

Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia



**EVALUACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE PACIENTES SOMETIDOS A  
PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

**Andrea Gabriela Hernández Azurdia**

Química Farmacéutica

**Guatemala, abril de 2018**

Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a red and white design, flanked by two golden lions. Above the shield is a golden crown. The shield is set against a light blue background with a white cross. The entire emblem is surrounded by a circular border containing the Latin text "UNIVERSITAS SAN CAROLINIENSIS INTER CETERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACIUMIUM COACIUMIUM".

**EVALUACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE PACIENTES SOMETIDOS A  
PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

Presentado por

**Andrea Gabriela Hernández Azurdia**

Para optar al título de

**Química Farmacéutica**

**Guatemala, abril de 2018**

**JUNTA DIRECTIVA**

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
M.A. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza	Secretaria
M.Sc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Andreína Delia Irene López Hernández	Vocal IV
Br. Carol Andrea Betancourt Herrera	Vocal V

## ACTO QUE DEDICO

<i>A Dios</i>	Por sus incontables bendiciones. Te agradezco Dios Todopoderoso por concederme el conocimiento, la salud y la fortaleza para completar mi carrera universitaria y este trabajo de investigación con éxito.
<i>A mis padres</i>  <i>Claudia Azurdía</i>	Por su amor y apoyo, estoy eternamente agradecida. Mamita: Por enseñarme a perseverar y prepararme para enfrentar los desafíos con fe y humildad. Eres fuente constante de inspiración para mi vida.
<i>Manuel Hernández</i>	Papito: Por enseñarme con el ejemplo un fuerte sentido de disciplina e integridad. Eres una gran influencia en mi vida.
<i>A mi hermano</i> <i>Francisco Hernández</i>	Por siempre estar conmigo, por tu apoyo sincero, comprensión, paciencia e interés. Gracias por cuidarme y ayudarme a disfrutar la vida con tus ideas y creatividad.
<i>A mis abuelos</i> <i>Francisco Azurdía y Dina Aguilera</i> <i>Tránsito Hernández y Alejandra Batres</i>	Personas fuertes y amorosas que me ayudaron a ser quien hoy soy. Gracias por ser mi inspiración en la elección de esta carrera que tanto amo.
<i>A mis tíos y primos</i>	Por brindarme su apoyo a lo largo de mi vida y particularmente a través del proceso de obtener la licenciatura. Debido a su cariño incondicional y oraciones, tengo la oportunidad de completar esta tesis.
<i>A Julio Soto</i>	Tu constante apoyo y aliento hicieron que este trabajo sea lo que hoy es. Estoy realmente agradecida por tenerte en mi vida.
<i>A mis amigos</i> <i>Lorena, Diego, Mónica, Mayra, Álvaro</i> <i>y Mario</i>	Su apoyo y cariño valió más de lo que puedo expresar en papel. Esta etapa no hubiera sido la misma sin su amistad.

## AGRADECIMIENTOS

*A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia*

*A la Licda. Lesly Xajil Ramos y Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre, M.Sc.*

Por guiarme y apoyarme durante todo este tiempo. Son un ejemplo de excelencia como investigadoras, mentoras y modelos a seguir.

*Al Dr. Miguel Luna Aguilera y Dr. Jaime Rabanales Estrada*

Por sus consejos y dirección en la realización de este trabajo

*A la Licda. Lucía Arriaga Tórtola*

Por sus sugerencias y su valioso aporte en la revisión de esta investigación

*A mis asesores estadísticos*

*Julio David Soto y Lic. André Chocó*

Por su valioso apoyo en el diseño de investigación y análisis estadístico.

*Al equipo del Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica -SECOTT-*

Por abrirme las puertas durante la realización de mi Ejercicio Profesional Supervisado y el desarrollo de este trabajo. Gracias por su asistencia en la investigación, estímulo y apoyo durante esta etapa.

*Al Hospital Roosevelt*

*Departamento de Docencia e Investigación y Comité de Ética*

*Departamento de Salud Mental y Clínica del Adulto Mayor del Departamento de Medicina Interna*

Por permitirme realizar esta investigación en sus instalaciones

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	9
2. INTRODUCCIÓN .....	10
3. ANTECEDENTES.....	11
3.1 Evaluación de la respuesta terapéutica.....	11
3.1.1 Atención farmacéutica .....	11
3.1.2 Actividades de la atención farmacéutica.....	11
3.2 Depresión .....	14
3.2.1 Definición de depresión .....	14
3.2.2 Etiología y fisiopatología de la depresión.....	14
3.2.3 Prevalencia y grado de control en Guatemala.....	15
3.2.4 Clasificación de la depresión .....	16
3.2.4.1 Clasificación según la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association) .....	16
3.2.4.2 Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10 .....	17
3.2.5 Tratamiento de la depresión.....	18
3.2.5.1 Tratamiento no farmacológico .....	18
3.2.5.2 Tratamiento farmacológico.....	19
3.2.6 Instrumentos de evaluación de la depresión.....	24
3.2.6.1 Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos –CES-D-.....	24
3.2.6.2 Escala de Depresión Geriátrica (GDS) .....	26
3.2.7 Atención farmacéutica en pacientes con depresión.....	27
3.2.8 Adherencia al tratamiento antidepresivo.....	28
3.2.8.1 Métodos para medir la adherencia .....	28
3.3 Ansiedad.....	29
3.3.1 Tipos de trastornos de ansiedad .....	30

3.3.2 Instrumentos para evaluar trastornos de ansiedad.....	32
3.3.2.1 Escala de Ansiedad de Zung .....	32
3.3.3 Efectividad del escitalopram en trastornos de ansiedad.....	32
3.4 Farmacogenética .....	33
3.4.1 Enzimas del citocromo P450.....	34
3.4.2 Distribuciones alélicas de CYP2C19 en diferentes poblaciones.....	34
3.4.3 Metabolismo y farmacogenética del tratamiento con escitalopram a través de CYP2C19. 36	
3.5 Estudios realizados.....	37
3.5.1 Estudios realizados en Guatemala.....	37
3.5.2 Estudios realizados a nivel internacional .....	38
4. JUSTIFICACIÓN .....	40
5. OBJETIVOS .....	41
5.1 Objetivo general.....	41
5.2 Objetivos específicos .....	41
6. HIPÓTESIS.....	42
7. MATERIALES Y MÉTODOS .....	43
7.1 Universo y muestra.....	43
7.1.1 Universo.....	43
7.1.2 Muestra.....	43
7.2 Selección de pacientes.....	43
7.2.1 Criterios de inclusión .....	43
7.2.2 Criterios de exclusión.....	43
7.3 Materiales.....	44
7.3.1 Recursos humanos.....	44
7.3.2 Recursos materiales.....	44
7.3.3 Recursos institucionales .....	44

7.4 Procedimiento .....	45
8. RESULTADOS.....	49
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	57
10. CONCLUSIONES .....	69
11. RECOMENDACIONES .....	71
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	72
13. ANEXOS.....	80
13.1 Consentimiento informado.....	80
13.2 Ficha clínica del paciente .....	82
13.3 Breve cuestionario de medicación (BMQ).....	83
13.4 Cuestionario de medida de adherencia de Moriski .....	84
13.5 Escala de depresión geriátrica –GDS-.....	80
13.6 Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos –CES-D- .....	86
13.7 Hoja de puntuaciones de la Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos – CES-D-.....	87
13.8 Escala de Autovaloración de Ansiedad de Zung.....	88
13.9 Hoja de puntuaciones de la Escala de Autovaloración de Ansiedad de Zung .....	89
13.10 Características de los pacientes .....	90
13.11 Resumen del modelo de análisis de correspondencias múltiples .....	91
13.12 Contribución a la inercia .....	92
13.13 Fotografías del desarrollo del estudio.....	94



## 1. RESUMEN

**Antecedentes y objetivos.** Es bien conocida la importancia de asegurar la terapia correcta para el paciente, para lo cual es necesario reconocer los factores que influyen en su recuperación. El objetivo del estudio fue evaluar los problemas relacionados a la adherencia y el estado depresivo o de ansiedad de los pacientes que fueron sometidos a pruebas farmacogenéticas para la isoenzima CYP2C19 de escitalopram en la Clínica del Adulto Mayor (CAM) y Departamento de Salud Mental (SM) del Hospital Roosevelt. **Métodos.** Estudio de tipo observacional, prospectivo, descriptivo y longitudinal. La medición de la adherencia se realizó mediante el Cuestionario de Medida de Adherencia de Moriski y el Breve Cuestionario de Medicación (BMQ). La evolución del estado depresivo o de ansiedad se determinó mediante la conformación de tres distintos grupos: 1) pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión con aplicación de la Escala de Depresión Geriátrica (GDS); 2) pacientes menores de 65 años con diagnóstico de depresión, se les designó la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D); y 3) pacientes con diagnóstico de ansiedad, a quienes se les aplicó la Escala de Ansiedad de Zung. **Resultados.** Se identificó que las personas del estudio fueron en su mayoría mujeres en ambas clínicas (93.75% y 72.22%, respectivamente). La edad promedio varió según la clínica a la que asistieron, siendo 73.20 años en CAM y 40.53 años en SM. Se descartó la vulnerabilidad genética como una causa de la falta de efectividad del tratamiento con escitalopram. Los pacientes disminuyeron sus niveles de adherencia a la terapia durante el tiempo que duró el estudio, indicando que las principales razones de la falta de adherencia estaban asociadas a las barreras del régimen de medicación y las barreras de creencia en el fármaco. Estos resultados influyeron en las valoraciones del estado depresivo y de ansiedad, dado a que no se evidenció diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) en el cuadro clínico de ninguno de los grupos de pacientes. **Conclusiones.** Se deben considerar todos los factores que determinan la eficacia del tratamiento de acuerdo con las características de cada individuo, lo cual afecta directamente el estado de salud de los pacientes con diagnóstico de trastornos del estado de ánimo.

**Palabras clave.** Atención farmacéutica, Antidepresivo, Ansiolítico, Salud mental, Trastornos del estado de ánimo, Servicios farmacéuticos, Paciente geriátrico, Seguimiento farmacoterapéutico

## 2. INTRODUCCIÓN

La experiencia en la práctica clínica ha demostrado que diferentes pacientes responden de manera variable al mismo medicamento. Una herramienta para la selección de la dosis más adecuada de un fármaco consiste en la realización de pruebas farmacogenéticas, las cuales proporcionan información sobre la probabilidad de un paciente de presentar una reacción adversa o bien, obtener la respuesta terapéutica esperada dependiendo de la medicación que se administre, lo que permite brindar un enfoque personalizado para cada caso.

La monitorización del paciente por medio de entrevistas relacionadas con su terapia farmacológica y evolución de la enfermedad es imprescindible para complementar las pruebas farmacogenéticas, dado a que en ocasiones se tiende a asociar un fallo terapéutico únicamente a razones de idiosincrasia o reacciones determinadas genéticamente. Esta asociación funciona como una herramienta de apoyo que asegura la disminución de los riesgos relacionados a la medicación, complementando las acciones de atención farmacéutica cuya finalidad es la obtención de los efectos deseados por el prescriptor.

Dicha información permite analizar el estado de salud de los pacientes y evaluar los problemas relacionados a la medicación que se puedan presentar luego de una intervención basada en los resultados de las pruebas farmacogenéticas.

Por tanto, en este estudio se evaluó clínica y terapéuticamente a los pacientes con tratamiento antidepresivo o ansiolítico, específicamente medicados con escitalopram, quienes fueron sometidos a una terapia individualizada de acuerdo con su perfil farmacogenético. Considerando que este medicamento debe ser administrado por un tiempo prolongado y que la adherencia es un factor que determina directamente la efectividad de la terapia, se propuso la aplicación del seguimiento farmacoterapéutico y consecuente valoración del estado de ansiedad o depresivo, como un complemento a las pruebas antes mencionadas. Ambas estrategias fueron importantes para fortalecer de manera conjunta el éxito del tratamiento.

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1 Evaluación de la respuesta terapéutica**

##### **3.1.1 Atención farmacéutica**

Atención farmacéutica es la participación del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan enfermedades (Nguyen, 2011).

La atención farmacéutica se asocia con actividades y funciones que se configuran como un servicio continuo, de modo que sirve como mecanismo para ofrecer al paciente protección frente a la aparición o presencia de problemas relacionados con los medicamentos, tanto en la dispensación como en la consulta farmacéutica, la educación sanitaria y el seguimiento farmacológico personalizado (Nguyen, 2011).

##### **3.1.2 Actividades de la atención farmacéutica**

###### **3.1.2.1 Dispensación**

Sucede cuando existe actuación farmacéutica que acompaña la entrega de un medicamento, con o sin prescripción médica, con la finalidad de evitar problemas potenciales y de brindar las instrucciones sobre la adecuada utilización del producto. Este proceso mejora el proceso de uso y protege al paciente ante posibles resultados negativos por la medicación (Crawford et al., 2016).

###### **3.1.2.2 Consulta o indicación farmacéutica**

Acto profesional por el que el farmacéutico se responsabiliza por la selección de un medicamento que no necesita receta médica, con la finalidad de resolver problemas de salud menores, o su derivación al médico cuando dicho problema necesite de su actuación (Institut Borja de Bioética, 2012).

### 3.1.2.3 Seguimiento farmacoterapéutico

Práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente asociadas con los medicamentos mediante la detección de problemas relacionados con la medicación (PRM), y la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Estas acciones están enfocadas a alcanzar la máxima efectividad y seguridad de los medicamentos que el paciente va a utilizar o ya está utilizando (Nguyen, 2011).

### 3.1.2.4 Farmacovigilancia

Actividad de salud pública que identifica, cuantifica, evalúa y previene los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos (Adler, Bungay & Wilson, 2004). En Guatemala, la notificación espontánea se realiza a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia (PNFV), mediante el sistema de Boleta Amarilla (Ministerio de Salud y Asistencia Social, 2009).

### 3.1.2.5 Educación sanitaria

Sistema de aprendizaje creado como una forma de comunicación destinada a mejorar el conocimiento de la población en relación con la salud y el desarrollo de habilidades personales que conduzcan a la salud individual y de la comunidad (Adler, Bungay & Wilson, 2004).

Mediante el establecimiento del grado de conocimiento sobre los problemas de salud del paciente y consecuente aporte de las enseñanzas necesarias, es posible empoderar al individuo para que contribuya en la obtención de los resultados esperados (Adler, Bungay & Wilson, 2004).

### 3.1.2.6 Formulación magistral

Consiste en la elaboración de medicamentos destinados a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplir con una prescripción médica concreta y con la debida información al usuario (Crawford et al., 2016).

### 3.1.2.7 Adherencia al tratamiento farmacológico

La adherencia a la medicación se refiere a la cooperación voluntaria del paciente en la toma de sus medicamentos según lo prescrito, incluyendo el tiempo, la dosis y la frecuencia. La buena adherencia es especialmente importante en el manejo de las enfermedades crónicas. A menudo, se deben emplear diversas estrategias para mejorar la adherencia, incluyendo el asesoramiento, educación al paciente y optimizar las habilidades de memoria del paciente (García, 2009).

Dado a que los factores que determinan la adherencia de los pacientes son variados, el farmacéutico debe acercarse a cada persona individualmente para identificar el nivel de adherencia y qué barreras pueden existir que impidan que el paciente tome su medicación apropiadamente (Magis & Barrientos, 2009).

La educación sanitaria debe estar enfocada a que el paciente cumpla con las órdenes médicas. La información debe presentarse en un lenguaje claro y fácil de entender, y el paciente debe comprender no sólo los beneficios de la adherencia, sino las repercusiones de no cumplir con el tratamiento. Además, está demostrado que los pacientes que se sienten capacitados y cuidados por el personal de salud, tienden a desempeñar un papel activo en su tratamiento (Nguyen, 2011).

La simplificación de la dosificación y la minimización de los efectos adversos son estrategias eficaces para mejorar la adherencia. El farmacéutico puede realizar una revisión del horario de la medicación para garantizar que éste sea tan simple como sea posible. También, se puede preguntar sobre cualquier efecto adverso que el paciente haya experimentado y luego consultar al médico con respecto a las alternativas sugeridas (Crawford et al. 2016).

Cualquiera que sea la barrera a la adherencia, la única manera de evaluarla es conversar con el paciente. Cuanta más confianza el paciente tenga con el farmacéutico, se podrán discutir con mayor facilidad las dificultades de tratamiento (Blume, 2005).

## **3.2 Depresión**

### **3.2.1 Definición de depresión**

La depresión se define como el trastorno del estado de ánimo que se caracteriza por la pérdida del interés o placer, disminución de la energía, sentimientos de culpa, baja autoestima, alteraciones del sueño o apetito y mala concentración. Por otra parte, la depresión a menudo se acompaña de otros problemas como la ansiedad. Estas condiciones pueden llegar a ser crónicas o recurrentes, conllevando la disminución en la capacidad del individuo de realizar sus actividades diarias (Ruiz, 2005). En el peor de los casos, la depresión puede llevar a una persona al suicidio (Alarcón, 2004).

La base para distinguir estos cambios patológicos de otras condiciones pasajeras está dada por la persistencia del cuadro clínico característico de la depresión, la severidad de los síntomas y la discapacidad funcional y social que lo acompaña (Hossein, 2016).

### **3.2.2 Etiología y fisiopatología de la depresión**

Los dos tipos principales de depresión son de carácter reactivo y endógeno. La depresión reactiva se desarrolla en respuesta a un desencadenante externo, como la muerte de un miembro de la familia, la ruptura de una relación cercana, dificultades en el trabajo o presenciar malas noticias. Esta forma de depresión por lo general no requiere terapia a largo plazo y la mayoría de las personas pueden superar este estado con el apoyo de familiares y amigos. La depresión endógena se manifiesta sin un detonante externo reconocible y puede ser muy deshabilitante. Esta forma por lo general requiere atención clínica a largo plazo, cuyo objetivo principal será ayudar al paciente a normalizar el estado de ánimo (García, Nogueras & Muñoz, 2011).

Una de las teorías mejor aceptadas relacionadas a la fisiopatología de la depresión consiste en la existencia de un desequilibrio químico en el cerebro asociado con la disminución de los niveles sinápticos de los neurotransmisores amínicos biogénicos, serotonina (o 5-hidroxitriptamina, 5-HT) y noradrenalina (NA), principalmente en las vías que controlan el estado de ánimo. Esto se conoce como la teoría de las aminas biogénicas de la depresión. La serotonina se considera más estrechamente asociada con el control del estado de ánimo que la noradrenalina. Sin embargo, la NA

está más fuertemente implicada en la actividad motora, que también cambia en esta condición. Otro neurotransmisor, la dopamina (DA), también puede estar implicado en la fisiopatología, pero su función específica en esta condición sigue siendo relativamente desconocida. En apoyo a esta teoría, se ha determinado que los tratamientos con fármacos antidepresivos que elevan los niveles sinápticos de serotonina y/o noradrenalina en el cerebro pueden inducir mejoría clínica en pacientes con esta enfermedad (University of Washington, 2016).

Esta teoría, sin embargo, no refleja la imagen completa de los procesos fisiopatológicos subyacentes a la depresión. Se ha demostrado que las elevaciones agudas de los niveles de los neurotransmisores no son suficientes para mejorar el estado de ánimo, ya que se necesitan dos a seis semanas de tratamiento antes de que se observen los beneficios clínicos. Por lo tanto, a largo plazo, el tratamiento con fármacos antidepresivos es necesario para el alivio de la depresión. Además, actualmente se argumenta que la forma en que el cerebro se conecta cambia en la enfermedad depresiva. Hay evidencia de que las conexiones entre las neuronas, las conexiones entre cada región del cerebro y el tamaño de estas cambian en la depresión (Hales, 2009). Durante el desarrollo de esta enfermedad, la disponibilidad de ciertos factores de crecimiento neuronal, tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), puede ser deficiente. En la depresión severa crónica, el factor de liberación corticotrófica de la hormona hipotalámica está elevado, lo que a su vez induce la secreción de cortisol de la glándula suprarrenal. Los cambios en el nivel de estas hormonas se correlacionan con una disminución en el tamaño del hipocampo, que está involucrado en la formación de recuerdos a largo plazo y contribuye al control de las emociones (Li-Wan-Po, Girard, Farndon, Cooley & Lithgow, 2010).

### **3.2.3 Prevalencia y grado de control en Guatemala**

A nivel mundial, la depresión es uno de los trastornos mentales que contribuyen en gran proporción a la morbilidad y discapacidad de los individuos, así como a la mortalidad prematura. Además, se estima que, en los países en desarrollo, 3 de cada 4 personas con un trastorno mental no reciben la atención en salud apropiada (Organización Panamericana de la Salud, 2012).

En Guatemala, se conoce que una de cuatro personas mayores de 18 años, ha padecido de al menos un trastorno mental en su vida, de las cuales el 2.3% ha consultado con un profesional para su

tratamiento. Según la Organización Panamericana de la Salud (2012), se estima que la incidencia de depresión en los guatemaltecos es del 3.7%, sin embargo, la población diagnosticada con esta patología tiende a incrementarse con respecto al tiempo, por lo que se ha considerado que para el 2030, la depresión será la causa principal de discapacidad, disminuyendo los años de vida productivos de los individuos (Echeverría, 2016).

### **3.2.4 Clasificación de la depresión**

#### **3.2.4.1 Clasificación según la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association)**

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (en inglés, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, abreviado DSM), editado por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA, por sus siglas en inglés), se ha publicado desde 1952 y desde entonces se han realizado diversas revisiones. La cuarta edición, o DSM IV, fue publicada en el año 2000 (Turkington & Harris, 2006). Esta versión lista más de 200 condiciones de salud mental y los criterios requeridos para realizar un diagnóstico apropiado (Balogh, Miller & Ball, 2015).

Los trastornos depresivos que se describen en el DSM IV se agrupan en una categoría denominada *Trastornos del estado de ánimo*. Se incluyen en esta clasificación el trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno ciclotímico, trastorno del estado de ánimo debido a una condición médica general y el trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (Judd, et al., 2002). Además, los trastornos del estado de ánimo incluyen dos subtipos: el trastorno afectivo estacional y la depresión posparto. Para cada una de estas condiciones del estado de ánimo hay criterios específicos que los síntomas de una persona deben cumplir con el fin de recibir un diagnóstico (Nguyen, 2011).

En 2013 se implementó la quinta edición del DSM (Tabla 1). Esta propuesta presenta síntomas de ansiedad que no fueron incluidos en versiones anteriores como síntomas de depresión, tales como preocupación irracional, inquietud por situaciones desagradables, problemas para relajarse, sentirse tenso y temor de que algo malo le pueda pasar (Crawford et al. 2016).



