor dificultad de control por parte de los padres.

Llamo la atención que otros medicamentos, principalmente los antiepilépticos fueron usados a dosis menores de las recomendadas, considerando esto por la búsqueda no de efectos antiepilépticos sino modulación del afecto.

El uso de los neurolépticos mostró ser segura no encontrando el estudio datos de disquinesia tardía, ni acatisia o efectos extrapiramidales importantes.

Pese a lo reducido de la muestra (submuestra) se observo que los pacientes si aumentaron de peso durante el estudio al igual que de IMC, lo que nos indica que el aumento de peso no solo estuvo relacionado con ganancia en estatura sino que también puede ser atribuida al medicamento, lo que coincide con otros estudios.

Debido a lo reducido de la muestra final los valores de triglicéridos y colesterol no fueron significativos; los valores de glucosa tampoco lo fueron.

Siendo un estudio piloto consideramos varios puntos, entre ellos que un estudio a los 3 meses no permite demostrar muchos de los efectos estudiados por lo que debería aumentarse el tiempo tanto de captación de pacientes como de seguimiento a un mínimo de 6 meses.

La toma de estudios de laboratorio se denoto no protocolaria debiendo serlo dado la importancia de comparación con niveles basales de glucemia y lípidos en sangre, así mismo por las implicaciones clínicas se requeriría la toma de EEG el cual no fue tomado en 3 pacientes.

La deserción al estudio es otro punto, llama la atención el uso agudo de medicamentos antipsicóticos para disminuir el impulso suicida, teniendo como alternativa el uso de sedantes del tipo de las benzodicepinas. Al término de la hospitalización 5 pacientes abandonaron por indicación médica el consumo de antipsicóticos, siendo los diagnósticos Trastornos de Conducta y Trastornos Afectivos.

Algo alarmante es lo asociado a la deserción por parte del paciente y de sus familias del seguimiento farmacológico, denotando el mayor número de los casos apenas egresar de la hospitalización. Considerando la necesidad de aumentar la psicoeducación tanto de la familia como del paciente en la búsqueda de una mayor conciencia de enfermedad, y de los requerimientos de tratamiento.

Conclusiones:

El uso de antipsicóticos es una práctica común en los adolescentes en diagnósticos que varían desde Trastornos Psicóticos hasta Trastornos afectivos.

Afortunadamente los medicamentos antipsicóticos más usados son los atípicos (o de 2da generación) los cuales han provado en múltiples estudios ser los más seguros. Sin embargo, estos medicamentos no están exentos de efectos adversos siendo necesario su vigilancia ante la probabilidad de presentar síndrome metabólico asociado a su consumo.

Es necesario nuevos estudios que muestren con mayor claridad los efectos observados en nuestra población de manera que sustentemos el manejo de un modelo de farmacovigilancia en todo paciente que consuma neurolépticos.

Siendo la polifarmacia una constante consideramos se debe buscar, en la manera que sea apropiado para el paciente, la disminución de medicamentos ya que estos potencian los efectos adversos así como la morbimortalidad.

Si se pretendiera seguir, reproducir o replantear este estudio recomendamos:

La toma de estudios de laboratorio se denoto no protocolaria debiendo serlo dado la importancia de comparación con niveles basales de glucemia y lípidos en sangre, así mismo por las implicaciones clínicas se requeriría la toma de EEG el cual no fue tomado en 3 pacientes.

La deserción al estudio es otro punto, llama la atención el uso agudo de medicamentos antipsicóticos para disminuir el impulso suicida, teniendo como alternativa el uso de sedantes del tipo de las benzodicepinas. Al término de la hospitalización 5 pacientes abandonaron por indicación médica el consumo de antipsicóticos, siendo los diagnósticos Trastornos de Conducta y Trastornos Afectivos.

