

Radics, Sabrina Aldana

# Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina: Seguimiento del paciente Fase I, detección precoz de riesgos y análisis de alteraciones leucocitarias en pacientes ambulatorios del Hospital Interzonal Dr. José A. Esteves de Lomas de Zamora

2022

*Instituto: Ciencias de la Salud*

*Carrera: Bioquímica*



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.  
Atribución – no comercial – compartir igual 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Radics, S. A. (2022). *Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina: Seguimiento del paciente Fase I, detección precoz de riesgos y análisis de alteraciones leucocitarias en pacientes ambulatorios del Hospital Interzonal Dr. José A. Esteves de Lomas de Zamora* [tesis de grado, Universidad Nacional Arturo Jauretche]

Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ <https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>



**Universidad Nacional Arturo Jauretche**

**Instituto Ciencias de la Salud**

**Carrera Bioquímica**

**Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina: seguimiento del paciente Fase I, detección precoz de riesgos y análisis de alteraciones leucocitarias en pacientes ambulatorios del Hospital Interzonal Dr. José A. Esteves de Lomas de Zamora**

**Alumna: Sabrina Aldana Radics**

**Directora: María de los Ángeles Serradell;** Profesora Asociada de Inmunología, Instituto de Ciencias de la Salud, UNAJ – Investigadora Independiente, CONICET

**Co-Director: Dra. Maria Rosa Riva Roure;** Dirección Ejecutiva Hospital Interzonal José A. Esteves

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>6</b>
Objetivo General	6
Objetivos Específicos	6
<b>CAPÍTULO 1</b>	<b>7</b>
Abordajes conceptuales de la Salud	7
La Salud Mental	9
La Bioquímica Clínica y su campo profesional	10
<b>CAPÍTULO 2</b>	<b>12</b>
Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina incluido dentro de A.N.M.A.T	12
Clozapina	15
<b>CAPÍTULO 3</b>	<b>20</b>
El Hospital Interzonal Dr. Jose A. Esteves	20
Experiencia en el Laboratorio del Hospital Interzonal Dr. Jose A. Esteves	21
Resultados y análisis	22
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>30</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>33</b>

# INTRODUCCIÓN

El presente trabajo final de la Carrera de Bioquímica de la Universidad Nacional Arturo Jauretche aborda las implicancias profesionales de la Bioquímica Clínica en el campo de la Salud Mental, en el marco del Programa de Farmacovigilancia Intensiva del A.N.M.A.T. (Disposición N°2534/96), que incluye al principio activo de Clozapina. En particular, se analiza el control hematológico en pacientes ambulatorios en tratamiento terapéutico con Clozapina en el Hospital Interzonal Dr. José A. Esteves, en el Municipio de Lomas de Zamora.

La Organización Mundial de la Salud (1948) define a la salud, como un estado de bienestar y equilibrio entre lo físico, psíquico y social, y cualquier alteración de la misma que perjudique la calidad de vida debe ser tratada para volver a recuperar la integridad de la persona. Recientemente, la misma organización (OMS, 2020) afirmó que los padecimientos mentales no son un mal menor, sino que están dentro de las primeras causas de enfermedades en el continente americano junto con el alcoholismo y la depresión. Existe gran variedad de trastornos mentales, y dentro de ellos, el que compete al presente trabajo es la esquizofrenia, que afecta la capacidad de una persona para pensar, sentir y comportarse de manera lúcida. Este trastorno afecta el desempeño laboral, educativo y social de las personas, como así también se asocia con otras enfermedades que pueden aumentar la probabilidad de una muerte a temprana edad.

Dentro de los posibles tratamientos, se encuentran la terapia psicosocial y la utilización de medicamentos como son los neurolépticos o antipsicóticos, que tienen la capacidad de corregir desequilibrios de los neurotransmisores. Dentro de éstos hay dos tipos: los clásicos, y los atípicos que son más recientes y tienen la ventaja de producir menos efectos secundarios (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2021). La Clozapina es un derivado tricíclico de la di benzodiazepina, y se encuentra dentro de los antipsicóticos atípicos aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). No suele ser un fármaco de elección de primera línea debido a su variedad de efectos adversos; se lo utiliza por lo general para los casos de esquizofrenia resistente al tratamiento (delirios o alucinaciones persistentes o moderados después de dos intentos fallidos de medicamentos antipsicóticos clásicos).

La Clozapina fue sintetizada en 1958, pero en 1974 fue retirada de circulación debido a que fue asociada con agranulocitosis y muerte en Finlandia y Estados Unidos. Años más tarde, John M. Kane *et al.* (1988) publicó un estudio que posibilitó que se re-introdujera la Clozapina especialmente en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento en Estados Unidos y Finlandia; pero para ello el laboratorio que expidiera la Clozapina debía instaurar un programa de farmacovigilancia, con controles hematológicos para poder detectar precozmente posibles leucopenias, y evitar agranulocitosis más severas.

En el caso de Argentina, el organismo responsable del control y seguimiento es la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Por Disposición N° 2552/95 de dicho organismo, se creó el Programa de Farmacovigilancia Intensiva con el fin de evitar las complicaciones que puede traer el uso de Clozapina. Este Programa de monitoreo incluye un seguimiento hematológico estricto a todos los pacientes que se encuentran en tratamiento con dicho ingrediente farmacéutico activo. Para que este programa funcione, los pacientes deben firmar un consentimiento habiendo sido informados de los riesgos y beneficios del tratamiento con Clozapina. Además, se comprometen a cumplir con el control hematológico semanal durante el periodo inicial de 18 semanas (Fase I), y luego mensual (Fase II), que continuará mientras siga con el tratamiento, y hasta un mes después de finalizado el mismo (A.N.M.A.T., Disposición 935/2000).

El presente trabajo tiene por objetivo analizar, en el marco del Programa de Farmacovigilancia de Clozapina, el seguimiento de los pacientes que ingresaron en fase I entre Enero a Diciembre del 2021 en el Hospital Interzonal Dr. José A. Esteves, ubicado en el Municipio de Lomas de Zamora, Provincia de Buenos Aires. Se trabajará precisamente sobre la Fase I, porque es en la que se evidencia el mayor porcentaje de riesgos, como se expone en los trabajos mencionados anteriormente, y se evaluarán las alteraciones leucocitarias que puedan llegar a presentar los pacientes en este periodo. Así mismo, se verificará la adhesión al tratamiento y el cumplimiento de las 18 semanas de controles hematológicos como estipula A.N.M.A.T., así como también las posibles causas de no continuidad o falta de cumplimiento en los controles hematológicos.

Por lo expresado hasta aquí, el trabajo se organizará en tres capítulos. El primer capítulo abordará el marco conceptual acerca de la salud en general y la salud mental en particular, y el campo de la bioquímica clínica y la importancia de la misma dentro del campo de la salud. El segundo capítulo desarrolla el Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina,

perteneciente a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T). El tercer capítulo, busca relacionar desde los marcos conceptuales, históricos y normativos de los capítulos previos, el campo empírico de la experiencia en el Hospital Interzonal Dr. José A. Esteves, teniendo en cuenta las alteraciones leucocitarias, según diversas cualidades de la población seleccionada a lo largo del periodo. Por último se encuentran las conclusiones, que tienen como objetivo ordenar los resultados a los cuales se arribó y la formulación de preguntas para futuros abordajes profesionales e investigativos.

# OBJETIVOS

## Objetivo General

- Analizar y evaluar el seguimiento del Programa de Farmacovigilancia Intensiva (A.N.M.A.T., Disposición N°2534/96) de Clozapina en pacientes ambulatorios en Fase 1, que concurren al Hospital Interzonal Dr. José A. Esteves desde Enero a Diciembre del 2021

## Objetivos Específicos

- Evaluar las alteraciones leucocitarias causadas por el tratamiento con Clozapina en pacientes ambulatorios que ingresan al programa (Fase 1) y concurren al Hospital Interzonal Dr. Esteves en el periodo Enero a Diciembre del 2021
- Analizar el grado de adhesión al Programa de Farmacovigilancia y el porcentaje de pacientes que terminan la Fase I completa de 18 semanas de controles hematológicos.
- Comparar con cifras de estudios nacionales e internacionales, las alteraciones leucocitarias según el sexo de la población seleccionada.

# CAPÍTULO 1

En el capítulo 1 tiene como objetivo darle marco conceptual y contextual al presente trabajo, subdividido al mismo tiempo en tres apartados. En primer lugar, se abordan las principales definiciones acerca de la Salud, que se dieron desde la segunda mitad del siglo pasado hasta la actualidad. En segundo lugar, el subcampo disciplinar de la salud mental, debido a que la experiencia empírica se encuentra enmarcada allí. En tercer y último lugar, el abordaje de la bioquímica clínica, dándole sentido al trabajo final de la carrera de Bioquímica, y resaltando la importancia del abordaje interdisciplinar en la resolución de problemáticas de salud.

## Abordajes conceptuales de la Salud

Una de las definiciones de Salud más recurridas, corresponde a la Organización Mundial de la Salud, (OMS, 1948) que dice: “La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”; y sirve para hacer una delimitación a nivel global y de manera homogénea del concepto de Salud, a partir de la cual la OMS crea la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE) en 1993.