**Tabla 1***Capítulos diagnósticos del DSM-5*


---

Trastornos del desarrollo neurológico
Trastornos de la gama de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
Trastornos bipolares y afines
Trastornos depresivos
Trastornos por ansiedad
Trastornos obsesivo-compulsivos y afines
Trastornos por traumatismo y relacionado con factores estresantes
Trastornos disociativos
Trastornos por síntomas somáticos y afines
Trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria
Trastornos de la eliminación
Trastornos del sueño y la vigilia
Disfunciones sexuales
Disforia de género
Trastornos disruptivos, de control de los impulsos y de la conducta
Trastornos relacionados con sustancias y adictivos
Trastornos neurocognitivos
Trastornos de la personalidad
Trastornos parafilicos
Otros trastornos mentales

---

*Nota:* Recuperado de Selzer, M., Clarke, S., Cohen, L., Kwakkel, G. & Miller, R. (2014). *Textbook of neural repair and rehabilitation*. New York: Cambridge University Press

**3.2.4.2 Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10**

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), exhibe una lista de 10 síntomas depresivos y divide la depresión mayor en leve, moderada y severa (con o sin presencia de síntomas psicóticos). En cualquiera de los casos, el paciente debe mostrar al menos dos de los tres síntomas considerados típicos de la depresión: estado de ánimo depresivo, pérdida del interés y habilidad para disfrutar y el episodio debe durar al menos dos semanas (Ministerio de Salud y Política Social, 2010).

**Tabla 2***CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento***F. Trastornos mentales y del comportamiento**

F32. Episodio depresivo

F32.0 Episodio depresivo leve

F32.1 Episodio depresivo moderado

F32.2 Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos

F32.3 Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos

F32.8 Otros episodios depresivos

F32.9 Episodio depresivo, no especificado

F41. Otros trastornos de ansiedad

F41.0 Trastorno de pánico (ansiedad paroxística episódica)

F41.1 Trastorno de ansiedad generalizada

F41.2 Trastorno mixto de ansiedad y depresión

F41.3 Otros trastornos de ansiedad mixtos

F41.8 Otros trastornos de ansiedad especificados

F41.9 Trastorno de ansiedad, no especificado

*Nota:* Recuperado de Organización Panamericana de la Salud. (1995). *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. CIE-10*. Washington: Organización Panamericana de la Salud.

**3.2.5 Tratamiento de la depresión****3.2.5.1 Tratamiento no farmacológico****3.2.5.1.1 Terapia psicológica**

La psicoterapia realmente implica una variedad de técnicas de tratamiento. Durante la terapia, una persona con depresión puede conversar con un profesional de la salud mental con la finalidad de identificar y trabajar a través de los factores que pueden desencadenar la depresión (Nguyen, 2011).

La evidencia sugiere que las personas con trastornos depresivos prefieren la intervención no farmacológica basada en la psicoterapia, dado a que en la mayoría de las ocasiones se obtienen resultados positivos sobre la salud mental y un retorno al funcionamiento normal por encima de la simple reducción de los síntomas (Organización Mundial de la Salud, 2006).

El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE), ha publicado guías para el tratamiento de la depresión con el objetivo de proporcionar evidencia sobre el manejo no

farmacológico de esta enfermedad. Sin embargo, se refiere que hay falta de investigación sobre la eficacia del uso de las terapias psicológicas como único tratamiento de la depresión (Gladson, 2010).

#### 3.2.5.1.2 Autoayuda

La autoayuda consiste en guiar y alentar al paciente a realizar cambios en el estilo de vida basados en la práctica de actividades del gusto del paciente, lectura de material de autosugestión, etc., en lugar de simplemente proporcionar información. El enfoque de autoayuda encaja bien con la terapia cognitivo-conductual, en la que se anima a los pacientes a continuar con sus propias terapias en el hogar con el fin de desafiar pensamientos y comportamientos no adecuados (Tasman, Kay, First, Liebman & Riba, 2015).

#### 3.2.5.1.3 Intervenciones en el estilo de vida

Estudios han encontrado que el ejercicio físico es efectivo para elevar el estado de ánimo y reducir los síntomas de la depresión, además de mejorar la sintomatología de la ansiedad, especialmente cuando se realizan movimientos lentos, como en el caso del yoga y tai chi. El ejercicio estimula al organismo para la producción de serotonina y endorfinas, que son neurotransmisores involucradas en el tratamiento de la depresión (Saisan, Smith & Segal, 2017).

La dieta, por su parte, debe proporcionar un flujo constante de nutrientes al cerebro para funcionar, al ser uno de los órganos metabólicamente más activos del organismo. Una dieta deficiente puede no proporcionar los nutrientes necesarios para producir neurotransmisores y puede exacerbar los síntomas de ansiedad o depresión (Sathyanarayana, Asha, Ramesh & Jagannatha, 2008).

### **3.2.5.2 Tratamiento farmacológico**

#### 3.2.5.2.1 Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Los antidepresivos ejercen sus efectos sobre los receptores neurotransmisores de serotonina, norepinefrina y/o dopamina del cerebro. Los ATC bloquean las bombas de recaptación de norepinefrina y, en diferentes grados, las bombas de recaptación de serotonina. Sus acciones sobre la

acetilcolina, histamina y receptores adrenérgicos frecuentemente causan efectos no deseados (como aumento de peso, sedación, estreñimiento, boca seca, hipotensión ortostática y taquicardia refleja). Estos efectos secundarios son menos pronunciados con los TCA de amina secundaria (por ejemplo, nortriptilina y desipramina), que con aminas terciarias (como la imipramina y la amitriptilina) (Black & Andreasen, 2015).

**Tabla 3**

*Efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos*

<b>Acciones farmacológicas</b>	<b>Efectos adversos</b>
Bloqueo muscarínico colinérgico	Sequedad de mucosas, visión borrosa, taquicardia sinusal, glaucoma, constipación, retención urinaria, disfunción sexual, afectación de la capacidad cognitiva
Bloqueo alfa-1-adrenérgico	Somnolencia, hipotensión postural, disfunción sexual, taquicardia sinusal, afectación de la capacidad cognitiva
Bloqueo histaminérgico H1	Somnolencia, aumento de peso
Estabilización de membrana PR similar a la quinidina	Enlentecimiento de la conducción, alargamiento de intervalos y QTc, bloqueos auriculoventriculares, arritmias supraventriculares y ventriculares, alteración de la repolarización, inotropismo negativo, asistolia
Alteraciones del sistema nervioso central	Somnolencia, irritabilidad, insomnio, agitación, desorientación, confusión, delirio, ilusiones, alucinaciones, síntomas afectivos, dificultad de concentración, ataxia, temblor, asterixis, síntomas extrapiramidales, discinesia tardía, convulsiones, coma

*Nota:* Recuperado de Tolosa, C., Duñó, R. & Escoté, S. (2002). Antidepresivos tricíclicos: efectos adversos y ventajas de la monitorización terapéutica. *Medicina Clínica (Barcelona)*. 119(16):620-6

En comparación con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), el uso de ATC se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica (Lerman, 2007). Además, son altamente letales en la sobredosis causando depresión respiratoria, arritmias cardíacas, hipotermia, convulsiones, alucinaciones e hipertensión (Villatoro, 2002).

### 3.2.5.2.2 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los ISRS se convirtieron rápidamente en el tratamiento más popular para la depresión en los años ochenta, comenzando con la introducción de la fluoxetina. Este grupo de fármacos actúan inhibiendo la recaptación presináptica de serotonina (Cortajarena, 2016).

Los efectos secundarios de la inhibición de la recaptación de serotonina pueden incluir agitación, insomnio, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, náuseas y diarrea), así como disfunción sexual

masculina y femenina (Hales, Hyman & Moeller, 2012). Los medicamentos que actúan sobre la serotonina aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. En un estudio, los pacientes que tomaron ISRS tuvieron un riesgo de hemorragia gastrointestinal 3.6 veces mayor que los grupos control, resultando en 3.1 hemorragias adicionales por cada 1000 pacientes al año. La combinación de ISRS con dosis bajas de aspirina o fármacos antiinflamatorios no esteroideos aumenta aún más este riesgo (Hetrick, Merry, McKenzie, Sindalh & Proctor, 2009).

Los ISRS se metabolizan principalmente a través del sistema del citocromo P450. Las interacciones son posibles con una amplia variedad de medicamentos, incluyendo benzodiazepinas, antipsicóticos, antiarrítmicos y fenitoína. De los ISRS, la fluvoxamina, la fluoxetina y la paroxetina son las más propensas a causar interacciones medicamentosas porque inhiben el metabolismo de otros fármacos a través del sistema P450 (Majkowski, 2005). Además, estos tres medicamentos aumentan drásticamente los niveles de ATC cuando son administrados en conjunto (Winterton & Stewart, 2013).

#### 3.2.5.2.2.1 Escitalopram

El grupo terapéutico de los ISRS está conformado por fármacos estructural y químicamente diferentes, con excepción del citalopram y su isómero, el escitalopram (Cabrera, Dip, Furlan & Rodrigues, 2009).

El escitalopram está indicado para el tratamiento de la depresión, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Junto con el citalopram, es considerado el inhibidor de la recaptación de serotonina más selectivo, con una disminuida inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina, y baja afinidad por los receptores de histamina H1, del ácido  $\gamma$ -aminobutírico o de benzodiazepinas. La medicación por lo general obtiene su efecto terapéutico dentro de las primeras 2 a 4 semanas de haberse iniciado el tratamiento (Cabrera, Dip, Furlan & Rodrigues, 2009).

*Mecanismo de acción y farmacocinética:* Actúa por inhibición de la recaptación de la serotonina (5-HT). La absorción es prácticamente completa e independiente de la ingesta de alimentos.

Escitalopram se metaboliza en el hígado en dos metabolitos activos, aunque menos potentes que el fármaco original. La semivida de eliminación es de 30 h. La mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos por orina (Cabrera, Dip, Furlan & Rodrigues, 2009).

El fármaco se elimina más lentamente en las personas ancianas, y en las que tienen una función hepática o renal reducida (Cabrera, Dip, Furlan & Rodrigues, 2009).

*Posología:* Dosis inicial de 10 mg/día que, según la respuesta del paciente, puede incrementarse hasta un máximo de 20 mg/día (Abraham, Moment & O'Donnell, 2014).

*Reacciones adversas:*

Muy frecuentes (>10%): náuseas

Frecuentes (1% - 10%): disminución del apetito, incremento del apetito, ansiedad, inquietud, sueños anormales. Disminución de la libido en hombres y mujeres, anorgasmia en mujeres, insomnio, somnolencia, mareos, parestesia, temblor, sinusitis, bostezos, diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca, incremento de la sudoración, artralgia, mialgia, eyaculación precoz e impotencia en hombres, fatiga, pirexia y aumento de peso (Stephen, Adams, Karl, Miller, Zylstra, 2008).

### 3.2.5.2.3 Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRN)

Los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRN) son una clase de fármacos antidepresivos utilizados en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos del estado de ánimo. En ocasiones es utilizado para tratar TAG, TOC, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), dolor crónico y síndrome de fibromialgia (SFM) y para aliviar los síntomas de la menopausia (Young & Redmond, 2007).

Los ISRN son potentes inhibidores de la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina, mientras que los ISRS afectan solamente a la serotonina (Young & Redmond, 2007).

Se ha demostrado que los efectos que se producen a nivel de la serotonina reducen la preocupación excesiva o los pensamientos depresivos, y los efectos sobre la norepinefrina parecen mejorar la motivación y el enfoque. Así que para algunos pacientes un agente con acciones combinadas puede ser más eficaz (Kassinove & Chip, 2005).

Por otro lado, los ISRN pueden tener una mayor tendencia a ciertos efectos secundarios de activación o nerviosismo en el inicio del tratamiento, además de ser más propensos a causar otros estados energizados o hipomaníacos (Beck, 1999).

#### 3.2.5.2.4 Otros antidepresivos

El bupropión inhibe la recaptación presináptica de norepinefrina y dopamina. La trazodona, nefazodona y mirtazapina bloquean selectivamente los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> de la serotonina (Martín, 2005). Además, la mirtazapina mejora la neurotransmisión de serotonina y noradrenalina bloqueando los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  (Beck, 1999).

Bupropión interactúa con los ATC, algunos ISRS (por ejemplo, fluoxetina, paroxetina, sertralina), antipsicóticos, antiarrítmicos, selegilina, amantadina y metoprolol. Además, se conoce que reduce el umbral de convulsiones de una manera dependiente de la dosis. Mirtazapina interactúa con clonidina y diazepam. La trazodona y la nefazodona interactúan con una extensa lista de medicamentos. La nefazodona raramente puede causar insuficiencia hepática fulminante (Beck, 1999).

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) son potentes antidepresivos, pero su necesidad de restricciones dietéticas y el potencial de interacciones fatales de algunos medicamentos las hacen desfavorables como tratamiento de primera línea (Beck, 1999).

Algunas personas pueden usar *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) como alternativa a los antidepresivos recetados. Sin embargo, los ensayos controlados aleatorios de su eficacia en pacientes con depresión leve a moderada han tenido resultados contradictorios y, aunque parece ser más eficaz que el placebo, los beneficios son pequeños (Alarcón, 2004). Se demostró que afecta a múltiples vías del citocromo P450 y, por lo tanto, tiene un potencial considerable para las interacciones medicamentosas (Tabla 3) (Alarcón, 2004).

**Tabla 3**

*Principales interacciones clínicamente significativas descritas de la Hierba de San Juan*

<b>Fármaco</b>	<b>Interacción</b>	<b>Implicación clínica</b>	<b>Recomendaciones</b>
Antidepresivos	Cuadro de dolor de cabeza, fatiga, diarrea, debilidad muscular o incluso una agudización de los síntomas depresivos	Aparición de síndrome serotoninérgico	Realizar control y seguimiento del paciente
Digoxina	Disminución del valor AUC y de su concentración valle	Riesgo de arritmias	Control de niveles plasmáticos de digoxina
Teofilina	Disminución de su concentración plasmática	Falta de efectividad terapéutica	Control de niveles plasmáticos de teofilina
Fármacos antirretrovirales	Reducción en su efectividad terapéutica por inducción de su metabolismo	Disminución efecto antirretroviral	Evitar uso conjunto
Ciclosporina	Disminución de sus niveles sanguíneos	Posible rechazo trasplante renal	Evitar uso conjunto
Warfarina	Disminución del valor de INR	Falla de efecto anticoagulante	Control y seguimiento de los valores de INR
Anticonceptivos orales	Aparición de sangrados de abstinencia	Disminución de eficacia anticonceptiva	Evitar uso conjunto

*Nota:* Recuperado de Borrás, J., Navarro, A. & González, M. (2001). Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* sp). *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*. 25(6):356-362

### 3.2.6 Instrumentos de evaluación de la depresión

#### 3.2.6.1 Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos –CES-D-

La Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos -CES-D- fue publicado originalmente por Radloff en 1977. Los 20 ítems de la escala CES-D miden los síntomas de la depresión en nueve grupos diferentes según lo definido por la *Asociación Psiquiátrica Americana de Diagnóstico*. Se determinan los síntomas según los siguientes grupos de cuestionamientos (Calvo & Peters, 2014):



<b>Síntomas</b>	<b>Cuestionamientos relacionados</b>
Tristeza (Disforia)	2, 4 y 6
Pérdida de interés (Anhedonia)	8 y 10
Pérdida de apetito	1 y 18
Alteraciones del sueño	5, 11 y 19
Alteración del pensamiento/concentración	3 y 20
Sentimientos de culpa	9 y 17
Cansancio (fatiga)	7 y 16
Agitación	12 y 13
Ideas suicidas	14 y 15

#### 3.2.6.1.1 Cálculo de la puntuación

Los valores de respuesta para cada pregunta son:

Raramente o ninguna vez (no en absoluto o menos de un día) = 0

Alguna o pocas veces (1-2 días) = 1

Ocasionalmente o una cantidad moderada (3-4 días) = 2

La mayor parte o todo el tiempo (5-7 días) = 3

La puntuación total de CES-D se calcula como una suma de respuestas a las 20 preguntas. El rango de puntuaciones posibles es entre 0 (para aquellos que indican "no en absoluto o menos de un día" para las 20 preguntas) y puntuaciones de 60 (para aquellos que presentan resultados de "5-7 días" o "casi todos los días") (Calvo & Peters, 2014).

#### 3.2.6.1.2 Determinación de categorías

El CES-D proporciona puntajes de corte (por ejemplo, 16 o más) que ayudan a identificar individuos en riesgo de depresión clínica, con buena sensibilidad y especificidad. El CES-D se ha utilizado con éxito en amplios rangos de edad y es sensible a los cambios en los síntomas depresivos después de una intervención (Vázquez & Lozoya, 2009).

### 3.2.6.2 Escala de Depresión Geriátrica (GDS)

La Escala de Depresión Geriátrica (GDS), creada por primera vez por Yesavage, et al., ha sido probada y utilizada ampliamente en poblaciones geriátricas. El formulario de GDS es un breve cuestionario de 30 ítems en el que se solicita a los participantes que respondan sí o no en referencia a cómo se sintieron una semana antes (Greenberg, 2012).

En 1986 se desarrolló una forma corta GDS que consta de 15 preguntas. Se seleccionaron las preguntas de la forma larga del GDS que demostraron tener la mayor correlación con los síntomas depresivos en los estudios de validación. De los 15 ítems, 10 indican la presencia de depresión cuando se responden positivamente, mientras que el resto (preguntas números 1, 5, 7, 11, 13) indican depresión cuando se responden negativamente. Las puntuaciones de 0 a 4 se consideran normales, dependiendo de la edad y la educación; 5-8 indican depresión leve; 9-11 indican depresión moderada; y 12-15 indican depresión severa (Berman & Furst, 2010).

El formulario corto es fácil de utilizar con los pacientes físicamente enfermos, que tienen períodos de atención cortos y/o se sienten fácilmente fatigados. Se tarda de 5 a 7 minutos en completarse (Berman & Furst, 2010).

El cuestionario puede utilizarse en adultos mayores sanos, médicamente enfermos y con discapacidad cognitiva moderada (Greenberg, 2012).

En cuanto a la validez y confiabilidad, se ha encontrado que el GDS tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 89% cuando se evalúa con criterios diagnósticos. La validez y fiabilidad de la herramienta han sido apoyadas tanto a través de la práctica clínica como de la investigación. En un estudio de validación que comparó las formas larga y corta del GDS para la determinación de los síntomas de depresión, ambos tuvieron éxito en la diferenciación de los adultos deprimidos de los no deprimidos. Sin embargo, es importante reconocer que el GDS no es un sustituto de una entrevista de diagnóstico por profesionales de la salud mental. Es una herramienta de detección útil en el contexto clínico para facilitar la evaluación de la depresión en adultos mayores, sin evaluar la probabilidad de suicidio (Moreno, 2015).

La presencia de depresión exige una pronta intervención y tratamiento. El GDS puede utilizarse para controlar la depresión a lo largo del tiempo en todos los entornos clínicos. Cualquier puntuación positiva superior a 5 en el formulario corto de GDS debe inducir una evaluación psicológica y una evaluación profunda de la probabilidad de suicidio (Kishi & Kathol, 2002).

### **3.2.7 Atención farmacéutica en pacientes con depresión**

Los farmacéuticos pueden proporcionar diversos servicios importantes a los pacientes con depresión. Facilitar información educativa sobre la depresión y la medicación antidepresiva podría mejorar la adherencia a la medicación. Además, el seguimiento de los pacientes para la eficacia de la medicación, los efectos secundarios y la adherencia podría mejorar los resultados del tratamiento. Para los pacientes que no son conscientes de este problema o no han buscado atención médica para la depresión, el farmacéutico puede animarlos a hacer una cita con su proveedor de atención primaria para la evaluación correspondiente (García, Noguera & Muñoz, 2011). Estudios han demostrado que una de las barreras para el diagnóstico de la depresión es la deficiencia en la educación psiquiátrica, falta de cuidado personal de los pacientes, la limitada información del paciente relacionada al tratamiento y la falta de espacios privados para la comunicación eficaz con los pacientes deprimidos (Kishi & Kathol, 2002).

En un estudio que evaluó el impacto de la intervención farmacéutica sobre los resultados de pacientes deprimidos de atención primaria, los investigadores informaron una mejoría significativa en el uso de antidepresivos (57.5% vs 46.2%). La consulta del farmacéutico se realizó en persona o por teléfono (Adler, Bungay & Wilson, 2004).

Los farmacéuticos están capacitados para informar a los pacientes y ayudar en el reconocimiento de la depresión, realizar el cribado, proporcionar educación y ofrecer apoyo a los pacientes que pueden estar padeciendo de depresión (Kishi & Kathol, 2002).

En el desarrollo de la atención farmacéutica, el profesional es consciente y capaz de reconocer las comorbilidades y los medicamentos que pueden contribuir a la depresión. También pueden respaldar a sus pacientes para discutir sus síntomas con sus proveedores de atención primaria. Para los individuos que reciben terapia de medicación para la depresión, los farmacéuticos deben estar atentos

a posibles interacciones entre fármacos, efectos secundarios y monitorear continuamente la adherencia a la medicación (Ansari, 2010).

### **3.2.8 Adherencia al tratamiento antidepresivo**

Una de las razones de la falla terapéutica de la depresión es la no adherencia a la medicación. Al igual que los hallazgos en los estudios de adherencia de otras enfermedades crónicas, como la hipertensión o la diabetes mellitus, los pacientes con trastornos depresivos a menudo interrumpen el uso de sus medicamentos. Se ha informado que hasta el 68% de los pacientes diagnosticados con depresión suspenden sus antidepresivos en 3 meses, mientras que los pacientes que continúan tomando sus medicamentos, menos del 33% toman consistentemente el antidepresivo según lo prescrito. Se ha relacionado la mala adherencia a los antidepresivos con preocupaciones sobre el costo de la medicación, miedo al estigma y educación inadecuada del paciente (Kishi & Kathol, 2002).

#### **3.2.8.1 Métodos para medir la adherencia**

Para la evaluación de la adherencia al tratamiento antidepresivo existen diferentes cuestionarios validados que resultan útiles para el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes (Ansari, 2010).

##### **3.2.8.1.1 Test de Morisky Green-Levine**

A principios de los años ochenta, Morisky y sus colegas desarrollaron una medida de adherencia de 4 ítems que se ha ampliado desde entonces a 8 ítems. La medida original de Morisky evaluó 4 razones por las cuales la gente podría no adherirse a los medicamentos, identificando problemas como olvidar tomar los fármacos, descuido y detener la administración porque se sienten mejor o peor (Varcariolis, 2016). En su estudio de validación inicial, la probabilidad de lograr el control de la enfermedad crónica disminuyó a medida que aumentaba el número de razones para omitir medicamentos (Kishi & Kathol, 2002).

### 3.2.8.1.2 Breve Cuestionario de Medicación (BMQ)

El BMQ es una herramienta de reporte para la detección de la adherencia y las barreras para el cumplimiento del tratamiento (Rodríguez, García, Amariles, Rodríguez & Faus, 2008). El cuestionario incluye el análisis de los *regímenes* de 5 ítems que pregunta a los pacientes cómo tomaron cada medicación una semana anterior, un análisis de *creencias* de 2 ítems que pregunta sobre los efectos de los fármacos y las posibles molestias que se pueden presentar con la administración del fármaco y un análisis de *recuperación* de 2 ítems sobre posibles dificultades para recordar (Rodríguez, García, Amariles, Rodríguez & Faus, 2008).