Algo alarmante es lo asociado a la deserción por parte del paciente y de sus familias del seguimiento farmacológico, denotando el mayor número de los casos apenas egresar de la hospitalización. Considerando la necesidad de aumentar la psicoeducación tanto de la familia como del paciente en la búsqueda de una mayor conciencia de enfermedad, y de los requerimientos de tratamiento.

Conclusiones:

El uso de antipsicóticos es una práctica común en los adolescentes en diagnósticos que varían desde Trastornos Psicóticos hasta Trastornos afectivos.

Afortunadamente los medicamentos antipsicóticos más usados son los atípicos (o de 2da generación) los cuales han provado en múltiples estudios ser los más seguros. Sin embargo, estos medicamentos no están exentos de efectos adversos siendo necesario su vigilancia ante la probabilidad de presentar síndrome metabólico asociado a su consumo.

Es necesario nuevos estudios que muestren con mayor claridad los efectos observados en nuestra población de manera que sustentemos el manejo de un modelo de farmacovigilancia en todo paciente que consuma neurolépticos.

Siendo la polifarmacia una constante consideramos se debe buscar, en la manera que sea apropiado para el paciente, la disminución de medicamentos ya que estos potencian los efectos adversos así como la morbimortalidad.

Si se pretendiera seguir, reproducir o replantear este estudio recomendamos:

1. Tener investigadores en cada una de las unidades de hospitalización del Hospital Psiquiátrico Infantil “Juan N. Navarro” de manera que sea mas fácil la captación de pacientes así como la solicitud de estudios y el “enganche” del paciente para la continuación del estudio.
2. Recomendamos la toma protocolaria de Química Sanguínea, así como Lípidos Sanguíneos, así como no dejar por alto la toma de estudios tales como EEG.
3. Buscar mayor conciencia de enfermedad en el paciente así como en los familiares disminuyendo la suspensión del tratamiento al egreso hospitalario.
4. Buscar nuevos incentivos para que los familiares acudan con el paciente a consultas programadas y llevar un adecuado seguimiento del estudio.

Bibliografía:

- 1) AACAP; Practice parameter for assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia; JAACAP, 40:7, suplemento, E.U.: Julio 2001.
- 2) Apiquian Guitart, R; Escalas de evaluación de movimientos anormales: Ed. Janssen, México, 2000.
- 3) Apiquian Guitart, R; Eventos adversos y la selección del antipsicótico; Intersistemas; México, 2004.
- 4) Apiquian Guitart, R; Los efectos secundarios deciden la primera opción en los nuevos antipsicóticos?; Ponencia del XVII Congreso Nacional APM, México, 2001.
- 5) Buckey, N; Sanders, P; Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs; En Drug safety, 23:3; E.U.; septiembre 2000.
- 6) Camprullos, M; Percepción y realidad de la eficacia de los antipsicóticos atípicos; ponencia, México, 2000.
- 7) Cantwell, D; Attention deficit disorder: A review of the past 10 years; JAACAP; 35:8; E.U.; agosto 1996.
- 8) Conley, K; Kelly, D; Farmacología de la esquizofrenia; Intersistemas, México, 2004.
- 9) Díaz, J; Franco, K; García, A y cols; Estudio de vigilancia de alteraciones metabólicas y cardiovasculares en pacientes tratados con antipsicóticos; México; 2004.
- 10) Findling, R; Antipsychotic terapias a pediatric patients, the importance of safety and tolerability; ponencia en la reunión anual APA, E.U. 2004.
- 11) Gelder, M; López-Ibor, J; Andreasen, N; Tratado de psiquiatría; Tomo III; Ars medica, España; 2003.
- 12) Geller, B; Luby, J; Chile and adolescent bipolar disorder: A review of the past 10 years; JAACAP, 36:9; E.U.; Septiembre 1997.
- 13) Gelenberg, A y cols; Weight gain: A growing problem in schizophrenia management, en Journal of clinical psychiatry; 62, suplemento 7; E.U.; 2001.
- 14) Gonzalez, E y cols; Temas de paidopsiquiatría, PAC-B1; Intersistemas, México; 1998.
- 15) Haunp, D.W; Hyperglycemia and antipsychotic medications; en Journal of clinical Psychiatry; suplemento 27, E.U.; 2001.