Existen muchas críticas a esta definición de salud por la OMS, ya que la idea de salud depende de la interacción de múltiples factores, tanto sociales, económicos, culturales, y científicos. Podemos mencionar a Navarro (1998) que afirma que es una definición ahistórica y apolítica, ya que da por sentado que hay un consenso universal sobre lo que significan los términos Bienestar y Salud; o según San Martín y Pastor (1989), donde la idea de “completo bienestar” es subjetiva y funcional, dificultando su medición y la producción de indicadores económico-sociales adecuados para su representación. A su vez, el concepto de “completo bienestar”, según Briceño-León (2000), introduce la idea de normalidad, que en salud es un término controversial, ya que lo normal es lo que acostumbra suceder en forma común y corriente, y es una definición muy estadística de la salud; cuando por el contrario, la salud es un concepto relativo, tanto espacial como temporalmente, que va variando de una cultura a otra según el contexto específico.

Por lo tanto, si bien existen modelos socialmente aceptados, construidos a partir de la interacción de múltiples factores y hechos sociales referidos al concepto de normalidad, según Briceño-León (2000), “[...] no es posible construir a partir de allí una idea de normalidad que se imponga, excluyendo o considerando enfermos a quienes se salgan del patrón o modelo” (p. 16).



Como bien plantea Moreno-Altamirano (2007) “se hace fundamental una definición de salud que no se limite a la mirada biomédica”(p.68), a la que se le puede sumar la mirada de Navarro (1998) que hace énfasis en que “las intervenciones salubristas incluyen no solo los servicios clínicos que se centran en su mayor parte en lo somático y lo psicológico, sino también en las intervenciones sociales tales como las de producción, distribución de la renta, consumo, vivienda, trabajo, ambiente, etc” (p.50).

Por lo tanto el concepto de Salud debe tener un abordaje interdisciplinario, tanto de ciencias sociales como naturales, que incluya diversos aspectos, como ser físicos, biológicos, sociales, económicos y políticos (García, 1996). Estas ideas refuerzan la necesidad de hablar de un conocimiento integrado, capaz de fomentar el diálogo interdisciplinario para explicar la complejidad que suscita el estudio de la salud (Briceño-León, 1999).

En cuanto al abordaje de la Salud y la Enfermedad, Freitez (2001) los comprende como “procesos continuos; [en] una lucha por parte del hombre para mantener su equilibrio contra las fuerzas biológicas, físicas, mentales y sociales que tienden a alterar ese equilibrio de salud”(p.2).

Por su parte, la Salud Pública, que fue definida por Winslow en el año 1920, como se citó en el trabajo de Marquez (2011) en los siguientes términos:

La salud pública es la ciencia y el arte de prevenir las enfermedades, prolongar la vida y fomentar la salud y la eficiencia física mediante esfuerzos organizados de la comunidad para sanear el medio ambiente, controlar las infecciones de la comunidad y educar al individuo en cuanto a los principios de la higiene personal; organizar servicios médicos y de enfermería para el diagnóstico precoz y el tratamiento preventivo de las enfermedades, así como desarrollar la maquinaria social que le asegure a cada individuo de la comunidad un nivel de vida adecuado para el mantenimiento de la salud (Winslow, 1920, cita en Marquez, 2011, p.586)

Esta disciplina enfoca el tema de la salud en un contexto colectivo, buscando mediante la aplicación de diversos enfoques de intervención, influir positivamente para evitar la ocurrencia de enfermedad; y requiere para su adecuado desarrollo, de la colaboración activa de un conjunto de disciplinas, como es fundamento central de este trabajo, que intenta de manera constante poner de relieve la necesidad del enfoque multidisciplinario de la salud.

## La Salud Mental

Los límites que definen a la Salud Mental son difusos. Una primera definición de la OMS (1950) refiere que:

la salud mental es “[...] está influenciada por factores tanto biológicos como sociales. no es una condición estática, sino sujeta a variaciones y fluctuaciones de cierta intensidad; el concepto del comité implica la capacidad de un individuo para establecer relaciones armoniosas con otros y para participar en modificaciones de su ambiente físico y social o de contribuir en ello de modo constructivo. Implica también su capacidad de obtener una satisfacción armoniosa y equilibrada de sus propios impulsos instintivos, potencialmente en conflicto; armoniosa porque culmina en una síntesis integrada, más bien que en la abstención de la satisfacción de ciertas tendencias instintivas, como fin de evitar la frustración de otras. (OMS, p.6)

Esta definición toma tres criterios para definir a una persona mentalmente sana: alcanzar una síntesis satisfactoria de los propios instintos, potencialmente conflictivos; establecer y mantener relaciones armónicas con los demás; y la posibilidad de modificar el ambiente físico y social. Años más tarde, la OMS, en el Informe sobre la Salud en el Mundo (2001) plantea que la salud mental refiere al “[...] bienestar subjetivo, percepción de la propia eficacia, autonomía, competencia, dependencia intergeneracional y autorrealización de las capacidades intelectuales y emocionales”. Por último, en el actual Plan de Acción Integral sobre Salud Mental 2013–2020, la OMS define la salud mental como “un estado de bienestar en el que el individuo realiza sus capacidades, supera el estrés normal de la vida, trabaja de forma productiva y fructífera, y aporta algo a su comunidad” (OMS, 2013).

En Argentina, la actual Ley de Derecho a la Protección de la Salud Mental (Ley Nacional de Salud Mental n° 26.657/2010), reconoce a la salud mental como un proceso determinado por componentes históricos, culturales, socioeconómicos, biológicos y psicológicos; y plantea que su “preservación y mejoramiento implica una dinámica de construcción social” (Art. 3°). Esta normativa busca garantizar el derecho a la protección y acceso a la atención de la salud mental, y expresa que las personas con padecimiento mental deben ser atendidas y tratadas en hospitales comunes y no en instituciones psiquiátricas. En el Art. 8 de la misma Ley, se hace referencia a la atención de la salud mental desde un equipo interdisciplinario competente donde se incluyen los campos de psicología, psiquiatría, trabajo social, y otras disciplinas dentro de las cuales se encuentra la bioquímica clínica.

## La Bioquímica Clínica y su campo profesional

El campo de la Bioquímica clínica se ocupa del estudio e investigación de los aspectos químicos de la vida humana a través del uso racional y desarrollo de metodologías analíticas, con la finalidad de contribuir en la promoción, preservación y restablecimiento de la salud del individuo y de la comunidad (Aguilera Alfonso, 2020). Éste representa un apoyo primordial para el área médica, ya que a través de los análisis que realizan se pueden diagnosticar y pronosticar diferentes patologías, como así también prevenir, controlar e investigar enfermedades, y establecer el tipo de tratamiento que se debe administrar al paciente.

La carrera de Bioquímica de la Universidad Nacional Arturo Jauretche, contempla en su currícula, la Bioquímica Clínica, en dos asignaturas: Bioquímica Clínica I y II<sup>1</sup>. En la primera parte se propone un acercamiento a los aspectos básicos del laboratorio clínico, para llevar a cabo diferentes técnicas instrumentales conociendo los fundamentos de los métodos utilizados, el entendimiento del análisis químico clínico con el objetivo de brindar resultados confiables, mediante el análisis y evaluación de los distintos fluidos orgánicos, como así también incorporar conocimientos técnicos, analíticos y de gestión de un laboratorio. En Bioquímica Clínica II se busca conocer e incorporar la gestión de calidad desde la Norma IRAM ISO 15189 para los laboratorios de análisis clínicos, y de esta manera adquirir conocimientos técnicos, analíticos y de gestión para poder desarrollarse como profesional bioquímico en el campo de la salud. La finalidad de este plan de estudios con las diversas materias relacionadas es brindar información para la prevención, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las enfermedades, y ser un apoyo fundamental dentro del campo de la salud.

Sumado a esto, dentro del plan de estudios de la carrera de Bioquímica de la Universidad Nacional Arturo Jauretche, se contempla un enfoque multidisciplinario, como lo expresa la Resolución 57/2014:

(...) aportaran al perfil social y de inserción efectiva en el equipo de salud el énfasis en las prácticas hospitalarias y el enfoque de materias como Bioquímica Clínica II centradas en el trabajo multidisciplinario, conceptos epidemiológicos, de salud pública y la idea de redes de servicios y nosocomios trabajando en colaboración. (...) (UNAJ, Resolución n°57/14)

Este enfoque social es característico y constitutivo de la oferta curricular de la Universidad en las diferentes carreras, donde se pone de relevancia el trabajo interdisciplinario entre las

---

<sup>1</sup> Información consultada en los programas curriculares de las materias de Bioquímica Clínica I (2015) y Bioquímica Clínica II (2018)

diferentes áreas y sectores que conforman el centro de salud en busca del bienestar individual y social.

Entre las responsabilidades profesionales de la Bioquímica Clínica, está la participación en diversos Programas especiales de monitoreo, como el Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados tratados con Clozapina (ANMAT, Disposición N°935/2000,). Las responsabilidades del laboratorio de análisis clínicos son indispensables para mantener una conexión fluida entre los distintos agentes del organigrama del programa (Ver Anexo I), y es fundamental su rol en el diagnóstico precoz de Leucopenia/granulocitopenia para poder implementar el tratamiento adecuado por parte del centro asistencial y/o médico tratante. Esta incumbencia profesional de bioquímicos y bioquímicas, es sumamente relevante en el monitoreo y seguimiento de políticas de salud, como las enmarcadas dentro de la ANMAT, que se desarrollan en el capítulo siguiente.