## 3.3 Ansiedad

Los trastornos de ansiedad son un grupo de alteraciones mentales caracterizados por sentimientos significativos de tensión y miedo. La ansiedad se caracteriza por la preocupación patológica por los acontecimientos futuros y el miedo como una reacción a los sucesos actuales. Estos sentimientos pueden causar síntomas físicos, como aumento de la frecuencia cardíaca y temblores (Rodríguez, García, Amariles, Rodríguez & Faus, 2008).

La causa de los trastornos de ansiedad es una combinación de factores genéticos y ambientales. Los factores de riesgo incluyen antecedentes de abuso infantil, antecedentes familiares de trastornos mentales y pobreza. Los trastornos de ansiedad a menudo ocurren con otros trastornos mentales, particularmente trastorno depresivo mayor, trastorno de la personalidad y trastorno por uso de sustancias (Hasin, Goodwin & Stinson, 2005). Para el diagnóstico, los síntomas necesitan estar presentes durante al menos seis meses, ser más de lo que se esperaría para la situación y disminuir el funcionamiento cotidiano del individuo. Otros problemas que pueden resultar en síntomas similares incluyen el hipertiroidismo, enfermedades cardíacas, uso de cafeína, alcohol o cannabis, el retiro de ciertos medicamentos, entre otros (Rodríguez, García, Amariles, Rodríguez & Faus, 2008).

### **3.3.1 Tipos de trastornos de ansiedad**

#### 3.3.1.1 Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es un trastorno común, caracterizado por una ansiedad de larga duración que no se centra en un objeto o situación (Soutullo, 2009). Aquellos que sufren de trastorno de ansiedad generalizada experimentan miedo persistente no específico y se preocupan, y mantienen un estado de preocupación con asuntos cotidianos. El trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza por una preocupación crónica excesiva acompañada de tres o más de los siguientes síntomas: inquietud, fatiga, problemas de concentración, irritabilidad, tensión muscular y trastornos del sueño (Rodríguez, García, Amariles, Rodríguez & Faus, 2008).

#### 3.3.1.2 Trastorno fóbico

La categoría más grande de trastornos de ansiedad es la que involucra fobias específicas, que incluye todos los casos en los que el miedo y la ansiedad son provocados por un estímulo o situación. Se conoce que el 5% y el 12% de la población en todo el mundo sufren de fobias específicas. Los individuos suelen anticipar aterradoras consecuencias de encontrar el objeto de su miedo, que puede ser un animal, un lugar, un fluido corporal, una situación particular, entre otros. Las víctimas entienden que su miedo no es proporcional al potencial peligro real, pero todavía se ven abrumados por ella (Soutullo, 2009).

#### 3.3.1.3 Trastornos de pánico

En el trastorno de pánico, una persona puede presentar ataques breves de intenso terror y aprensión, a menudo marcados por temblores, confusión, mareos, náuseas y/o dificultad para respirar (Moreno, 2015). Estos ataques de pánico, definidos como el miedo o la incomodidad que se presenta abruptamente, pueden durar desde unos minutos hasta varias horas. Los ataques pueden ser provocados por el estrés, el miedo, o incluso el ejercicio; la causa específica no siempre es aparente (Soutullo, 2009).

#### 3.3.1.4 Trastorno obsesivo-compulsivo

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) no está clasificado como trastorno de ansiedad por el DSM-V sino por la CIE-10. Anteriormente se clasificó como un trastorno de ansiedad en el DSM-IV. Es una condición en la que la persona tiene obsesiones (pensamientos o imágenes angustiosas, persistentes e intrusivas) y/o compulsiones (impulsos a realizar repetidamente actos o rituales específicos), que no son causados por drogas y que causan angustia y disfunción social. Las actividades compulsivas son reglas personales seguidas para aliviar la ansiedad. El TOC afecta aproximadamente al 1-2% de los adultos (un poco más de mujeres que de hombres), y menos del 3% de los niños y adolescentes (Moreno, 2015).

#### 3.3.1.5 Trastorno por estrés post-traumático

El trastorno de estrés postraumático (TEPT) es un trastorno de ansiedad que resulta de una experiencia traumática. El estrés postraumático puede resultar de una situación extrema, como una pelea, desastres naturales, violación, situaciones de rehenes, abuso infantil, intimidación o incluso un accidente grave (Mohammad, 2017). También puede resultar de la exposición a largo plazo a un factor de estrés grave. Los síntomas comunes incluyen hipervigilancia, recuerdos angustiosos recurrentes, comportamientos de evitación persistente de los estímulos asociados con los estímulos traumáticos, ansiedad, ira y depresión. Hay una serie de tratamientos que forman la base del plan de atención para los que sufren de trastorno de estrés postraumático. Tales tratamientos incluyen terapia cognitivo-conductual (TCC), psicoterapia y apoyo de familiares y amigos (Moreno, 2015).

#### 3.3.1.6 Trastorno de ansiedad social

El trastorno de ansiedad social (TAS, también conocido como fobia social) describe un miedo intenso y evitación del escrutinio público negativo, la vergüenza pública, la humillación o la interacción social. Este temor puede ser específico para situaciones sociales particulares (como hablar en público) o puede experimentarse en la mayoría (o en todas) las interacciones sociales. La ansiedad social a menudo manifiesta síntomas físicos específicos, incluyendo rubor, sudoración y dificultad para hablar. Al igual que con todos los trastornos fóbicos, aquellos que sufren de ansiedad social a menudo tratarán de evitar la fuente de su ansiedad. En casos severos puede conducir al completo aislamiento social (Mohammad, 2017).

### **3.3.2 Instrumentos para evaluar trastornos de ansiedad**

#### **3.3.2.1 Escala de Ansiedad de Zung**

La Escala de Ansiedad de Zung (SAS) fue diseñada por William W. K. Zung M.D, un profesor de Psiquiatría de la Universidad de Duke, para cuantificar el nivel de ansiedad de un paciente (Moreno, 2015).

El SAS es un instrumento de evaluación de 20 ítems desarrollados para medir los niveles de ansiedad, basado en la puntuación de 4 grupos de manifestaciones: cognitivo, autonómico, motor y síntomas del sistema nervioso central. La persona debe indicar en cada declaración si se aplica a él o ella dentro de un período de una o dos semanas antes de tomar la prueba. Cada pregunta se califica en una escala con puntuaciones de 1 a 4 (basada en estas respuestas: "poco tiempo", "parte del tiempo", "buena parte del tiempo", "la mayoría del tiempo"). Algunas preguntas se formulan negativamente para evitar el problema de la respuesta establecida. La evaluación general se realiza por puntuación total (Moreno, 2015).

El puntaje total oscila entre 20-80. Para determinar la interpretación clínica del nivel de ansiedad se utiliza la siguiente escala (Moreno, 2015):

20-44 Rango Normal

45-59 Niveles de ansiedad leves a moderados

60-74 Niveles de ansiedad severa

75-80 Niveles de ansiedad extrema

### **3.3.3 Efectividad del escitalopram en trastornos de ansiedad**

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son ampliamente aceptados como tratamiento de primera línea para la depresión, así como para trastornos de ansiedad tales como trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social. Además, han demostrado utilidad en una variedad de otras condiciones tales como trastorno disfórico premenstrual



y trastornos de control de impulso. Por tanto, los ISRS están entre los fármacos más prescritos (Moreno, 2015).

El escitalopram es el enantiómero S del antidepresivo ISRS racémico, citalopram. Se ha demostrado que el citalopram trata eficazmente la depresión, el trastorno de pánico, el trastorno disfórico premenstrual y el trastorno obsesivo-compulsivo (Wikander, Sundblan, Andersch, Dagnell, Zylberstein, Bengtsson & Eriksson, 1998). Además, se conoce que la actividad biológica y los efectos terapéuticos del citalopram residen exclusivamente en el escitalopram (Moreno, 2015).

Diversas investigaciones en modelos animales indican que el escitalopram tiene propiedades ansiolíticas. Además, en ensayos clínicos que compararon la eficacia de escitalopram y citalopram en el alivio de los síntomas de ansiedad asociados con la depresión, se demostró que el escitalopram tuvo un rápido inicio de acción, lo cual es consistente con los otros hallazgos de eficacia determinados para escitalopram en el tratamiento de la depresión (Burke, 2002).

En diferentes estudios se describe que el escitalopram en dosis de 10-20 mg/día mejora significativamente los síntomas de TAG. El grupo tratado con escitalopram experimentó una mejora significativa con respecto al placebo en las medidas de eficacia, la escala de Hamilton para la ansiedad (HAM-A) y la subescala de ansiedad psíquica HAM-A, la subescala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD) y la escala de impresión clínica global (CGI) (Lobo, Camorro, Luque, 2002). Además, las medidas de calidad de vida se optimizaron, con mejoras estadísticamente significativas observadas tanto en la escala total como en los ítems individuales que evalúan la satisfacción y la satisfacción general con la vida, la capacidad de funcionar en la vida diaria, el estado de ánimo y la sensación general de bienestar (Burke, 2002).

### **3.4 Farmacogenética**

La farmacogenética puede definirse como el estudio de factores genéticos que afectan la respuesta a los fármacos. Hay una considerable relación entre la farmacogenética y la disciplina mucho más reciente de la farmacogenómica. La farmacogenómica se describe en ocasiones como la aplicación del genoma total, mientras que la farmacogenética tradicionalmente se ha considerado que se refiere

a los efectos de un solo gen. La farmacogenómica también puede extenderse al desarrollo de nuevos fármacos utilizando la información genómica (Institute of Medicine, 2015).

La base genética para la variación interindividual en la respuesta a los fármacos se ha estudiado extensamente durante los últimos 50 años. Ahora se reconoce que todos los genes humanos están sujetos a extenso polimorfismo genético, el cual da lugar a efectos funcionalmente significativos. Un polimorfismo genético se define como la ocurrencia, en una población, de más de un alelo o marcador genético en el mismo locus. En general, sucede en una frecuencia de población de al menos 1% para que la variación se considere un verdadero polimorfismo genético. Aunque muchos polimorfismos no tienen efectos funcionalmente significativos, aquellos que resultan en expresión alterada o actividad del producto génico son los que usualmente se estudian en farmacogenética (Umamaheswaran, Krishna & Adithan, 2008).

#### **3.4.1 Enzimas del citocromo P450**

Las enzimas del citocromo P450 (CYP) están implicadas en la degradación y metabolismo de medicamentos en mamíferos. Constituye una superfamilia enzimática involucrada en el metabolismo oxidativo de compuestos endógenos como esteroides, ácidos grasos o vitaminas liposolubles (A y D), y en el metabolismo de xenobióticos entre los que se encuentran diversos fármacos, carcinógenos, pesticidas, alcaloides, etc. (Institute of Medicine, 2015).

Se han descrito 74 familias, de las cuales 14 están presentes en mamíferos. Las familias CYP1, CYP2 y CYP3 del citocromo P450 son enzimas activas en el metabolismo de una gran variedad de xenobióticos. Se conoce que, en humanos, más del 50% de la totalidad de citocromos pertenecen a alguna de estas familias (Lewis, 2003).

#### **3.4.2 Distribuciones alélicas de CYP2C19 en diferentes poblaciones**

Hay al menos cuatro isoformas de la subfamilia CYP2C en humanos. Las principales son 2C8, 2C9, 2C18 y 2C19. Sus genes relacionados se encuentran en el cromosoma 10 (Institute of Medicine, 2015).

Se ha demostrado que el metabolismo del fármaco está directamente relacionado con el polimorfismo y las mutaciones genéticas, que manipulan las actividades enzimáticas responsables de este proceso (Selzer, Clarke, Cohen, Kwakkel & Miller, 2014). Tal modulación de la actividad enzimática puede presentarse en tres escenarios de actividad: alta, baja y media. Del patrón genético relacionado con el fármaco, el gen puede expresarse en fenotipos de metabolizadores pobres (o lentos), metabolizadores intermedios (IM), metabolizadores extensivos (o rápidos) (EM) y metabolizadores ultra-rápidos (UM) (Institute of Medicine, 2015).

El fenotipo del metabolizador ultra rápido probablemente no demuestra el efecto terapéutico esperado. Esta puede ser la razón por la cual algunos fármacos no producen los resultados incluso en sujetos genéticamente susceptibles. Esta manifestación de fenotipos específicos está relacionada con la farmacocinética de los medicamentos. Se ha demostrado que alrededor del 3% de los caucásicos expresan los fenotipos metabolizadores pobres para CYP2C19. Otros estudios indican que las poblaciones de Asia Oriental expresan los fenotipos metabolizadores pobres en una mayor frecuencia. Algunos investigadores han indicado que este fenómeno sucede entre el 18-23% de los japoneses, 15-17% de los chinos y 12-16% de los coreanos. Además, se ha encontrado un índice similar para la población africana (4-7%). Los informes sugieren que el fenotipo de metabolizador pobre es un rasgo autosómico recesivo que se hereda (Selzer, Clarke, Cohen, Kwakkel & Miller, 2014).

Estos estudios consideran que CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 son el fenotipo de metabolizador pobre dominante que conllevan el mal funcionamiento de los alelos de CYP2C19 (Li-Wan-Po, Girard, Farndon, Cooley & Lithgow, 2010). Entre los asiáticos del este, CYP2C19\*2 es el alelo principal y domina alrededor del 75% de las alteraciones, mientras que para los caucásicos representa el 93% de la población (Selzer, Clarke, Cohen, Kwakkel & Miller, 2014).

La incidencia del fenotipo de metabolizador pobre en europeos se presenta en un 3-5%. Además, los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 entre los individuos del norte de la India es de 29,7% y 0,00%, respectivamente (Li-Wan-Po, Girard, Farndon, Cooley & Lithgow, 2010).

A nivel latinoamericano se han realizado comparaciones de las frecuencias alélicas estimadas para CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*4, CYP2C19\*5 y CYP2C19\*17. En distintos reportes se ha encontrado diferencia entre las poblaciones de América Latina y caucásicos. De manera similar, la

frecuencia de los alelos CYP2C19\*17 de los mexicanos occidentales es comparable con el resto de los hispanoamericanos y los nativos americanos (Selzer, Clarke, Cohen, Kwakkel & Miller, 2014).

### **3.4.3 Metabolismo y farmacogenética del tratamiento con escitalopram a través de CYP2C19**

Las directrices sobre el uso de pruebas farmacogenómicas en la dosificación de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han sido publicadas en el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC). Según la guía publicada en 2015, específicamente para escitalopram, se especifica lo siguiente (Hicks, et al., 2015):

Los pacientes con metabolizadores ultrarrápidos CYP2C19 tienen una exposición significativamente menor a este fármaco en comparación con los metabolizadores extensos y, por lo tanto, pueden tener una mayor probabilidad de fracasar en la terapia. Debido a que no hay datos suficientes para calcular una dosis inicial de escitalopram para los metabolizadores ultrarrápidos, un ISRS alternativo que no sea extensamente metabolizado por CYP2C19 puede ser una opción si se considera apropiado según consideraciones del médico (Hicks, et al., 2015).

Se debe considerar la posibilidad de que se presenten concentraciones elevadas de escitalopram en el caso de los metabolizadores pobres, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas al fármaco. Si se justifica el uso de escitalopram, la Food and Drug Administration (FDA) recomienda la reducción de la dosis del 50% (o una dosis máxima de 20 mg/día en adultos) para los metabolizadores pobres del CYP2C19 debido al riesgo de prolongación del intervalo QT (Hicks, et al., 2015).

Las recomendaciones en la dosis y prescripción no se aplican solamente a los resultados basados en las pruebas genéticas, sino a las interacciones medicamentosas y a otros factores clínicos que pueden tener una gran influencia sobre la terapia farmacológica antidepressiva (Hicks, et al., 2015).

### 3.5 Estudios realizados

#### 3.5.1 Estudios realizados en Guatemala

En Guatemala no se han realizado estudios de seguimiento clínico y terapéutico a los pacientes sometidos a pruebas farmacogenéticas. A pesar de que es una disciplina de conocimiento limitado en el país, se han realizado dos estudios relacionados al tema:

3.5.1.1 Xajil, L., Luna, M., Gaitán, E., Vargas, R., Higueros, R., Saldaña, D. & Orellana, A. (2017). *“Farmacogenética del escitalopram y su aplicación clínica en pacientes geriátricos en Guatemala”* (Documento inédito), en el cual se pretende emplear la farmacogenética para la determinación de la dosis adecuada de escitalopram para los pacientes que acuden a la Clínica del Adulto Mayor del Departamento de Medicina Interna y Departamento de Salud Mental del Hospital Roosevelt.

3.5.1.2 Garrido, C., Girón, V., Mullers, P., Rigaud, D. Benfeldt, G. Dean, M & Jimenez, S. (2013). Frecuencia de los alelos mutantes de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) en pacientes guatemaltecos indígenas y mestizos con leucemia linfoblástica aguda. Este estudio se realizó con la finalidad de identificar los polimorfismos de la TPMT que son predictivos para la eficacia y toxicidad del tratamiento con tiopurina en casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA), enfermedades autoinmunes y trasplantes de órganos. Se concluyó que dichas pruebas deben ser consideradas en todos los pacientes guatemaltecos, debido a que el 17% de los individuos sanos evaluados presentaron un alelo mutante de TPMT.

Así mismo, se han realizado trabajos de investigación enfocados en la vigilancia del uso de medicamentos para enfermedades mentales, tales como:

3.6.1.3 Rodríguez, M. & Morales, C. (2013). Programa de Farmacovigilancia dirigido a pacientes que utilizan medicamentos para trastornos del estado de ánimo y del pensamiento (Validación de guías de control de efectos adversos). En este estudio se diseñaron cuatro guías de control de efectos adversos basadas en los tratamientos farmacológicos más comunes en centros asistenciales de salud mental. Dichos documentos fueron validados por estudiantes y profesionales Químicos Farmacéuticos.

3.5.1.4 Juárez, H., Orellana, H. & Bendfeldt, A. (2016). Seguimiento del Programa de Farmacovigilancia dirigido a pacientes que utilizan medicamentos para enfermedades mentales. En este estudio se aplicaron las guías validadas para el control de efectos adversos provocados por medicamentos utilizados en enfermedades mentales (trastorno depresivo, trastorno bipolar y esquizofrenia). Se concluyó que las alteraciones del sueño y los trastornos sexuales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes entrevistados.

### **3.5.2 Estudios realizados a nivel internacional**

En diversos estudios realizados a nivel internacional se demuestra que la asociación entre la farmacogenética y el seguimiento brindado por un farmacéutico funciona como un complemento para optimizar la terapia farmacológica.

3.5.2.1 Chemello, C. (2011). Tesis doctoral. Atención farmacéutica al paciente con insuficiencia renal crónica: Seguimiento farmacoterapéutico y farmacogenética. En este estudio se determinó que el seguimiento farmacoterapéutico y la farmacogenética son estrategias complementarias para mejorar los resultados del cuidado y farmacoterapia de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica. Además, la intervención farmacéutica, asesoramiento y educación al paciente mostraron ser efectivos para mejorar la adherencia y los resultados en el tratamiento.

3.5.2.2 Rodríguez, M. J. (2013). Estudio piloto desde la farmacia comunitaria sobre el efecto farmacogenético del CYP2C9, 2D6 y 3A4 y el seguimiento farmacoterapéutico en la terapia antihipertensiva. En el desarrollo del estudio se encontró relación entre los genotipos y los resultados negativos asociados a la medicación, observándose que los homocigotos 2C9\*2 (metabolizador normal) presentan más problemas relacionados con la efectividad, comparado con los heterocigotos (metabolizador intermedio).

3.5.2.3 Mills, R. & Haga, S. B. (2013). La entrega clínica de los servicios de pruebas farmacogenéticas: Una asociación propuesta entre los consejeros genéticos y los farmacéuticos. En este artículo se presenta la importancia del papel que toma un farmacéutico para facilitar la aplicación apropiada de los resultados de las pruebas farmacogenéticas, en especial durante el reajuste de dosis y el cambio de medicación dependiendo de los resultados de las pruebas.

Además, se ha evaluado el progreso de los pacientes con tratamiento antidepresivo/ansiolítico con escitalopram mediante la medición de la severidad del cuadro depresivo o de ansiedad.

3.5.2.4 Martocchia, A. et al. (2014). Efectos del escitalopram sobre los niveles séricos de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en pacientes ancianos con depresión. El objetivo del estudio fue evaluar los niveles séricos de BDNF en los pacientes ancianos deprimidos que anteriormente no habían tomado la medicación, antes y después del tratamiento antidepresivo. La severidad de la depresión se evaluó mediante la Escala de Depresión Geriátrica (GDS). Se concluyó que ambas herramientas son comparables como marcadores de la respuesta al tratamiento antidepresivo en casos de pacientes de la tercera edad.

3.5.2.5 Savaskan, E., Muller, S. E., Bohringer, A., Schulz, A. Schachinger, H. (2007). La terapia antidepresiva con escitalopram mejora el estado de ánimo, los síntomas cognitivos y la memoria para identificar caras enojadas en pacientes ancianos depresivos. En el estudio se evaluaron los efectos del escitalopram sobre la cognición en pacientes de edad avanzada. Los síntomas afectivos y cognitivos fueron cuantificados mediante la Escala de Depresión Geriátrica (GDS). Se concluyó que el escitalopram, incluso en periodos de tratamiento relativamente cortos, es eficaz en la terapia de la depresión en ancianos y puede ayudar a mejorar el rendimiento cognitivo de los estímulos sociales.

3.5.2.6 Goodman, W. K., Bose, A. & Wang, Q. (2005). Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada con escitalopram: agrupación de los resultados de ensayos doble ciego, controlados con placebo. En este estudio se concluyó que el escitalopram es eficaz y bien tolerado para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, tanto en ensayos individuales como en los análisis combinados.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Uno de los fármacos farmacogenéticamente estudiados en el Hospital Roosevelt es el escitalopram, un principio activo con efecto antidepresivo y ansiolítico que es ampliamente utilizado por las personas que acuden a la Clínica del Adulto Mayor del Departamento de Medicina Interna y el Departamento de Salud Mental.

Los fármacos antidepresivos, como el escitalopram, son metabolizados principalmente por la enzima CYP2C19, parte del complejo del citocromo P450. Esta es una enzima altamente polimórfica conocida por causar diferencias interindividuales en la farmacocinética, factores que la hacen importante para el estudio de la variabilidad de respuestas a la medicación.

Es bien conocido que el vínculo entre la diversidad genética de las enzimas metabolizadoras de los fármacos y la respuesta individual a los mismos es un estudio que se ha convertido en una necesidad para la práctica clínica. Sin embargo, al igual que el éxito que genera la aplicación de las tecnologías farmacogenéticas, la información y el seguimiento farmacoterapéutico son factores que complementan los resultados de las pruebas. Pocas investigaciones han proporcionado información sobre las experiencias de los pacientes después de establecerse un perfil farmacogenético, la cual puede variar de un individuo a otro y verse influenciado por diferentes barreras. Este proceso requiere la colaboración de un equipo multidisciplinario de salud.