- 16) Henderson, D; Powers, E; Intolerancia a la glucose y diabetes en esquizofrenia; en Medicall illness and schizophrenia, Vol. 5; Pfizer; México, 2003.
- 17) Herrera, M; esquizofrenia y manejo; ponencia; México; 2002.
- 18) Jenkins, S; Hansen, M; Guia de referencia rápida para psiquiatras, American Press Inc; 2da edición, México; 1995.
- 19) Kaplan, H; Sadock, B; Tratado de psiquiatría; Tomo III; Intermedia; Argentina; 1997.
- 20) Kaplan, H; Sadock, B; Tratado de psiquiatría; Tomo IV; Intermedia; Argentina; 1997.
- 21) Lewis, M; Chile and adolescent psychiatry; 3ra edición; Lippincott, Williams y Wilkins; E.U.; 2002.
- 22) Martinez, A; Benassini, O; Apiquian Guitart, R; Antipsicoticos atípicos: Panel de expertos en esquizofrenia; Ponencia en II Congreso Nacional del Colegio Mexicano de Neuropsicología; México; 2001.
- 23) McKlellan; Ferry; Scott; Evidence- based treatment in child and adolescent psychiatry; JAACAP; 42:12; E.U.; Diciembre 2003.
- 24) Meller, J; Nasralla, H; Temas relacionados al tratamiento medico para individuos con esquizofrenia; en Medicall illness and schizophrenia; Vol. 1; Pfizer, México, 2003.
- 25) Moizeszowicz, J; Psicofarmacología psicodinámica IV; 4ta edición; Paidós; Argentina; 1998.
- 26) Newcorner, J; Dwyer, D; Impaired glucosa regulation, diabetes, schizophrenia and antipsichotic medication; simposio APA; México, 2001.
- 27) Ortega, H; Valencia, M; Esquizofrenia, estado actual y perspoectivas; INP, México, 2001:
- 28) Pappadopulus; E; McIntyre, S; Crimson, C; Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth, part II; JAACAP, 42:2; E.U., Febrero 2003.

- 29) Perkins, D; Transtornos endocrinos e hiperprolactinemia en la esquizofrenia; en Medical illness and schizophrenia; Vol. 9; Pfizer, México, 2003.
- 30) Pies, R; Manual de psicofarmacología básica; Masson; España; 2000.
- 31) Romano, P; Psicofarmacología en psiquiatría infantil; PAC2-2; Intersistemas; México; 1992.
- 32) Rolla, A; Alteraciones metabólicas en psicosis y los antipsicóticos; Ponencia; México.
- 33) Rubio, G; Eficacia, definiendo el estándar; Ponencia del XVII congreso Nacional APM, México; 2001.
- 34) Safer, D; Magno;J; Dos Ries, S; Medicación antipsicóticas concomitante en jóvenes; The american Journal of Psychiatry (edición en español); 6:6; México; 2003.
- 35) Schur, S; Sikiich, C; Findling, R; Treatment recomendation for the use of antipsychotics for aggressive youth: Part I; JAACAP; 42:2; E.U.; 2003.
- 36) Steinner, H; Lock, J; Anorexia nervosa and bulimia nervosa in children and adolescent: A review of the past 10 years; JAACAP; 37:4; E.U.; 1998.
- 37) Snyder, R; Turgay, A; Aman, M; Efectos de la risperidona en transtorno de conducta y transtorno por conducta disruptiva con C.I. bajo del promedio; JAACAP; 41:9; E.U.; Septiembre 2002.
- 38) Tanguay, P; Pervasive developmental disorders: A 10 year review; JAACAP; 39:9; E.U.; Septiembre 2000.
- 39) Tierney, C; McPhee, S; Papadakis, M; Diagnóstico clínico y tratamiento; Manual moderno; México; 1998.
- 40) Ulloa, R; De la Peña, F; Escalas de psicopatología en la infancia; en Psicopatología, Ed. Janssen, México 2000.
- 41) Varios; Comunicado médico acerca de olanzapina inyectable (laboratorio Lilly); México; Octubre 2004.
- 42) Volkmar, F; Childhood and adolescent psychosis: A review of the past 10 years; en JAACAP; 35:7; E.U.; Julio 1996.