## CAPÍTULO 2

En este capítulo se hará una descripción general y funciones de la ANMAT, dentro de ésta, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia que incluye a los Programas especiales de Farmacovigilancia intensiva, en especial el que atañe al presente trabajo que es el Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina. El capítulo finalizará con una explicación de qué es la Clozapina, su función y clasificación dentro de los fármacos según su mecanismo de acción, y la presentación de los principales efectos adversos.

### Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina incluido dentro de A.N.M.A.T

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, creado mediante Decreto 1490/1992, y dependiente del Ministerio de Salud de la Nación. Su objetivo principal es:

“[...] garantizar que los medicamentos, alimentos y dispositivos médicos a disposición de la población, posean eficacia (cumplimiento del objetivo terapéutico, nutricional o diagnóstico) seguridad (alto coeficiente beneficio/riesgo) y calidad (respondan a las necesidades y expectativas de la ciudadanía)...”. (Disp. 475, p 1)

Por lo tanto, este organismo no solo se encarga de controlar y fiscalizar la sanidad y calidad de alimentos acondicionados, medicamentos, drogas, productos químicos, cosméticos, etc.; sino que también está en la vigilancia de la eficacia y detección de posibles efectos adversos consecuencia del consumo y/o utilización de estos productos. Para cumplir con este objetivo, toma acciones de protección y prevención de la salud de la población como por ejemplo con la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, que cuenta con Programas especiales de Farmacovigilancia dentro de los cuales está incluido el de Clozapina.

En 1998, por Disposición N° 2534/96, se incluyó el principio activo Clozapina en el Programa de Farmacovigilancia Intensiva, implementado por la Disposición N° 2552/95, como así también el Programa de Monitoreo de los pacientes tratados con esta droga. Y por la disposición N°935/2000, se aprobó el Programa actualizado de monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados tratados con Clozapina, con el fin de evitar las complicaciones que puede traer el uso de dicho fármaco.

Debido a que uno de los principales y más importantes efectos adversos de la Clozapina es la Leucopenia, la cual puede derivar en agranulocitosis si no se hace un diagnóstico precoz, con el consecuente riesgo de contraer infecciones más graves, es que se crea un Programa de Farmacovigilancia Intensiva cuya actividad principal es el seguimiento hematológico a los pacientes que se encuentran en tratamiento con Clozapina. Este Programa se realiza en conjunto con diferentes actores: el A.N.M.A.T., el Laboratorio Titular de Certificado, el Laboratorio de Análisis Clínicos, el médico tratante, la farmacia y el paciente (organigrama del sistema y flujo de información entre ellos en Anexo I).

Cada uno tiene un rol muy importante y la comunicación es fundamental para que el Sistema funcione. A continuación se describen las principales responsabilidades de cada uno, dentro del Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina.

El paciente, antes de iniciar, debe ser informado de riesgos y beneficios del tratamiento con Clozapina, y firmar un Consentimiento informado (Anexo II). De esta manera, el paciente se compromete a cumplir con controles hematológicos semanales mientras se encuentre en Fase I (las primeras 18 semanas una vez iniciado el tratamiento), y previo al inicio del tratamiento para determinar si está en condiciones de comenzarlo. Luego de este periodo inicial, continuará con controles mensuales hasta un mes después de finalizado el tratamiento con Clozapina (Fase II). Dichos controles hematológicos se deben realizar en los laboratorios de análisis clínicos incorporados en el Programa de cada Laboratorio titular de Certificado.

En cuanto al médico tratante, debe explicar de forma clara los posibles efectos adversos hematológicos y las complicaciones que podría llegar a tener. Debe firmar el Consentimiento con el paciente o representante legal, y debe completar la Solicitud de ingreso al programa de monitoreo para pacientes en tratamiento con Clozapina (Anexo III), que, en caso de cambiar de marca comercial de Clozapina, debe completar una nueva solicitud, como así también la solicitud de salida (Anexo IV) de un tratamiento con una marca y del ingreso al tratamiento con la nueva marca comercial de Clozapina. También debe prescribir la orden para la realización del control hematológico de acuerdo a la fase del tratamiento en la cual se encuentre el paciente. En caso de detectar leucopenia o granulocitopenia, informar a la autoridad sanitaria nacional, y tomar las medidas pertinentes de acuerdo al nivel de leucopenia (Anexo V). Cuando el paciente deja el tratamiento con Clozapina, cualquiera sea la causa, el médico deberá completar la ficha de terminación del tratamiento (Anexo IV).

Por su parte, el Laboratorio de Análisis clínicos debe solicitar la orden del médico tratante para el control hematológico al paciente, y al momento de inicio, la ficha de ingreso al Programa de Farmacovigilancia, que debe ser enviada al laboratorio titular del Certificado de

Clozapina. En caso de detectar leucopenia, debe informar de manera inmediata al médico tratante y al laboratorio comercial de ese principio activo, y de acuerdo a la gravedad de la leucopenia, se modificará la frecuencia de los controles hematológicos según el Anexo V. También es obligación del laboratorio remitir los informes semanales de los controles hematológicos al laboratorio titular de la Certificación, los cuales deben detallar: iniciales del paciente — código unívoco; fecha (numérico: dd/mm/aaaa); glóbulos blancos: cantidad absoluta expresada en células por mm<sup>3</sup> (numérico); neutrófilos en cayado: cantidad absoluta expresada en células por mm<sup>3</sup> (numérico); neutrófilos segmentados: cantidad absoluta expresada en células por mm<sup>3</sup> (numérico).

Las farmacias que dispensan medicamentos que en su formulación tengan Clozapina, deben firmar previamente un acuerdo de conocimiento del Programa de Farmacovigilancia y conocer las condiciones necesarias para poder vender dicho medicamento. Para ello deben solicitar al paciente la receta extendida por el médico tratante donde se indique que presenta “Hemograma Normal” y la fecha de la última realización, como también la marca de Clozapina solicitada. Para poder vender este medicamento, la fecha del hemograma no debe superar los 30 días desde su realización.

El Laboratorio Titular de Certificado debe comunicar a la A.N.M.A.T. cuales son los laboratorios que realizarán los controles hematológicos y las farmacias que participarán del Programa. Debe comunicar a los médicos sobre todos los detalles del programa y facilitar las planillas y solicitudes que debe llenar al momento de incorporar un paciente al mismo, junto con toda la información relevante; también debe verificar que cada paciente ingresado tenga completa su Solicitud de ingreso y controlar que dicho paciente no se encuentre en la lista de pacientes que presentaron toxicidad hematológica grave y no pueden volver a recibir dicha medicación. Deben tener una base de datos con los registros hematológicos de cada uno de los pacientes (suministrados por los laboratorios de análisis clínicos) y enviarlos en forma trimestral a la A.N.M.A.T., junto con un informe de altas y bajas. A su vez, en caso de pacientes con neutropenias graves y/o agranulocitosis deben proporcionar factores estimulantes de colonias indicados por el médico tratante al paciente en cuestión, y verificar que siga con los controles hematológicos acordados según el nivel de leucopenia, hasta que se haya normalizado la deficiencia.

Por último, la A.N.M.A.T. debe asegurar el control y seguimiento del programa, y el cumplimiento del mismo por parte de cada organismo participante. Debe garantizar que cada paciente que ingrese al programa se encuentre con un monitoreo seguro, y que cumpla con todas las condiciones de las que fue informado y se comprometió a realizar.

Una vez descritas las responsabilidades de cada uno de los actores u organismo intervinientes en el Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina, se hace hincapié nuevamente en la importancia de un correcto flujo de información entre los mismos, del cumplimiento de cada uno de ellos con lo establecido en el programa, y el trabajo interdisciplinario con el fin de hacer del uso de la Clozapina un tratamiento seguro y efectivo donde la relación riesgo/beneficio sea óptima para el paciente.