Los farmacéuticos, como profesionales educadores, consultores clínicos y proveedores de servicios sanitarios, deben ser los encargados de reconocer la mayor cantidad de factores implicados en el cumplimiento terapéutico y los motivos relacionados con la tolerabilidad de los fármacos consumidos, con el principal propósito de aumentar la efectividad del tratamiento.

Por tal motivo, los pacientes deben ser evaluados en cuanto a la satisfacción, adherencia y eficacia del tratamiento, antes y después de una prueba farmacogenética, lo cual funcionaría como una herramienta para complementar la terapia antidepresiva o ansiolítica individualizada según sea el caso.



## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo general**

5.1.1 Evaluar clínica y terapéuticamente a los pacientes en tratamiento con escitalopram sometidos a pruebas farmacogenéticas, que asisten a la Clínica del Adulto Mayor del Departamento de Medicina Interna y Departamento de Salud Mental del Hospital Roosevelt.

### **5.2 Objetivos específicos**

5.2.1 Determinar los problemas relacionados a la adherencia que afectan el tratamiento con escitalopram.

5.2.2 Establecer el grado de adherencia de los pacientes previa y posteriormente a la realización de la prueba farmacogenética.

5.2.3 Valorar el estado de depresión o ansiedad de los pacientes previa y posteriormente a la realización de su perfil farmacogenético.

## **6. HIPÓTESIS**

No se establece hipótesis al ser un estudio de tipo descriptivo.

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **7.1 Universo y muestra**

#### **7.1.1 Universo**

Pacientes en tratamiento antidepresivo o ansiolítico con escitalopram.

#### **7.1.2 Muestra**

Pacientes en tratamiento con escitalopram sometidos a pruebas farmacogenéticas que asisten a la Clínica del Adulto Mayor del Departamento de Medicina Interna y Departamento de Salud Mental del Hospital Roosevelt.

### **7.2 Selección de pacientes**

#### **7.2.1 Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 18 años en terapia farmacológica con escitalopram sometidos a pruebas farmacogenéticas en el Hospital Roosevelt.

#### **7.2.2 Criterios de exclusión**

Pacientes con deterioro cognitivo que los incapacite de responder las preguntas del investigador.

Pacientes que no deseen participar voluntariamente en el estudio.

### 7.3 Materiales

#### 7.3.1 Recursos humanos

<b>Autora</b>	Andrea Gabriela Hernández Azurdia
<b>Asesora</b>	Licda. Lesly Yanira Xajil Ramos
<b>Coasesores</b>	Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre, MSc. (Subprograma de Farmacia Hospitalaria, Programa de Experiencias Docentes con la Comunidad, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala) Dr. Miguel Luna (Clínica del Adulto Mayor, Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt) Dr. Jaime Rabanales (Departamento de Salud Mental del Hospital Roosevelt)
<b>Asesor estadístico</b>	Julio David Soto López Lic. André Chocó, M. A.
<b>Revisora</b>	Licda. Irma Lucía Arriaga Tórtola

#### 7.3.2 Recursos materiales

- 7.3.2.1 Computadora
- 7.3.2.2 Impresora
- 7.3.2.3 Tinta
- 7.3.2.4 Material de escritorio
- 7.3.2.5 Fotocopiadora
- 7.3.2.6 Computadora
- 7.3.2.7 Hojas de papel bond tamaño carta
- 7.3.2.8 Entrevistas
- 7.3.2.9 Libros, artículos científicos e internet
- 7.3.2.10 Historia clínica del paciente

#### 7.3.3 Recursos institucionales

- 7.3.3.1 Departamento de Salud Mental y Clínica del Adulto Mayor del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt

7.3.3.2 Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica –SECOTT-, Subprograma de Farmacia Hospitalaria, Programa de Experiencias Docentes con la Comunidad –EDC-, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

## **7.4 Procedimiento**

### **7.4.1 Revisión bibliográfica**

7.4.1.1 Realización de una revisión bibliográfica de los aspectos relacionados con el tema de atención farmacéutica y evaluación del paciente con terapia antidepresiva y ansiolítica, farmacogenética y seguimiento farmacoterapéutico.

### **7.4.2 Elaboración de los instrumentos de investigación**

7.4.2.1 Formulación de una ficha clínica de los pacientes sometidos al estudio, la cual incluye los datos personales, procedencia, hábitos, escolaridad, tratamiento farmacológico, diagnóstico y el resultado de las pruebas farmacogenéticas (Anexo 13.2).

7.4.2.2 Realización de un consentimiento informado para garantizar la participación voluntaria de los pacientes al seguimiento y evaluación (Anexo 13.1).

7.4.2.3 Inclusión de los cuestionarios para la evaluación de la adherencia al tratamiento antidepresivo con escitalopram (Breve Cuestionario de Medicación –BMQ- y Cuestionario de medida de adherencia Moriski) (Anexo 13.3 y 13.4); la Escala de Depresión Geriátrica –GDS- (Anexo 13.5) y la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos -CES-D- (Anexo 13.6 y 13.7), para la valoración del estado depresivo; y la Escala de Ansiedad de Zung (Anexo 13.8 y 13.9) para la valoración del estado de ansiedad según sea el diagnóstico de cada paciente.

### **7.4.3 Aprobación de la propuesta de investigación y consentimiento informado por el Comité de Ética del Hospital Roosevelt**

#### **7.4.4 Recolección de datos**

Los pacientes seleccionados para participar en el presente estudio son los mismos que fueron incluidos en la investigación inédita “*Farmacogenética del escitalopram y su aplicación clínica en Guatemala*”, en la cual se determinaron los polimorfismos en la enzima CYP2C19 de los individuos que acudieron al Departamento de Salud Mental y Clínica del Adulto Mayor del Hospital Roosevelt (Xajil, Luna, Gaitán, Vargas, Higueros, Saldaña & Orellana, 2017).

La recolección de datos se realizó durante cuatro meses en dichos servicios. Se asistió a las 7:30 A.M. de lunes a viernes a la consulta externa en espera de los pacientes incluidos en el estudio. Las mediciones se realizaron previo y posteriormente a ser sometidos a pruebas farmacogenéticas, utilizando los instrumentos de investigación. Dicho procedimiento se dividió en dos fases:

##### **7.4.4.1 Fase I: Evaluación inicial del estado depresivo o ansiedad y de los problemas que podrían estar relacionados con la adherencia del tratamiento concurrente de cada paciente.**

7.4.4.1.1 Al momento de realizar la recolección de muestras para las pruebas farmacogenéticas, realizado por el farmacéutico encargado del análisis de estas, se procedió a solicitar la autorización del paciente para participar en el estudio, garantizando la voluntariedad mediante un consentimiento informado.

7.4.4.1.2 Registro del paciente en una ficha de datos.

7.4.4.1.3 Aplicación del Breve Cuestionario de Medicación –BMQ- y Cuestionario de medida de adherencia Moriski. Además, según sea el caso, se valora el estado de ansiedad o depresión siguiendo los siguientes criterios:

Para los pacientes con diagnóstico de depresión, se aplicó la Escala de Depresión Geriátrica –GDS- para la evaluación de los pacientes geriátricos (mayores de 65 años) o la Escala del Centro de Estudios Epidemiológicos a los pacientes menores de 65 años.

Para los pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad, se aplicó la Escala de Ansiedad de Zung.

#### **7.4.4.2 Fase II: Evaluación posterior a los resultados de las pruebas farmacogenéticas.**

7.4.4.2.1 De acuerdo a la intervención realizada basada en las pruebas farmacogenéticas (las cuales implicaron el mantenimiento de la posología prescrita), se procedió a evaluar a los pacientes luego de dos o tres semanas, como mínimo, de haber iniciado la nueva terapia, utilizando el Breve Cuestionario de Medicación –BMQ-, Cuestionario de medida de adherencia Moriski y la Escala de Depresión Geriátrica –GDS-, Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos o la Escala de Ansiedad de Zung según sea el caso.

7.4.4.2.2 Comparación de los resultados obtenidos pre y post-intervención del estudio.

7.4.4.2.3 Según las anotaciones realizadas en el área de observaciones de cada ficha de datos del paciente, se determinaron las razones individuales de incumplimiento al tratamiento farmacológico.

#### **7.4.5 Diseño de investigación**

**7.4.5.1 Tipo de estudio:** Observacional prospectivo, descriptivo y longitudinal.

**7.4.5.2 Mediciones:** Una inicial y una después de dos o tres semanas de haberse realizado la intervención farmacéutica basada en las pruebas farmacogenéticas.

**7.4.5.3 Muestra:** Se incluyeron al estudio 15 pacientes que asistieron a la consulta externa de la Clínica del Adulto Mayor del Departamento de Medicina Interna y 19 pacientes del Departamento de Salud Mental del Hospital Roosevelt.

**7.4.5.5 Análisis estadístico:** Se realizó estadística descriptiva, en donde se obtuvieron medidas de tendencia central (mediana y desviación estándar; mediana y cuartiles), gráficas de barras y de caja. Se estableció la diferencia entre la respuesta de los pacientes antes y después de la intervención farmacéutica por medio de la comparación de rangos de Wilcoxon y prueba de McNemar para establecer la diferencia en cuanto al estado depresivo, ansiedad y adherencia al tratamiento. Por medio del análisis estadístico de correspondencias múltiples (Anexo 13.11) se consideraron las razones de incumplimiento individuales al tratamiento con escitalopram, evaluando el porcentaje de contribución a la inercia de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio y los motivos de la no adherencia (Anexo 13.12). Los

análisis estadísticos se realizaron en el software R (R Core Team, 2017) en los paquetes FactoMineR (Le, Josse & Husson, 2008) y Factoextra (Ksassambara & Mundt, 2017). Las gráficas se realizaron en el paquete ggplot2 (Wickham, 2009).



## 8. RESULTADOS

**Tabla 4**

*Distribución del total de pacientes registrados para el estudio en relación al número de pacientes que concluyeron el estudio*

Servicio	Total de pacientes registrados en el estudio	Número de pacientes que concluyeron el estudio (%)
CAM	15	8 (53.33)
SM	19	18 (94.74)

CAM: Clínica del Adulto Mayor; SM: Departamento de Salud Mental

**Tabla 5**

*Características de los pacientes evaluados*

Característica	CAM (n = 15)	SM (n = 19)
Sexo		
Masculino	1 (6.25%)	5 (27.78%)
Femenino	14 (93.75%)	14 (72.22%)
Promedio de edad ± DE	73.20 ± 6.46	40.58 ± 12.53
Escolaridad		
Ninguna	1 (6.67%)	3 (15.79%)
Analfabetismo	0 (0%)	2 (10.53%)
Primaria	10 (66.67%)	2 (10.53%)
Secundaria	1 (6.67%)	3 (15.79%)
Diversificado	2 (13.33%)	5 (36.84%)
Universitario	1 (6.67%)	4 (21.05%)
Genotipo y fenotipo metabolizador*		
*1/*1 - Extensivo (normal)	15 (100%)	19 (100%)
Hábitos		
Tabaco	0 (0%)	0 (0%)
Alcohol	0 (0%)	2 (10.63%)
Mediana de las enfermedades diagnosticadas (Q1, Q3)	2 (1, 3)	2 (1, 2)
Pacientes con diagnóstico de depresión	13 (87.5%)	11 (57.89%)
Pacientes con diagnóstico de ansiedad	2 (12.5%)	8 (42.11%)
Mediana de los fármacos prescritos (Q1, Q3)	2 (1, 2)	2 (1, 3)

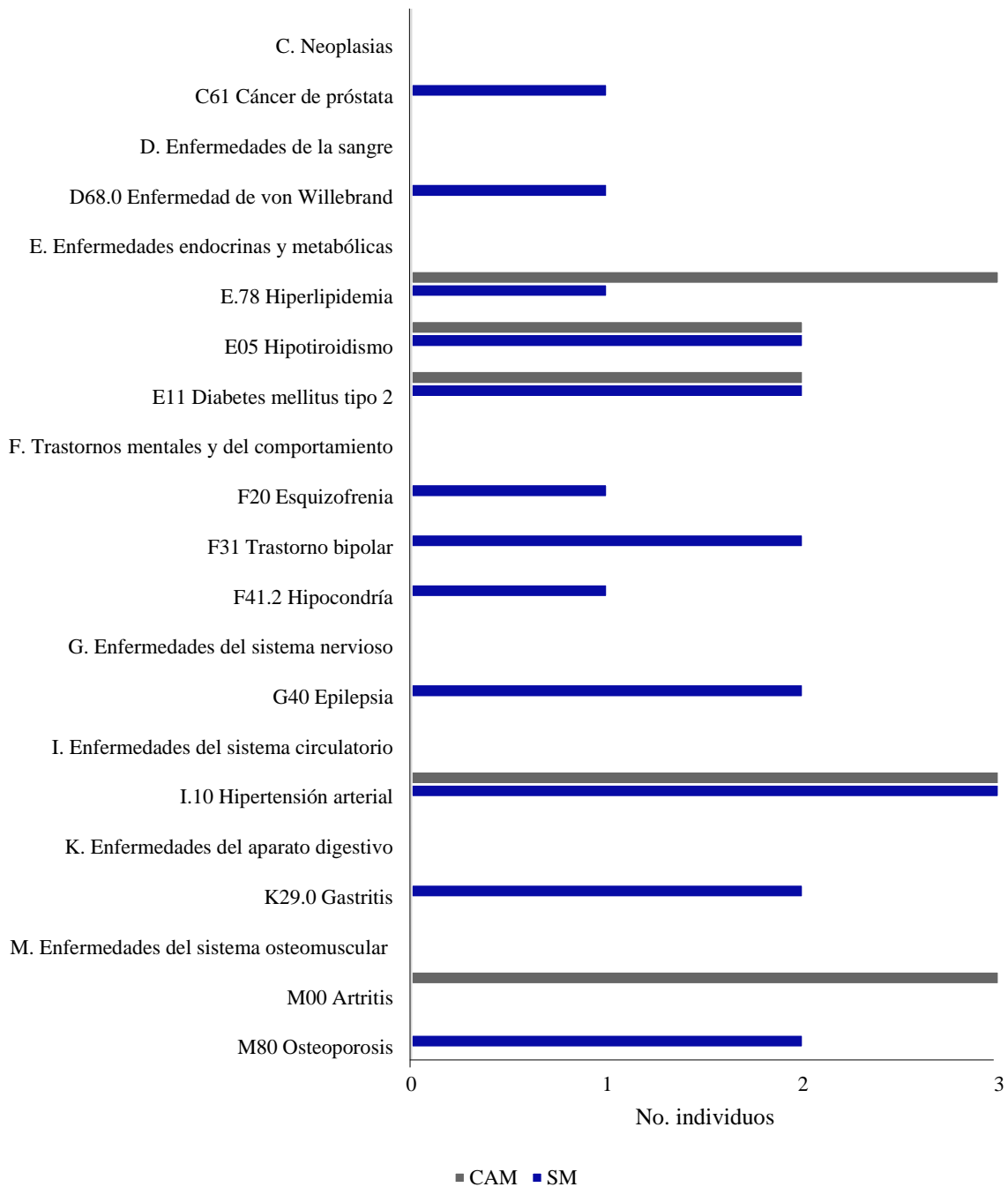
DE: Desviación estándar; Q1: Cuartil 1; Q3: Cuartil 3; CAM: Clínica del Adulto Mayor; SM: Departamento de Salud Mental

\*Datos obtenidos de Xajil, L., Luna, M., Gaitán, E., Vargas, R., Higueros, R., Saldaña, D. & Orellana, A. (2017). "Farmacogenética del escitalopram y su aplicación clínica en pacientes geriátricos en Guatemala". (Documento inédito).

Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala

**Gráfica 1**

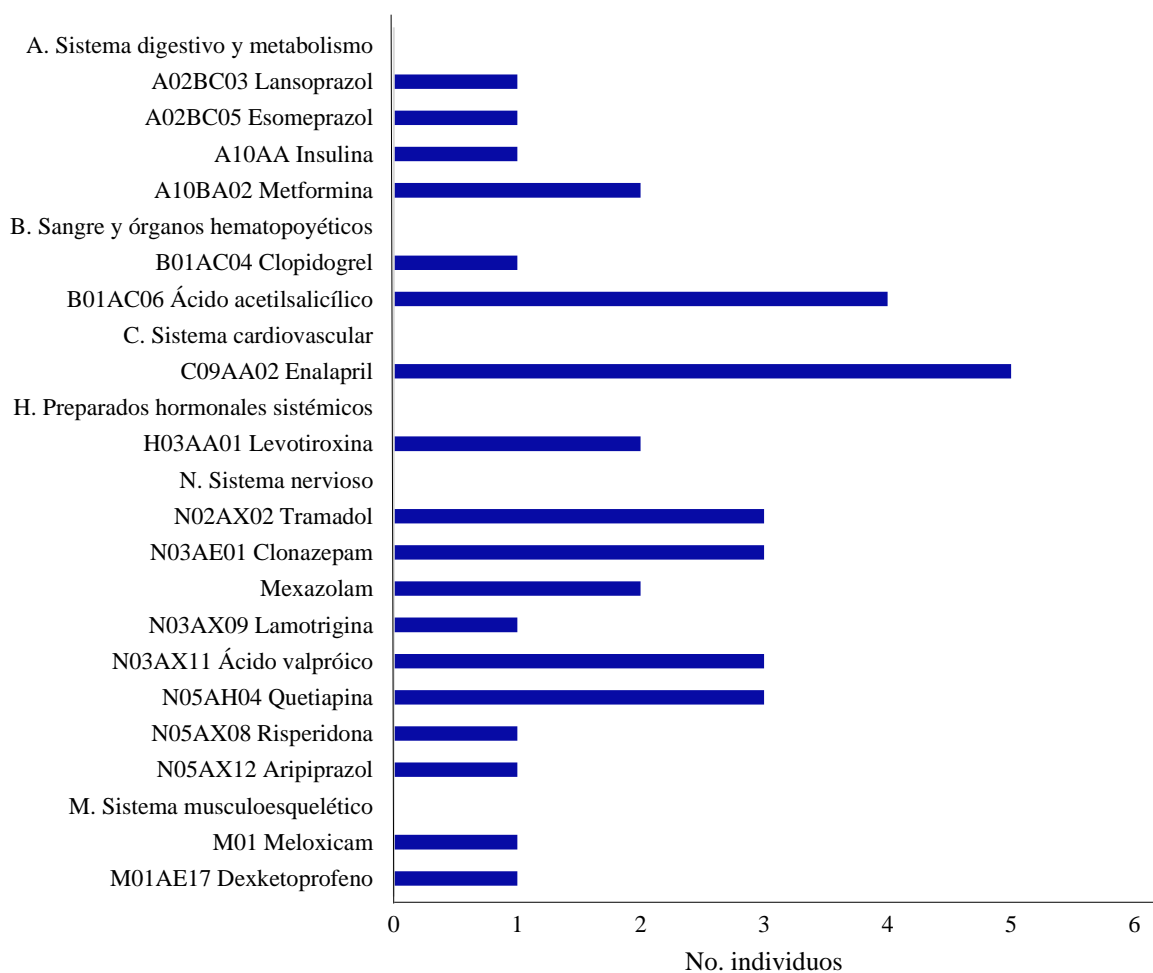
*Comorbilidades presentes en los pacientes con diagnóstico de depresión y ansiedad incluidos en el estudio según codificación CIE-10*



CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades, décima edición; CAM: Clínica del Adulto Mayor; SM: Departamento de Salud Mental

## Gráfica 2

Medicamentos de mayor utilización en los pacientes en estudio según el sistema de clasificación ATC



ATC: Sistema de clasificación Anatómico, Terapéutico, Químico

## Tabla 6

Reacciones adversas reportadas por los pacientes en estudio atribuidas al uso de escitalopram

Reacción adversa	Pacientes que reportaron la reacción adversa (n = 26)	Pacientes que abandonaron el tratamiento debido a la reacción adversa
Somnolencia	7 (26.92%)	2 (7.69%)
Nerviosismo	6 (23.08%)	3 (11.54%)
Insomnio	3 (11.54%)	1 (3.85%)
Taquicardia	2 (7.69%)	1 (3.85%)

**Tabla 7**

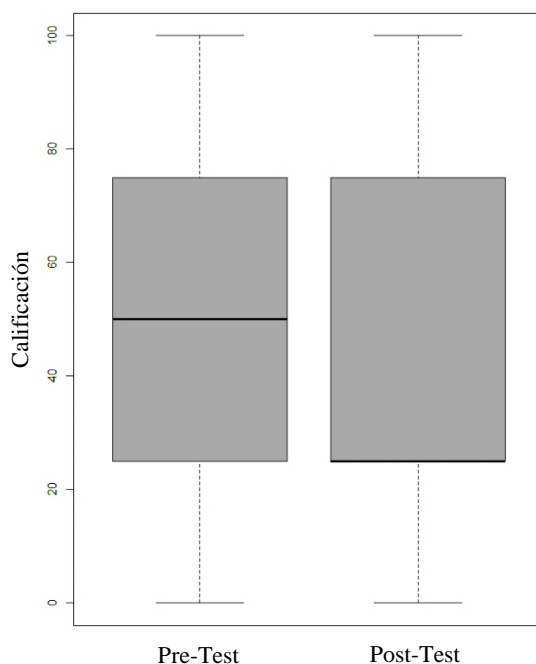
*Estadísticos de contraste. Prueba de rangos signados de Wilcoxon y prueba de McNemar para la valoración de la adherencia al tratamiento y estado depresivo o de ansiedad previo y posteriormente a ser realizadas las pruebas farmacogenéticas*

<b>Prueba</b>	<b>Total de pacientes que aplicaron a la prueba</b>	<b>Prueba rangos signados de Wilcoxon</b>	<b>Prueba de McNemar</b>
		<i>Valor p</i>	
Cuestionario de Medida de Adherencia de Moriski	26	0.004	-
BMQ			
Barreras del régimen de medicación	26	-	0.221
Barreras de creencia		-	0.131
Barreras de memoria		-	0.043
CES-D	10	0.959	-
GDS	8	0.553	-
Escala de Ansiedad de Zung	8	0.833	-

BMQ: Breve Cuestionario de Medicación; CES-D: Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos; GDS: Escala de Depresión Geriátrica