43) Wetterling, H; Bodyweight gain with atypical antipsychotics; en Drug safety, 24:1; E.U.; 2001.

Apéndices:

FICHA BIOGRAFICA:

1. Nombre:
2. No. De expediente:
3. Edad:
4. Sexo:
5. Medicamentos y dosis:
6. Diagnóstico:

Basal(1er semana):

Peso:

Talla:

TA: T: FC: FR:

IMC:

Resultados de laboratorios

 QS:

 AIMS

 DIMAGIO

 RECA

 BARNES

 Medicamento 1(con dosis):

 Medicamento 2(con dosis):

2da semana:

 DIMAGIO

 RECA

 BARNES

 Peso:

 Talla:

 TA: T: FC: FR:

 IMC:

 Medicamento 1:

 Medicamento 2:

4ta semana:

 DIMAGIO

 RECA

 BARNES

 Peso:

Talla:
TA: T: FC: FR:
IMC:
Medicamento 1 :
Medicamento 2 :

6ta semana :
BARNES
DIMAGIO
RECA
Peso :
Talla:
TA: T: FC : FR :
IMC:
Medicamento 1:
Medicamento 2:

8va semana:
BARNES:
DIMAGIO:
RECA:
Peso:
Talla:
TA: T: FC: FR:
IMC:
Medicamento 1:
Medicamento 2:

3 meses:
AIMS
DIMAGIO
RECA
BARNES
Peso:
Talla:
TA: T: FC: FR:
IMC:
QS: glucosa Perfil de lípidos:

Medicamento 1:

Medicamento 2:

INFORMACION SOBRE EL TEMA DE LA INVESTIGACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PADRE O TUTOR.

Título del estudio: “Alteraciones en los lípidos, glucosa y efectos extrapiramidales causados por haloperidol, risperidona y sus combinaciones con valproato en una muestra de adolescentes atendidos en el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro”

Investigador: Dr. Genaro Reyna Olivera Tel. 0445515928651

Por medio del presente se le solicita su autorización para que su hijo (o aquella persona de quien es tutor) ingrese a este estudio de investigación, de manera que se compromete a leer el mismo y de estar de acuerdo dar su permiso firmando el mismo. El presente formulario puede contener palabras que no comprenda por lo que solicitará de ser el caso pida le sean explicadas por el médico o personal que le incluya en el estudio. Puede llevarse una copia de este formulario a su domicilio para pensar o conversar con su familia o amigos antes de tomar una decisión. No se garantiza beneficio específico en el padecimiento de base de su paciente por participar en el estudio.

1. Objetivo general del estudio:

Observar la frecuencia efectos adversos extrapiramidales y alteraciones de lípidos con el uso de haloperidol, risperidona y sus combinaciones con valproato en adolescentes.

2. Fundamento:

La presencia de efectos adversos en el uso de medicamentos antipsicóticos es una realidad; la presencia de alteraciones tales como efectos extrapiramidales (EEP), alteraciones metabólicas, endócrinas, neurovegetativas, cardíacas, conlleva riesgos a la salud y disminuyen el nivel de vida y la adherencia terapéutica de los pacientes. Es frecuente la utilización de antipsicóticos en adolescentes para el tratamiento de diversas patologías sin que existan suficientes estudios respecto a la incidencia de efectos secundarios en esta población. Motivo por el que pretendemos estudiar la frecuencia de efectos colaterales extrapiramidales y alteración en los lípidos en una muestra de pacientes de nuevo ingreso internados en las diferentes unidades de atención hospitalaria (Unidad de adolescentes varones (UAV), unidad de adolescentes mujeres (UAM) y Paideia), y del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro.