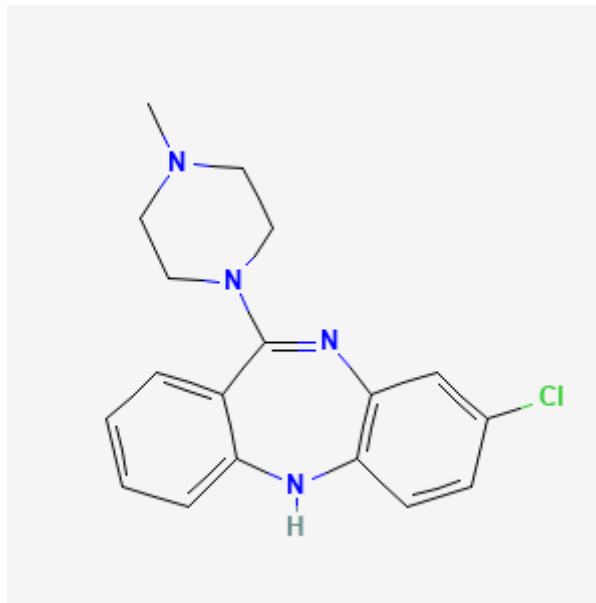
## Clozapina

La Clozapina fue creada por la firma Wander Laboratories de Suiza en 1958, y patentada en 1960; inicialmente se creía que era un antidepresivo, pero luego de varios ensayos se descubrió su actividad antipsicótica (Lopez-Muñoz, 2010). En 1974 fue retirada de circulación debido a que fue asociada con agranulocitosis y muerte en Finlandia y Estados Unidos. En 1988, el grupo del Prof. John M. Kane, del Hillside Hospital publicó un estudio (U.S. Clozaril Multicenter Trial) que posibilitó la reintroducción de la Clozapina en EE.UU y en el Reino Unido en 1990. Aproximadamente un año después de la publicación de este estudio, las Autoridades Sanitarias del Reino Unido concedieron a Sandoz Pharmaceutical (propietario de Wander Laboratories desde 1972) la autorización para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos resistentes con Clozapina, siempre que estos fuesen registrados en un programa especial de seguimiento, denominado "Clozaril Patient Monitoring Service", que suponía el ingreso de los pacientes y un estricto control hematológico, con el objetivo de detectar precozmente la posible aparición de discrasias sanguíneas. De igual manera, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), en 1991, aprueba a la Clozapina dentro de los antipsicóticos atípicos para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, que son delirios o alucinaciones persistentes o moderados después de dos intentos fallidos de medicamentos antipsicóticos clásicos.

La Clozapina es una dibenzodiazepina, según IUPAC, 3-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b][1,4]benzodiazepina, cuya fórmula química es  $C_{18}H_{19}ClN_4$  (Figura 1).



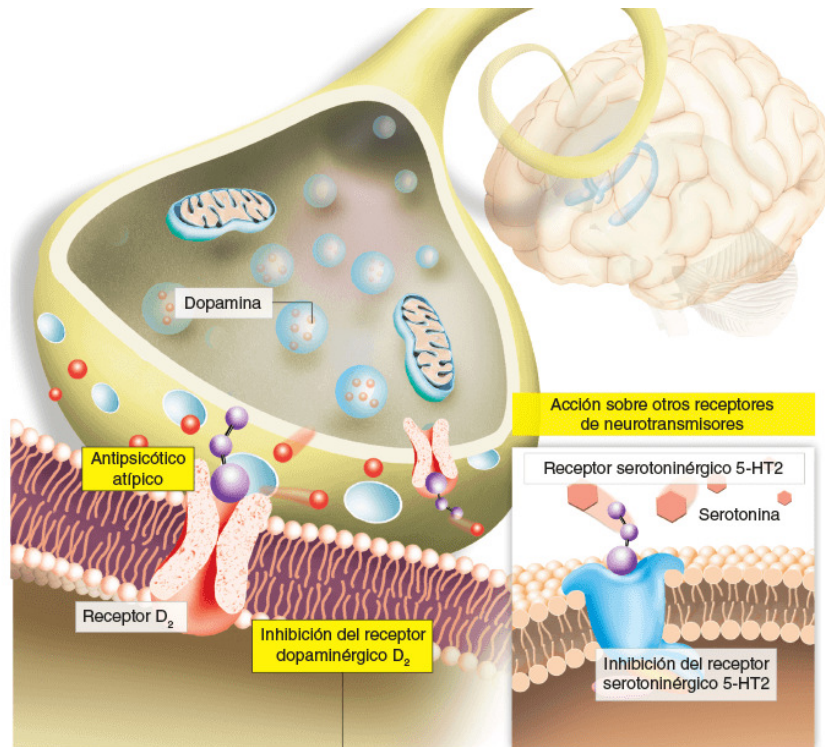
**Figura 1: Estructura de la Clozapina**



Como describe Gómez Ayala (2006) en la revista de Farmacia profesional, la acción antipsicótica de la Clozapina (antipsicótico atípico) se da porque actúa como antagonista de los receptores de dopamina (D2) y serotonina (5HT2A), como se esquematiza en la Figura 2. Se une a la dopamina D4 con mayor afinidad que el receptor de dopamina D2, lo que contribuye a la disminución de los eventos adversos y los síntomas extrapiramidales. A su vez, es un agonista parcial de 5-HT1A, que contribuye a reducir los síntomas negativos y los síntomas extrapiramidales, y un antagonista muscarínico M1, M2, M3, M5 de la histamina y de los receptores alfa-1 adrenérgicos. La norclozapina, el metabolito de la Clozapina, actúa activamente sobre los receptores M1 y M4 (Gómez Ayala, 2006).

## Figura 2: Acción de Clozapina como antipsicótico atípico

Figura extraída de ec europe [http://www.ec-europe.com]



En cuanto a la farmacocinética y farmacodinamia de la Clozapina, podemos decir que se administra vía oral, en forma de comprimidos, se absorbe rápidamente (90-95% no alterada por alimentos) y es metabolizada a nivel hepático (primer paso) por enzimas microsomales hepáticas CYP1A2 y CYP3A4 en productos de biotransformación como son la N-desmetilclozapina o norclozapina (farmacológicamente activa), el N-óxido de Clozapina (inactivo) y especies reactivas de oxígeno (ion nitrenio) (Luque Espino, 2020). El principal metabolito, producto de este primer paso hepático, es la forma desmetilada, norclozapina, en cuanto a concentración y actividad (Jann, 2003). En relación a la biodisponibilidad de la Clozapina, varía entre el 25-50% de la dosis, ya que se ve influida, además del metabolismo hepático, por factores tales como la edad, género, hábito tabáquico (ya que el tabaco es inductor de CYP1A2), peso, ingesta de cafeína y por la ingesta concomitante de otras sustancias (Verdura Vizcaíno, 2012). La Clozapina, una vez que pasa a plasma, se distribuye rápidamente, y en un 95% va unida a proteínas plasmáticas. A su vez, es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y se excreta en leche materna. En cuanto a su eliminación, como la mayoría de los antipsicóticos, siguen una curva bifásica de eliminación, siendo la semivida de eliminación de 12hs (6 a 26 horas). El 50% de la dosis se elimina por orina, pero solo una

pequeña parte corresponde al fármaco original y la gran mayoría a sus metabolitos (IQB, 2008).

La principal reacción adversa del tratamiento con Clozapina es la posible leucopenia (recuento de leucocitos menor a 2000/mm<sup>3</sup>), que si no es detectada a tiempo puede llevar a una agranulocitosis (recuento de leucocitos menor a 500/mm<sup>3</sup>). Según Li *et al* (2019), la prevalencia general de agranulocitosis es de 0.4%, mientras que la muerte provocada por esta se encuentra en el 0,05%, siendo máxima su incidencia dentro del primer mes de tratamiento.

Hay muchos trabajos que evalúan los principales riesgos del uso de Clozapina: podemos mencionar a Alvir *et. al.* (1993) que considera que la incidencia máxima de neutropenia se da dentro de los tres meses posteriores al inicio del tratamiento y más del 90% en los primeros 6 meses de tratamiento, y también agrega que el riesgo de agranulocitosis aumenta con la edad y es mayor entre las mujeres. Años más tarde, el trabajo de revisión realizado por Herrera-Estrella, M. *et al* (2016) sostiene que la Clozapina, puede poner en riesgo de vida del paciente si no se hacen los controles hematológicos correspondientes para poder detectar a tiempo una posible agranulocitosis, que es uno de los efectos más graves que puede causar. Por otro lado, Myles *et al* (2018), que hacen un metaanálisis sobre la epidemiología de la Clozapina asociada a neutropenia, indican que la prevalencia acumulada de agranulocitosis y neutropenia en aquellos que toman Clozapina es de aproximadamente 0,9% y 3,8%, respectivamente, con una incidencia máxima un mes después de la exposición al tratamiento con Clozapina; es decir, que el estudio evidencia que la neutropenia grave ocasionada por Clozapina se produce en un porcentaje muy bajo (raramente), y con mayor probabilidad en los inicios del tratamiento, disminuyendo el riesgo luego del año de exposición a dicho fármaco.

Como menciona Røge *et al* (2012), aún no se conoce con exactitud cuál es el mecanismo exacto por el cual la Clozapina induce agranulocitosis, y se considera como una reacción adversa medicamentosa de tipo idiosincrático en la que mediarían mecanismos inmunológicos. Según Luque Espino *et al* (2020) hay dos mecanismos que explicarían la agranulocitosis: un mecanismo tóxico por acción del metabolito tóxico (norclozapina) y el ion nitrenio; y otro debido a un mecanismo inmunológico basado en una respuesta mediada por el sistema inmunitario contra los neutrófilos haptinizados.

Por esta razón, los pacientes que van a ser incluidos en el tratamiento con Clozapina deben ser registrados e incluidos en el Programa de Farmacovigilancia intensiva de Clozapina, y

previo al ingreso deben realizarse un hemograma, el cual debe arrojar un valor normal de leucocitos y neutrófilos. Posteriormente, debe seguir con el monitoreo hematológico semanalmente durante las primeras dieciocho semanas, y luego mensualmente hasta finalizar con el tratamiento. De esta forma, ante cualquier alerta hematológica, se puede actuar a tiempo y evitar riesgos graves en la salud del paciente.

## CAPÍTULO 3

En el tercer y último capítulo se hará una breve descripción del Hospital Interzonal Dr. José A. Esteves, donde se realizan las actividades de campo. Luego, se describe la experiencia realizada en el Laboratorio del Hospital, y finalmente se expondrán los resultados y el análisis de los mismos.