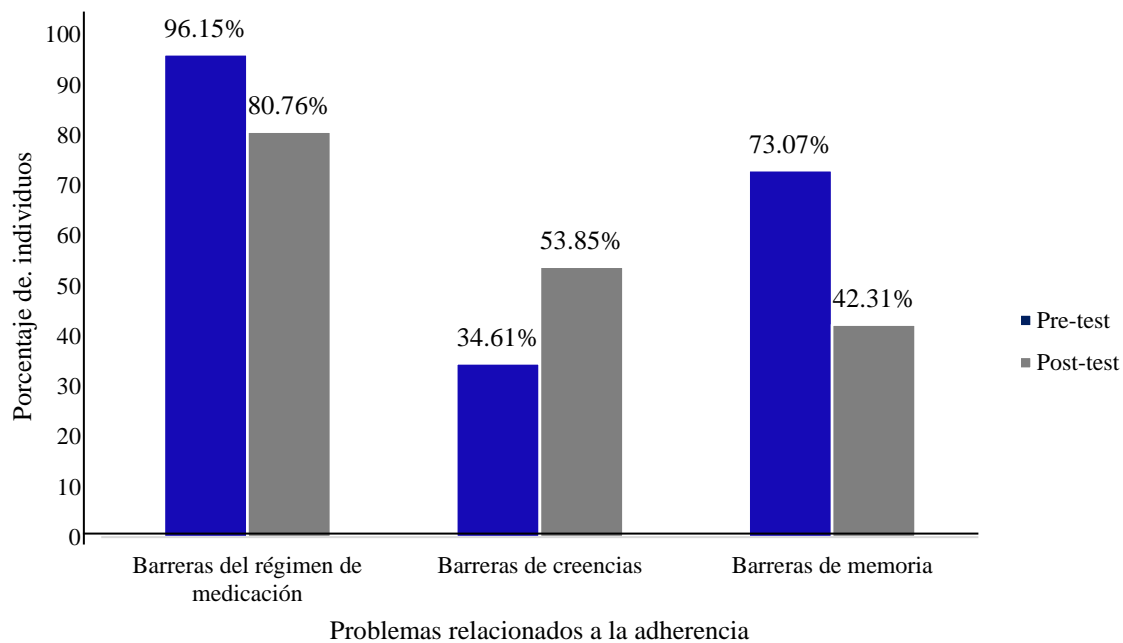
**Gráfica 3**

*Valoración de la adherencia al tratamiento farmacológico mediante el Cuestionario de Medida de Adherencia de Moriski*



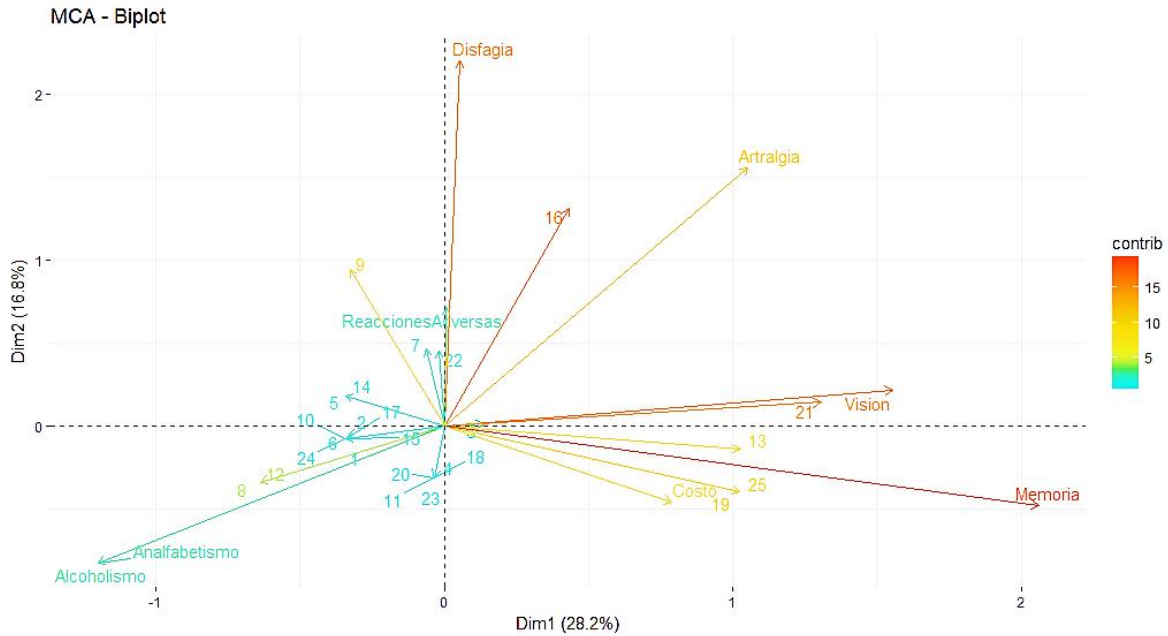
**Gráfica 4**

*Problemas relacionados a la adherencia al tratamiento farmacológico mediante el Breve Cuestionario de Medicación (BMQ)*



### Gráfica 5

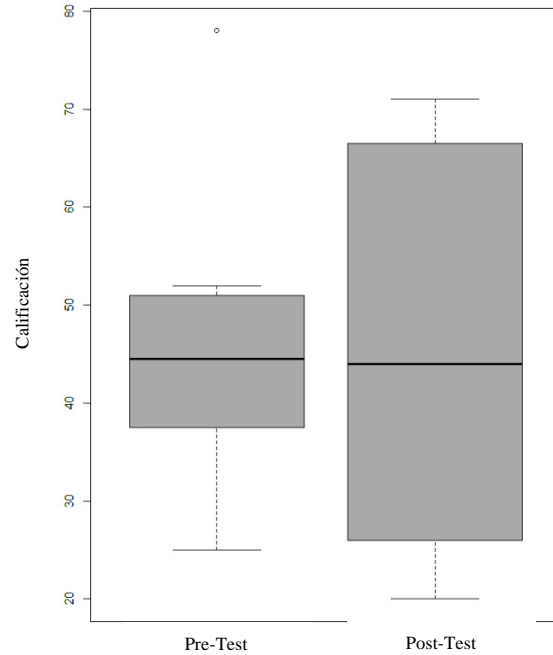
*Análisis de correspondencias múltiples de las razones de incumplimiento al tratamiento con escitalopram*



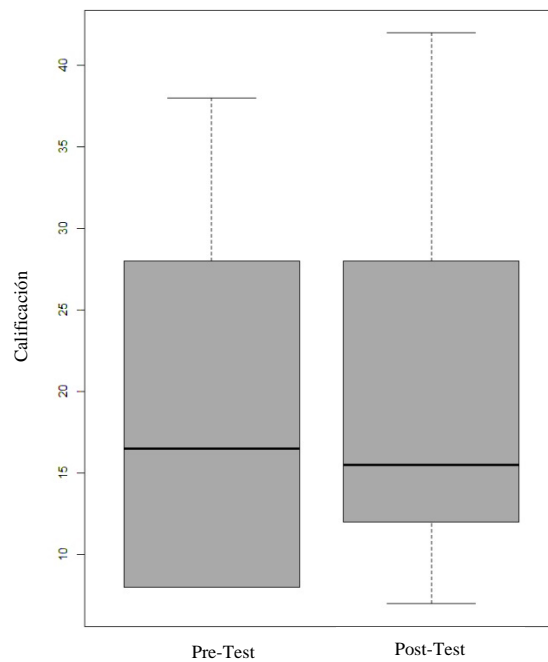
*Nota:* Los números representan a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. La dirección de las flechas representa el grado de semejanza entre los participantes y las razones de incumplimiento al tratamiento. Mientras más agudo sea el ángulo entre las flechas, aumentará la similitud entre estas. El color representa la contribución de las variables a las dimensiones presentadas.

**Gráfica 6**

*Valoración del estado de ansiedad en los pacientes en estudio mediante la Escala de Ansiedad de Zung*

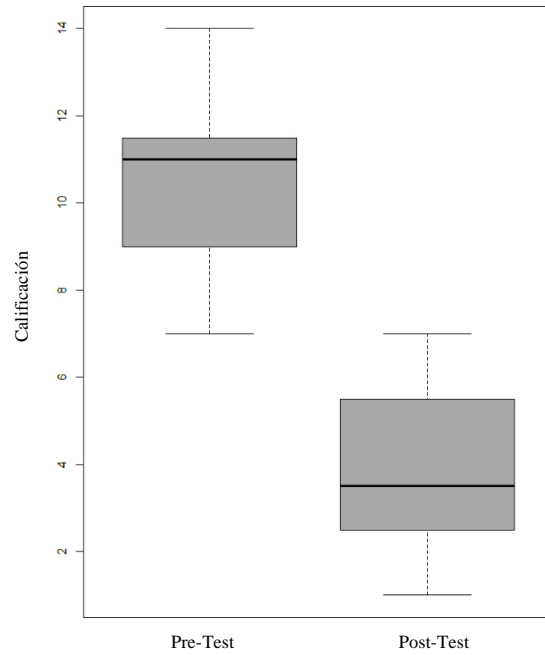
**Gráfica 7**

*Valoración del estado depresivo en pacientes menores de 65 años mediante la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)*



**Gráfica 8**

*Valoración del estado depresivo en pacientes con edades mayores o igual a 65 años mediante la Escala de Depresión Geriátrica (GDS)*





## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente estudio evaluó la evolución de los diagnósticos de depresión o ansiedad en base al manejo del escitalopram como principal tratamiento farmacológico. Se consideró a la genética, la adherencia, el apareamiento de reacciones adversas y las interacciones medicamentosas como algunos de los factores que determinan el fallo terapéutico.

El número total de pacientes incluidos en el estudio por servicio fue de 15 en la Clínica del Adulto Mayor (CAM) y 19 en el Departamento de Salud Mental (SM). Se registró a la totalidad de los participantes según el método de estudio, y se logró dar seguimiento a 8 pacientes de la CAM y 18 pacientes de SM (Tabla 4). Las razones de abandono de participación al estudio se basaron en la falta de asistencia por parte de los pacientes a las citas programadas en su respectivo servicio, durante los cuatro meses que duró la investigación.

Las características de los pacientes se presentan en el Tabla 5. Uno de los principales factores que determina un posible fallo terapéutico debido a fármacos es la disposición genética en términos de metabolizadores rápidos o lentos. Según la investigación desarrollada en el Hospital Roosevelt, el fenotipo metabolizador de la totalidad de los pacientes es extensivo (normal) para la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450 de escitalopram (Xajil, Luna, Gaitán, Vargas, Higueros, Saldaña & Orellana, 2017). Este resultado indica que cada uno de los individuos incluidos en el estudio portaban dos alelos de función normal (Hicks, et al., 2015), mostrando un genotipo de 1\*/1\* (Xajil, Luna, Gaitán, Vargas, Higueros, Saldaña & Orellana, 2017). Según datos obtenidos de poblaciones multiétnicas, este fenotipo se presenta en el 35 a 50% de las personas (Hicks, et al., 2015), sin embargo, debido a que la cantidad de pacientes que consumían escitalopram era limitado durante el tiempo que duró el estudio, no fue posible establecer la prevalencia de dicho metabolizador. Los resultados obtenidos significaron el mantenimiento de la terapia convencional de acuerdo con el criterio del médico tratante. Por tanto, con estos datos se podría descartar la vulnerabilidad genética como fuente del fallo terapéutico, y correspondería evaluar otros factores que deriven al incumplimiento de los objetivos del prescriptor.

La mayoría de los participantes de CAM y SM eran mujeres (93.75% y 72.22%, respectivamente). El promedio de edad en CAM era de 73.20 años, en tanto que, en SM los participantes tenían un promedio de edad de 40.58 años. Estos parámetros no necesariamente proporcionan información en

relación con la prevalencia de la enfermedad en términos de sexo y edad, sin embargo, aportan evidencia similar a otros estudios, en los que se demuestra que, durante los años laborales, los hombres tienen menos contacto con los profesionales sanitarios que las mujeres (Wang, Hunt, Nazareth, Freemantle & Petersen, 2015). Lo anterior se ve fortalecido con las dificultades que tienen los varones de verbalizar sus necesidades de salud (Keijzer, 2006). Según England (2013), la imagen que tiene la población masculina guatemalteca de los servicios de salud es que son dirigidos para la atención hacia los ancianos, mujeres o niños.

Se encontró que el 93.34% en CAM y 84.21% en SM cursaron al menos el primer grado de primaria, mientras que el 10.53% de los pacientes de SM y ningún paciente en CAM reportaron ser analfabetas. Se ha documentado que los pacientes analfabetos se ven limitados en el momento de comprender las orientaciones que apoyan el tratamiento de la enfermedad. Además, existe evidencia que indica una mayor probabilidad de sufrir periodos depresivos si la persona analfabeta no recibe apoyo afectivo o una adecuada interacción social, lo cual afectaría de alguna u otra forma su autocuidado y el control de las enfermedades (Müller, 2003).

Ningún paciente reportó ser fumador, mientras que el 10.63% de los pacientes en SM mencionaron consumir alcohol juntamente con el tratamiento farmacológico. En este estudio, los pacientes que presentaron este hábito mencionaron que abandonaron el tratamiento farmacológico debido al temor de interacciones entre escitalopram-alcohol y su preferencia de esta sustancia sobre el mejoramiento de la enfermedad. En otras investigaciones, se ha encontrado una relación positiva entre la depresión y el consumo de alcohol, sin embargo, las personas que mantienen un tratamiento con escitalopram han demostrado disminución de la dependencia a esta sustancia (Muhonen, Lahti, Sinclair, Lönnqvist & Alho, 2008).

En el momento del registro, los pacientes de CAM y SM presentaron una mediana de 2 enfermedades diagnosticadas. Entre los diagnósticos más frecuentes en ambas clínicas, se encontró la depresión y la ansiedad, lo cual concuerda con los criterios de inclusión establecidos en el presente estudio y las indicaciones para escitalopram. Conjuntamente, se observó alta frecuencia de padecimientos como hipertensión arterial e hiperlipidemia (Gráfica 1). En la literatura se recomienda prestar atención a los pacientes que reciben inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que tienen factores de riesgo cardiovascular, así como controlar los efectos que estos medicamentos puedan tener

sobre los parámetros del síndrome metabólico (Beyazyüz, Albayrak, Berik, Albayrak & Beyazyüz, 2013).

Con menor frecuencia se presentaron las comorbilidades de epilepsia, diabetes mellitus 2 y esquizofrenia. Se conoce que el riesgo de epilepsia o convulsiones aumenta significativamente para todas las clases de antidepresivos, sin embargo, la consideración de las circunstancias individuales de cada paciente, la duración del tratamiento y la dosis pueden contribuir a decidir si es aceptable algún aumento del riesgo de epilepsia (Hill, Coupland, Morris, Arthur, Moore & Hippisley-Cox, 2015). Además, estudios han demostrado que el sistema serotoninérgico podría estar involucrado en la regulación de glucosa sanguínea. Después de la administración de ISRS, la potencia de la actividad serotoninérgica usualmente deriva al aumento de la sensibilidad a la insulina, con una consecuente reducción de los niveles de glucosa en plasma, por lo que el uso conjunto de estos medicamentos en caso de diabetes mellitus 2 puede resultar beneficioso en el control glucémico (Zuccoli, Milano, Leone, Fucile, Brasesco, Martelli & Mattoli, 2013). También se han encontrado resultados que indican la seguridad y el efecto beneficioso de 20 mg/día de escitalopram como medicamento complementario a un régimen antipsicótico para el tratamiento de los síntomas obsesivo-compulsivo en la esquizofrenia (Stryjer, Dambinsky, Timinsky, Green, Kotler, Weizman & Spivak, 2013). Se registró un paciente con enfermedad de Von Willebrand en SM. Esta enfermedad se caracteriza por la prolongación del tiempo de hemorragia combinada con la disminución de la actividad procoagulante del factor VII (Federici, Berntorp, Lilicrap & Montgomery, 2011). Se sabe que los medicamentos antidepresivos que alteran los niveles de serotonina sanguínea reducen la concentración de plaquetas, en especial en pacientes que padecen de disfunción plaquetaria, trastornos de coagulación y la enfermedad de von Willebrand (Ehrenborg, 2016).

Los pacientes utilizaron una mediana de 2 medicamentos de prescripción en CAM y en SM. Se conoce que los adultos mayores conforman el estrato de la población que consume la mayor cantidad de medicamentos en los países occidentales: la utilización diaria de fármacos aumenta de  $2.0 \pm 1.9$  para las personas de 65 a 74 años a  $2.5 \pm 2.0$  para las personas de 75 años o más (Incalzi, Corsonello, Pedone, Corica & Carbonin, 2005). A pesar de que no se evidencia tal diferencia en el presente estudio, se ha demostrado que el estado de ánimo deprimido es un marcador asociado en gran medida a la presencia de pluripatología, y no está relacionado directamente con el aumento del consumo de medicamentos (Tianmei & Wang, 2014).

En la Gráfica 2 se muestra la frecuencia de prescripción de los medicamentos en ambas clínicas. Entre los medicamentos prescritos con mayor frecuencia concomitantemente con el escitalopram se encontraba el enalapril y ácido acetilsalicílico. Aunque no se ha documentado interacciones relevantes en la administración conjunta entre escitalopram y enalapril, el uso de ISRS con cualquier forma de terapia antiplaquetaria (ácido acetilsalicílico, clopidogrel o la administración de ambos) se asocia con un mayor riesgo de sangrado, más allá de la inseguridad relacionada con el tratamiento por sí solo (Labos, Dasgupta, Nedjar, Turecki & Rahme, 2011).

Con menor frecuencia se presentaron prescripciones de inhibidores de la bomba de protones (IBP) (lansoprazol y esomeprazol), anticonvulsivantes (lamotrigina y ácido valpróico) y antipsicóticos (risperidona, quetiapina y aripiprazol). Se ha observado un aumento de casi dos veces en los niveles plasmáticos de escitalopram cuando se combina con medicamentos del grupo de los IBP. Esto debido a que los ISRS son metabolizados por la isoenzima CYP2C19, que también es inhibida por los IBP (Gjestad, Westin, Skogvoll & Spigset, 2015). Dado a que los participantes del presente estudio demostraron ser metabolizadores extensivos para escitalopram, se recomienda que sean tratados con una dosis de ISRS más alta cuando sea administrado concomitantemente con IBP (Gjestad, Westin, Skogvoll & Spigset, 2015). Asimismo, se recomienda que los profesionales sanitarios que tratan a sus pacientes con una terapia de combinación de un ISRS y lamotrigina deben observar cuidadosamente los síntomas del síndrome serotoninérgico, debido a que se ha demostrado que ambos medicamentos pueden compartir al menos un subtipo de receptor de serotonina (Rosenhagen, Schmidt, Weber & Steiger, 2006). La risperidona, por su parte, es ampliamente metabolizada por la enzima CYP2D6. Estudios documentan que el escitalopram es un inhibidor moderado de esta isoenzima, por lo que podría interferir con el metabolismo de la risperidona y aumentar los niveles del fármaco en el torrente sanguíneo. Estas alteraciones tienen el potencial de conducir a una mayor incidencia de efectos adversos, especialmente reacciones extrapiramidales (Rao, Bhagat, Shah & Bazegha, 2005). Debido a que no se conoce la genotipificación para la enzima CYP2D6 en los participantes de este estudio, no se pueden descartar posibles interacciones entre ambos medicamentos. Por otro lado, la combinación de aripiprazol y escitalopram ha manifestado ser efectiva y segura para el tratamiento de los pacientes que presentan depresión mayor con síntomas psicóticos (Matthews, Siefert & Fava, 2009).

En la Tabla 6 se muestran las reacciones adversas que fueron atribuidas al escitalopram por los pacientes que participaron en el estudio, así como el porcentaje de pacientes que mencionaron

abandonar el tratamiento debido al apareamiento de la reacción adversa. La literatura científica sugiere que una asociación causal bidireccional entre la no adherencia al tratamiento y la ocurrencia de reacciones adversas potencialmente representa un problema de salud pública cada vez más relevante, que requiere una atención cuidadosa de todos los interesados (Leporini, De Sarro & Russo, 2014).

El 23.08% de las personas que participaron en el estudio manifestaron presentar somnolencia después de administrado el medicamento, de las cuales, el 7.69% mencionaron haber abandonado la terapia por presentar esta reacción adversa. Contradictoriamente, el 11.54% de los pacientes consultados mencionaron que el insomnio era el principal problema para continuar la medicación. El consumo agudo de escitalopram induce una alteración de la continuidad del sueño, como se ha informado para otros ISRS, pero no altera la calidad subjetiva del sueño. Además, se conoce que disminuye la somnolencia diurna y parece aumentar el rendimiento (Doerr, Spiegelhalder, Petzold, Feige, Hirscher, Kaufmann, Riemann & Voderholzer, 2010). Asimismo, el 23.08% de los pacientes reportaron presentar nerviosismo, causando que el 11.54% de estas personas no continuaran con el tratamiento. En general, numerosos datos clínicos indican que el escitalopram, en dosis de 10 a 20 mg al día, es una opción de tratamiento de primera línea eficaz y bien tolerada para casos de trastornos de pánico, trastornos de ansiedad generalizada, ansiedad social y trastorno obsesivo-compulsivo (Pelissolo, 2008), por lo que los resultados obtenidos en el presente estudio no son los esperados considerando que el escitalopram debería disminuir tales problemas. El 7.69% de los pacientes mencionaron presentar taquicardia, provocando la no adherencia del 3.85% de los participantes. Las agencias reguladoras de medicamentos de Europa y de Estados Unidos han alertado sobre la posible toxicidad cardíaca de los ISRS como citalopram y escitalopram, relacionándolos con el riesgo de agravar o provocar taquicardia. Habitualmente se resuelve espontáneamente, aunque en algunos casos produce una fibrilación ventricular y pudiera asociarse a muerte súbita cardíaca (Criado-Álvarez, González, Correa & Romo, 2015).

Estudios que han evaluado la eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad del escitalopram, demuestran que este medicamento presenta una alta tolerabilidad, debido a que las reacciones adversas generalmente son leves y temporales, en su mayoría asociadas al consumo agudo (Kirino, 2012). Además, los metaanálisis muestran alta aceptabilidad por parte del paciente al escitalopram. Por lo tanto, este fármaco puede considerarse como un antidepresivo asociado a una alta continuidad de la terapia, lo

que conlleva un aumento en la eficacia del tratamiento y disminución de las reacciones adversas (Wessels et al., 2012).

Los niveles de significación para las pruebas propuestas en el estudio se muestran en la Tabla 7. El Cuestionario de Medida de Adherencia de Moriski demuestra diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre los valores alcanzados antes y después de 2 a 3 semanas de tratamiento. De acuerdo con la Gráfica 3, la adherencia disminuyó de un valor inicial del 50% a un 25% en la mayoría de los pacientes, manteniendo una adherencia intermedia durante el tiempo de intervención. En este contexto, se conoce que los pacientes que padecen de trastornos mentales son tres veces más propensos a no cumplir con el tratamiento médico que las personas que no presentan estas condiciones (Wessels et al., 2012). Una revisión retrospectiva que incluyó 367 pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor encontró que el 44% de los pacientes continuaron con su medicación por más de 6 meses (Navarro, 2017). Pese a que el tiempo del presente estudio fue limitado, concuerda con los datos obtenidos en otras investigaciones, dado a que se encontró que solamente 2 personas alcanzaron puntuaciones del 100% de adherencia al tratamiento con escitalopram. Uno de estos pacientes, mencionó que la razón de mantener el cumplimiento del tratamiento fue el temor de que el hisopado bucal, realizado para la prueba farmacogenética, evidenciara cuántos días había consumido el escitalopram. Estos casos demuestran la importancia de brindar un seguimiento a los pacientes y de proporcionar la información necesaria mediante la educación sanitaria.