3. Diseño del estudio:

Se realizará un estudio prospectivo, longitudinal y observacional.

Previa autorización de los comités de ética e investigación y las autoridades hospitalarias, se obtendrá la autorización escrita del responsable legal del paciente para su ingreso al estudio, tras obtenerla se procederá a realizar la ficha de identificación de los pacientes cuyos familiares o tutores han aceptado su ingreso al estudio y que cuenten con los criterios de inclusión y no con los de exclusión específicos, de igual manera se recabaran las constantes vitales y estudios de laboratorio descrito aplicando a su vez las escalas de DiMacio y Registro de efectos colaterales, escala de Barnes para acatisia y escala de efectos adversos AIMS, no dejando pasar mas de una semana de manera que se tengan los datos basales.

Las escalas y estudios se aplicaran de manera posterior cada 2 semanas hasta la semana 8 y posteriormente cada mes para EEP, a los tres meses del inicio del tratamiento para los laboratorios (QS) registrando los resultados conjuntos.(Ver cronograma).

Al término de los tres meses en relación al último paciente en ingresar al estudio se concentraran los datos y realizara análisis estadístico adecuado a los datos obtenidos.

Cronograma:

	B	2S	4S	6S	8S	3M
BARNES	X	X	X	X	X	X
AIMS	X					
DIMACIO	X	X	X	X	X	X
RECA	X	X	X	X	X	X
LABS	X					
CTES VITALES (peso, talla, IMC, FC, FR, T, TA).	X	X	X	X	X	X

4. Beneficios:

No puede garantizarse que su hijo (o persona bajo su tutoría) obtendrá algún beneficio clínico del estudio, sin embargo existen razones para su participación, tales como un cuidadoso chequeo de su estado físico buscando la no presencia de efectos adversos del medicamento, de manera que, de encontrarlos se tomen medidas adecuadas avisando a su médico tratante. Así mismo cabe destacar que el resultado de este estudio ayudara al desarrollo de programas de farmacovigilancia que ayudaran al cuidado y mejoría de muchos pacientes.

5. Gastos/Retribución:

Las visitas, procedimientos, pruebas de laboratorio y gabinete posterior al estudio basal del paciente serán gratuitas (no así los gastos derivados de su internamiento). Sin embargo mi responsabilidad subsiste con respecto al cuidado médico y psiquiátrico de rutina de mi hijo.

No se realizaran pagos por la participación en este estudio.

6. Riesgos y molestias:

Los riesgos relacionados a extracción de sangre incluyen moretones, dolor y riesgo menor de infección en el lugar de ingreso de la aguja.

7. Derecho a formular preguntas y/o abandonar el estudio:

Usted y su hijo (o persona de quien es tutor) tienen derecho a realizar preguntas sobre el estudio, el médico contestará las mismas. Durante el estudio el médico le informará sobre el estado individual de su paciente.

La participación de su hijo (o persona de quien es tutor) es voluntaria, su hijo (o persona de quien es tutor) o usted tienen derecho a negarse a participar en el mismo o retirarse en cualquier momento del estudio, lo que no afectara su cuidado clínico por parte de la institución.

8. Utilización de los resultados y confidencialidad:

No se puede garantizar la plena privacidad de la información obtenida, sin embargo tales registros se mantendrán en secreto en la mayor medida posible de conformidad a las leyes. Si los resultados de este estudio se dieran a revistas médicas su hijo (o persona de quien es tutor) no podrá ser identificado por su nombre sin su consentimiento.

9. Interrupción de la participación:

El médico del estudio podrá decidir la interrupción del estudio, podrá solicitar que su hijo (o persona de quien es tutor) abandone el mismo sin su consentimiento o el de su hijo (o persona de quien es tutor). Se le pedirá que abandone el estudio en caso que no cumpla con las instrucciones. Si se decide su abandono las razones se analizarán con usted.