### El Hospital Interzonal Dr. Jose A. Esteves

Según el sitio web oficial del gobierno de la Provincia de Buenos Aires<sup>2</sup>, el Hospital Interzonal Doctor José Esteves se crea el 26 de septiembre de 1908 como Asilo de Lomas, que funcionaba como anexo para recibir un excedente de pacientes y enfermeras que procedían del Hospital de Alienadas Casa de Expósitos de las Mercedes (hoy en día el Hospital Braulio Moyano). En ese entonces era dirigido por el Doctor José Esteves, cuyo nombre adoptó en el año 1976, en su honor.

El Hospital Esteves se encuentra localizado en el conurbano bonaerense, en la localidad de Temperley, partido de Lomas de Zamora, en la provincia de Buenos Aires. Brinda servicios de Internación, Admisión y salas de corto, mediano y largo plazo; consultorios externos, Programa de Rehabilitación y Externación Asistida (PREA), atención integral para niños y niñas (AIPANN) que es único en la provincia, talleres del CREAR, Hospital de día "El Carretel", y guardia externa.

A partir de la sanción de la Ley de Salud Mental (Ley Nacional n° 26.657/2010), la actual directora ejecutiva del Hospital Interzonal Esteves, María Rosa Riba Roure, trabaja en la reinserción a la sociedad de las pacientes internadas, y para ello brinda servicios y ayudas como son los equipos de externación en pequeñas casas donde se termina la última etapa de recuperación, previo a la externación definitiva. A su vez, la institución cuenta con un servicio de atención de crisis que funciona las 24 horas para evaluación y orientación de mujeres que llegan a la guardia; un hospital de día para las personas que necesitan un acompañamiento mayor además del tratamiento ambulatorio; y distintos talleres y cursos para una mejor inserción a la sociedad.

---

<sup>2</sup> Gobierno de la Provincia de Buenos Aires (2020, septiembre 4). *El hospital neuropsiquiátrico "Estéves" se prepara para su transformación*. Provincia de Buenos Aires. Consultado el 10/06/2022

[[https://www.gba.gob.ar/saludprovincia/noticias/el\\_hospital\\_neuropsiqui%C3%A1trico\\_%E2%80%9Cest%C3%A9ves%E2%80%9D\\_se\\_prepara\\_para\\_su\\_transformaci%C3%B3n](https://www.gba.gob.ar/saludprovincia/noticias/el_hospital_neuropsiqui%C3%A1trico_%E2%80%9Cest%C3%A9ves%E2%80%9D_se_prepara_para_su_transformaci%C3%B3n)]

## Experiencia en el Laboratorio del Hospital Interzonal Dr. Jose A. Esteves

Para lograr así mayor consistencia del Trabajo Integrador Final, se decide complementar el análisis del periodo seleccionado para el estudio (Enero-Diciembre del 2021) con la realización de trabajo de campo en el Laboratorio del Hospital. Por este motivo, a continuación se relata en primera persona el trabajo realizado por quien suscribe, durante los meses de abril y mayo del año 2022. El siguiente escrito, es el resultado de la observación participante y de conversaciones diversas con el personal del Laboratorio en el plazo especificado.

El laboratorio cuenta con un bioquímico con cargo de “Jefe de laboratorio”, tres técnicas bioquímicas y una persona encargada de la parte administrativa. Durante mi experiencia en el Laboratorio del Hospital, tuve la posibilidad de acceder a los instrumentos, equipos, y técnicas de extracción de sangre, como así también la rutina del trabajo en dicho hospital.

En lo que respecta al objetivo del presente trabajo final, se consultaron y sistematizaron todas las solicitudes de ingreso de pacientes al tratamiento con Clozapina desde Enero a Diciembre del 2021. Luego, como indica la Fase 1, se realizó un seguimiento de los valores de Leucocitos y Neutrófilos totales durante las primeras 18 semanas en cada uno de ellos. Los mismos fueron volcados en tablas, separados en grupos de acuerdo al sexo del paciente y por semana de tratamiento. Posteriormente se analizaron para evaluar casos de leucopenia y/o agranulocitosis en cada grupo dentro de la Fase I del Programa de Farmacovigilancia intensiva de Clozapina.

Para realizar el hemograma, los pacientes ambulatorios concurren al Hospital Interzonal José Esteves, ingresan y se dirigen al sector de Laboratorio en el horario de 10:30 a 13:00 horas, de lunes a viernes. Para dicho control, no requieren estar en ayunas ni ninguna otra preparación previa. Esta prueba hematológica es sencilla de realizar y poco invasiva para el paciente. Para ella se colocan cinco (5) gotas de sangre, que equivalen a 250µl, en tubos eppendorf previamente preparados con 5µl de EDTA, para tener la proporción adecuada de anticoagulante con sangre según el fabricante, y producir los mínimos cambios celulares que alteren los resultados. Cuando el paciente ingresa al área de extracción del laboratorio se le informa que se procederá a hacer una extracción de una pequeña cantidad de sangre por punción dactilar.

El procedimiento para la toma de muestra de sangre capilar se detalla a continuación:

1. La persona encargada de realizar la extracción (técnico/a o bioquímico/a) debe lavarse e higienizarse bien las manos, y luego colocarse guantes estériles bien ajustados, del tamaño adecuado.
  - 1.1. Debemos asegurarnos que todos los elementos para la toma de muestra se encuentren al alcance de la mano.
2. Seleccionar el dedo anular, mayor o índice, preferentemente de la mano no dominante, así evitamos posibles callos o durezas que pueda tener el paciente.
  - 2.1. Nos aseguramos que la mano esté caliente y relajada. Podemos masajear suavemente antes de la punción para estimular la circulación de sangre
  - 2.2. La punción debe hacerse ligeramente descentrada desde la porción carnosa, cerca del costado de la yema del dedo
3. Desinfectar con alcohol 70% y dejar secar el sitio de punción
4. Hacer la incisión con una aguja estéril en el lado de la yema del dedo seleccionado
5. Colocar la palma de la mano hacia abajo y hacer una leve presión hacia la punta del dedo para coleccionar 5 gotas de sangre en el tubo eppendorf con 5µl de EDTA.
6. Limpiar la zona con algodón con alcohol 70% y mantener presionado por 2 minutos hasta que deje de sangrar.

Una vez tomada la muestra se procede a su análisis en el Contador Hematológico Horiba Micros 60, donde se colocan los datos del paciente (Nombre, Apellido y sexo) y se pasa la muestra. Una vez obtenido el resultado se deja constancia de los valores obtenidos en libro de actas y se entrega el informe del hemograma al paciente dentro de los 15 minutos desde el momento de la extracción. En el caso que los valores se encuentren alterados -por debajo del rango de normalidad- se repite la muestra, y de volver a dar valores fuera del rango de normalidad, se procede a realizar una extracción de sangre venosa para confirmar dichos valores. Si se confirman resultados alterados de recuento de leucocitos y/o neutrófilos totales, inmediatamente se informa al paciente, al médico tratante y al laboratorio certificado, y se cita al paciente para realizarse un nuevo control hematológico, teniendo en cuenta los valores leucocitarios obtenidos y la información del Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina (Ver Anexo V).

## Resultados y análisis

El trabajo tiene como objetivo analizar el período comprendido entre Enero y Diciembre del año 2021 con el fin de poder analizar un ciclo completo y lograr incorporar la mayor cantidad

de pacientes para poder evaluar. Por este motivo no se tomó el periodo durante el cual se llevó a cabo la experiencia en el Hospital Interzonal José A. Esteves, ya que solo comprendía dos meses y no se adecuaba a los objetivos planteados en este trabajo, los cuales incluyen el análisis de la Fase I (la que comprende 18 semanas desde iniciado el tratamiento), sumado a la baja probabilidad de reclutamiento de nuevos pacientes en un lapso tan corto de tiempo. De todas maneras, dicha práctica fue de utilidad para desarrollar los métodos estudiados durante la carrera de Bioquímica en una institución en particular, adquirir destreza en el manejo de los instrumentos se uso rutinario, poder ver el día a día de los manejos en un laboratorio que forma parte de un Hospital del conurbano bonaerense, como así también poder observar las relaciones y la vinculación con las diferentes personas que llevan adelante el programa. En el año 2021 se recibieron diez planillas de ingreso de pacientes al Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina suministrado por el Laboratorio Fabra, laboratorio certificado que durante ese período expedía la droga en la Farmacia de Hospital Esteves. A continuación, se presentan dos tablas de resultados, separadas por sexo, confeccionadas a partir de los datos registrados:

**Tabla 1:** Pacientes en Fase 1, sexo femenino, en el periodo Enero a Diciembre de 2021.

	Sexo Femenino	Semanas																																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18																		
Paciente1	Leu	5100	2907	5200	2548	7700	4697	8500	5355	7200	3744	9800	4704	8000	4400	6300	2898	7600	4180	7500	4875	7800	4134	7900	4977	7300	4526	8100	4536	7800	4524						
Paciente2	NT	10500	7455	11400	7524	11000	6930	10500	6615	10000	7100	10200	5712	9900	6138	9900	6930																				
Paciente3	Leu	10600	5512	13900	9174	13200	7128	11100	6993	12700	6985	13800	6072	10200	5100	10600	4346	10200	5916	9000	4590	10200	5100	10600	4346	10200	5916	9000	4590	11300	6328	11900	7735	10100	4848	12100	6776
Paciente4	NT	10200	5205	12200	8174	10600	6042	15300	11169	1080	5616	11300	6328	8500	3995	11200	4704	9200	5060	10700	6206	11600	6960	11800	6372	11600	6612	14300	7865								
Paciente5	Leu	6100	2989	7200	3960	10400	6968	10600	7526	10000	6500	6700	3618	7500	5325	6800	39400	7700	4697	8600	6536	11300	7910														
Paciente6	NT	7000	3850	8100	4779	8900	6675	8500	5270	12900	6837																										
Leu: Leucocitos																																					
NT: Neutrófilos Totales																																					



**Tabla 2:** Pacientes en Fase 1, sexo masculino, en el periodo Enero a Diciembre de 2021.

Sexo Masculino	Semanas																							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18						
Paciente1	Leu 7900	NT 3318	Leu 10600	NT 4558	Leu 7500	NT 3900	Leu 9400	NT 4136	Leu 7500	NT 3675	Leu 8300	NT 2988	Leu 6100	NT 2562	Leu 6900	NT 3312	Leu 9600	NT 5088	Leu 7200	NT 3960	Leu 9300	NT 4092	Leu 6400	NT 3200
Paciente2	7100	4828	5900	3835	12800	10752																		
Paciente3	9300	7254	8400	6636	9600	6528	8000	5680	11900	8806	7700	5236												
Paciente4	4600	2300	5900	3363	5300	2650	5200	2756	6500	3835	8300	3569												

Leu: Leucocitos      NT: Neutrofilos Totales

De los diez ingresos, seis fueron mujeres y cuatro hombres. Durante el periodo en que cada paciente fue evaluado, ninguno de los ellos presentó valores hematológicos de alerta (leucopenia o agranulocitosis); todos los resultados de los controles hematológicos fueron normales en cuanto a: recuento de leucocitos y neutrófilos totales.

Teniendo en cuenta que la Clozapina, en el año 2021, era suministrada en el Hospital Esteves por el Laboratorio Fabra, se decide consultar en la página oficial del laboratorio las cifras sobre cantidad de pacientes tratados y la incidencia de leucopenia.

**Tabla 3:** Estadística de pacientes tratados con Clozapina Fabra S.A.



Extraído de la página Laboratorios Fabra S.A. [Consultado el 8 de agosto del 2022 <http://www.fabra.com.ar/farmacovigilancia>]

Por lo tanto, si bien en el periodo analizado ninguno de los pacientes presentó leucopenia, los riesgos existen y están comprobados como lo muestra la Tabla 3, donde a pesar de ser infrecuentes, la aparición de los mismos puede revestir severidad si no se detecta a tiempo y llegar a ser letal.

Un dato que llama la atención, es la falta de cumplimiento de las y los pacientes a las obligaciones estipuladas en el consentimiento que firmaron, ya que solo un paciente de los diez evaluados completó las dieciocho semanas consecutivas de controles hematológicos. Los nueve pacientes restantes cumplieron entre tres y quince semanas.

Otro dato que se destaca es que de las mujeres evaluadas, todas superan las ocho semanas de tratamiento y sólo una terminó las dieciocho semanas. El resto realizó: ocho, once, catorce, y quince semanas de controles hematológicos semanales y continuaron mensuales.

En cuanto a los hombres, ninguno terminó los controles obligatorios correspondientes a la Fase I; uno solo llegó a las doce semanas de controles semanales y luego siguió mensualmente, mientras los otros tres pacientes solo completaron seis semanas dos de ellos y tres semanas el restante.

Con el fin de analizar las posibles causas de esta falta de cumplimiento a los controles hematológicos semanales obligatorios por parte de los pacientes, se analizó el mismo periodo del año 2018 (previo a la pandemia mundial por Covid-19), a partir de los datos disponibles en los registros históricos del Laboratorio del Hospital Esteves. Los resultados fueron similares, ya que solo tres pacientes, de dieciocho ingresos anuales, finalizaron los controles semanales en las semanas estipuladas.

En diálogo con el jefe del Laboratorio, se le consulta por este comportamiento de los pacientes. Del mismo, registro el siguiente relato:

“En mi opinión, el principal motivo de incumplimiento del programa de farmacovigilancia, en especial de las primeras dieciocho semanas (Fase I), es que los médicos tratantes no se comprometen a realizarlo, no exigen al paciente que cumpla con las condiciones que estipula el programa, por ejemplo, si le diera las órdenes todas las semanas y le exigiera que cumpla con los controles, los pacientes tendrían más adhesión al programa. Sumado a esto, el paciente no concurre al médico o al laboratorio, por motivos de lejanía, económicos, familiares, etc. En mi opinión, creo que tendría que haber una mayor exigencia en cuanto al laboratorio certificado de la droga hacia los profesionales médicos, ya que el laboratorio que realiza los controles puede decirle e instar al paciente a realizarse los controles por una cuestión de salud, pero si el paciente no concurre no se lo puede obligar. Por eso, el rol fundamental del bioquímico en este programa, ya que somos nosotros los que instamos con más fervor al paciente a controlarse, pero se ve en los números que es muy bajo el porcentaje de pacientes que cumple con el programa tal cual está organizado. Una vez que terminan con los controles mensuales, o ellos mismos deciden seguir mensualmente, se ve un mayor cumplimiento porque las farmacias no dan la medicación si no presentan un hemograma

normal con menos de treinta días. Igualmente, hay muchos que tampoco cumplen con estos controles mensuales porque los médicos le dan más medicación, y los pacientes al contar con esta no van a realizarse los controles porque no necesitan ir a la farmacia en busca del fármaco. Esto se debe a que el psiquiatra no está bien informado y no le da la importancia que tiene realmente, porque en la mayoría de los casos no se presenta leucopenia, pero hemos tenido casos, y gracias a que se detectó a tiempo, se pudieron tomar medidas inmediatas y no pasaron a mayor gravedad. En resumen, creo que el problema es cómo se lleva a cabo, y sumado a esto, los distintos laboratorios certificados que producen y comercializan la Clozapina no tienen la misma exigencia hacia los laboratorios y los médicos tratantes para poder llevar a cabo el programa, ya que si los laboratorios productores de Clozapina exigieran a los médicos, laboratorios de análisis clínicos, y farmacias como deberían, el programa se tendría que cumplir. Hay una falta de coordinación a nivel primario, a nivel del laboratorio certificado de Clozapina, ya que una vez que se presenta la planilla de ingreso al programa, deben tener un seguimiento, y no solo recibir los resultados del laboratorio de análisis clínicos, debe haber un compromiso de todos los actores del programa, y si este fuera el caso, seguramente el cumplimiento del programa sería mucho mayor. De igual manera, siempre se va a chocar con los problemas personales de cada paciente, más allá del contexto de pandemia y aislamiento que se vivió, como son la lejanía de los laboratorios de análisis clínicos incluidos en el convenio con el programa, ya que no todos los laboratorios están avalados para hacer los controles hematológicos, y el viaje y tiempo que se destina a esto también es un punto en contra para el cumplimiento con los controles exigidos.” (diálogo durante el día 11/05/2022 con el Jefe del Laboratorio del Hospital)

De los resultados recabados y de este diálogo, se pone en evidencia la necesidad de coordinación entre los diferentes actores y organismos que forman parte del Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina, descritos previamente en sus deberes y obligaciones. Además, se destaca la mirada del paciente de manera integral, atendiendo a cuestiones de índole económica, accesibilidad a centros de salud, entre otras cuestiones.

## CONCLUSIONES

En el presente trabajo, se propuso como objetivo general analizar y evaluar el seguimiento del Programa de Farmacovigilancia intensiva de Clozapina en pacientes ambulatorios en Fase I, que concurren al Hospital Interzonal Dr. José A. Esteves desde Enero a Diciembre del 2021, en el marco de la carrera de Bioquímica y vinculando la misma con la Salud mental y la importancia que tiene dentro de una institución pública en el Conurbano bonaerense.

El trabajo se desarrolló en tres capítulos. En el primer capítulo se expone el marco conceptual y contextual de la Salud, cómo fue cambiando en función del tiempo y el contexto histórico, económico y social; luego se describe qué es la salud mental ya que el trabajo final trata sobre un programa que está dirigido a personas con trastornos mentales; y finalmente, se aborda la bioquímica clínica, como campo específico dentro de la carrera de bioquímica, haciendo énfasis en su importancia y aplicaciones, dando especial interés al enfoque interdisciplinario de la bioquímica clínica con otras disciplinas, y cada uno de los profesionales que ejercen en cada campo.

En el segundo capítulo, se describen los objetivos, funciones y ámbitos de incumbencia de la A.N.M.A.T, haciendo hincapié en los programas especiales dentro de los cuales se encuentra incluido el Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina. Se describe el Programa, que es el objetivo de estudio del presente trabajo final, se exponen los actores que lo conforman y el rol e importancia de cada uno de ellos en el cumplimiento del mismo. El mismo capítulo finaliza con una explicación del principio activo Clozapina, su mecanismo de acción, y los principales efectos adversos que trae el tratamiento con el mismo, razón por la cual se crea el Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina.

El tercer y último capítulo, aborda la descripción del Hospital Interzonal Dr. José A. Esteves, su origen, objetivos y principales funciones que desarrolla a partir de la sanción de la Ley de Salud Mental (Ley Nacional n° 26.657/2010), junto con los compromisos que tiene como institución de referencia en el Conurbano Bonaerense. A continuación se desarrolla la experiencia en el laboratorio del Hospital Interzonal Dr. José Esteves, describiendo el personal que trabaja en el sector, la metodología de trabajo para la realización de los controles hematológicos incluidos en el Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina, la búsqueda de información sobre los pacientes incluidos en dicho programa durante en año 2021, como así también las complicaciones y dificultades que surgieron durante la experiencia en dicho sector.

Luego de realizar la experiencia en el laboratorio del Hospital Interzonal Dr. Jose A. Esteves, y habiendo analizado brevemente cada capítulo, se desean poner de relevancia tres ideas centrales.

En primer lugar, el Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina evidencia la necesidad de un compromiso de diferentes actores e instituciones, con objetivos y responsabilidades claras y factibles, siendo el principal objetivo detectar precozmente leucopenias y/o agranulocitosis que puedan complicarse y poner en riesgo la vida del paciente.

En segundo lugar, y luego de evaluar el periodo analizado de Enero a Diciembre del 2021, se llega a la conclusión de que los pacientes ingresados al programa durante la fase I, no presentaron valores de leucopenia ni de granulocitopenia en ningún caso, motivo por el cual no pudo realizarse un análisis exhaustivo en función de sexo y edad de aparición de las leucopenias, como se planteaba en uno de los objetivos específicos.

En tercer lugar, ninguno de los pacientes evaluados durante el periodo analizado finalizó las 18 semanas de controles hematológicos en forma consecutiva que estipula el Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina. Es notorio el incumplimiento de los controles hematológicos en un porcentaje muy alto de los pacientes, donde solo el 10% finalizó las dieciocho semanas, habiendo firmado el consentimiento al inicio del tratamiento. Esto debería ser un llamado de atención para los diversos actores participantes como así también para las autoridades sanitarias responsables de garantizar la salud de la población.

Si bien, *a priori*, el trabajo final se propuso relevar datos de índole cuantitativa en relación con el Programa, luego de la experiencia, y de un proceso de reflexividad de quien suscribe en conjunto con la directora del trabajo, se le da mayor importancia a la cuestión cualitativa del Programa y al rol del bioquímico en la implementación de las políticas públicas de salud que involucran a diferentes profesionales e instituciones de salud como los laboratorios. Por este motivo, se decide incorporar la palabra del jefe del laboratorio en el análisis de los resultados y su experiencia de 35 años en el cargo.

Haciendo foco puntualmente en lo cuantitativo, no hay un número estadísticamente significativo para poder hacer un análisis y comparar porcentajes con otros estudios realizados, pero sí podemos ver que no se presentaron valores de alerta o leucopenia en ninguno de los pacientes analizados durante el periodo inicial de tratamiento.

Por lo expresado hasta acá, se evidencian diversos obstáculos que deben tenerse en cuenta en el análisis de los Programas de Farmacovigilancia. Ahora bien, cabe preguntarse ¿Cuáles son estos obstáculos que impiden el cumplimiento normativo del tratamiento?

Esta pregunta es central en el abordaje de Programas de Salud Pública, que deben entenderse siempre en contextos dinámicos y que no tienen una respuesta única. Al mismo tiempo involucra a diversos actores para darle solución.

Asimismo, este trabajo representa un desafío para futuros trabajos académicos y de gestión en políticas de salud, que tienen como cuestión central el abordaje interdisciplinario de la salud. Los resultados y observaciones del presente trabajo permiten abordar la realidad desde la mirada específica del paciente y del profesional bioquímico. Esto abre las puertas a futuros abordajes en el que se tengan en cuenta los demás actores intervinientes en el mismo Programa. Además, se debe tener en consideración la comunicación entre los mismos y el conocimiento como principales herramientas de compromiso por parte de los profesionales, las instituciones y los pacientes que fueron incluidos en el Programa.

Desde mi lugar, considero que el papel del bioquímico como personal de salud es fundamental para los pacientes que concurren a realizarse el control hematológico, ya que confían en la palabra del profesional de la salud y consultan sus dudas en reiteradas ocasiones, siendo éste quien insta a los pacientes a que cumplan con los tiempos estipulados. Si a esto sumamos una coordinación interdisciplinaria con los médicos tratantes y la farmacia que administra la Clozapina, se puede llevar un correcto control con el fin principal que es la seguridad del tratamiento y la salud del paciente.

Si a estas cuestiones, sumamos políticas públicas de salud adecuadas, fundamentadas desde una mirada integral, y teniendo en cuenta las diferentes realidades sociales de la población del conurbano bonaerense, como así también los diversos actores e instituciones intervinientes, se pueden mejorar las dificultades planteadas y lograr brindar una mayor accesibilidad y conocimiento, garantizando de esta manera el derecho a la salud de toda la población.

# BIBLIOGRAFÍA

- Adela-Emilia Gómez Ayala, Farmacoterapia de la esquizofrenia, Vol. 20. Núm. 9. Páginas 73-78. Octubre 2006
- Aguilera Alfonso, A. (2020). *Evolución histórica del Laboratorio Clínico*. Revista de Investigación en Ciencias de la Salud. <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=115606>
- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. 1993; 329(3): 162-7.
- Briceño-León, R. (1999). Las ciencias sociales de la salud. En Briceño-León, R. (Comp.) *Ciencias sociales y salud en América Latina: un balance*. Caracas: Fundación Polar.
- Briceño-León, R. (2000). Bienestar, salud pública y cambio social. En Briceño-León, R., De Souza, M, y Coimbra, C. (Coords.). *Salud y equidad: una mirada desde las ciencias sociales*. Río de Janeiro: Editora Fiocruz.
- *Clozapine*. (s. f.). PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clozapine>
- *CLOZAPINA EN VADEMECUM*. (2008, 4 julio). Instituto de investigación y desarrollo químico-biológico (IQB). <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c100.htm>
- Esquizofrenia. (2022, 12 enero). OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- Freitez, N. (2001). Proceso salud enfermedad y sus modelos curativos. Trabajo no publicado, Curso Medio de Salud Pública, Universidad de Los Andes, Mérida.
- Freitez de Sardi, N. (2013). Salud mental y estrategias de afrontamiento en estudiantes de la carrera técnico superior universitario en estadística de la salud. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Venezuela.
- García, R. (1996). Conceptos básicos para el estudio de sistemas complejos. En Leff, E. (Coord.), *Los problemas del conocimiento y la perspectiva ambiental del desarrollo*. México: Siglo XXI Editores.
- Herrera-Estrella, M. (2016). Clozapina: una revisión. *Psiquiatría Biológica*, Volumen 23, páginas 87-92. Obtenido de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134593416300586>

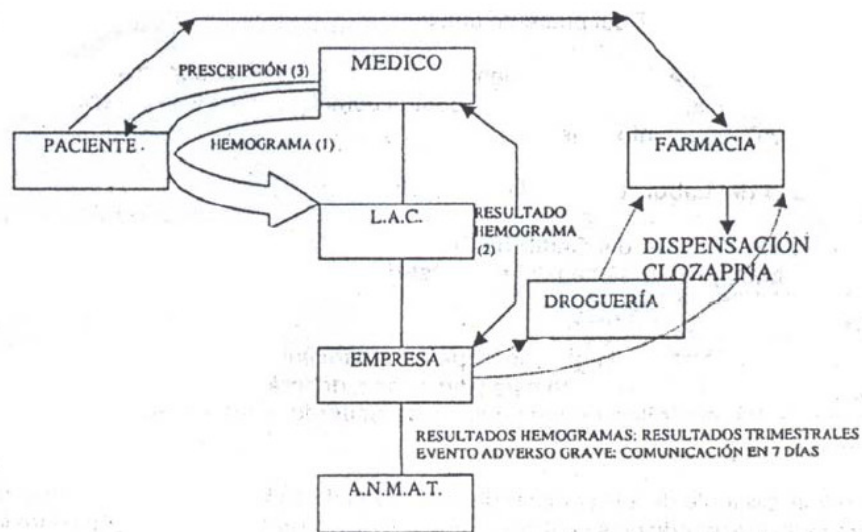
- <https://www.argentina.gob.ar/anmat>. A.N.M.A.T. (s. f.). A.N.M.A.T. <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Clozapina.asp>
- Li X.H., Zhong X.M., Lu L., Zheng W., Wang S.B., Rao W.W. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med.* 2019;12:1–12
- Luque Espino, Julio César, & Oscanoa Espinoza, Teodoro Julio. (2020). Agranulocitosis inducida por clozapina. *Horizonte Médico (Lima)*, 20(1), 69-76. <https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n1.10>
- López-Muñoz, F., Alamo, C. y Cuenca, E. (2010). El desarrollo de la clozapina y su papel en la conceptualización de la atipicidad antipsicótica. *Psiquiatria.com*, 4(3).
- Márquez, Miguel. (2011). Formación del espíritu científico en salud pública. *Revista Cubana de Salud Pública*, 37(Supl. 5), 585-601. Recuperado en 21 de julio de 2022, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662011000500008&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000500008&lng=es&tlng=es).
- Moreno-Altamirano, L. (2007). Reflexiones sobre el trayecto salud-padecimiento-enfermedad-atención: una mirada socioantropológica. *Salud Pública de México*, 49 (1), 63-70.
- Myles N, Myles H, Xia S y col. (2018) Metaanálisis que examina la epidemiología de la neutropenia asociada a clozapina. *Acta Psychiatr. Scand.*
- Navarro, V. (1998). Concepto actual de la salud pública. Martínez, F., Castellanos, PL, Navarro, V., *Salud Pública*, 49(54), 49-54
- WHO Expert Committee on Mental Health, World Health Organization & Pan American Health Organization. (1952). Comité de Expertos en Higiene Mental : informe de la segunda reunión, Ginebra, 11-16 de septiembre de 1950. Organización Mundial de la Salud
- Organización Mundial de la Salud (1993). Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades CIE-10. Washington D. C.: Autor.
- *Provincia de Buenos Aires* (2020, septiembre 4). *EL HOSPITAL NEUROPSIQUIÁTRICO “ESTÉVES” SE PREPARA PARA SU TRANSFORMACIÓN*. Provincia de Buenos Aires. Consultado el 10/06/2022 [[https://www.gba.gov.ar/saludprovincia/noticias/el\\_hospital\\_neuropsiqui%C3%A1trico\\_%E2%80%9Cest%C3%A9ves%E2%80%9D\\_se\\_prepara\\_para\\_su\\_transformaci%C3%B3n](https://www.gba.gov.ar/saludprovincia/noticias/el_hospital_neuropsiqui%C3%A1trico_%E2%80%9Cest%C3%A9ves%E2%80%9D_se_prepara_para_su_transformaci%C3%B3n)]



- Røge R., Møller B.K., Andersen C.R., Correll C.U., Nielsen J. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophr Res.* 2012;140:204–213.
- Salud mental. (2019, 27 noviembre). Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/salud/mental-y-adicciones/que-es>
- Salud mental: fortalecer nuestra respuesta. (2018, 30 marzo). OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
- San Martín, H. y Pastor, V. (1989). *Economía de la salud. Teoría social de la salud.* Madrid: Mc Graw-Hill
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapina v. Antipsicóticos de primera y segunda generación en la esquizofrenia refractaria al tratamiento: revisión sistemática y metanálisis. *Br J Psiquiatría.* 2016; 209: 385–392.

# ANEXOS

## ANEXO I



L.A.C.: Laboratorio de análisis clínicos

## ANEXO II

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

El abajo firmante, Sr./Sra.....

.....D.N.I./L.E./L.C.....

..... de..... años de edad, dice que:

1º. Acepta su participación voluntaria en el Programa de Monitoreo para pacientes tratados con CLOZAPINA, que tiene la finalidad de permitir la utilización, en condiciones seguras, de este fármaco.

2º. Ha sido informado que la clozapina, además de varios efectos adversos comunes a otros medicamentos utilizados en enfermedades similares, es capaz de producir una alteración importante en la cantidad de glóbulos blancos sanguíneos, que en su forma extrema es conocida como agranulocitosis la cual potencialmente puede disminuir mucho su capacidad de defenderse de múltiples gérmenes. La inclusión dentro del presente programa, condición para recibir el fármaco, tiene como objetivo reducir al mínimo este riesgo, permitiendo su prevención o detección precoz.

3º. Ha recibido información sobre los posibles beneficios y los potenciales riesgos asociados al uso de este medicamento y ha recibido las aclaraciones e instrucciones por parte del médico de las cuestiones técnicas que no le hubieran resultado suficientemente

comprensibles. Ha recibido información clara sobre todos los tratamientos alternativos disponibles (cuando los hubiere) y explicación sobre las consecuencias de no realizar un tratamiento.

4°. Se ha notificado de que deberá realizar un análisis de sangre (hemograma) semanalmente durante las primeras 18 (dieciocho) semanas de tratamiento y luego con una frecuencia mensual mientras esté recibiendo el fármaco.

5°. El presente programa de monitoreo ha sido autorizado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica mediante la Disposición...

6°. Ha sido informado que el Dr. .... se constituye en responsable de las obligaciones que dentro del programa le competen a partir de la fecha de inicio del tratamiento.

7°. Se ha notificado que la firma del presente consentimiento resulta indispensable para cumplimentar los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

8°. Ha sido informado que su participación en el presente Programa es voluntaria, pudiendo retirarse en cualquier momento sin que ello le genere perjuicio o penalidad alguna y sin que ello implique un cambio en la calidad de atención.

Se firma el presente en ..... a los ..... del mes de ..... del .....

<b>PACIENTE O REPRESENTANTE</b>	<b>TESTIGO</b>	<b>MÉDICO</b>
<b>LEGAL</b> ..... <b>Firma</b>	..... <b>Firma</b>	..... <b>Firma</b>
<b>Aclaración.....</b> ..... .....	<b>Aclaración.....</b> ..... .....	<b>Aclaración.....</b> ..... .....
<b>Documento.....</b>	<b>Documento.....</b>	<b>Documento.....</b>

### ANEXO III

SOLICITUD DE INGRESO AL PROGRAMA DE MONITOREO PARA PACIENTES TRATADOS CON CLOZAPINA	
EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO:	
NOMBRE Y APELLIDO DEL MEDICO TRATANTE	
MATRICULA PROFESIONAL <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	TEL
INSTITUCION	
NOMBRE Y APELLIDO DEL PACIENTE	
CÓDIGO UNIVOCO <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
FECHA DE ENTRADA AL PROGRAMA <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
SEXO: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	EDAD <input type="text"/> <input type="text"/> AÑOS
DIAGNOSTICO:	
Enfermedad psiquiátrica <input type="checkbox"/> - Detallar: .....	
Enfermedad neurológica: <input type="checkbox"/> - Detallar .....	
MEDICACION CONCOMITANTE:	
— Carbamazepina <input type="checkbox"/>	— Fenitoína <input type="checkbox"/> — Valproico <input type="checkbox"/>
— Benzodiazepinas <input type="checkbox"/>	— AZT <input type="checkbox"/> — Ganciclovir <input type="checkbox"/>
— Otras (especificar).....	
PATOLOGIA CONCURRENTE:	
— HIV/SIDA <input type="checkbox"/>	— Neoplasias <input type="checkbox"/> Epilepsia <input type="checkbox"/>
— Diabetes <input type="checkbox"/>	Otras (especificar) .....
DOSIS DIARIA <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> MG	
LUGAR Y FECHA .....	

**ANEXO IV**

FICHA DE SALIDA DEL PROGRAMA DE MONITOREO PARA PACIENTES TRATADOS CON CLOZAPINA	
CODIGO UNIVOCO	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
DOSIS DIARIA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> MG
FECHA DE LA ULTIMA TOMA	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
FECHA Y RESULTADO DEL ULTIMO HEMOGRAMA:	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
HEMOGRAMA: G. BLANCOS TOTALES	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> /mm3
N. EN CAYADO	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> /mm3 O <input type="text"/> <input type="text"/> %
N. SEGMENTADOS	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> /mm3 O <input type="text"/> <input type="text"/> %
CAUSA DE SALIDA DEL PROGRAMA	
Falta de Eficacia	<input type="checkbox"/>
Cambió de marca comercial	<input type="checkbox"/>
Efecto adverso	<input type="checkbox"/> - Hematológico <input type="checkbox"/> No hematológico <input type="checkbox"/> (detallar) .....
MEDICACION CONCOMITANTE:	
-Carbamazepina	<input type="checkbox"/> -Fenitoína <input type="checkbox"/> -Valproico <input type="checkbox"/>
-Benzodiazepinas	<input type="checkbox"/> -AZT <input type="checkbox"/> -Ganciclovir <input type="checkbox"/>
-Otras (especificar)	.....
LUGAR Y FECHA .....	

## ANEXO V

### DEFINICION DE LEUCOPENIA, GRANULOCITOPENIA Y AGRANULOCITOSIS POR CLOZAPINA - CONDUCTA CLINICA SUGERIDA

En todo paciente tratado con Clozapina ante la presencia de signos clínicos de infección deberá realizarse un hemograma para descartar una posible Leucopenia.

LEUCOPENIA* GRANULOCITOPENIA*	GLOBULOS BLANCOS TOTALES X MM3	NEUTROFILOS X MM3	CONDUCTA
LEVE	3500 - 3000	2000 - 1500	Hemograma cada 48 horas. No se suspende la medicación
MODERADA	3000 - 2000	1500 - 1000	Hemograma diario. <b>Suspende tratamiento definitivamente.</b> Controlar signos de infección. Realizar controles hasta un mes después de normalizados los G.B. y/o Neutrófilos.
SEVERA	< 2000	<1000	Hemograma diario. <b>Suspende tratamiento definitivamente.</b> Controlar signos de infección. Realizar controles por Servicio de Hematología.
AGRANULOCITOSIS		<500	Hemograma diario. <b>Suspende tratamiento definitivamente.</b> Derivación a servicio de Hematología y posible administración de factores estimulantes de colonias.

\* Con un sólo parámetro alterado se adopta la conducta establecida.