Las causas de la falta de adherencia fueron determinadas según las clasificaciones del Cuestionario Breve de Medicación (BMQ), en el cual se definieron los posibles factores que afectaron la continuidad del tratamiento. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) en la cantidad de pacientes que presentaron problemas asociados al régimen de medicación durante las mediciones realizadas. En estos ítems se determinó el conocimiento del nombre del medicamento, frecuencia de dosificación, propósito, cuánto tiempo debe administrarse y en qué momento del día debe administrarse el escitalopram. Según la Gráfica 4, 25 de los participantes expresaron desconocer al menos una información importante acerca de su medicación, mientras que para el post-test, la cantidad de pacientes que lo reportaron se redujo a 21. Esta disminución puede deberse a que algunos de los participantes recordaban las preguntas realizadas en la primera intervención, además de que se brindaba educación sanitaria acerca de su medicación cuando éstos decían desconocer los detalles del tratamiento. Una razón principal para la no adherencia es la discordancia médico-paciente. Los estudios indican que alrededor del 40-60% de las personas no pueden mencionar correctamente lo

que sus médicos les prescriben en un lapso de 10 a 80 minutos después de recibir la información (Beena & Jose, 2011). Otra investigación demostró que más del 60% de los pacientes malinterpretan las instrucciones con respecto a los medicamentos inmediatamente después de visitar a sus médicos (Demyttenaere, 2009).

También fue determinada la cantidad de pacientes que no cumplieron con su medicación debido a las barreras de creencias. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en la cantidad de pacientes que presentaron este problema durante las mediciones realizadas. En la Gráfica 4 se observa que el número de pacientes que manifestaron no creer en la eficacia del medicamento en la primera intervención fue de 9, mientras que esta cantidad aumentó a 14 en el post-test. Estos resultados pueden deberse a que algunos pacientes reportaron no presentar mejoría con el tratamiento, o incluso, mostraron preocupación por el empeoramiento de su cuadro clínico desde el inicio de la terapia, lo cual contribuyó a la no adherencia al escitalopram. Los resultados de otras investigaciones explican que más de la mitad de los pacientes informan tener más creencias negativas que positivas sobre los medicamentos (Gandnon, Waltermaurer, Martin, Friedenson, Gayle & Hauser, 2017). En una población estadounidense se determinó que entre las creencias negativas más frecuentes se encuentran: el sentimiento de que el médico no entiende por completo los problemas de salud del paciente, creer que el medicamento no es eficaz y la preferencia de las terapias alternativas (como el uso de suplementos alimenticios, plantas medicinales, medicamentos de venta libre, etc.) sobre los fármacos prescritos (Gandnon, Waltermaurer, Martin, Friedenson, Gayle & Hauser, 2017). En concordancia con estos hallazgos, se determinó que los participantes de la presente investigación muestran creencias similares acerca de su medicación.

Otro de los factores que influyen en la no adherencia son las barreras de memoria. En este parámetro se determinó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en la cantidad de pacientes que presentaron dificultades para recordar tomar su medicación durante las mediciones realizadas. Según la Gráfica 4, 19 pacientes obtuvieron resultados negativos en el pre-test, mientras que en el post-test, se determinó que el número de pacientes se redujo a 11. A pesar de que la frecuencia de administración del escitalopram es de una vez al día, entre los comentarios más comunes de los pacientes acerca de este parámetro se encontraba el problema de recordar el consumo del fármaco diariamente, y no se limitaba solamente a la medicación, sino a cualquier ámbito de su vida cotidiana. Investigaciones afirman que más del 50% de las personas informan haber olvidado tomar su medicación al menos una vez a la semana, porcentaje que se ve incrementado en una población de

adultos mayores, donde alrededor del 64% exhiben este problema (Blaskewicz, Rogers & Fisk, 2013). La disminución de los pacientes que presentaron barreras de memoria durante la segunda intervención pudo deberse a que algunos participantes mencionaron haber programado alarmas para no olvidar consumir el tratamiento, usar pastilleros y relacionar otras actividades del día con la hora de administración del medicamento. Esto demuestra la importancia de la utilización de estrategias recordatorias de bajo costo en combinación con las intervenciones del personal sanitario para garantizar el uso constante del medicamento, en especial en personas con un riesgo mayor de no adherencia (Choudhry et al., 2017).

Por medio del análisis estadístico de correspondencias múltiples se consideraron las razones de incumplimiento al tratamiento con escitalopram para cada uno de los pacientes que participaron en el estudio. Las características de cada uno de los participantes se muestran en el Anexo 13.10.

Como se observa en la Gráfica 5, la presencia de reacciones adversas, el analfabetismo y el alcoholismo son los factores que comúnmente derivan a la no adherencia al tratamiento, confirmando lo mencionado anteriormente. Por otro lado, los componentes que más contribuyeron a la inercia son los problemas de memoria, dificultad para la deglución de medicamentos, problemas de visión, dolor en las articulaciones y el costo del medicamento. Además de las barreras de memoria evaluadas mediante el BMQ, el incumplimiento es particularmente frecuente en las personas que no les gusta o que tienen dificultades para deglutir las tabletas (Navarro, 2017), como lo demostrado en los pacientes No. 7, 9, 16 y 22. Los pacientes No. 7, 9 y 16 son adultos mayores, quienes por su edad avanzada son más propensos a reducciones de la masa muscular y la elasticidad del tejido conectivo que afectan negativamente el flujo eficiente de sólidos ingeridos a través del tracto aerodigestivo superior (Sura, Madhavan, Carnaby & Crary, 2012), lo cual podría estar relacionado al reporte de este factor como un causal de incumplimiento. Se ha informado que alrededor del 5% de los adultos mayores con problemas de deglución escupen su medicación, mientras que el 27% ni siquiera intentan tragar sus tabletas (Navarro, 2017). El paciente No. 22 es una persona de 40 años, con diagnóstico de ansiedad, sin antecedente de problemas fisiológicos que impidan la deglución de tabletas; sin embargo, durante la entrevista mencionó temor a asfixiarse mientras consumía su medicación, por lo que prefería evitar esta actividad. Un estudio nacional realizado en Estados Unidos encontró que más del 40% de los adultos informaron problemas con la deglución de tabletas. Entre estos, 14% mencionaron haber retrasado la toma de su medicación, el 8% indicaron que no consumían las dosis y el 4% discontinuó el tratamiento como consecuencia de sus dificultades para tragar pastillas (Navarro, 2017). Se conoce



que la no adherencia al tratamiento debido al miedo a atragantarse no es muy frecuente y se da en personas que ya sufren algún trastorno de ansiedad (Arboix, 2014). Como se demuestra en el presente estudio, este problema solamente se presentó en una persona, no obstante, es una barrera que no debe ser olvidada para asegurar el cumplimiento del régimen de medicación.

Los pacientes No. 3, 13, 16, 19, 21 y 25 reportaron que los problemas de visión era una barrera para cumplir a cabalidad con el tratamiento. En general, estas personas mencionaron durante la entrevista presentar dificultades para leer el prospecto y empaque que contenía las tabletas de escitalopram, lo cual resultaba en un aumento del cuadro depresivo debido a la pérdida de la independencia y a tener que confiar en los demás para obtener la información farmacológica necesaria. Los participantes 16 y 21 tienen 65 años. Se conoce que los adultos mayores con discapacidad visual tienen más probabilidades de presentar dificultades para administrar sus medicamentos en comparación con las personas con visión normal, esto debido a la disminución de la agudeza para leer fuentes pequeñas, dificultad o total incapacidad para leer etiquetas, pobre discriminación del color de las tabletas o del texto, entre otros factores (Smith & Bailey, 2014). Aunado al elemento que representa la edad, se determinó que la paciente 16 contaba con un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, el cual es un problema de salud que aumenta el riesgo de desarrollar retinopatía diabética (Smith & Bailey, 2014), dificultando el cuadro de esta persona. A pesar de que los trastornos de la visión se relacionan usualmente con la edad avanzada, en el presente estudio se encontró que los pacientes No. 3, 13, 19 y 25, comprendidos en edades de 39 a 47 años, también informaron tener esta condición. A estos pacientes se les recomendó asistir al médico oftalmólogo para la evaluación de su caso.

Otra de las razones de incumplimiento mencionadas por los pacientes es la dificultad que representa el abrir el empaque del escitalopram debido a cuadros recurrentes de artralgia. Los sujetos No. 7, 16 y 21 presentan esta barrera de adherencia. Estos pacientes asisten a CAM, comprendiendo edades entre 65 a 73 años, todos con diagnóstico de artritis y depresión. Se ha documentado que las tasas de adherencia a los regímenes de medicamentos prescritos en personas con artritis son bajas, variando de 30 a 80% (Van den Bemt, Zwikker & Van den Ende, 2012). Además, el padecer de otras enfermedades crónicas como la depresión, hipertensión arterial (como en el caso del paciente 16) y diabetes mellitus 2 (como en el caso de los pacientes No. 16 y 21), pueden ser modificadores negativos del comportamiento hacia la adherencia (Van den Bemt, Zwikker & Van den Ende, 2012). Según lo revisado en otras investigaciones, las barreras de adherencia para las personas con este diagnóstico no son diferentes a las presentadas por otros pacientes (como olvidar las dosis, no

comprender lo prescrito, etc.) (Van den Bemt, Zwikker & Van den Ende, 2012) (Marengo & Suarez-Almazor, 2015), sin embargo, en el presente estudio se determinó que el dolor parece ser un factor especialmente importante para el cumplimiento del tratamiento. También puede relacionarse con el tipo de empaque del escitalopram. Según se demuestra en un estudio realizado en pacientes con trastornos psiquiátricos, los participantes que recibieron su medicación en blíster se ajustaron más estrechamente a los regímenes de tratamiento, mientras que los pacientes del grupo que recibieron su medicación en frascos empeoraron durante el mismo período (Blake, 2017). Esta mejoría se debe a la facilidad para abrir el empaque y a las señales visuales proporcionadas por las ampollas vacías del blíster, las cuales permiten a los pacientes saber si ya tomaron sus medicamentos (Blake, 2017). Aunque el escitalopram de manera general se encuentra comercialmente en un envase blíster, los pacientes aseguraban no poder manipular correctamente el producto sin presentar dolencia en las articulaciones, por lo que en ocasiones optaban por no administrarse las dosis correspondientes.

Los pacientes No. 4, 11, 13, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y 25 reportaron la falta de adherencia al tratamiento debido a que el costo del medicamento no les permitía adquirirlo de manera continua. En una investigación realizada en Guatemala, se evidenció que el factor económico es una de las principales barreras que influyen en el incumplimiento al tratamiento farmacológico en los pacientes con diagnóstico de depresión (Corrales, 2015). A pesar de que no se reportó en la ficha de datos el estado económico de los participantes del presente estudio, con el hecho de asistir a un hospital del sistema de salud pública, se podría inferir que la mayoría de los pacientes contaban con ingresos bajos a intermedios. Asimismo, se determinó durante la entrevista que el comentario de no contar con los medios necesarios para adquirir la medicación fue una constante en la mayoría de pacientes, quienes mencionaban un gasto aproximado de Q.400 a Q.700 mensuales. Una investigación realizada en adultos mayores que asistieron a la consulta externa del Hospital Roosevelt durante 2016 evidenció que el 17% de los pacientes no compraban sus medicamentos debido a que les resultaban costosos (Subprograma de Farmacia Hospitalaria, 2016).

Todos los factores que determinaron la no adherencia al tratamiento repercutieron en los resultados mostrados en las Gráficas 6, 7 y 8, en las cuales se evaluaron los estados de depresión o ansiedad dependiendo del grupo asignado para cada paciente según su edad y diagnóstico. Fue aplicada la Escala de Ansiedad de Zung para los pacientes con este diagnóstico. De acuerdo con lo mostrado en la Gráfica 6, la mediana de las valoraciones se encontraba en 44 puntos (39, 50) en el pre-test y 44 puntos (27, 64) en el post-test, indicando valores normales de ansiedad en ambas intervenciones (valor

normal: <50 puntos). Además, según la Tabla 7, se evidencia que no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ) entre las mediciones. En la Gráfica 7 se observan los resultados de los pacientes menores de 65 años que presentaron diagnóstico de depresión, a los cuales se les aplicó la escala CES-D. Según la evaluación, se demuestra que la mayoría de los pacientes obtuvieron valoraciones de 16 puntos (8, 27) durante la primera entrevista, indicando trastorno depresivo (valor normal:  $\geq 16$  puntos). En el post-test se presentaron valoraciones ligeramente menores, cercanas a los 15 puntos (12, 25). No se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ) en los resultados obtenidos en ambas intervenciones (Tabla 7), esto evidencia que los pacientes mantuvieron su estado depresivo durante el tiempo que duró el estudio. Por otro lado, los participantes mayores de 65 años aplicaron a GDS, obteniendo una mediana de 11 puntos (9, 11) en el pre-test y presentando un aumento a 14 puntos (7, 15) en el post-test (Gráfica 8). Estos valores son indicativos de depresión severa (valor normal:  $\geq 10$  puntos). No se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ) entre los resultados obtenidos en ambas mediciones (Tabla 7).

Los resultados presentados en la presente investigación no son los esperados de acuerdo con lo demostrado en otros estudios, en los cuales se documenta que el escitalopram en dosis de 10 o 20 mg/día produce mejoras significativamente mayores en diferentes escalas estandarizadas que evalúan el efecto antidepresivo de los medicamentos, tales como la Escala de Depresión Geriátrica, la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos, la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg, etc. (Waugh & Goa, 2003). Además, se ha informado que el escitalopram produce mejoras consistentemente significativas para todos los parámetros de eficacia asociados a los fármacos ansiolíticos, principalmente en casos de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno de ansiedad social (Wikander, Sundblan, Andersch, Dagnell, Zylberstein, Bengtsson & Eriksson, 1998). La mejoría de los síntomas habitualmente es rápida, presentándose en 1 a 2 semanas después de comenzar el tratamiento (Waugh & Goa, 2003). A pesar de que el tiempo transcurrido entre la primera intervención fue de hasta 3 semanas, no se evidenció tal mejora en la mayoría de los casos, posiblemente relacionado a los diferentes problemas que los pacientes presentaron durante su medicación.

Por lo tanto, no basta con conocer las bases biológicas de la enfermedad y las diferentes opciones farmacológicas y psicoterapéuticas existentes para tratar a los pacientes con trastornos mentales, sino que se debe considerar todos los factores que determinan la eficacia del tratamiento de acuerdo con

las características de cada individuo. Con estos instrumentos, se podría asegurar el buen cumplimiento terapéutico y el mejoramiento de la adherencia a las recomendaciones que los pacientes reciben por parte de los profesionales sanitarios para disminuir su sintomatología.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 Se identificó que las personas del estudio fueron en su mayoría mujeres, con un grado de escolaridad de educación primaria a diversificado. La edad promedio varió según la clínica a la que asistieron, siendo 73.20 años en CAM y 40.53 años en SM. Según se determinó en la genotipificación, todos los pacientes poseen metabolizador extensivo (normal) para enzima CYP2C19 de escitalopram. Estos datos fueron relevantes para establecer que podría existir una relación entre la edad, la genética, el grado de escolaridad y el sexo con el cumplimiento terapéutico y la efectividad del tratamiento.
- 10.2 Además de la depresión y la ansiedad (indicaciones terapéuticas para el tratamiento con escitalopram), se determinó que las patologías coadyuvantes más frecuentes en la población estudiada fueron la hipertensión arterial y la hiperlipidemia, las cuales deben ser cuidadosamente controladas cuando se mantiene un tratamiento con fármacos ISRS.
- 10.3 La interacción ácido acetilsalicílico-escitalopram fue la más frecuente en los pacientes estudiados, lo cual podría asociarse con un mayor riesgo de sangrado. Aunque no se reportaron reacciones adversas derivadas de esta combinación, es un factor que predispone a una posible falta de adherencia al tratamiento.
- 10.4 Las principales reacciones adversas atribuidas al uso de escitalopram son la somnolencia y el insomnio, las cuales, según las referencias consultadas, pueden ser producidas principalmente por el uso agudo del medicamento.
- 10.5 Después de un análisis comparativo entre los resultados obtenidos en la primera y segunda intervención, se visualiza que la adherencia al tratamiento disminuyó en un 25% en la mayoría de pacientes.
- 10.6 Se clasificaron los factores que influyen en la no-adherencia al tratamiento en los siguientes componentes: barreras del régimen de medicación, barreras de creencias en el medicamento y las barreras de memoria. La cantidad de pacientes que presentaron los primeros dos problemas no varió significativamente durante el tiempo que duró el estudio, mientras que

la frecuencia de los participantes que presentaron barreras de memoria disminuyó durante el mismo periodo. Es importante mencionar que se presentaron otras variables que afectaron al cumplimiento de la medicación, tales como el alcoholismo, la presencia de reacciones adversas y el analfabetismo. Asimismo, se detectaron factores poco frecuentes, pero que implicaron el abandono del tratamiento en estos individuos.

- 10.7 Todos estos hallazgos pudieron haber influenciado los resultados de las valoraciones del estado de ansiedad y depresión. Para los pacientes con diagnóstico de ansiedad, la mediana de las valoraciones se encontraba en 44 puntos (39, 50) en el pre-test y 44 puntos (27, 64) en el post-test, por lo que no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las mediciones ( $p>0.05$ ). Los pacientes menores de 65 años que presentaron diagnóstico de depresión demostraron valoraciones de 16 puntos (8, 27) durante la primera entrevista, y 15 puntos (12, 25) en el post-test. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los resultados obtenidos en ambas intervenciones ( $p>0.05$ ). Los participantes mayores de 65 años obtuvieron una mediana de 11 puntos (9, 11) en el pre-test y presentando un aumento a 14 puntos (7, 15) en el post-test. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos en ambas mediciones ( $p>0.05$ ). Por tanto, las puntuaciones obtenidas a través de las escalas demostraron que no se presentó mejoramiento del cuadro clínico en ninguno de los grupos de pacientes que fueron evaluados durante el tiempo de estudio.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Promover actividades que faciliten la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de ansiedad y depresión, mediante grupos de apoyo, evaluaciones, seguimientos terapéuticos y educación sanitaria acerca de su enfermedad, tratamiento y consecuencias de la falta del cumplimiento.
- 11.2 Ampliar esta investigación a otros grupos de pacientes, tomando en cuenta las variables genéticas, nivel de escolaridad, condición económica y estabilidad laboral, con el fin de que sean intervenidas a través del trabajo de los profesionales sanitarios.
- 11.3 Realizar un seguimiento farmacoterapéutico por un tiempo más prolongado, considerando que el tratamiento antidepresivo debe ser administrado de manera crónica para obtener los resultados esperados.

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham, J. L., Moment, A. & O'Donnell, A. (2014). *A physician's guide to pain and symptom management in cancer patients*. New York: JHU Press
- Adler, D. A. Bungay, K. M. & Wilson, I. B. (2004). The impact of a pharmacist intervention on 6-month outcomes in depressed primary care patients. *General Hospital Psychiatry*. 26(3): 199-209
- Alarcón, A. (2004). La depresión en el paciente renal. *Revista colombiana de psiquiatría*. 33(3): 298-320.
- Ansari, J. A. (2010). Drug interaction and pharmacist. *Journal of Young Pharmacists*. 2(3): 326-331. doi: 10.4103/0975-1483.66807
- Arboix, M. (2014). Miedo a atragantarse. Eroski Consumer. Recuperado de: <http://www.consumer.es/web/es/salud/psicologia/2014/02/21/219360.php>
- Balogh, E. P., Miller, B. T. & Ball, J. R. (2015). *Improving diagnosis in health care*. New York: The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine
- Beck, A. T. (1999). *Terapia cognitiva de las drogodependencias*. Colombia: Grupo planeta
- Beena, J. & Jose, J. (2011). Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Medical Journal*. 26(3): 155-159
- Berman, J. & Furst, L. M. (2010). *Depressed Older Adults: Education and screening*. New York: Springer Publishing Company
- Beyazyüz, M., Albayrak, Y., Berik, O., Albayrak, N. & Beyazyüz, E. (2013). Relationship between SSRIs and metabolic síndrome abnormalities in patients with generalized anxiety disorder: a prospective study. *Psychiatry investigation*. 10(2): 148-154
- Black, D. W. & Andreasen, N. C. (2015). *Texto inductorio de psiquiatría*. Baja California: Editorial El Manual Moderno
- Blake, J. (2017). Can blíster packs boost treatment adherence? Psychiatric news. Recuperado de: <https://psychnews.psychiatryonline.org/>
- Blaskewicz, J., Rogers, W. A. & Fisk, A. D. (2013). Everyday memory strategies for medication adherence. *Geriatr Nurs*. 34(5): 395-401
- Blume, A. W. (2005). *Treating Drug Problems*. New York: John Wiley & Sons
- Borrás, J., Navarro, A. & González, M. (2001). Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum sp*). *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*. 25(6):356-362
- Burke, W. J. (2002). Eficacia y seguridad del escitalopram en pacientes depresivos y ansiosos. *Expert opinión on investigational drugs*. 11(10): 1477-1486



- Cabrera, M. A., Dip, R. M., Furlan, M. A. & Rodrigues, S. L. (2009). Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly. *Clinics*. 64(4): 273-278. doi: 10.1590/S1807-59322009000400002
- Calvo, R. A. & Peters, D. (2014). *Positive computing: Technology for wellbeing and human potential*. New York: MIT Press
- Choudhy, N. K., Krumme, A. A., Ercole, P. M., Girdish, C., Tong, A. Y., Khan, N. F.,... Franklin, J. M. (2017). Effect of reminder devices on medication adherence: The remind randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*. 177(5):624-631
- Corrales, A. J. (2015). *Factores que influyen en la adherencia al tratamiento antidepresivo* (Tesis de pregrado). Universidad Rafael Landívar: Guatemala
- Cortajarena, M. C., Martin, S. R., Miranda, E., Ruiz, A., Azpiazu, P. J. & López, J. (2016). Antidepresivos en la tercera edad. *Semergen*. 42(7): 458-63. doi: 10.1016/j.semerg.2015.07.015
- Crawford, M. J., Thana, L., Farquharson, L., Palmer, L., Hancock, E., Bassett, P.,... Parry, G. D. (2016). Patient experience of negative effects of psychological treatment: results of a national survey. *The British Journal of Psychiatry*. 208(3):260-265
- Criado-Álvarez, J. J., González, J., Correa, S. & Romo, C. (2015). Escitalopram y extrasístoles ventriculares. *Revista Clínica Médica Familiar*. 8(1): 71-74
- Demyttenaere, K. (2009). Factors underlying antidepressant nonadherence: Questions and answers. *Primary Psychiatry*. 9(3):317-20
- Doerr, J. P., Spiegelhalter, K., Petzold, F., Feige, B., Hirscher, V., Kaufmann, R., Riemann, D. & Voderholzer, U. (2010). Impact of escitalopram on nocturnal sleep, day-time sleepiness and performance compared to amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy male subjects. *Pharmacopsychiatry*. 43(5): 166-73
- Echeverría, M. (22 de diciembre de 2016). La depresión. El Periódico. Recuperado de: <https://elperiodico.com.gt/lacolumna/2016/12/22/la-depresion/>
- Ehrenborg, A. (2016). *A study of the increased risk of bleeding events in patients with blood clotting disorders, associated with antidepressant medication use* (tesis de maestría). University of Rhode Island: Estados Unidos
- England, S. (2013). Hombres contra la violencia de género: replanteando la masculinidad en Guatemala. *Anuario de Estudios Centroamericanos*. 39(1): 59-89
- Federici, A. B., Berntorp, E. E., Lillicrap, D. & Montgomery, R. R. (2011). *Von Willebrand disease: Basic and clinical aspects*. Estados Unidos: John Wiley & Sons