POR MEDIO DE LA PRESENTE Y HABIENDO SIDO INFORMADO DE MANERA ADECUADA DE LAS CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO CLINICO TRATADO ACEPTO LA PARTICIPACION EN EL MISMO POR PARTE DE MI HIJO; COMPRENDO QUE MI HIJO (O PERSONA DE QUIEN SOY TUTOR) Y YO AUN PODEMOS TENER PREGUNTAS QUE SERAN RESPIONDIDAS. MI HIJO TIENE DERECHO DE ABANDONAR EL ESTUDIO EN EL MOMENTO EN QUE LO DESEE, SI ASI LO HICIERA ESTO NO TENDRA REPERCUSIONES EN SU TRATAMIENTO POR PARTE DEL HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL JUAN N. NAVARRO.

HACIENTO QUE HE LEIDO Y COMPRENDIDO EL FORMULARIO Y LA DESCRIPCION DEL ESTUDIO. FIRMO DE MANERA VOLUNTARIA COMO PRUEBA DE MI DECISIÓN PARA QUE MI HIJO (O PERSONA DE QUIEN SOY TUTOR) PARTICIPE EN EL ESTUDIO. ENTIENDO QUE RECIBIRE UNA COPIA DEL CONSENTIMIENTO FIRMADO.

Firma y edad del paciente

fecha y hora

Firma del padre o tutor

fecha y hora

Nombre impreso del padre o tutor

Nombre impreso del 1er Testigo

Dirección del 1er Testigo

Relación con el padre o tutor

Firma del 1er Testigo

Fecha

Nombre impreso del 2do Testigo

Dirección del 2do Testigo

Relación con el padre o tutor

Firma del 2do Testigo

Fecha

Firma de la persona que conduce el debate de consentimiento informado

Fecha

Firma del investigador

Fecha

En caso necesario:

Firma y nombre impreso de la persona presente en el debate de
consentimiento informado (si el paciente/tutor no supiera leer)

Fecha

NOTIFICACION

AGOSTO 2005

A LOS JEFES DE SERVICIO, MEDICOS ADSCRITOS Y MEDICOS
RESIDENTES DEL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL JUAN N. NAVARRO:

Por medio de la presente me permito solicitar su ayuda para la realización de la tesis “Efectos adversos causados por haloperidol, risperidona y sus combinaciones con valproato en una muestra de adolescentes atendidos en el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro” la cual se pretende iniciar a principios de agosto consistiendo su apoyo en informar del protocolo – que consistirá en un estudio de fármaco vigilancia de efectos adversos extrapiramidales y alteración del perfil de lípidos en población adolescente (12 a 17a 6m) - a todo responsable legal de paciente que inicia manejo en esta institución con antipsicóticos, siendo virgen a manejo con los mismos, y solicitar su ingreso en el mismo.

De mostrarse interesados tanto el responsable legal, como el paciente -de ser posible-, favor de canalizar con el Dr. Genaro Reyna Olivera, residente de 2do año de psiquiatría infantil y del adolescente al teléfono 0445515928651 para dar mayor información, solicitar autorización escrita de ingreso al protocolo de tesis y dar inicio a la fármaco vigilancia.

Agradeciendo de antemano sus atenciones.

Dr. Genaro Reyna Olivera
RIIPIA

Registro de Efectos Colaterales para Adolescentes
Instituto Mexicano de Psiquiatría

Nombre: _____
Expediente: _____
Fecha: _____ Día del estudio: _____
N° de estudio: _____

Instrucciones:

Marca con una "X" el número que mejor describa cómo te has sentido para cada oración en la última semana, responde todas, no hay buenas ni malas.