- Gandnon, M. D., Waltermaurer, E., Martin, A., Friedenson, C., Gayle, E. & Hauser, D. L. (2017). Patient beliefs have a greater impact than barrier on medication adherence in a community health center. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 30(3): 331-336
- García, J. (2009). Estrategias de intervención. En García, J. (Ed.), *Estimulación cognitiva*. pp. 742-463. España: Universidad de Murcia
- García, J. M., Nogueras, E. V. & Muñoz, F. (2011). *Guía para el tratamiento de la depresión en atención primaria*. Recuperado de: <http://www.aeesme.org>
- Gjestad, C. Westin, A. A., Skogvoll, E. & Spigset, O. (2015). Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline. *Therapeutic drug monitoring*. 37(1): 90-97
- Gladson, B. (2010). *Pharmacology for rehabilitation professionals*. New York: Elsevier Health Sciences
- Greenberg, S. A. (2012). The Geriatric Depression Scale (GDS). *Hartford Institute for Geriatric Nursing*. Recuperado de: <https://consultgeri.org/try-this/general-assessment/issue-4.pdf>
- Hales, D. J., Hyman, M. & Moeller, K. (2012). *Major depressive disorder*. New York: American Psychiatric Publisher
- Hales, R. E. (2009). *Tratado de psiquiatría clínica*. Madrid: Elsevier España
- Hasin, D. S., Goodwin, R. D. & Stinson, F. S. (2005). Epidemiology of major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 62(10):1097-1106
- Hetrick, S., Merry, S., McKenzie, J., Sindal, P. & Proctor, M. (2009). Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para los trastornos depresivos en niños y adolescentes. Cochrane. Recuperado de: <http://www.cochrane.org/es/CD004851/inhibidores-selectivos-de-la-recaptacion-de-serotonina-isrs-para-los-trastornos-depresivos-en-ninos>
- Hicks, J. K., Bishop, J. R., Sangkuhl, K., Muller, D. J., Ji, Y. Leckband, S. G....Gaedigk, A. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 98(2): 127-134
- Hill, T. Coupland, C., Morris, R., Arthur, A., Moore, M. & Hippisley-Cox, J. (2015). Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Psychiatry*. 15(2):315-337
- Hosseini, S. & Clayton, P. (2016). *The medical basis of psychiatry*. New York: Springer
- Incalzi, R. A., Corsonello, A., Pedone, C., Corica, F. & Carbonin, P. (2005). Depression and drug in an elderly population. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 1(1): 55-60
- Institut Borja de Bioética. (2012). *Bioética Aplicada*. España: Editorial Proteus

- Institute of Medicine. (2015). *Genomics-Enabled Learning Health Care Systems*. New York: National Academies Press
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Masse, J., Solomon, D. A.,... Keller, M. B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *American Medical Association*. 59(7): 530-537
- Kassambara, A. & Mundt, F. (2017). Factoextra: Extract and Visualize the Results of Multivariate Data Analyses. R package version 1.0.5. <https://CRAN.R-project.org/package=factoextra>
- Kassinove, H. & Chip, R. (2005). *El manejo de la agresividad: manual de tratamiento complete para profesionales*. Colombia: Desclée de Brouwer
- Keijzer, B. (2006). Hasta donde el cuerpo aguante: Género, cuerpo y salud masculina. *Revista Manzana*. 1(1): 137-152
- Kirino, E. (2012). Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Preference and Adherence*. 6(9): 853-861
- Kishi, Y. & Kathol, R. G. (2002). Assessment of patients who attempt suicide. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*. 4(4): 132-136
- Labos, C., Dasgupta, K., Nedjar, H., Turecki, G. & Rahme, E. (2011). Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *Canadian Medical Association Journal*. 183(6): 1835-1843
- Le, S., Josse, J. & Husson, F. (2008). FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *Journal of Statistical Software*, 25(1), 1-18. 10.18637/jss.v025.i01
- Leporini, C., De Sarro, G. & Russo, E. (2014): Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opinion on Drug Safety*. 13(1): 41-55
- Lerman, J. (2007). *Diabetes y cardiopatía isquémica crónica*. Buenos Aires, Argentina: PROSAC. Recuperado de: <http://www.sld.cu>
- Lewis, D. F. (2003). Human cytochromes P450 associated with the phase 1 metabolism of drugs and other xenobiotics: a compilation of substrates and inhibitors of the CYP1, CYP2 and CYP3 families. *Current Medicinal Chemistry*. 10(19):1955-72
- Li-Wan-Po, A., Girard, T., Farndon, P., Cooley, C. & Lithgow, J. (2010). Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19\*17. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 69(3): 222-230. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x
- Lobo, A., Camorro, L. & Luque, A. (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina clínica*. 118(13):433-9

- Magis, C. & Barrientos, H. (2009). *VIH/SIDA y salud pública: Manual para personal de salud*. Colombia: CENSIDA
- Majkowki, J. (2005). *Antiepileptic drugs: Combination therapy and interactions*. New York: Cambridge University Press
- Marengo, M. F. & Suarez-Almazor, M. E. (2015). Improving treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis: what are the options? *Int J Clin Rheumtol*. 10(5): 345-356
- Martín, L. M. (2005). *Uso de combinación de antidepresivos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor* (tesis de doctorado). Universidad de Barcelona, España.
- Matthews, J., Siefert, C. & Fava, M. (2009). Tratamiento combinado con aripiprazol y escitalopram en depresión y síntomas psicóticos. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 29(1): 73-76
- Ministerio de Salud y Asistencia Social. (2009). *Normativa 19-2009. Programa Nacional de Farmacovigilancia*. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
- Ministerio de Sanidad y Política Social. (2010). *Guía de práctica clínica sobre la depresión mayor en la infancia y en la adolescencia*. España: Ministerio de Sanidad y Política Social
- Mohammad, G. (2017). Psychiatric and personality disorders – types and symptoms. Human Resource Development Centre. Recuperado de: <http://hrdc.uok.edu.in/Files/c2ce2564-691e-4c9a-ae8a-44f8e3244c60/Custom/Psychiatric%20and%20Personality%20Disorders%20%E2%80%93%20an%20overview.pdf>
- Moreno, A. (2015). *Manual de terapia sistémica*. México: Desclée De Brouwer
- Moreno, N. (2015). Clínica de Psicología Clínica. Ataques de pánico. Recuperado de: [http://www.nicolasmorenopsicologo.com/tratamientos/centro\\_panico.htm](http://www.nicolasmorenopsicologo.com/tratamientos/centro_panico.htm)
- Muhonen, L. H., Lahti, J., Sinclair, D., Lönnqvist, J. & Alho, H., (2008). Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid major depressive disorder-predictors for the outcomes with memantine and escitalopram medication. *Substance abuse treatment, prevention and policy*. 3(20): 147-210
- Muller, C. E. (2003). *El analfabetismo como riesgo en salud: estudio comparativo en pacientes hipertensos del Centro de Salud de Rio Bueno 2002*.
- Navarro, V. (2017). Improving medication compliance in patients with depression: Use of orodispersable tablets. *Advances in Therapy*. 27(11): 785-95
- Nguyen, H. (2011). *Developing International Competence: A competence-analytic study of patient consultations in pharmacy*. New York: Springer
- Organización Mundial de la Salud. (2006). *Prevención del suicidio*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud

- Organización Panamericana de la Salud. (1995). *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. CIE-10*. Washington: Organización Panamericana de la Salud.
- Organización Panamericana de la Salud. (2012). *Día mundial de la salud mental: la depresión es el trastorno mental más frecuente*. Washington, EU.: Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: <http://www.paho.org/>
- Pellisolo, A. (2008). Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: a review. *L'Encephale*. 34(4):400-8
- R Core Team. (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
- Rao, P., Bhagat, N., Shah, B. & Bazegha, M. (2005). Interaction between escitalopram and risperidone. *Indian Journal of Psychiatry*. 47(1): 65-66
- Rodríguez, M. A., García, E., Amariles, P., Rodríguez, A. & Faus, M. J. (2008). Revisión de tests de medición del cumplimiento utilizados en la práctica clínica. *Atención primaria*. 40(8): 413-7
- Rosenhagen, M. C., Schmidt, U., Weber, F. & Steiger, A. (2006). Combination therapy of lamotrigine and escitalopram may cause myoclonus. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 26(3): 346-7
- Ruiz, A. M. (2005). Trastornos de ansiedad en la infancia y en la adolescencia. *Curso de actualización en pediatría*. Recuperado de: [https://www.aepap.org/sites/default/files/ansiedad\\_0.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/ansiedad_0.pdf)
- Saisan, J., Smith, M. & Segal, J. (2017). Depression treatment. Helpguide. Recuperado de: <https://www.helpguide.org/articles/depression/depression-treatment.htm>
- Sathanarayanan, T. S., Asha, M. R., Ramesh, B. N. & Jagannatha, K. S. (2008). Understanding nutrition, depression and mental illnesses. *Indian Journal of Psychiatry*. 50(2): 77-82. doi: 10.4103/0019-5545.42391
- Selzer, M., Clarke, S., Cohen, L., Kwakkel, G. & Miller, R. (2014). *Textbook of neural repair and rehabilitation*. New York: Cambridge University Press
- Smith, M. & Bailey, T. (2014). Identifying solutions to medication adherence in the visually impaired elderly. *The Consultant Pharmacist*. 29(2): 131-4
- Soutullo, C. (2009). *Manual de psiquiatría del niño y del adolescente*. México: Ed. Médica Panamericana
- Stephen, M., Adams, M. D., Karl, E., Miller, M. D. & Zylstra, R. G. (2008). Pharmacologic Management of Adult Depression. *American Family Physician*. 77(6):785-792
- Stryker, R., Dambinsky, Y., Timinsky, I., Green, T., Kotler, M., Weizman, A. & Spivak, B. (2013). Escitalopram in the treatment of patients with schizophrenia and obsessive-compulsive

- disorder: an open –label prospective study. *International Clinical Psychopharmacology*. 28(2): 96-8
- Subprograma de Farmacia Hospitalaria. (2016). *Evaluación de la seguridad de la prescripción del paciente adulto mayor tratado ambulatoriamente en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital Roosevelt*. Experiencias Docentes con la Comunidad, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala: Guatemala
- Sura, L., Madhavan, A., Carnaby, G. & Crary, M. A. (2012). Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging*. 7(4): 287-298
- Tasman, A., Kay, J., First, M. B., Lieberman, J. A. & Riba, M. (2015). *Psychiatry*. New York: John Wiley
- Tianmei, S. I. & Wang, P. (2014). When is antidepressant polypharmacy appropriate in the treatment of depression? *Shanghai Archives of Psychiatry*. 26(6):357-359
- Tolosa, C., Duñó, R. & Escoté, S. (2002). Antidepresivos tricíclicos: efectos adversos y ventajas de la monitorización terapéutica. *Medicina Clínica (Barcelona)*. 119(16):620-6
- Turkington, C. & Harris, J. (2006). *The encyclopedia of learning disabilities*. New York: Infobase Publishing
- Umamaheswaran, G., Krishna, D. & Adithan, C. (2008). Distribution of genetic polymorphisms of genes encoding drug metabolizing enzymes and drug transporters – a review with Indian perspective. *The Indian Journal of Medical Research*. 10(382):1873-6
- University of Washington. (2016). *Depression*. Washington, EU.: University of Washington. Recuperado de: <https://courses.washington.edu>
- Van den Bemt, B. M., Zwikker, H. E. & Van den Ende, C. H. (2012). Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Review of Clinical Immunology*. 8(4): 337-51
- Varcarolis, E. L. (2016). *Essentials of psychiatric mental health nursing: A communication approach to evidence-based care*. New York: Elsevier Health Sciences
- Vázquez, C. & Lozoya, G. (2009). *Trastornos anímicos en las personas de edad: epidemiología, evaluación y diagnóstico diferencial*. Recuperado de: [http://pendientedemigracion.ucm.es/info/psisalud/carmelo/PUBLICACIONES\\_pdf/1994-Depresion%20en%20personas%20de%20edad.pdf](http://pendientedemigracion.ucm.es/info/psisalud/carmelo/PUBLICACIONES_pdf/1994-Depresion%20en%20personas%20de%20edad.pdf)
- Villatoro, A. (2002). *Manual de medicina de urgencias*. Colombia: Editorial El Manual Moderno
- Wang, Y., Hunt, K., Nazareth, I., Freemantle, N. & Petersen, I., (2015). Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data. *BMJ Open* 2013; 3: e003320, doi: 10.1136/bmjopen-2013-00320

- Waugh, J. & Goa, K. L. (2003). Escitalopram: a review of its use in the management for major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs*. 17(5):343-62
- Wessels, A. M., Jin, Y., Pollock, B. G., Frank, E., Lange, A. C., Vrijens, B.,...Bies, R. R. (2012). Adherence to escitalopram treatment in depression: a study of electronically complied dosing histories in the 'Depression: the aearch for phenotypes' study. *International Clinical Psychopharmacology*. 27(6):291-7
- Wickham, H. (2009). ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag-New York. URL <https://ggplot2.org>
- Wikander, I., Sundblan, C., Andersch, B., Dagnell, I., Zylberstein, D., Bengtsson, F. & Eriksson, E. (1998). Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle?. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 19(5):390-398
- Winterton, M. & Stewart, M. (2013). *Pharmacology for the primary care provider*. New York: Elsevier Health Sciences
- Xajil, L., Luna, M., Gaitán, E., Vargas, R., Higueros, R., Saldaña, D. & Orellana, A. (2017). "Farmacogenética del escitalopram y su aplicación clínica en pacientes geriátricos en Guatemala". (Documento inédito). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala
- Young, J. L. & Redmond, J. C. (2007). Fibromyalgia, chronic fatigue, and adult attention deficit hyperactivity disorder in the adult: a case study. *Psychopharmacology bulletin*. 40(1):118-26
- Zuccoli, M. L., Milano, G., Leone, S., Fucile, C., Brasesco, P. C., Martelli, A. & Mattoli, F. (2013). A case report on escitalopram-induced hyerglycemia in a diabetic patient. *International Journal of Psychiatry in Medicine*. 46(2): 195-201

## 13. ANEXOS

### 13.1 Consentimiento informado

 <p>Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica -SECOTT-</p>	 <p>Hospital Roosevelt Departamento de Medicina Interna Clínica del Adulto Mayor Departamento de Salud Mental</p>
<p><b>HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE</b> <i>Título del proyecto: Evaluación clínica y terapéutica de pacientes sometidos a pruebas farmacogenéticas del Hospital Roosevelt</i></p>	

**Objetivos:** Los objetivos de este estudio son evaluar clínica y terapéuticamente a los pacientes mayores de edad que asisten a la Clínica del Adulto Mayor y Departamento de Salud Mental del Hospital Roosevelt, quienes fueron sometidos a pruebas farmacogenéticas para la determinación de las variaciones genéticas que pueden afectar la respuesta a escitalopram. Para esto, serán realizadas entrevistas basadas en la determinación de posibles problemas relacionados con la medicación (PRM), adherencia y estado de depresión o ansiedad.

**Procedimientos:** Deseo participar en este estudio y conozco que:

1. Tendré citas con la investigadora del estudio. Estas coincidirán con las consultas estipuladas por el médico de la Clínica del Adulto Mayor y el Departamento de Salud Mental del Hospital Roosevelt.
2. En la primera cita, contestaré a las preguntas sobre los medicamentos que utilizo y sobre mi historia clínica. Esto tardará aproximadamente 15 minutos.
3. En las citas siguientes la investigadora seguirá preguntándome sobre mi estado de salud y medicamentos que utilizo.
4. Estos datos sólo se utilizarán para los fines exclusivos de la investigación.

**Ventajas:** Puedo no tener beneficios directos con la participación en este estudio, como también puedo mejorar mi estado de salud por tener la opinión de otro profesional sanitario, como lo es el farmacéutico. Tendré información sobre los medicamentos que tengo en mi tratamiento, y podré resolver las dudas que tenga sobre ellos.

**Riesgos:** No tendré riesgos pues solamente debo contestar unas preguntas breves.

**Confidencialidad:** Toda la información que proporcione al investigador es confidencial y será estrictamente utilizada para fines de investigación. Podré solicitar en todo momento la información y resultados obtenidos de esta investigación relacionada con mi persona.

**Derecho a desistir:** Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria, siendo yo libre para decidir de seguir o no en la investigación en cualquier momento. Mi decisión no afectará mi asistencia médica en el Hospital.

La investigadora me ha comentado toda esta información poniéndose a mi disposición para contestar a cualquier duda que tenga.



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

El/La Sr/Sra. \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad y con registro médico \_\_\_\_\_, manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la participación en la investigación titulada “*Evaluación clínica y terapéutica de pacientes sometidos a pruebas farmacogenéticas del Hospital Roosevelt*”. La información proporcionada a la investigadora será utilizada únicamente para los fines de este estudio.

He sido informado/a de todos los beneficios y riesgos de participar de este estudio.

He sido informado/a de que mis datos personales serán confidenciales.

Considerando esta información, OTORGO MI CONSENTIMIENTO a participar en este estudio:

Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_



Guatemala, de de 20

\_\_\_\_\_  
Paciente





\_\_\_\_\_  
Investigador

\_\_\_\_\_  
Testigo



## 13.2 Ficha clínica del paciente

 <p>Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Programa de Experiencia Docentes con la Comunidad – EDC- Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica -SECOTT-</p>		 <p>Hospital Roosevelt Departamento de Medicina Interna Clínica del Adulto Mayor Departamento de Salud Mental</p>	
<b>FICHA CLÍNICA DEL PACIENTE</b>			
<i>Tesis: Evaluación clínica y terapéutica de pacientes sometidos a pruebas farmacogenéticas del Hospital Roosevelt</i>			
<b>Ficha No.</b>	<b>Nombre</b>	<b>Registro médico</b>	
<b>Dirección</b>		<b>Teléfono</b>	
<b>Fecha de nacimiento</b>	<b>Lugar de nacimiento</b>	<b>Edad (años)</b>	
<b>Sexo</b> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>	<b>Analfabetismo</b> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<b>Tabaco</b> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
<b>Alcohol</b> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<b>Alergias</b> Sí <input type="checkbox"/> Alérgeno (s): _____ No <input type="checkbox"/>	<b>Escolaridad</b> Ninguna <input type="checkbox"/> Preprimaria <input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> Básicos <input type="checkbox"/> Diversificado <input type="checkbox"/> Universidad <input type="checkbox"/>	
<b>Resultado de pruebas farmacogenéticas</b>			
<b>Metabolizador</b> Lento <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/>	<b>Fenotipo metabolizador</b>	<b>Intervención farmacéutica realizada a médico de servicio</b>	
<b>Fecha de toma de muestra</b>		<b>Fecha de intervención</b>	
<b>Diagnóstico</b>			
<b>Tratamiento farmacológico</b>			
<b>Medicamento</b>	<b>Dosis/Posología</b>	<b>Fecha de inicio</b>	<b>Razón de uso</b>
<b>Observaciones</b>			
<b>Fechas de próximas citas</b>			
<b>Cita 1</b>	<b>Cita 2</b>	<b>Cita 3</b>	
<b>Cita 4</b>	<b>Cita 5</b>	<b>Cita 6</b>	



## 13.3 Breve cuestionario de medicación (BMQ)

  				
Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Programa de Experiencia Docentes con la Comunidad –EDC- Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica –SECOTT-		Hospital Roosevelt Departamento de Medicina Interna Clínica del Adulto Mayor Departamento de Salud Mental		
<b>BREVE CUESTIONARIO DE MEDICACIÓN (BMQ)</b>				
<i>Tesis: Evaluación clínica y terapéutica de pacientes sometidos a pruebas farmacogenéticas del Hospital Roosevelt</i>				
<b>Ficha No.</b>	<b>Nombre</b>	<b>Registro médico</b>		
<b>1. Para el medicamento que tomó la semana pasada, responda las siguientes preguntas (a-g).</b>				
<b>Pregunta</b>	<b>Respuesta</b>		<b>Punteo</b>	
a. Nombre del medicamento				
b. ¿Cuántos días lo tomó usted?				
c. ¿Cuántas veces al día lo tomó?				
d. ¿Cuántas pastillas tomó cada vez?				
e. ¿Cuántas veces dejó de tomar una pastilla?				
<b>Total preguntas 1a-1e</b>				
NOTA: Resultados $\geq 1$ indican potencial incumplimiento				
g. ¿Cómo le funcionan los medicamentos? (1= bien, 2=normal, 3=mal, 4= no sé)				
<b>2. ¿Le molesta de algún modo alguno de sus medicamentos?</b>	Sí _____	No _____		
SI RESPONDE SÍ, indique debajo cuánto le molesta				
Mucho	Algo	Un poco	Nada	
			¿De qué modo le molesta?	
<b>Total preguntas 1g y 2a</b>				
NOTA: Resultados $\geq 1$ indican posibles barreras en las creencias				
<b>3. Debajo hay una lista de problemas que la gente puede tener a veces con su medicamento. Indique cómo le afecta cada uno de los siguientes.</b>				
	Mucho	Algo	Nada	Punteo
a. Abrir o cerrar el envase del medicamento				_____
b. Leer la letra impresa en el envase				_____
c. Recordar tomar las pastillas				
d. Conseguir los medicamentos a tiempo				_____
e. Tomar tantas pastillas al mismo tiempo				_____
<b>Total preguntas 1c y 3c</b>				
NOTA: Resultados $\geq 1$ indican posibles barreras en memoria				
Observaciones				



## 13.4 Cuestionario de medida de adherencia de Moriski

 <p>Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Programa de Experiencia Docentes con la Comunidad –EDC- Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica –SECOTT-</p>		 <p>Hospital Roosevelt Departamento de Medicina Interna Clínica del Adulto Mayor Departamento de Salud Mental</p>	
<p><b>CUESTIONARIO DE MEDIDA DE ADHERENCIA MORISKI</b> <i>Tesis: Evaluación clínica y terapéutica de pacientes sometidos a pruebas farmacogenéticas del Hospital Roosevelt</i></p>			
<b>Ficha No.</b>	<b>Nombre</b>		<b>Registro médico</b>
1. ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?	Sí _____		No _____
2. ¿Toma los medicamentos a la hora indicada?	Sí _____		No _____
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?	Sí _____		No _____
4. Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?	Sí _____		No _____
<p>NOTA: Este test determina si el paciente es incumplidor en el caso de contestar incorrectamente a una de las cuatro preguntas anteriores.</p>			
<b>Número de respuestas correctas</b>			
<b>Número de respuestas incorrectas</b>			
<b>Conclusión</b>			
Observaciones			