	Nunca	1	Algunas veces	2	3	Siempre	4
Tengo problemas para dormir	0	1	2	3	4		
Me late rápido el corazón	0	1	2	3	4		
Me late muy fuerte el corazón	0	1	2	3	4		
Me siento mareado	0	1	2	3	4		
Siento que el cuarto me da vueltas	0	1	2	3	4		
Me siento tenso por dentro	0	1	2	3	4		
Me siento inquieto	0	1	2	3	4		
Se me duermen los pies y las manos	0	1	2	3	4		
Me hormiguan los pies y las manos	0	1	2	3	4		
Pierdo el equilibrio	0	1	2	3	4		
Se me seca la boca	0	1	2	3	4		
Veo borroso	0	1	2	3	4		
Veo doble	0	1	2	3	4		
Estoy estreñido	0	1	2	3	4		
Tengo diarrea	0	1	2	3	4		
Me esfuerzo para poder orinar	0	1	2	3	4		
Tengo comezón	0	1	2	3	4		
La luz me lastima los ojos	0	1	2	3	4		
Tengo náuseas	0	1	2	3	4		
Tengo vómito	0	1	2	3	4		
No tengo apetito	0	1	2	3	4		
Me duele la panza	0	1	2	3	4		
Estoy somnoliento	0	1	2	3	4		
Me dan calambres en las noches	0	1	2	3	4		
Sudo mucho	0	1	2	3	4		
Tengo temblor	0	1	2	3	4		
Otro	0	1	2	3	4		
Otro	0	1	2	3	4		

ANEXO XI.8

ESCALAS DE EVALUACIÓN DE MOVIMIENTOS ANORMALES

Escala de Diminuto de Evaluación para Síntomas Extrapiramidales

Nombre: _____

Fecha: _____

Evaluador: _____

1. SÍNDROME PARKINSONICO

a) *Expresión facial*

0 = Normal.

1 = Discretamente rígida.

2 = Cara rígida (dificultad del paciente para arrugar la frente o salir la cara de máscara).

3 = Cara de máscara.

b) *Tremor*

0 = Ausente.

1 = Temblores finos que pueden suprimirse voluntariamente.

2 = Temblores moderadamente dinámicos que no se suprimen voluntariamente.

3 = Temblores persistentes.

c) *Agitación*

0 = Ausente.

192 Evaluación de la psicopatología. Escalas en español

- 1 = Disminución del balanceo de los brazos al caminar, pero la amplitud de la marcha permanece normal.
- 2 = Desaparición del balanceo de los brazos al caminar y disminución de la amplitud de la - marcha, también la postura general es muy rígida.
- 3 = Marcha sumamente rígida y lenta.

d) Rigidez ()

- 0 = Tono muscular normal.
- 1 = Hipertonía muscular percibida en la flexión pasiva de la muñeca.
- 2 = Fenómeno de la rueda dentada percibida en el movimiento pasivo del antebrazo, la extensión de éste está alterada aunque es fácil.
- 3 = Fenómeno de la rueda dentada severo, la extensión del antebrazo es difícil.

2.- ACATISIA ()

- 0 = Ausente.
- 1 = El paciente dice que siente el impulso de moverse.
- 2 = El paciente dice que le es difícil permanecer en un mismo lugar (piernas inquietas).
- 3 = El paciente no puede permanecer en un mismo lugar (debe moverse alrededor).

3.- DISTONÍA ()

- 0 = Ausente.
- 1 = El paciente refiere espasmos ocasionales en ojos, brazos o cuello.
- 2 = El paciente exhibe poses exageradas, torsiones del cuello, o protrusiones de la lengua. El equilibrio está alterado pero es controlable.
- 3 = Las posiciones y los movimientos espásticos impiden el funcionamiento. La coordinación del equilibrio es incontrolable.

Escala de Evaluación de Acatisia de Barnes

Nombre: _____
 Fecha: _____
 Evaluador: _____

- A) Componente objetivo 0 1 2
- B) Componente subjetivo 0 1 2
- C) Ansiedad relacionada a inquietud 0 1 2
- D) Evaluación clínica global

- 0 = Ausente
- 1 = Cuestionable
- 2 = Acatisia leve
- 3 = Acatisia moderada
- 4 = Acatisia marcada
- 5 = Acatisia severa

TOTAL ()

Escala de Movimientos Anormales Involuntarios (AIMS)

Nombre: _____
 Fecha: _____
 Evaluador: _____

Instrucciones:

Revise el procedimiento antes de calificar. Califique la mayor severidad observada. La calificación de los movimientos que ocurren con la activación es de un punto menos que las que se observan espontáneamente.

Código:

- 0 = Ausente.
- 1 = Mínimo, puede ser el extremo de lo normal.
- 2 = Leve.
- 3 = Moderado.
- 4 = Severo.

- | | | |
|-------------------------------|--|-----------|
| Movimientos faciales y orales | 1. Músculos de la expresión facial, movimientos de la frente, cejas, área periorbital, mejillas; incluye fruncir el ceño, sonreír, gesticular. | 0 1 2 3 4 |
| | 2. Labios y área perioral, fruncir la boca, pucheros y saborear. | 0 1 2 3 4 |

(Continuación)

	3.	Mandíbula, morder, apretar los dientes, masticar, abrir la boca, movimientos laterales.	0	1	2	3	4
	4.	Lengua. Califique sólo aumento en el movimiento adentro y fuera de la boca, NO incluye capacidad para sostener el movimiento.	0	1	2	3	4
<i>Movimientos de las extremidades</i>	5.	Superiores (brazos, muñecas, manos y dedos). Incluye movimientos coreicos (rápidos, sin objetivo, irregulares, espontáneos), atetoides (lentos, irregulares, complejos). NO incluye temblor (repetitivo, regular, rítmico).	0	1	2	3	4
<i>Movimientos de las extremidades</i>	6.	Inferiores (piernas, rodillas, tobillos, ortijos). Movimientos laterales de las rodillas, taconeo con los pies, taloneo, retorcer los pies, inversión y eversión de los pies.	0	1	2	3	4
<i>Movimientos del tronco</i>	7.	Cuello, hombros y caderas, mecerse, retorcerse, balancearse, giros pélvicos.	0	1	2	3	4
	8.	Severidad de los movimientos anormales:					
		ninguno/ normal	0				
		mínimos	1				
		leves	2				
		moderados	3				
		severos	4				
<i>Valoraciones globales</i>	9.	Incapacidad debida a los movimientos anormales:					
		ninguna/ normal	0				
		mínima	1				
		leves	2				
		moderada	3				
		severa	4				

(Continuación)

	10.	Advertencia del paciente, de los movimientos anormales. Califique sólo lo que dice el paciente:		
		<i>sin advertencia</i>	0	
		<i>advertencia sin molestia</i>	1	
		<i>advertencia, molestia leve</i>	2	
		<i>advertencia, molestia moderada</i>	3	
		<i>advertencia, molestia severa</i>	4	
		TOTAL		
<i>Estado dental</i>	11.	Problemas actuales con los dientes o prótesis	No	Si

Indice:

Portada.....	1
Dedicatoria.....	2
Agradecimiento.....	3
Definición del problema.....	4
Antecedentes.....	4
Justificación del estudio.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivo General.....	14
Objetivos Secundarios.....	14
Diseño del estudio.....	14
Material.....	15
Población.....	15
Recursos de infraestructura.....	15
Escala a aplicar.....	15
Método.....	16
Cronograma.....	17
Implicaciones éticas.....	17
Definición de variables.....	18
Análisis estadístico.....	18
Resultados.....	18
Descripción de la muestra.....	18
Comportamiento respecto a escalas y datos metabólicos.....	20
Discusión.....	20
Conclusiones.....	22
Bibliografía.....	25
Apéndices.....	28
Ficha Biográfica (Base de datos).....	30
Consentimiento Informado.....	33
Notificación a Unidades.....	38
Escala.....	40
RECA.....	40
DiMacio.....	41
Barnes.....	42
AIMS.....	42
Índice.....	44