## 13.5 Escala de depresión geriátrica –GDS-

 <p>Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Programa de Experiencia Docentes con la Comunidad –EDC- Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica –SECOTT-</p>		 <p>Hospital Roosevelt Departamento de Medicina Interna Clínica del Adulto Mayor Departamento de Salud Mental</p>	
<b>ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA: CUESTIONARIO CORTO</b>			
<i>Tesis: Evaluación clínica y terapéutica de pacientes sometidos a pruebas farmacogenéticas del Hospital Roosevelt</i>			
<b>Ficha No.</b>	<b>Nombre</b>		<b>Registro médico</b>
			<b>Punteo</b>
1. ¿Está usted básicamente, satisfecho (a) con su vida?	Sí _____	No _____	
2. ¿Ha suspendido usted muchas de sus actividades e intereses?	Sí _____	No _____	
3. ¿Siente usted que su vida está vacía?	Sí _____	No _____	
4. ¿Se aburre usted a menudo?	Sí _____	No _____	
5. ¿Está usted de buen humor la mayor parte del tiempo?	Sí _____	No _____	
6. ¿Tiene usted miedo de que algo malo le vaya a pasar?	Sí _____	No _____	
7. ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	Sí _____	No _____	
8. ¿Se siente usted a menudo indefenso (a)?	Sí _____	No _____	
9. ¿Prefiere usted quedarse en la casa, en vez de salir y hacer cosas nuevas?	Sí _____	No _____	
10. ¿Con respecto a su memoria: ¿Siente usted que tiene más problemas que la mayoría de la gente?	Sí _____	No _____	
11. ¿Piensa usted que es maravilloso estar vivo (a) en este momento?	Sí _____	No _____	
12. ¿De la forma de cómo se siente usted en este momento, ¿Se siente usted inútil?	Sí _____	No _____	
13. ¿Se siente usted con mucha energía?	Sí _____	No _____	
14. ¿Siente usted que su situación es irremediable?	Sí _____	No _____	
15. ¿Piensa usted que la mayoría de las personas están en mejores condiciones que usted?	Sí _____	No _____	
<b>Total</b>			
NOTA: Las respuestas en negrita indican depresión. Se asigna 1 punto por cada respuesta en negrita. Un puntaje >5 puntos parece indicar depresión Un puntaje ≥10 puntos es caso siempre un indicador de depresión			



## 13.6 Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos –CES-D-

 <p>Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Programa de Experiencia Docentes con la Comunidad –EDC- Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica –SECOTT-</p>		 <p>Hospital Roosevelt Departamento de Medicina Interna Clínica del Adulto Mayor Departamento de Salud Mental</p>					
<b>ESCALA DE DEPRESIÓN DEL CENTRO DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS</b> <i>Tesis: Evaluación clínica y terapéutica de pacientes sometidos a pruebas farmacogenéticas del Hospital Roosevelt</i>							
Ficha No.		Nombre				Registro médico	
<b>Instrucciones:</b> Indique con qué frecuencia se ha sentido según cada una de las frases durante la semana pasada.							<b>Punteo</b>
<b>Durante la semana pasada:</b>		<b>Raramente o ninguna vez (menos de un día)</b>	<b>Alguna o pocas veces (1-2 días)</b>	<b>Ocasionalmente o una cantidad moderada (3-4 días)</b>	<b>La mayor parte o todo el tiempo (5-7 días)</b>	<b>No sabe</b>	<b>No contesta</b>
1. Me molestaron cosas que usualmente no me molestan							
2. No me sentía con ganas de comer; tenía mal apetito							
3. Sentía que no podía quitarme de encima la tristeza aún con la ayuda de mi familia o amigos							
4. Sentía que yo era tan bueno como cualquier otra persona							
5. Tenía dificultad en mantener mi mente en lo que estaba haciendo							
6. Me sentía deprimido							
7. Sentía que todo lo que hacía era un esfuerzo							
8. Me sentía optimista sobre el futuro							
9. Pensé que mi vida había sido un fracaso							
10. Me sentía con miedo							
11. Mi sueño era inquieto							
12. Estaba contento							
13. Hablé menos de lo usual							
14. Me sentí solo							
15. La gente no era amistosa							
16. Disfruté de la vida							
17. Pasé ratos llorando							
18. Me sentí triste							
19. Sentía que no le caía bien a la gente							
20. No tenía ganas de hacer nada							
<b>Total</b>							
NOTA: Un puntaje $\geq 16$ indica trastorno depresivo							

## 13.7 Hoja de puntuaciones de la Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos –CES-D-

Durante la semana pasada:	Raramente o ninguna vez (menos de un día)	Alguna o pocas veces (1-2 días)	Ocasionalmente o una cantidad moderada (3-4 días)	La mayor parte o todo el tiempo (5-7 días)	No sabe	No contesta
1. Me molestaron cosas que usualmente no me molestan	0	1	2	3		
2. No me sentía con ganas de comer; tenía mal apetito	0	1	2	3		
3. Sentía que no podía quitarme de encima la tristeza aún con la ayuda de mi familia o amigos	0	1	2	3		
4. Sentía que yo era tan bueno como cualquier otra persona	3	2	1	0		
5. Tenía dificultad en mantener mi mente en lo que estaba haciendo	0	1	2	3		
6. Me sentía deprimido	0	1	2	3		
7. Sentía que todo lo que hacía era un esfuerzo	0	1	2	3		
8. Me sentía optimista sobre el futuro	3	2	1	0		
9. Pensé que mi vida había sido un fracaso	0	1	2	3		
10. Me sentía con miedo	0	1	2	3		
11. Mi sueño era inquieto	0	1	2	3		
12. Estaba contento	3	2	1	0		
13. Hablé menos de lo usual	0	1	2	3		
14. Me sentí solo	0	1	2	3		
15. La gente no era amistosa	0	1	2	3		
16. Disfruté de la vida	3	2	1	0		
17. Pasé ratos llorando	0	1	2	3		
18. Me sentí triste	0	1	2	3		
19. Sentía que no le caía bien a la gente	0	1	2	3		
20. No tenía ganas de hacer nada	0	1	2	3		
<b>Total</b>						
NOTA: Un puntaje $\geq 16$ indica trastorno depresivo						

## 13.8 Escala de Autovaloración de Ansiedad de Zung

 <p>Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Programa de Experiencia Docentes con la Comunidad –EDC- Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica –SECOTT-</p>		 <p>Hospital Roosevelt Departamento de Medicina Interna Clínica del Adulto Mayor Departamento de Salud Mental</p>				
<b>ESCALA DE AUTOVALORACIÓN DE ANSIEDAD DE ZUNG</b>						
<i>Tesis: Evaluación clínica y terapéutica de pacientes sometidos a pruebas farmacogenéticas del Hospital Roosevelt</i>						
Ficha No.		Nombre		Registro médico		
<b>Instrucciones:</b> Indique con qué frecuencia se ha sentido según cada una de las frases durante la semana pasada.					<b>Punteo</b>	
<b>Durante la semana pasada:</b>		<b>Nunca o casi nunca</b>	<b>A veces</b>	<b>Con bastante frecuencia</b>	<b>Siempre o casi siempre</b>	
1. Me sentí nervioso y ansioso más que de costumbre						
2. Me sentí con temor sin razón						
3. Despierto con facilidad o siento pánico						
4. Me siento como si fuera a reventar y partirme en pedazos						
5. Sentí que todo está bien y que nada malo puede suceder						
6. Me temblaron las manos y las piernas						
7. Me mortificaron los dolores de cabeza, cuello o cintura						
8. Me sentí débil y me cansé fácilmente						
9. Me sentí tranquilo y pude permanecer en calma fácilmente						
10. Pude sentir que me latió muy rápido el corazón						
11. Sufrí de mareos						
12. Sufrí de desmayos o sentí que me iba a desmayar						
13. Pude respirar fácilmente						
14. Se me adormecieron o se me hincharon los dedos de las manos y pies						
15. Sufrí de molestias estomacales o indigestión						
16. Oriné con mucha frecuencia						
17. Generalmente mis manos estaban secas y calientes						
18. Tuve sensaciones de calor						
19. Me quedé dormido con facilidad y descansé durante la noche						
20. Tuve pesadillas						
<b>Total</b>						
NOTA: Un puntaje menor a 50 indica ansiedad dentro de lo normal; 50 a 59 puntos indica ansiedad leve; 60 a 69 puntos indica ansiedad moderada; 70 o más indica ansiedad intensa						



### 13.9 Hoja de puntuaciones de la Escala de Autovaloración de Ansiedad de Zung

Durante la semana pasada:	Nunca o casi nunca	A veces	Con bastante frecuencia	Siempre o casi siempre
1. Me sentí nervioso y ansioso más que de costumbre	1	2	3	4
2. Me sentí con temor sin razón	1	2	3	4
3. Despierto con facilidad o siento pánico	1	2	3	4
4. Me siento como si fuera a reventar y partirme en pedazos	1	2	3	4
5. Sentí que todo está bien y que nada malo puede suceder	4	3	2	1
6. Me temblaron las manos y las piernas	1	2	3	4
7. Me mortificaron los dolores de cabeza, cuello o cintura	1	2	3	4
8. Me sentí débil y me cansé fácilmente	1	2	3	4
9. Me sentí tranquilo y pude permanecer en calma fácilmente	4	3	2	1
10. Pude sentir que me latió muy rápido el corazón	1	2	3	4
11. Sufrí de mareos	1	2	3	4
12. Sufrí de desmayos o sentí que me iba a desmayar	1	2	3	4
13. Pude respirar fácilmente	4	3	2	1
14. Se me adormecieron o se me hincharon los dedos de las manos y pies	1	2	3	4
15. Sufrí de molestias estomacales o indigestión	1	2	3	4
16. Oriné con mucha frecuencia	1	2	3	4
17. Generalmente mis manos estaban secas y calientes	4	3	2	1
18. Tuve sensaciones de calor	1	2	3	4
19. Me quedé dormido con facilidad y descansé durante la noche	4	3	2	1
20. Tuve pesadillas	1	2	3	4
<b>Total</b>				
NOTA: Un puntaje menor a 50 indica ansiedad dentro de lo normal; 50 a 59 puntos indica ansiedad leve; 60 a 69 puntos indica ansiedad moderada; 70 o más indica ansiedad intensa				

### 13.10 Características de los pacientes

No.	Servicio	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico
1	SM	F	56	Depresión
2	SM	M	36	Depresión
3	SM	M	47	Depresión, hipertensión arterial, cáncer de próstata
4	SM	F	45	Depresión
5	CAM	F	68	Depresión, hipertensión arterial, hipotiroidismo, hiperlipidemia
6	CAM	F	70	Depresión
7	CAM	F	76	Depresión
8	CAM	F	73	Depresión, hiperlipidemia
9	SM	F	67	Depresión, hipertensión arterial, epilepsia
10	CAM	F	78	Depresión, artritis
11	SM	F	28	Ansiedad
12	SM	F	41	Ansiedad
13	SM	F	39	Ansiedad
14	CAM	F	68	Ansiedad
15	SM	F	58	Ansiedad, hipotiroidismo
16	CAM	F	65	Depresión, hipertensión arterial, diabetes mellitus 2
17	SM	M	19	Ansiedad
18	SM	F	45	Depresión, diabetes mellitus 2
19	SM	F	46	Depresión
20	SM	F	30	Depresión, esquizofrenia
21	CAM	F	65	Ansiedad, epilepsia
22	SM	F	40	Depresión, hipertensión arterial, trastorno bipolar
23	SM	M	42	Ansiedad, trastorno bipolar
24	SM	M	23	Ansiedad, gastritis
25	SM	F	43	Depresión, síndrome de von Willebrand
26	SM	F	45	Depresión

SM: Departamento de Salud Mental; CAM: Clínica del Adulto Mayor; F: Femenino; M: Masculino

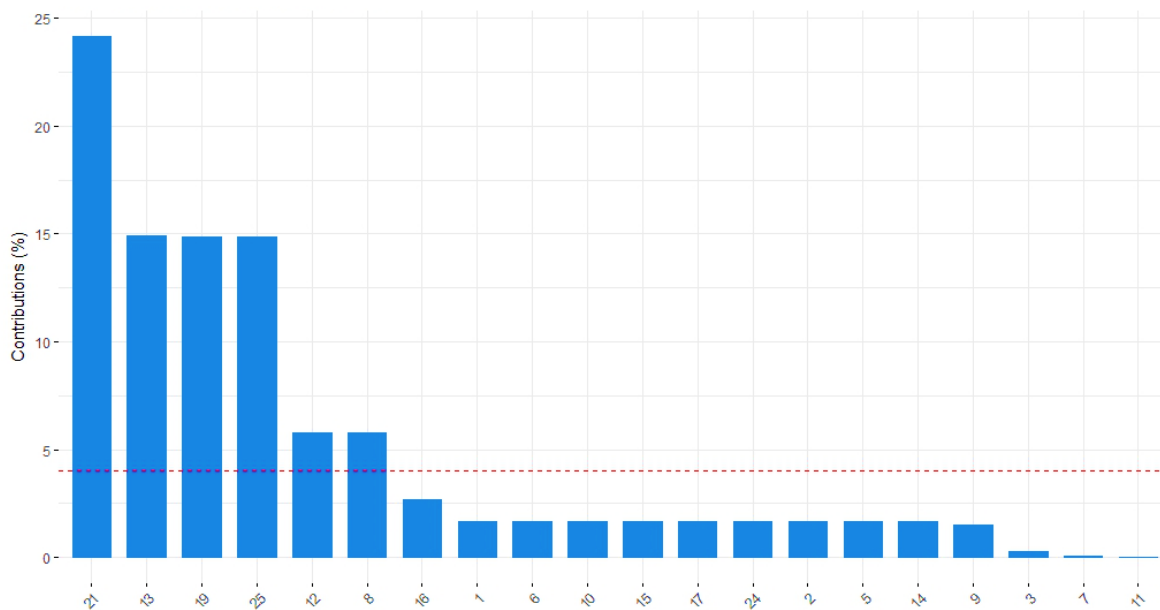
### 13.11 Resumen del modelo de análisis de correspondencias múltiples

Dimensión	Valor	Inercia (%)	Inercia acumulada (%)
1	0.28207691	28.207691	28.20769
2	0.16832970	16.832970	45.04066
3	0.14687530	14.687530	59.72819
4	0.13020833	13.020833	72.74902
5	0.11654183	11.654183	84.40321
6	0.09006691	9.006691	93.40990
7	0.05058569	5.058569	98.46847
8	0.01531533	1.531533	100.00000

Fuente: Le, S., Josse, J. & Husson, F. (2008). FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *Journal of Statistical Software*, 25(1), 1-18. 10.18637/jss.v025.i01

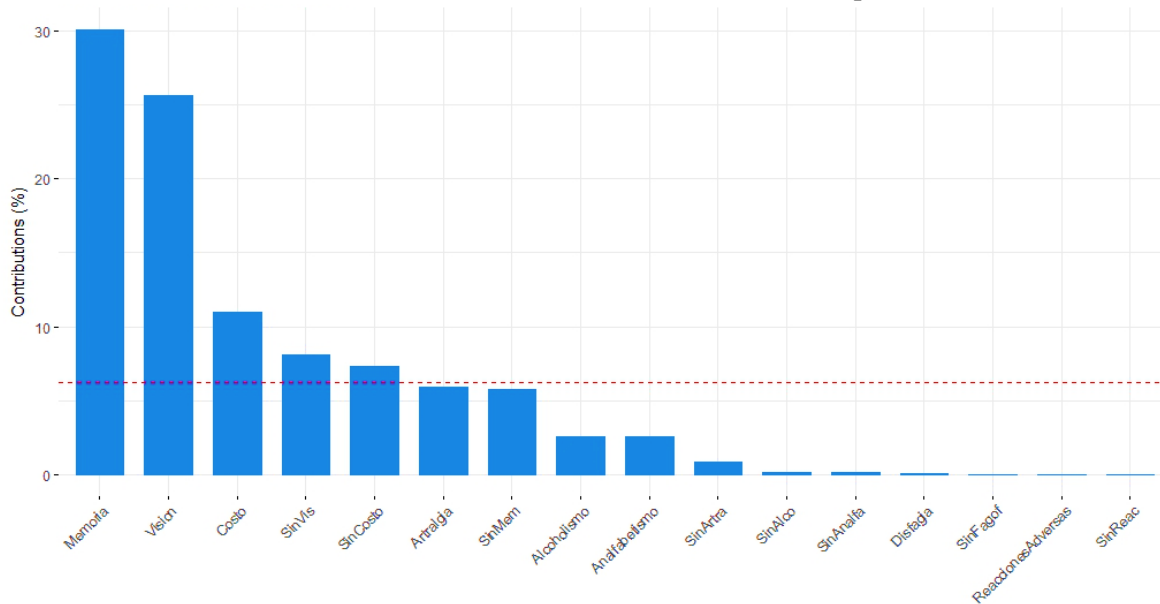
## 13.12 Contribución a la inercia

### 13.12.1 Contribución a la inercia de la Dimensión 1 – Pacientes



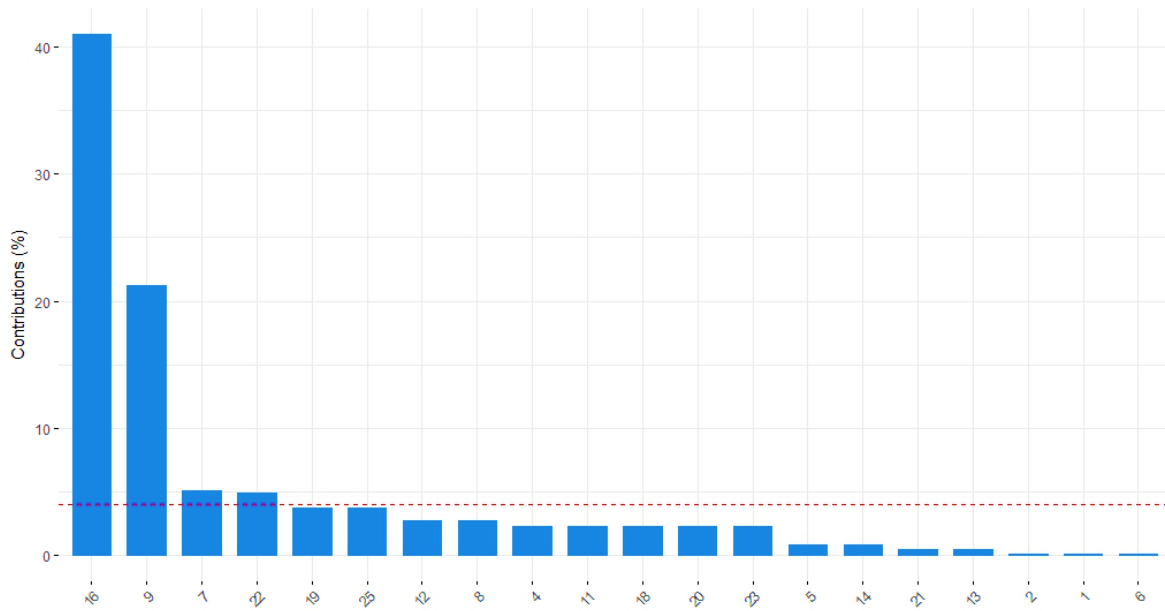
Fuente: Le, S., Josse, J. & Husson, F. (2008). FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *Journal of Statistical Software*, 25(1), 1-18. 10.18637/jss.v025.i01

### 13.12.2 Contribución a la inercia de la Dimensión 1 – Razones de incumplimiento



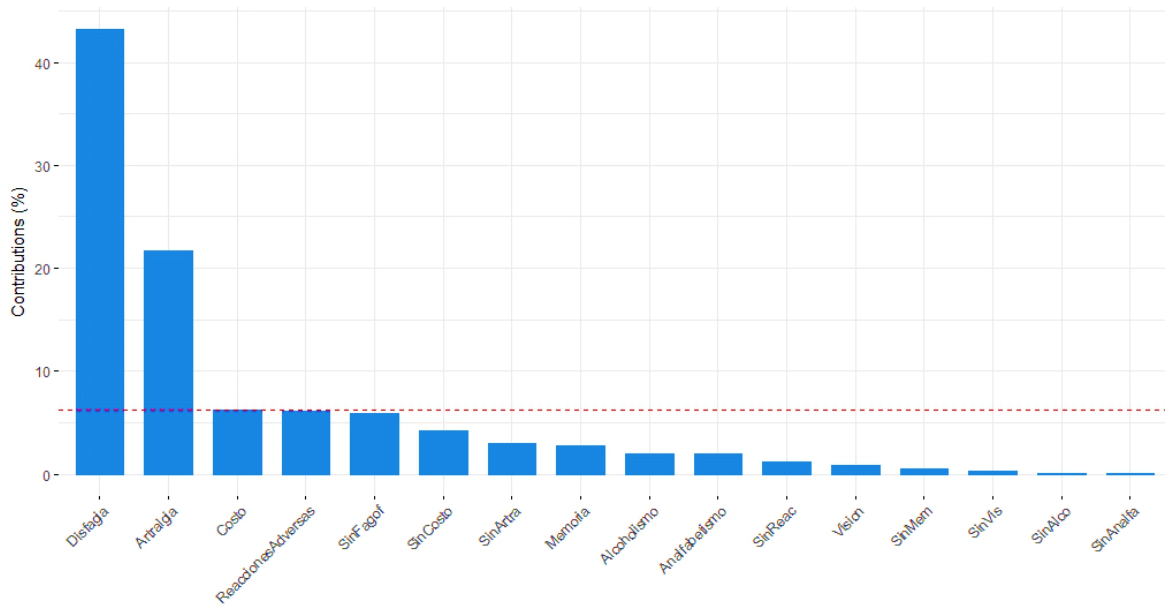
Fuente: Le, S., Josse, J. & Husson, F. (2008). FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *Journal of Statistical Software*, 25(1), 1-18. 10.18637/jss.v025.i01

### 13.12.3 Contribución a la inercia de la Dimensión 2 – Pacientes



Fuente: Le, S., Josse, J. & Husson, F. (2008). FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *Journal of Statistical Software*, 25(1), 1-18. 10.18637/jss.v025.i01

### 13.12.4 Contribución a la inercia de la Dimensión 2 – Razones de incumplimiento



Fuente: Le, S., Josse, J. & Husson, F. (2008). FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *Journal of Statistical Software*, 25(1), 1-18. 10.18637/jss.v025.i01

### 13.13 Fotografías del desarrollo del estudio

#### 13.1 Entrevista a los pacientes



#### 13.2 Presentación del protocolo de investigación en la décima Reunión del Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt 2017



#### 13.3 Colaboración en el proceso de genotipificación de los pacientes



Andrea Gabriela Hernández Azurdia  
Autora

Licda. Lesly Xajil Ramos  
Asesora

MSc. Eleonora Gaitán Izaguirre  
Co-Asesora

Dr. Miguel Luna Aguilera  
Co-Asesor

Dr. Jaime Rabanales Estrada  
Co-Asesor

Licda. Lucía Arriaga Tórtola  
Revisora

Licda. Raquel Pérez Obregón  
Directora  
Escuela de Química Farmacéutica

Dr. Rubén Velásquez Miranda  
Decano  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia