



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**“FARMACOVIGILANCIA DE FÁRMACOS CON ACCIÓN EN SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

EYELI VARGAS MONTES

ASESORA: M. en FC. MARIA EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Tesis y Examen Profesional

Farmacovigilancia de fármacos con acción en Sistema Nervioso Central. Revisión bibliográfica

Que presenta la pasante: Eyeli Vargas Montes

Con número de cuenta: 406030511 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Abril de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	Dr. Francisco López Mejía	
SECRETARIO	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
1er. SUPLENTE	M.F.C. Cecilia Hernández Barba	
2do. SUPLENTE	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

HHA/mmgm

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres:

“A quienes sin escatimar esfuerzo alguno han sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme”. Como un testimonio de gratitud y eterno reconocimiento a:

Marina Montes Gonzalez

Manuel Vargas Ponce

A mi Asesora:

“Mi gratitud y cariño por su infinita paciencia y profesionalismo. Importante ha sido su presencia en mi vida”. Gracias por compartir su sabiduría

M. en F.C. Maru Posada

A los miembros del Jurado:

“Agradezco sus valiosas contribuciones para la realización la presente”.

INDICE

		Pág
1.	Introducción.....	10
2.	Objetivo General.....	11
2.1	Objetivos Particulares.....	11
3.	Generalidades.....	12
3.1	Farmacovigilancia.....	12
3.1.1	Definición.....	12
3.1.2	Antecedentes.....	12
3.1.3	Fundamentos.....	14
3.1.4	Metodología.....	14
3.1.5	Impacto Clínico.....	27
3.1.6	Importancia.....	27
3.2	Reacciones Adversas.....	28
3.2.1	Definición Según la OMS.....	28
3.2.2	Clasificación.....	29
3.2.3	Factores que influyen.....	34
3.2.4	Metodología de estudio.....	39
3.2.5	Importancia Clínica.....	44
3.3	Interacciones Farmacológicas.....	45
3.3.1	Definición.....	45
3.3.2	Clasificación según la OMS.....	45
3.3.3	Incompatibilidades e Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.....	46
3.3.4	Interacciones entre alimentos y medicamentos.....	47
3.3.5	Impacto Clínico de las Interacciones Farmacéuticas.....	51
3.4	Errores de Medicación.....	52
3.4.1	Definición.....	52
3.4.2	Tipos de Errores de Medicación.....	53
3.4.3	Impacto Clínico.....	55
3.5	Fármacos Depresores que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central.....	59
3.5.1	Clasificación de Fármacos Depresores de SNC.....	59
3.5.2	Definición.....	60
3.5.3	Clasificación Selectivos y No Selectivos.....	60
	Alcohol Etilico	
3.5.4.1	Monografía de los Alcoholes Alifáticos: Alcohol Etilico.....	62
3.5.4.1.1	Farmacocinética.....	62
3.5.4.1.2	Farmacodinamia.....	63

Anestesia General: Anestésicos por Inhalación e Intravenosos

3.5.4.2	Monografía de Aversivos Alcohólicos. Disulfiramio.....	66
3.5.4.2.1	Farmacocinética.....	66
3.5.4.2.2	Farmacodinamia.....	66
3.5.4.3	Monografía de Anestésicos Generales por Inhalación. Anestésicos Volátiles.....	69
3.5.4.3.1	Farmacocinética.....	70
3.5.4.3.2	Farmacodinamia.....	71
3.5.4.4	Monografía de Gases Anestésicos.....	73
3.5.4.4.1	Farmacocinética.....	73
3.5.4.4.2	Farmacodinamia.....	73
3.5.4.5	Monografía de Anestésicos Generales por vía Intravenosa. Barbitúricos.....	75
3.5.4.5.1	Farmacocinética.....	75
3.5.4.5.2	Farmacodinamia.....	75
3.5.4.6	Monografía de Anestésicos Monocíclicos No Barbitúricos.....	76
3.5.4.6.1	Farmacocinética.....	77
3.5.4.6.2	Farmacodinamia.....	77
3.5.4.7	Monografía de Anestésicos Esteroides: Alfaxalona.....	78
3.5.4.7.1	Farmacocinética.....	79
3.5.4.7.2	Farmacodinamia.....	79
Hipnóticos Sedantes: Barbitúricos y no Barbitúricos		
3.5.4.8	Monografía de Hipnóticos Barbitúricos.....	80
3.5.4.8.1	Farmacocinética.....	80
3.5.4.8.2	Farmacodinamia.....	81
3.5.4.9	Monografía de Hipnóticos No Barbitúricos. Benzodiazepinas Hipnóticas.....	84
3.5.4.9.1	Farmacocinética.....	84
3.5.4.9.2	Farmacodinamia.....	85
3.5.4.10	Monografía de Aldehídos Halogenados: Hidrato de Cloral.....	86
3.5.4.10.1	Farmacocinética.....	86
3.5.4.10.2	Farmacodinamia.....	86
Neurolepticos y Ansiolíticos		
3.5.4.11	Monografía de Neurolepticos: Neotiazinas y Análogos.....	87
3.5.4.11.1	Farmacocinética.....	87
3.5.4.11.2	Farmacodinamia.....	88
3.5.4.12	Monografía Las Butirofenonas.....	89
3.5.4.12.1	Farmacocinética.....	90
3.5.4.12.2	Farmacodinamia.....	90
3.5.4.13	Monografía de Fármacos Ansiolíticos: Sedantes.....	91
3.5.4.13.1	Farmacocinética.....	91

3.5.4.13.2	Farmacodinamia.....	91
3.5.4.14	Monografía de Propanodiolos.....	93
3.5.4.14.1	Farmacocinética.....	93
3.5.4.14.2	Farmacodinamia.....	97
Fármacos Anticonvulsivantes o Antiepilépticos. Relajantes Musculares Centrales y Fármacos Antiparkinsonianos		
3.5.4.15	Monografía Antiepilépticos Sintéticos Ureícos: Barbitúricos y Desoxibarbitúricos.....	95
3.5.4.15.1	Farmacocinética.....	95
3.5.4.15.2	Farmacodinamia.....	95
3.5.4.16	Monografía de Hidantoínas: Fenitoínas.....	96
3.5.4.16.1	Farmacocinética.....	96
3.5.4.16.2	Farmacodinamia.....	96
3.5.4.17	Monografía de Oxazolidinandionas y Succinimidas.....	98
3.5.4.17.1	Farmacocinética.....	98
3.5.4.17.2	Farmacodinamia.....	98
3.5.4.18	Monografía de Acetilureas: Etilfenacemida.....	99
3.5.4.18.1	Farmacocinética.....	99
3.5.4.18.2	Farmacodinamia.....	100
3.5.4.19	Monografía de Antiepilépticos Sintéticos No Ureidos: Dibenzazepinas: Carbamazepina.....	100
3.5.4.19.1	Farmacocinética.....	100
3.5.4.19.2	Farmacodinamia.....	104
3.5.4.20	Monografía de Benzodiazepinas Antiepilépticas.....	101
3.5.4.20.1	Farmacocinética.....	101
3.5.4.21	Monografía de Derivados del Ácido Valérico: Ácido Valproico.....	102
3.5.4.21.1	Farmacocinética.....	102
3.5.4.21.2	Farmacodinamia.....	102
Relajantes Musculares		
3.5.4.22	Monografía de Análogos del GABA: Baclofeno.....	104
3.5.4.22.1	Farmacocinética.....	104
3.5.4.22.2	Farmacodinamia.....	104
3.5.4.23	Monografía de la Mefenesina.....	105
3.5.4.23.1	Farmacocinética.....	105
3.5.4.23.2	Farmacodinamia.....	107
Fármacos Antiparkinsonianos		
3.5.4.24	Monografía de Fármacos Sustitutivos: Levodopa y Fármacos Relacionados.....	107
3.5.4.24.1	Farmacocinética.....	107
3.5.4.24.2	Farmacodinamia.....	107

3.5.4.25	Monografía de Agonistas dopaminérgicos: Bromocriptina.....	108
3.5.4.25.1	Farmacocinética.....	108
3.5.4.25.2	Farmacodinamia.....	109
3.5.4.26	Monografía de Liberadores de Dopamina: Amantadina.....	109
3.5.4.26.1	Farmacocinética.....	109
3.5.4.26.2	Farmacodinamia.....	110
3.5.4.27	Monografía de Anticolinérgicos Antiparkinsonianos Sintéticos.....	110
3.5.4.27.1	Farmacocinética.....	111
3.5.4.27.2	Farmacodinamia.....	111
3.5.4.28	Monografía de Fármacos Analgésicos Opioides. Morfina.....	113
3.5.4.28.1	Farmacocinética.....	113
3.5.4.28.2	Farmacodinamia.....	113
3.5.4.29	Monografía de Agonistas Puros.....	114
3.5.4.29.1	Farmacocinética.....	115
3.5.4.30	Monografía de Antagonistas de los Opiáceos.....	116
3.5.4.30.1	Farmacocinética.....	116
3.5.4.31	Monografía de Agonistas-Antagonistas Mixtos.....	116
3.5.5	Manejo Terapéutico de las RAM provocadas por Neurofármacos.....	117
3.5.6	Papel del Farmacéutico en la Farmacovigilancia de los Fármacos que actúan en el Sistema Nervioso Central.....	120
4.0	Metodología.....	122
5.0	Resultados y Observaciones.....	124
6.0	Análisis de Resultados.....	129
7.0	Conclusiones.....	131
8.0	Referencias.....	132
9.0	Anexos.....	134

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujo de Información en el proceso de Farmacovigilancia.....	16
Figura 2. Datos del Paciente.....	20
Figura 3. Datos de la Sospecha de la Reacción Adversa.....	21
Figura 4. Información sobre el Medicamento Sospechoso.....	23
Figura 5. Farmacoterapia Concomitante.....	24
Figura 6. Datos Importantes de la Historia Clínica.....	25
Figura 7. Procedencia de la Información.....	26

Figura 8. Clasificación de Interacciones entre Alimentos y Medicamentos.....	48
--	----

INDICE DE TABLAS

	Pág
Tabla 1. Tipos de Reacciones Adversas: Características más Relevantes.....	30
Tabla 2. Factores que favorecen a la Aparición de Interacciones Medicamentosas.....	47
Tabla 3. Alcoholes Alifáticos.....	66
Tabla 4. Aversivos Alcohólicos. Disulfiramo.....	67
Tabla 5. Anestésicos Generales por Inhalación. Volátiles.....	73
Tabla 6. Gases Anestésicos.....	74
Tabla 7. Anestésicos Generales por vía Intravenosa. Barbitúricos.....	76
Tabla 8. Anestésicos Monocíclicos No Barbitúricos.....	78
Tabla 9. Anestésicos Esteroides. Alfaxalona.....	79
Tabla 10. Hipnóticos Barbitúricos.....	84
Tabla 11. Benzodiazepinas Hipnóticas.....	85
Tabla 12. Aldehídos Halogenados. Hidrato de Cloral.....	86
Tabla 13. Neurolépticos: Fenotiazinas y Análogos.....	89
Tabla 14. Butirofenonas.....	90
Tabla 15. Fármacos Ansiolíticos: Sedantes.....	92
Tabla 16. Propanodiolos.....	93
Tabla 17. Antiepilépticos Sintéticos Ureidos: Barbitúricos Antiepilépticos y Desoxibarbitúricos..	96
Tabla 18. Hidantoínas: Fenitoína.....	97
Tabla 19. Oxazolidinandionas y succinimidias.....	98
Tabla 20. Acetilureas: Etilfenacemida.....	99
Tabla 21. Antiepilépticos Sintéticos No Ureídos: Dibenzazepinas: Carbamazepina.....	100
Tabla 22. Benzodiazepinas Antiepilépticas.....	102
Tabla 23. Derivados del Ácido Válerico: Ácido Valproico.....	103
Tabla 24. Análogos del GABA: Baclofeno.....	105
Tabla 25. Mefenesina.....	106
Tabla 26. Fármacos Sustitutivos: Levodopa y Fármacos Relacionados.....	108
Tabla 27. Agonistas Dopaminérgico: La Bromocriptina.....	109
Tabla 28. Liberadores de Dopamina: Amantadina.....	110
Tabla 29. Anticolinérgicos Antiparkinsonianos Sintéticos.....	111
Tabla 30. Morfina.....	114
Tabla 31. Agonistas Puros.....	115
Tabla 32. Antagonistas de los Opiáceos.....	116

Tabla 33. Antagonistas-Antagonistas Mixtos.....	117
Tabla 34. Reporte de Sospechas de Reacciones Adversas por Año.....	125
Tabla 35. Fármacos Involucrados en las Sospechas de RAM.....	126
Tabla 36. Sospechas de RAM más frecuentemente Reportadas.....	127

INDICE DE GRÁFICOS

	Pág
Gráfico 1. Revisión de Artículos.....	124
Gráfico 2. Edad de los Pacientes.....	124
Gráfico 3. País.....	125
Gráfico 4. Reporte de Sospechas de RAM por año.....	126
Gráfico 5. Fármacos Involucrados en las Sospechas de RAM.....	127
Gráfico 6. Sospechas de RAM más Frecuentes.....	128

INDICE DE ANEXOS

	Pág
Anexo 1. Algoritmo de Naranjo y sus Colaboradores y Algoritmo de Causalidad de la FDA.....	134
Anexo 2. Tarjeta Amarilla.....	136
Anexo 3. Formato de Sospechas de Reacciones Adversas de COFEPRIS.....	137

ABREVIATURAS

AFSSAPS	Agencia Francesa de Seguridad de los Productos Sanitarios
ASHP	American Society of Health-System Pharmacist
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para Protección Contra Riesgos Sanitarios
DETG	Dietilenglicol
EA	Evento Adverso
EM	Errores de Medicación
EMEA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	Food and Drug Administration
IAM	Interacciones de los Alimentos sobre los Medicamentos
IMA	Interacciones de los Medicamentos sobre los Alimentos
MAO	Monoaminooxidasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
RAM	Reacción Adversa Medicamentosa
SEFV	Sistema Español de Farmacovigilancia
SNC	Sistema Nervioso Central
SSA	Secretaría de Salud

1.0 INTRODUCCIÓN

La finalidad de la Farmacovigilancia, es generar información para retroalimentar a los profesionales de la salud y usuarios. El paciente tiene derecho a saber los beneficios y riesgos del medicamento que está recibiendo. Mientras que los profesionales de la salud, deben conocer los efectos de los medicamentos que prescriben, dispensan y administran. Por último, el productor debe asegurarse a largo plazo que su producto esté bien fabricado.

Es por ello que la autoridad sanitaria representada por la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), es responsable de proteger la salud de los mexicanos, y debe estar alerta, conocer los factores de riesgo y entregar información sobre cómo utilizar los medicamentos en forma segura y efectiva.

La Farmacovigilancia en México se encuentra en una etapa de crecimiento. Con base en las reformas de la Ley General de Salud, pretende en un futuro alcanzar su objetivo de contribuir al uso racional y seguro de los medicamentos.

Hoy en día la Farmacovigilancia ha tomado un gran auge en todos los países y México no es la excepción, con el paso del tiempo y con los grandes acontecimientos históricos ocurridos con el uso de fármacos, nos hemos podido percatar de que los medicamentos, además de cumplir con su principal función de proporcionar un efecto terapéutico deseado, éstos también pueden provocar efectos que no son deseados y que incluso, pueden poner en peligro la vida de nuestros pacientes, de tal forma que es necesario realizar una vigilancia que nos proporcione evidencias para poder llevar a cabo acciones en pro de la seguridad de los medicamentos.

La farmacovigilancia se desarrolla en las diferentes fases de la investigación de un nuevo fármaco, como así también durante todo el periodo de comercialización. Durante la comercialización de un fármaco, la farmacovigilancia se basa en el reporte espontáneo de los profesionales de la salud y los propios pacientes.

Es conocido el amplio consumo de psicofármacos en la población general. Según datos oficiales, dicho consumo ya sea por indicación médica o por automedicación se ha incrementado durante la última década. Es importante recordar que al incrementarse el número de individuos expuestos a cualquier tipo de fármacos, aumenta la probabilidad de desarrollo de eventos adversos. Al igual que el resto de las disciplinas médicas, los pacientes con trastornos psiquiátricos suelen tener una variabilidad biológica interindividual en relación a la respuesta terapéutica a los psicofármacos. Esta variabilidad se evidencia en los distintos aspectos: farmacocinéticos, farmacodinámicos y la tolerabilidad de los diversos psicofármacos.

Las consecuencias clínicas de dicha variabilidad biológica incluyen los cambios en las respuestas clínicas (eficacia) y la aparición de eventos adversos no deseados (seguridad y tolerabilidad).

2.0 OBJETIVO GENERAL

Llevar a cabo una investigación de farmacovigilancia de neurofármacos a través de una revisión bibliohemerográfica y electrónica retrospectiva de 10 años para conocer los métodos de farmacovigilancia empleados en este tipo de fármacos y los eventos adversos más frecuentemente reportados determinando los fármacos de mayor riesgo.

2.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar las Reacciones Adversas más frecuentemente reportadas para los Fármacos Depresores del Sistema Nervioso Central.
- Identificar los Fármacos Depresores del SNC que provocan mayor número de RAM.
- Señalar el Grupo de Edad en la que se encontrarán mayor número de casos de RAM ocasionados por los fármacos anteriormente citados.
- Establecer el país en donde se realizó el mayor número de notificaciones de RAM para el tipo de fármacos de estudio.

3.0 Generalidades

3.1 Farmacovigilancia

3.1.1. Definición. La OMS define “Farmacovigilancia” como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. [12]

La farmacovigilancia, se entiende como un sistema, dentro del sector salud, y dentro de la fase de comercialización del medicamento, encargado de la detección, notificación, registro y evaluación de las reacciones adversas a cualquier clase de medicamentos, así como toda actividad cuyo objetivo sea establecer la relación de causalidad entre los medicamentos y las reacciones adversas que ocurren en la población.

3.1.2 Antecedentes. De 1961 a 1965 se crearon los primeros sistemas de notificación voluntaria en el mundo.

En 1968 la OMS inicia el proyecto de notificación voluntaria de reacciones adversas. Suecia se ofrece, en 1978, como organizador de un sistema de notificación voluntaria a nivel internacional.

México en 1985 creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia. En 1997 con la Ley General de Salud el gobierno mexicano asume su responsabilidad respecto a medicamentos y farmacovigilancia, y se crea la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

En Argentina en 1992 mueren 12 personas por jarabe con DETG para el tratamiento de cuadros gripales.

En 1995 en Bangladesh mueren 236 niños por paracetamol con DETG

En 1998, México se integra como país asociado en farmacovigilancia de la OMS.

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes (OMS), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos

Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.

Existen sistemas nacionales e internacionales que registran dichas reacciones adversas; en México el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) que forma parte la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el año 2001, es el responsable de recibir los informes sobre la detección de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos por parte de los profesionales de la salud y laboratorios productores, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información.

A raíz del desastre de la talidomida a comienzos de la década de los sesenta, cambió en forma fundamental el desarrollo de la investigación farmacológica. Se introdujeron nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, se comenzó a exigir ensayos clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización.

Todo medicamento nuevo introducido al mercado se evalúa tomando en cuenta tanto sus ventajas como sus desventajas, siendo preocupación primordial su eficacia y seguridad, la relación riesgo/beneficio con respecto a la indicación terapéutica y que el producto presente un interés terapéutico real y suficiente para justificar su uso. Esta evaluación se realiza en el momento de registrar el producto.

El remplazo de una especialidad medicinal prescrita (basados en investigaciones y ensayos que se refieren a una población y no a cada individuo en particular), por otro medicamento que sea intercambiable, introduce la posibilidad de que se produzcan variaciones significativas en determinados grupos poblacionales y en individuos determinados. En algunos casos, estas variaciones pueden atribuirse a reacciones idiosincrásicas. Las diferencias de comportamiento clínico puede deberse a deficiencias de calidad y no necesariamente al principio activo o a sus excipientes en sí. Actualmente, los médicos se encuentran sorprendidos porque el uso de fármacos con mayor poder terapéutico está produciendo una gran variedad de condiciones enfermizas que no se pueden planear, son inesperadas y en ocasiones imposibles de evitar. Diversos autores

realizaron un estudio para analizar las causas de admisión de pacientes a los hospitales y los resultados indican que del 1 al 15% en algunos casos y del 10 al 18% en otros, determinan que los pacientes que ingresan a un hospital, lo hacen como resultado de una reacción adversa o la manifiestan durante su estancia hospitalaria. Además, parece ser que la manifestación de una reacción adversa es la causa de una de cada 40 consultas en la práctica general. [7]

3.1.3 Fundamentos. La farmacoepidemiología o epidemiología de los fármacos es el estudio de los efectos de los fármacos en la población. La disciplina es una amalgama de la epidemiología clínica, la informática médica y la bioestadística.

El área que evalúa el uso y los efectos de medicamentos en un número grande de pacientes es la farmacoepidemiología. Cuando los estudios se realizan después de que la medicación ha sido lanzada al mercado, los estudios se llaman estudios de farmacovigilancia.

Marco Regulatorio de la Farmacovigilancia.

Ley General de Salud. Artículo 58 V-bis Participación de la comunidad. Información a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud por el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas, peligrosas y sus desechos.

Reglamento de Insumos para la Salud. Arts. 37, 38 y 131 Hacen referencia a farmacovigilancia. NOM – SSA1- 220 – 2002 DE INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN MEXICO. [7]

3.1.4 Metodología. Un medicamento para una enfermedad crónica, que deba ser consumida por tiempos prolongados, tiene una evaluación de seguridad corta y en un número limitado de pacientes, ya que el número total de sujetos que reciben el medicamento en las fases I, II y III no sobrepasa casi nunca los 10 000. Es muy importante entonces que haya mecanismos de seguimiento y control de los medicamentos que ya se encuentran en el mercado.

A estos mecanismos de evaluación de la seguridad postcomercialización de un medicamento se les denomina sistemas de farmacovigilancia, que puede ser activa o pasiva.

Sistemas de vigilancia pasiva. Reporte espontáneo de efectos adversos. El reporte espontáneo de efectos adversos es en la actualidad el sistema de farmacovigilancia pasivo más importante. El médico detecta un efecto adverso (desenlace adverso que ocurre durante o después del uso clínico de un medicamento) y lo reporta a una oficina regulatoria, al laboratorio farmacéutico o lo publica en la literatura médica.

Criterios para establecer la asociación entre un evento adverso y la exposición a un medicamento

Se han propuesto varios criterios para hacer la evaluación de efectos adversos y de su relación con un medicamento. Se enumeran a continuación los criterios aceptados:

- **Coherencia con información existente:** si el efecto adverso se ha observado en animales de laboratorio, es factible que también se presente en humanos.
- **Plausibilidad biológica:** si no hay una explicación biológica o fisiológica razonable, que sea suficiente para sospechar que la medicación produzca el evento adverso en cuestión.
- **Consistencia de la asociación:** el efecto adverso debe hacerse presente en otras ocasiones, en relación con el medicamento, o debe haber sido reportado en estudios con el mismo medicamento con fármacos similares.
- **Secuencia de tiempo:** este criterio de tiempo se refiere a que la exposición debe preceder al efecto. Para considerar que una asociación es causal, el efecto adverso no debe haber ocurrido antes del sujeto al medicamento.
- **Fuerza de asociación:** cuanto más fuerte sea la asociación, tanto más probable será que el efecto adverso esté relacionado con la medicación. Un riesgo relativo directo o un riesgo relativo indirecto menor de dos se considera débil.
- **Dosis respuesta:** este criterio se refiere a la existencia de dosis respuesta. A mayor intensidad de la exposición, mayor riesgo a desarrollar el efecto adverso.
- **Reto:** si el efecto adverso desaparece cuando se suspende el medicamento y reaparece al administrarlo de nuevo, es más probable que la asociación sea causal.
- **Especificidad de la asociación:** este criterio es más teórico e ideal que real y práctico.

Notificación de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos. Los profesionales de la salud deben notificar las sospechas de RAM tanto esperadas como inesperadas. La notificación de las sospechas de las reacciones adversas se llevará a cabo:

- ❖ Durante la atención médica.
- ❖ En los estudios clínicos.
- ❖ En los estudios de farmacovigilancia intensiva.
- ❖ En las campañas de vacunación.

En el caso de los estudios clínicos, la obligación del reporte de las sospechas de las reacciones adversas durante la realización de los mismos recae conjuntamente en la Industria Químico Farmacéutica que los patrocine y en los Centros de Investigación que realicen el estudio. Los usuarios de los medicamentos podrán notificar directamente las sospechas de las reacciones adversas a cualquier Unidad de Farmacovigilancia, ya sea a través de un profesional de la salud, vía telefónica o por cualquier otro medio de que dispongan. Todos los notificadores de las sospechas de RAM deberán emplear los formatos oficiales que establezca el CNFV. Las notificaciones de las sospechas de las RAM deberán llevarse a cabo en los periodos que a continuación se estipulan:

En los estudios clínicos. Las reacciones adversas graves (serias) o letales que ocurran en investigaciones clínicas deben ser reportadas inmediatamente. Las autoridades regulatorias deben ser notificadas por escrito (incluso por fax o correo electrónico) tan pronto sea posible durante los siete días naturales después del primer conocimiento por parte del patrocinador, seguido de un informe tan completo como sea posible durante ocho días naturales adicionales. Las reacciones adversas leves o moderadas esperadas e inesperadas, deberán notificarse con el resumen final del estudio que incluye a todos los sitios de investigación. Reportes de seguridad internacionales de estudios clínicos deberán enviarse al CNFV con el producto en investigación a partir del momento de la aprobación del centro de investigación y hasta el cierre del estudio en México cada 6 meses.

En la atención médica. Las sospechas de reacciones adversas graves y letales deberán ser reportadas hasta siete días naturales después de su identificación y no más de quince días si se trata de un solo caso, cuando se trate de tres o más casos iguales con el mismo medicamento o que se presenten en el mismo lugar, deberán ser reportadas inmediatamente.

Las sospechas de reacciones adversas leves o moderadas, en un periodo de 30 días naturales después de su identificación. [12]

Formato de Notificación de RAM. Para llevar a cabo la notificación de sospechas de reacciones adversas, es fundamental el uso del formato para informar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas, dispositivos médicos, dicho formato es emitido a los profesionales de la salud a través de las asociaciones médicas, laboratorios productores, servicios estatales de salud e instituciones de salud.

- a) *Formato de FDA.* El MedWatch de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos es un programa de farmacovigilancia que recolecta datos de los adversos de los medicamentos comercializados y provee un seguimiento cuidadoso cuando sea necesario. El uso de este formulario es considerablemente abreviado y posee la ventaja de amplias áreas geográficas y de grandes cantidades de pacientes, es relativamente barato y cumple un amplio espectro de medicamentos y todos los tipos de ambientes terapéuticos. En el Anexo 1, se muestra el algoritmo de Naranjo y sus colaboradores y algoritmo de causalidad de la FDA. [5]
- b) *Tarjeta Amarilla.* Se considera que la notificación espontánea sistematizada de sospecha de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios (la tarjeta amarilla) es el método más eficiente para la identificación de riesgos de medicamentos. Los fines de este sistema son: 1) facilitar al profesional la notificación mediante un formulario sencillo, que contenga todos los aspectos informativos relevantes; 2) Recoger y validar dicha información y 3) registrarla en una base de datos común que posibilite la generación de señales. Este formato posee la ventaja de su sencillez y universalidad, su contribución en España ha sido

fundamental en todos los riesgos identificados por el SEFV que ha dado lugar al retiro de medicamentos. En el anexo 2 se muestra la tarjeta amarilla la cual consta básicamente de datos del paciente, descripción de eventos adversos, nombre genérico y comercial del medicamento, dosis, fechas de inicio y fin del tratamiento. [12]

- c) *Formato de SSA.* El Centro Nacional de Farmacovigilancia pone a disposición del público en general el formato de Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas, en formato Excel, el cual se muestra en el anexo 3.

Guía para el llenado del formato de reporte de sospecha de reacción / evento adverso espontáneo (SRA/EA)

Datos del paciente

Iniciales del paciente. Esta sección deberá llenarse en el siguiente orden:

- Iniciales del apellido paterno, materno e inicial (es) de nombre (s).
- Ej. Pérez Álvarez María Elvia, deberá escribirse de la siguiente forma: **PAME**

Fecha de nacimiento. Primero el año, seguido del mes y finalmente del día de nacimiento.

Edad. Especificar la edad con años (en niños menores de un año, especificar los Meses).

Peso. Este dato deberá anotarse en kilogramo, haciendo referencia a los gramos en el caso de infantes, expresados en decimales (Ej. 5.500 kg).

Sexo. Seleccionar y marcar la opción que corresponda (F= Femenino / M= Masculino)

Estatura. Deberá referirse en centímetros (Ej. 175 cm, en lugar de 1.75 metros)

1.1.-DATOS DEL PACIENTE								
INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD		SEXO	ESTATURA (cm)	PESO (Kg)
PAME	1963 AÑO	4 MES	18 DÍA	41 AÑOS	MESES	<input checked="" type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	175	55,500

Figura 2. Datos del paciente.

Fuente: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Farmacovigilancia.aspx>

Datos de la Sospecha de Reacción Adversa

Inicio de la reacción. Fecha en la que el primer signo ó síntoma de la reacción apareció en el sujeto. Deberá reportarse comenzando por anotar el día, mes y año. (Usando dd/mmm/aaaa).

Descripción de la Sospecha de Reacción Adversa (Evento Adverso), incluyendo los datos de exploración y de laboratorio): En esta sección deberán ingresarse el diagnóstico principal del evento adverso incluyendo los signos y síntomas del mismo.

- Proporcionar una breve descripción de las circunstancias alrededor del evento, cronología de los signos, síntomas y detalles clínicos cuando se disponga de la información: resultados de procedimientos diagnósticos, resultados de estudios de laboratorio, etc., reportados en unidades internacionales con los rangos de normalidad y las fechas de resultados, resultados de autopsia (especificar si se desconocen) y otros detalles del caso.
- Especificar el tratamiento y/o medidas que se utilizaron para contrarrestar el evento adverso (contramedidas) y respuesta del paciente a las mismas.
- Si no se tiene espacio suficiente para toda la información proporcionada por el notificador, puede usarse una hoja por separado.
- Especificar si la reacción adversa originó la hospitalización del paciente o prolongo la hospitalización.

Consecuencias del Evento. Indicar la consecuencia o desenlace de la reacción adversa, marcando la casilla correspondiente. Si no se encuentra una casilla apropiada, especificar los detalles de la consecuencia o desenlace en el espacio correspondiente al narrativo para “Descripción de la Reacción Adversa”. Si el sujeto muere, especificar la causa de muerte.

Criterios para valorar las consecuencias de la Reacción / Evento Adverso

(RA /EA) son los siguientes:

- Recuperado sin secuela. Es decir, la RA /EA terminó y el paciente tuvo capacidad de realizar nuevamente sus actividades cotidianas.
- Recuperado con secuela. Dichas secuelas se asociaron a la RA /EA y pueden ser temporales o permanentes.
- No recuperado. Esta opción deberá ser marcada en caso de que al momento del reporte la RA / EA se encuentre aún presente, y una vez que todos los síntomas terminen deberá notificarse con un reporte de seguimiento marcando la opción adecuada (recuperado con o sin secuela).
- Muerte – asociada a la reacción adversa: El paciente falleció, aparentemente, como consecuencia del evento adverso como tal.
- Muerte- el fármaco pudo haber contribuido: Esta opción se refiere a que se sospecha que la muerte del paciente tiene relación causal con la medicación de referencia.
- Muerte – no relacionada al medicamento: En esta opción se descarta que la medicación haya contribuido a la muerte del paciente, es decir, no hubo relación causal positiva entre la medicación y la presencia del evento adverso.
- No se sabe: Esta opción se refiere al desconocimiento del desenlace del evento adverso en el paciente.

1.2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA					
INICIO DE LA REACCIÓN			DESCRIPCIÓN DEL(OS) EVENTO(S) ADVERSO(S) (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y D LABORATORIO)	CONSECUENCIAS DEL EVENTO	
DÍA	MES	AÑO		<input checked="" type="checkbox"/>	RECUPERADO SIN SECUELA
8	2	2005	<p>Paciente con diagnóstico de faringoamigdalitis al que se indicó Tx con (nombre genérico del producto + presentación + dosis + duración del Tx). Aproximadamente 4 hrs. después de ingerir el primer comprimido presenta náuseas , vomito (en 6 ocasiones), cefalea y dificultad para deglutir. El pac. suspende el TX. Los síntomas desaparecieron totalmente en las 24 hrs. posteriores</p>	<input type="checkbox"/>	RECUPERADO CON SECUELA
				<input type="checkbox"/>	NO RECUPERADO
				<input type="checkbox"/>	MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA
				<input type="checkbox"/>	MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO
				<input type="checkbox"/>	MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO
				<input type="checkbox"/>	NO SE SABE

Figura 3. Datos de la sospecha de Reacción Adversa.

Fuente: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Farmacovigilancia.aspx>

Para la exacta descripción y objetivo análisis del evento, usted debe

Consignar los siguientes datos:

- Mencione la *fecha del término del Evento adverso*, es decir, la fecha en la que todos los signos o síntomas desaparecieron (puede reportarse en un reporte de seguimiento).
- Especificar la duración del evento adverso, es decir después de la administración del medicamento cuanto tiempo duraron las manifestaciones clínicas.
- Proporcione una *breve descripción de las circunstancias relacionadas al evento*: detalles clínicos, tratamiento del evento y respuesta.
- Si se requirió algún medicamento para tratar el evento adverso deberá ser reportado

Información sobre el medicamento sospechoso

Nombre Genérico. Proporcione el nombre genérico del(os) fármaco(s) completo y correctamente escrito

Denominación distintiva. Proporcione el nombre comercial del(os) fármaco(s)

Laboratorio productor. Proporcione el nombre del laboratorio (completo y correctamente escrito) que comercializa el producto

Número de lote. Si se dispone del dato, registre el número de lote del producto que genera el reporte.

Fecha de caducidad. Escriba la fecha indicada en el empaque /producto si se dispone de la información

Dosis diaria. Indique la dosis diaria, especificando intervalos de administración y tiempo de la misma. Ej. 1 cápsula de 350 mg cada en 12 durante 10 días

Vía de administración. Deberá ser señalada en la casilla correspondiente a la ruta de administración del(os) fármaco(s). (Ej.: oral, intramuscular, IV, etc.)

Indicación. Registre el motivo o enfermedad por la cual se indicó el tratamiento con el(los) fármaco(s) sospechoso(s)

Fechas de la administración del tratamiento. Indique fecha en que el paciente inicio y término el tratamiento con el(los) fármaco(s) sospechoso(s). En caso de que el tratamiento continúe al momento del reporte, especifique “**Continúa**”, en la casilla correspondiente a la fecha de término de tratamiento.

Nota: En caso de desconocer las fechas de inicio y término éstas deberán especificarse con signos de interrogación, considerando además que entre mayor

cantidad de datos se proporcionen en este rubro será mejor la calidad de la información para evaluar causalidad.

Si el medicamento sospechoso se retiró (se suspendió su administración), indique la respuesta correspondiente: SI / NO. Indique si después de la suspensión de la administración del medicamento la reacción adversa desaparece.: SI / NO / NO se Sabe. En caso de que se hubiera reducido la dosis originalmente indicada, especifique:”Si”, y recuerde que tendrá que especificar la nueva dosis. Indique si la farmacoterapia fue cambiada. Cuando la respuesta sea SI, tiene que escribir cuál es el nuevo tratamiento. Si al readministrar el mismo tratamiento al paciente, reaparece la reacción, responda: SI /NO / No se sabe. Si el medicamento no fue retirado, indique si continuo o persistió la reacción adversa. Usted puede utilizar la opción “No Aplica” en caso de que ninguna de las opciones anteriores corresponda al caso. *AGREGAR CASILLA “NO APLICA AL FORMATO”

1.3.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO		
NOMBRE GENERICO Plusipustaxin	DENOMINACION DISTINTIVA DOREMIFA	LABORATORIO PRODUCTOR Lab. Solael
NUMERO DE LOTE 12345-6	FECHA DE CADUCIDAD Ago-07	DOSIS 350 mg cada 12 hrs durante 10 dias
VIA DE ADMINISTRACION Oral	FECHAS DE LA ADMINISTRACION INICIO: 08 2005 TERMINO: 08 2005 A MES AÑO DIA MES AÑ	MOTIVO DE PRESCRIPCION Faringoamigdallitis
¿SE RETIRO EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO? <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	¿DESAPARECIO LA REACCION AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO? <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE	¿SE CAMBIO LA FARMACOTERAPIA? SI ¿A CUAL? <input type="checkbox"/> NO
¿SE DISMINUYO LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI ¿CUANTO _____ <input checked="" type="checkbox"/> NO	¿REAPARECIO LA REACCION AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> NO SE SABE	SI NO SE RETIRO EL MEDICAMENTO. ¿PERSISTIO LA REACCION? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE

Figura 4. Información sobre el medicamentos sospechoso.

Fuente: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Farmacovigilancia.aspx>

Farmacoterapia concomitante. Anote en los espacios correspondientes el nombre genérico y comercial de los medicamentos que el paciente estaba recibiendo, al momento en que se presentó el RA/EA.

Nota: No se debe confundir el concepto de “medicación concomitante” con la Medicación administrada para tratar el RA/EA.

El llenado de los datos de la medicación concomitante debe ser de la siguiente forma: Escriba en los espacios correspondientes, todos los medicamentos recibidos por el paciente en el momento de la Reacción Adversa, mencione nombre comercial y genérico.

Dosis diaria en unidades. Mencione la dosis (en unidades) administrada, describa dosis e intervalo diario. Vía de administración. Debe señalarse siempre. (Ej.: Oral, subcutánea, etc.). Fechas de tratamiento. Si el tratamiento continúa al momento del reporte, especifique “continúa”, en la casilla correspondiente a la fecha de término. Indicación. Motivo ó enfermedad por la cual al paciente se le prescribió medicación concomitante.

Nota: En caso de desconocer las fechas de inicio y término, éstas deberán especificarse con signos de interrogación, considerando además que entre mayor cantidad de datos se proporcionen en este rubro será mejor la calidad de la información para evaluar causalidad.

- No deben mencionarse en esta sección el(los) medicamento(s) para contrarrestar los efectos de la Reacción Adversa.

1.4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE									
MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS			MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN			
			INICIO		TÉRMINO				
			DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO	
Paracetumalistic (TRIS)	500 mg 4 / día (c/6 hrs)	oral	08	--	04 -- 2005	10	--	04 -- 2005	Faringoamigdalitis

Figura 5. Farmacoterapia Concomitante.

Fuente: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Farmacovigilancia.aspx>

En caso de muerte: Reporte la fecha en la que el paciente murió, señale la causa de la muerte. En caso de existir múltiples causas deberán ser enlistadas de acuerdo con la relevancia de su participación en la muerte.

Datos importantes de la historia clínica. Reportar todas las enfermedades previas y/o actuales relevantes (por ejemplo: cirugías, alergias, embarazos, etc.). En el caso de embarazos se debe anotar la fecha de última menstruación (dd/mmm/aaaa). En este punto pueden agregarse los anexos que se consideren, según sea el caso.

1.5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA
Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio
HTA de reciente diagnóstico sin tratamiento actual

Figura 6. Datos importantes de la Historia Clínica.

Fuente: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Farmacovigilancia.aspx>

Procedencia de la información. Datos del Informante: Anote claramente los datos de la fuente original de la información o notificador inicial (profesional de la salud, paciente, etc.) y los datos del laboratorio que está sometiendo la información a SS) cuando aplique. Si el notificador no es un profesional de la salud, debe especificarse el tipo de notificador que está proporcionando la información (paciente, Industria farmacéutica, etc.). Anote claramente la dirección, el teléfono e incluya clave de larga distancia, así como extensión (en caso de existir alguna), esta información será utilizada sólo cuando sea necesario obtener mayor información del caso. Si el notificador inicial es quién envía la información a cualquiera de los Centros de farmacovigilancia, tiene que especificar el tipo de informe inicial o seguimiento y el origen o procedencia de la información hospital o asistencia extrahospitalaria.

Fecha de recepción en la compañía farmacéutica: dd/mmm/aaaa. Obligatorio para reportes iniciales y de seguimiento. El primer empleado de la compañía (representante médico, Monitor de Farmacovigilancia, etc.), que reciba la información inicial o de seguimiento de una RA/EA, debe reportar la fecha de recepción de esta información La notificación a la SS debe realizarse dentro del periodo estipulado por la NOM. Cuando la notificación es realizada directamente por un profesional de la salud, debe especificar si también informó al laboratorio productor. Si una reacción adversa es reportada por primera vez debe señalar la casilla correspondiente a reporte “Inicial”. Si se trata de algún tipo de información de seguimiento entonces debe señalar la casilla correspondiente a “seguimiento”. El recuadro de “hospital” o “Asistencia extrahospitalaria” (hospital, consultorio, clínica de salud, etc.), sólo debe llenarse cuando aplique. Indique la fuente de la información que corresponda

1.6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN		
NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL).		
Dr. Juan Magallanez, Adolfo Sur No. 23, Col Manzana, Durango, Dgo.		
TELÉFONO 01 123 45 67 89 00 oficina		
Fecha de recepción en el laboratorio (a)	Informado en el periodo estipulado? (a)	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b)
Día 09 Mes 04 Año 2005	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Origen y Tipo del informe		
<input checked="" type="checkbox"/> Inicial	<input type="checkbox"/> Seguimiento	<input type="checkbox"/> Estudio
<input checked="" type="checkbox"/> Profesional de la salud		<input type="checkbox"/> Literatura
<input type="checkbox"/> Hospital		<input type="checkbox"/> Paciente
		<input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria
NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCIÓN ADVERSA.		

Figura 7. Procedencia de la información

Fuente: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Farmacovigilancia.aspx>

Tiempos “obligatorios” para someter Reportes de Sospechas de Reacción / Evento Adverso. De acuerdo con lo señalado en el numeral 5.5.2 de la NOM: En la Atención médica.

- Las sospechas de reacciones adversas graves y letales deben ser reportadas hasta siete días naturales después de su identificación y no más de quince días si se trata de un solo caso; cuando se trate de tres o más casos iguales con el mismo medicamento o que se presenten en el mismo lugar, deben ser reportadas inmediatamente.
- Las sospechas de reacciones adversas leves o moderadas, deben reportarse en un periodo de 30 días naturales después de su identificación.

RECORDATORIO: La calidad y la veracidad de la información proporcionada en el reporte, permitirá evaluar la relación de causalidad entre el medicamento y la RA/EA, y por consiguiente, analizar de manera objetiva cada reporte. [7]

Sistemas de vigilancia activa. Estos sistemas son esfuerzos de grupos (hospitales) que se realizan con el fin de detectar, en forma sistemática, efectos adversos. Otro sistema de vigilancia activa consiste en la realización de estudios prospectivos.

El sistema ideal de farmacovigilancia recluta a pacientes desde el momento mismo en que la nueva medicación sale al mercado y se expone al medicamento. De esta manera se puede seguir a un alto número de pacientes, se limitan los reportes sesgados y se aseguran los resultados válidos y oportunos.

Farmacovigilancia Intensiva, a la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados.

3.1.5 Impacto Clínico.

- ☉ Permite identificar RAM no conocidas anteriormente
- ☉ Sirve para conocer incremento de las RAM ya conocidas
- ☉ Analiza la información para tomar medidas de control inmediatas o mediatas
- ☉ Permite intercambiar información para valorar diferencias de respuestas debido a características geográficas, raciales, genéticas, de producción, uso y aspectos socioculturales.
- ☉ Ayuda a conocer la relación riesgo – beneficio de los medicamentos que se utilizan
- ☉ Optimiza los recursos de salud
- ☉ Promueve el uso racional del medicamento

3.1.6 Importancia

- ❖ Mejora la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas.
- ❖ Mejora la salud y seguridad públicas en lo tocante al uso de medicamentos
- ❖ Diagnóstico situacional del uso racional de medicamentos y de las reacciones adversas en la población para general programas específicos de control.
- ❖ Detección y vigilancia permanente de la RAM para generar medidas de respuesta o control inmediatos o mediatos.

- ❖ Disminución de los costos social y económico que producen las RAM representados por los días de estancia adicionales, incapacidades, ausencia laboral, costo de medicamentos, etc.[13]

3.2 Reacciones Adversas

3.2.1 Definición Según la OMS. Las reacciones adversas de los medicamentos se definen como: “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función”. [9]

La detección de las reacciones adversas se lleva a cabo de manera inicial en los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, lo que a su vez hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización para así detectar las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia $<1/1000$) y de inicio tardío puesto que en este momento ya se incluyen a todo tipo de sujetos. Sin embargo, la detección de estos efectos involucra una gran incertidumbre ya que las reacciones adversas de los medicamentos a menudo se confunden ya sea con la evolución natural del padecimiento o bien con patologías que también pueden estar relacionadas con otros agentes etiológicos e incluso con la aplicación de intervenciones diagnósticas.

Reporte de Sospecha de Reacción Adversa. Formato oficial llenado por el notificador o por el responsable de farmacovigilancia correspondiente.

Sospecha de Reacción Adversa. Cualquier manifestación clínica no deseada que de indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

La toxicidad de los fármacos es muy compleja y, con frecuencia, difícilmente valorable por la cantidad de factores que intervienen en su producción, modo de aparición, duración y gravedad de las reacciones adversas. Estas: a) Pueden aparecer inmediatamente después de haber iniciado el tratamiento, durante la administración o después de suspenderla; b) pueden ser muy frecuentes o poco frecuentes; c) pueden evitarse mediante el ajuste fino de la dosis o ser inseparables de la acción terapéutica; d)

pueden ser expresión de una dosis terapéutica o aparecer sólo con sobredosificación y e) pueden ser triviales e incluso mortales.

En cuanto a la gravedad, hay que entenderla tanto en sus términos absolutos como en sus términos relativos, se utiliza la siguiente terminología:

Efecto colateral: efecto que forma parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación.

Efecto secundario: efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero no forma parte inherente de ella.

Reacción alérgica: Es una reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se requieren un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada) y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.

Reacción idiosincrática: es una reacción genéticamente determinada que se caracteriza por la respuesta “anormal”, cualitativa o cuantitativa, que ciertos individuos tienen frente a un fármaco, incluso administrado en pequeñas dosis. Las reacciones inmunológicas pertenecen a este grupo.

Reacción Adversa.

3.2.2 Clasificación. Las reacciones adversas atribuibles a un fármaco pueden agruparse en dos tipos: las reacciones **tipo A**, que corresponden a las respuestas farmacológicas exageradas y, por tanto, predecible con el perfil de acción del fármaco, y las reacciones **tipo B**, que son efectos inesperados, diferentes de las acciones conocidas del fármaco. A este grupo pertenecen las reacciones idiosincráticas y alérgicas.

TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS: CARACTERISTICAS MÁS RELEVANTES		
Características	A (respuesta exagerada)	B (respuesta peculiar)
Farmacológicamente predecible	Si	No
Dependiente de la dosis	Si	No
Incidencia y morbilidad	Elevada	Baja
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Retirada del fármaco

1. Tabla 1 **TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS: CARACTERISTICAS MÁS RELEVANTES** tomada de Carvajal, A. (1993). *Farmacoepidemiología*. (1 Ed). Valladolid: Universidad de Valladolid.

Reacciones Adversas relacionadas con la dosis. Numerosos factores farmacocinéticos pueden modificar la concentración de un fármaco en los sitios activos y que explican las probables respuestas interindividuales frente una misma dosis. Algunos de estos factores son fisiológicos, pero procesos patológicos que pueden alterar los mecanismos de absorción, distribución y eliminación.

Reacciones Adversas no relacionadas con la dosis procesos inmunológicos. Comprenden a las reacciones por hipersensibilidad que conocen alergia medicamentosa.

Características. Destacan las siguientes: a) No guardan relación con los efectos farmacológicos habituales en cuestión; b) en general existe un periodo de latencia entre la primera vez que el paciente se expone al fármaco y la aparición de la reacción; c) no guarda relación con la dosis; d) la reacción desaparece al suspender la medicación y e) la reacción sintomatología característica de una reacción inmunológica:

- Fiebre
- Erupciones cutáneas de tipo muy diverso: erupción maculopapular, urticaria, eritema multiforme, eritema nudoso, vasculitis cutánea, púrpura, dermatitis exfoliativa y eritrodermia, fotosensibilidad, necrosis tóxica epidérmica.
- Alteraciones sanguíneas: trombocitopenia, neutropenia, anemia hemolítica y anemia aplásica.
- Angioedema

- Shock anafiláctico
- Alteraciones respiratorias: las más frecuentes son la rinitis y el broncoespasmo
- Enfermedad del tejido conjuntivo

Tipos

- a) Reacciones del tipo I, *de carácter anafiláctico o de hipersensibilidad inmediata*. El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a células, en general mastocitos o leucocitos basófilos. Clínicamente se manifiestan en forma de urticaria, rinitis, broncoespasmo, angioedema o shock anafiláctico. Se clasifican como reacciones tipo A.
- b) Reacciones de tipo II, *de carácter citotóxico*. Los anticuerpos circulantes (IgG, IgM e IgA) interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentra unido a la membrana una célula, a esto se suma el complemento que es activado y produce la lisis celular. Se producen por consiguiente, hemólisis, trombocitopenia o agranulocitosis.
- c) Reacciones de tipo III *por inmunocomplejos*. El anticuerpo IgE se combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación; el complejo se adhiere y se deposita en las paredes vasculares, y al activarse el complemento se provoca una lesión en el endotelio vascular.
- d) Reacciones tipo IV, *de hipersensibilidad diferida*. El hapteno farmacológico sensibiliza a linfocitos que se infiltran en los tejidos. Los linfocitos T fármaco-específicos CD4+ y CD8+ reconocen el fármaco a través de receptor TCR y desencadenan una reacción inflamatoria tisular, dando lesiones de carácter diferente según el patrón de citosinas liberadas.

Reacciones Adversas no relacionadas con la dosis: mecanismos farmacogenéticos.

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre las respuestas a los fármacos; esta influencia se puede establecer sobre mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. La influencia farmacognética puede ser de tipo cuantitativo, cuando el efecto es mayor o menor del esperado, o de tipo cualitativo, si el efecto es distinto del esperado.

En cuanto a los mecanismos se distinguen, se distinguen dos tipos de reacciones: farmacocinéticas y farmacodinámicas.

- Alteraciones farmacocinéticas. Se deben a modificaciones genéticas que influyen sobre la capacidad metabolizadora de los individuos (reacciones tipo A).

- Alteraciones farmacodinámicas. Consisten en respuestas tóxicas a fármacos, que suelen ser diferentes de las esperadas (tipo B). El tipo de la enzima que está alterada no tiene que ver con el metabolismo del fármaco administrado, sino con algún aspecto de la biología celular que resulta alterado por el fármaco.

Reacciones adversas causadas por la interacción fármaco-infección vírica. En la última década se ha ido desarrollando y consolidando la hipótesis de que pueda surgir cierta interacción entre virus y fármaco como la base para el desarrollo de determinadas manifestaciones patológicas.

Reacciones adversas por fármacos administrados en forma prolongada. Aparecen como consecuencia de una interacción permanente, abundante y mantenida de un fármaco con los órganos diana. En algunos casos se deben a fenómenos adaptativos celulares y en otros casos se trata de fenómenos de rebote.

Reacciones tóxicas directas. En ocasiones se producen reacciones adversas a fármacos que se caracterizan por la acción tóxica lesiva sobre un órgano o un grupo de células dentro de un órgano determinado. Esta acción tóxica provoca una grave perturbación de la función celular, que puede llegar a la eliminación progresiva, en ocasiones por apoptosis, en otros por necrosis; dependiendo de su localización y número, esta alteración puede ser de gravedad variable en el individuo, de carácter reversible o irreversible o, incluso, letal. Las reacciones de tipo tóxico pueden aparecer con dosis supratrapéutico, aunque en ocasiones, y no siempre por organismos identificables, ocurren de dosis terapéuticas.

Las sospechas de reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

- ✓ Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural

del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

- ✓ Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.
- ✓ Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.
- ✓ Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
- ✓ Condicional/Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
- ✓ No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

- Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
- Graves (serio). Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que: Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente. Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria. Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa. Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.[12]

3.2.3 Factores que influyen. Definir los factores de riesgo es básico para establecer la causalidad. Deben considerarse aquellos que se refieren a:

Las personas.

Edad. Es uno de los factores que más influye sobre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos, es especialmente acusadas en las edades extremas, es decir, en el recién nacido y en el anciano por la involución de algunas de sus funciones fisiológicas.

Sexo. Las diferencias entre hombres y mujeres pueden ser derivadas de la fisiología y de las hormonas reproductoras. Son escasas pero puede haber importantes diferencias significativas.

Dieta. La influencia que la naturaleza de la dieta tiene sobre la capacidad metabolizante de los fármacos y que, en consecuencia, se convierte en un factor de variabilidad individual frente a la acción de los fármacos. Las proteínas y los hidratos de carbono ejercen acciones contrapuestas sobre el metabolismo oxidativo de los fármacos: la dieta hiperproteíca tiende a incrementar el metabolismo oxidativo de algunos fármacos. La dieta hipoproteíca reduce, el flujo renal plasmático, el aclaramiento de creatinina y la excreción renal de fármacos.

Tabaco. Influye sobre el aclaramiento metabólico de los fármacos, debido a la acción inductora de los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Puede reducir el efecto sedante de las benzodiazepinas.

Alcohol. El efecto del alcohol sobre el metabolismo de otros fármacos depende de la cantidad y de su carácter agudo o crónico. Una ingesta aguda alta inhibe varios citocromos. Aumenta la hepatotóxicidad de algunos fármacos.

Ritmo circadiano. Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de un fármaco pueden variar a lo largo del día, lo que puede influir en los efectos observados.

Ciclo menstrual. Se acompaña de diversos cambios hormonales que pueden influir en el metabolismo del fármaco.

Menopausia. Importantes cambios hormonales que pueden tener influencia en el metabolismo de los fármacos.

Factores genéticos. Uno de los principales factores responsable de las diferencias individuales en la respuesta de los fármacos son las diferencias genéticas. Lo más frecuente es que la variabilidad en la respuesta se deba a factores genéticos que provocan diferencias en la velocidad de metabolismo de los fármacos, pero también pueden provocar diferencias en el transporte a través de las membranas celulares y en la susceptibilidad de los receptores u otras dianas farmacológicas.

Embarazos. La utilización de fármacos durante el embarazo ha de tener en cuenta dos aspectos: a) los efectos sobre el feto de los fármacos administrados y b) La influencia del embarazo sobre la respuesta de la madre a los fármacos.

Los efectos de los fármacos administrados a la madre sobre el feto pueden ser: 1) Teratogénicos, 2) Durante el desarrollo y 3) Secundarios.

Durante el embarazo debe evitarse cualquier fármaco innecesario, debe valorarse el riesgo-beneficio, teniendo en cuenta el diagnóstico, la necesidad de tratamiento, el riesgo teratogénico y otras reacciones adversas para el feto.

Lactancia. La mayoría de los fármacos administrados a la madre pueden pasar a la leche y a través de ella al lactante. El riesgo para el niño puede ser: a) efectos tóxicos dependiendo de la dosis, b) efectos idiosincráticos dependiente de la dosis y c) efectos desconocidos derivados de derivados de fármacos de uso no habitual en el neonato.

Al medicamento

- ☺ Fármaco o fármacos componentes
- ☺ Su registro o certificación
- ☺ Su indicación avalada por autoridades sanitarias e instituciones científicas
- ☺ Su composición y características compatibles con causales de efectos adversos
- ☺ Certificación de calidad del laboratorio que lo produce
- ☺ Grado de seguridad en todas las etapas: ensayo, producción, envase, transportación, almacenamiento, distribución, caducidad.

Dispensación del medicamento

- Asesoría
- Capacitación
- Orientación
- Congruencia prescriptiva
- Interrelación medicamentosa
- Indicación
- Cumplimiento de orden médico-farmacológico y posvigilancia
- Capacitación y verificación laboratorial.[10]

Factores de riesgo que favorecen a la aparición de una reacción adversa a los medicamentos

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar una Reacción Adversa al medicamento, se encuentran: edad, insuficiencia renal, estados patológicos, factores

genéticos, antecedentes de reacciones adversas a los medicamentos e historia general de alergia(s).

- ❖ *Edad.* La edad de los pacientes tiene una influencia directa en la asimilación de un fármaco o medicamento y algunos pacientes son más proclives a presentar reacciones adversas al medicamento que otros. Las reacciones adversas a los medicamentos se producen más frecuentemente en pacientes pediátricos y en los pacientes geriátricos. En los neonatos, el riesgo de que se incrementen es mayor porque las enzimas que metabolizan y eliminan los medicamentos nos están completamente desarrolladas.

En cambio en los pacientes geriátricos, se puede producir una acumulación del fármaco debido a que la eliminación del medicamento es reducida.

Los efectos de la edad sobre la absorción, distribución y metabolismo y eliminación de fármacos han sido objeto de diversas actualizaciones de estudios de farmacovigilancia a nivel internacional.

✚ *Factores farmacocinéticos que influyen en la aparición de las reacciones adversas:*

- a) *Hallazgos durante los estudios farmacocinéticos.* Los pacientes ancianos a quienes se administran fármacos con bajos índices terapéuticos requieren dosis menores de los medicamentos para evitar los efectos tóxicos. La velocidad de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco son diferentes dependiendo de la edad del paciente.
- b) *Absorción de los fármacos.* Sí bien no se dispone de información completa acerca de los efectos de la edad sobre la absorción gastrointestinal de los fármacos, ciertas modificaciones que se producen con la edad alteran, al menos teóricamente, la absorción de estos compuestos en el tracto gastrointestinal.

Por ejemplo, con la edad disminuye el tiempo de evacuación intestinal, probablemente como resultado de un mayor pH estomacal. Se considera un menor tiempo de retención de los fármacos en el estomago acelera su transporte al intestino delgado donde pueden ser absorbidos, acelerando de este modo el proceso general.

Otro factor crítico que afecta la absorción gastrointestinal de los fármacos, es la perfusión sanguínea del intestino cuyos valores disminuyen un 40-50% en los individuos geriátricos con respecto a los observados en los individuos jóvenes.

- c) *Metabolismo de los fármacos.* Al avanzar la edad se producen alteraciones en la composición de los compartimentos líquidos del organismo, como agua total, extracelular e intracelular. Estas modificaciones y la disminución en la fijación de los fármacos son sin duda responsables de las alteraciones en el volumen de la distribución. Sí estos efectos se asocian con una menor capacidad funcional, de los órganos de eliminación, puede producirse un aumento del fármaco no fijado, farmacológicamente activo, capaz de causar un mayor efecto. Sin embargo, cuando se ha comparado el porcentaje de fijación a la albúmina de algunos fármacos en ancianos y en adultos de edad mediana normales se han obtenido resultados dispares.
- d) *Excreción de los fármacos.* Los efectos de los fármacos sobre el metabolismo han sido demostrados previamente en roedores. Al envejecer las ratas, se observa una menor actividad en varias enzimas llamadas monooxigenasas hepáticas. Estas enzimas son dependientes del citocromo P-450, el sistema más importante de biotransformación de los fármacos. La heterogeneidad del citocromo P-450 puede ser responsable en parte de los cambios complejos asociados con la edad en tanto en roedores como en el hombre.

En general, la capacidad metabólica para el citocromo P-450 es muy baja durante el periodo fetal y neonatal, luego alcanza un nivel máximo en la edad pediátrica y declina después.

En consecuencia, los fármacos metabolizados por una serie de isoenzimas se comportarán diferentes con respecto a la edad, en comparación con otro sistema enzimático.

- e) *Excreción de fármacos.* Muchos compuestos y sus metabolitos son eliminados del organismo por excreción renal. Sí el mecanismo renal constituye un 40% o más del proceso de eliminación de fármacos entonces resulta necesario modificar la dosis del fármaco que se va a administrar a ancianos.

La evaluación del grado de deterioro renal se realiza mediante la depuración de la creatinina.

✚ *Insuficiencia renal.* La insuficiencia renal, la cual tiene como consecuencia el retraso en la eliminación de los fármacos, aumenta el riesgo de que un paciente presente reacciones adversas a los medicamentos con fármacos que se eliminan principalmente por los riñones.

✚ *Insuficiencia hepática.* Aquellos fármacos que son metabolizados en el hígado representan un riesgo para los pacientes cuya función hepática se ve disminuida.

✚ *Estados patológicos.* En pacientes con más de una patología, puede ocurrir que una de esas patologías afecte la seguridad de utilización de un fármaco para tratar alguna otra patología.

f) *Factores Genéticos.* Un ejemplo de la importancia de los factores genéticos en el riesgo de aparición de Reacciones Adversas a los medicamentos es el aumento de la incidencia de la anemia hemolítica producida por la administración de ciertos fármacos a pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Otro ejemplo, es la aparición de lupus eritematoso inducido por el fármaco hidralazina.

g) *Antecedentes de Reacciones Adversas a los medicamentos.* Las reacciones adversas se producen más frecuentemente en pacientes que anteriormente han experimentado algunas de ellas, por lo que es importante observar cualquier referencia que se hace alguna reacción adversa al medicamento en la historia clínica del paciente. [7]

3.2.4 Metodología de Estudio

Ensayo Clínico. Un ensayo clínico es toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento mediante su administración al hombre con alguno de estos fines: a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos sobre su absorción, distribución, metabolismo o excreción, en el ser humano, b) establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada, c) conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

Predeterminación del Tamaño de la muestra. En un ensayo clínico, el control del error al azar se consigue mediante un tamaño de muestra adecuado al objetivo del ensayo, el cual se estima previamente. Los elementos necesarios para su cálculo son: la sensibilidad, diferencia que se pretende poner de manifiesto, la variabilidad y el nivel de protección frente a los errores de tipo I (rechazar la hipótesis nula cuando esta es verdadera) y tipo II (afirmar que no existen diferencias cuando éstas en realidad existen).

Aleatorización. La distribución aleatoria controla la heterogeneidad intergrupo y controla el sesgo de selección del investigador, la tendencia a asignar los mejores pacientes a la intervención genera mayores expectativas. El azar es el juez que reparte la muestra seleccionada entre los grupos de estudio, y si bien no asegura la homogeneidad, tiende a producirla. Existen diversos métodos de aleatorización: a) simple (mediante una tabla de números aleatorios); b) restrictiva o por bloques (se fija a priori el número de pacientes por grupo); c) estratificada (clasificación en estratos de los pacientes según una o varias variables pronóstico, asignando de forma independiente pacientes de cada estrato a los grupos control y experimental); d) por minimización (a partir de la distribución estratificada se cuentan y se suman los pacientes asignados a cada estrato y modalidad de tratamiento y se asigna el nuevo paciente a la modalidad de tratamiento menos representada); e) por grupos (la unidad de evaluación de la respuesta no es el individuo sino un grupo).

Enmascaramiento. La subjetividad puede neutralizarse mediante el enmascaramiento, ocultamiento del tratamiento, que si afecta sólo al paciente se habla de simple ciego, cuando afecta también al investigador se denomina a doble ciego, y si se incluye al monitor del estudio se denomina triple ciego.[14]

Tipos de estudios. Hay dos tipos fundamentales: experimentales y no experimentales.

Estudios no experimentales. Por lo general son descriptivos y se llevan a cabo para describir o reunir datos. Los datos descriptivos son útiles en la generación de hipótesis y para determinar si hay un número suficiente de pacientes, prescripciones, acontecimientos, etc. para conducir a un estudio más riguroso.

Estudios experimentales. El investigador asigna los tratamientos a los sujetos, o los pacientes pueden ser asignados al azar a tratamientos en algunas formas en los estudios experimentales o analíticos. Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos al azar tienen sus tratamientos asignados en forma aleatoria. Este tipo de ensayo se divide a su vez en dos grandes grupos: a) Ensayo clínico controlado. Es el que no comporta un grupo

control o testigo. Se entiende como grupo control al que recibe placebo o bien un tratamiento activo ya conocido y establecido, pero que en ningún momento recibe el tratamiento que se desea evaluar. b) Ensayo clínico controlado que es el que comporta una comparación con un grupo control. Incluye al menos dos grupos de sujetos en los que la asignación de los tratamientos se realiza al azar y cuya selección y seguimiento se efectúa de forma simultánea en el tiempo asignándose un solo tratamiento a cada uno de ellos. Puede clasificarse a su vez, en función de su diseño, en cuatro tipos básicos: paralelo, cruzado, factorial y secuencial.

El ensayo clínico paralelo o de grupos paralelos es el más común. En él dos o más grupos de pacientes son seguidos simultáneamente en el tiempo, asignándose a un solo tratamiento a cada uno de ellos. Requiere tamaños de muestra muy grandes. Incluye también los ensayos de búsqueda de dosis en los que dos grupos o más de sujetos reciben diferentes dosis del fármaco en estudio.

En el ensayo clínico cruzado los sujetos reciben dos o más tratamientos en estudio (experimental o de control) de forma sucesiva. Los sujetos son asignados a recibir primero el tratamiento A y después el tratamiento B o viceversa, de forma aleatoria.

El ensayo clínico secuencial es el que se analizan de forma intermitente o continua las diferencias que se van observando. El análisis de las observaciones se realiza a medida que se van produciendo.

Los ensayos clínicos con diseño factorial, uno de los tratamientos en estudio se utiliza en combinación con al menos otro tratamiento en estudio. Es posible determinar si la administración de un fármaco, solo o en distintas combinaciones es más eficaz.

Ensayo controlado aleatorizado. Cuando los pacientes son asignados al tratamiento de forma aleatoria, se pueden controlar muchos sesgos de otro modo se excluirían resultados válidos.

Estudios de Cohortes. Los cohortes son grupos. Por esta razón son estudios de grupos de pacientes que tienen en común la exposición a un fármaco de interés.

Estudios de cohortes Prospectivos. El estudio avanza con el tiempo. De esta manera, el investigador tiene el máximo control sobre la definición y la conducta del estudio.

Estudio de cohorte Retrospectivos. Evalúa los existentes. Estos por lo general provienen de amplias bases de datos.

Estudios de corte transversal. Se llevan a cabo con el propósito de obtener la prevalencia de un resultado en un grupo de pacientes. Los datos se recolectan una sola vez, la relación temporal entre el uso de el fármaco y el resultado de interés no se pueden determinar.

Mediciones. Hay varias mediciones fundamentales que es necesario entender. Para el caso de estudios descriptivos ellas son índices de frecuencia, distribuciones, prevalencia e incidencia.

Frecuencia. En epidemiología, la prevalencia y la incidencia de acontecimientos son las mediciones de uso más común. El tema principal que distingue la prevalencia de incidencia son los tipos de pacientes contados con unidad de tiempo. La prevalencia de un acontecimiento es igual número de pacientes con el resultado de interés en un solo punto (sección de cruce) en el tiempo. La prevalencia a menudo se informa como una proporción o porcentaje. Si la medida se hace en todos los pacientes en único momento en el tiempo (una instantánea, se la denomina prevalencia puntual).

Sin embargo, si comenzamos con un grupo de pacientes no informados de un resultado, continuamos en el tiempo y contamos todos los pacientes que contraen la enfermedad o tienen un episodio esto se llama incidencia. La incidencia se mide con número de pacientes con el resultado por unidad de tiempo.

Se necesitan numeradores y denominadores precisos para calcular con exactitud la prevalencia y las tasas de incidencia.

Predicción. En forma ocasional se desea saber si para cierto medicamento se predice un beneficio o un efecto adverso. Para estos estudios necesitamos conocer el beneficio o el riesgo se manifiesta en todos los pacientes y también el estado de otros factores de interés en los pacientes, antes de que el fármaco les fuera prescrito por primera vez. [2]

Fases de Estudio

Estudios de fase I. Se ejecutan con el fin de establecer las dosis seguras, las dosis máximas toleradas por los sujetos y el mejor horario de administración. Estos estudios habitualmente se hacen en individuos voluntarios, sanos, jóvenes y hombres. Se trata básicamente de estudios de tolerancia, en los cuales se hace evaluación de laboratorio y

clínica en busca de efectos adversos. Estos son los estudios que proporcionan la información principal sobre farmacocinética.

Estudios de fase II. Para la evaluación de la eficacia se usa como diseño principal el experimento clínico aleatorizado, que se realiza en pacientes (ya no en voluntarios sanos) pero seleccionados.

En estos estudios se evalúa la relación dosis-respuesta, la frecuencia de dosificación y las respuestas específicas en tipos determinados de pacientes.

Se trata de estudios piloto para eficacia y seguridad y por esta razón también las condiciones son estrictas (ideales) y se exige a los sujetos cumplimiento total de las recomendaciones y esquemas terapéuticos. Estos se clasifican en dos fases:

Estudios de Fase II a. Se trata de la fase de prueba (piloto) de la evaluación inicial de eficacia y seguridad con pacientes muy seleccionados.

Estudios de Fase II b. También evaluación de eficacia y seguridad, pero en un número superior de sujetos con la condición de interés. Se trata de una evaluación más rigurosa de eficacia y seguridad.

Estudios de Fase III. Una vez establecida la mejor dosificación y la seguridad inicial del medicamento, el paso siguiente es determinar su efectividad (utilidad de reacciones reales). Para este fin, el diseño de preferencia es un experimento clínico aleatorizado.

El objetivo principal de estos estudios es la evaluación de la efectividad y seguridad general de los medicamentos. Dado que el tamaño de muestra se calcula para la evaluación de la efectividad, estos estudios de efectividad, estos estudios pueden detectar, además de los datos sobre efectividad y los efectos adversos corrientes.

Estudios de Fase III a. Se trata de estudios ya con la población blanco, una vez que se ha demostrado la eficacia del medicamento en las fases II. Dado que se tiene un número significativamente mayor de pacientes, se pueden obtener datos adicionales sobre efectividad y seguridad. Se trata de los estudios previos a la remisión de las agencias reguladoras. Se hacen subgrupos que pueden tener ya una comorbilidad definida (por ejemplo, en insuficientes renales para evaluar su comportamiento).

Estudios de Fase III b. Son experimentos clínicos multicéntricos, con tamaño de muestra ahora significativamente mayor, que buscan evaluar en grandes poblaciones la efectividad y seguridad, luego de la remisión para la evaluación, pero antes de la probación definitiva. Se hacen múltiples estudios, generalmente en varios ambientes, en

varios países y con población diversa. Sus resultados deben ser enviados a agencias reguladoras como complemento son vigilados estrictamente y pueden detener o acelerar el proceso de aprobación. Se evalúan aspectos particulares previos al mercadeo, como comportamiento en poblaciones especiales. (Mujeres, mayores de 65 años, grupos étnicos específicos, etc.). Al final de estos estudios el medicamento puede ser comercializado.

Estudios de Fase IV. Buscan proporcionar datos adicionales sobre efectividad, pero principalmente sobre seguridad e idealmente deben poder detectar rápidamente efectos adversos no previamente conocidos. Estos estudios deben proporcionar información confiable que permita conocer la seguridad de uso a gran escala y que permita el retiro precoz de un medicamento que no tenga perfil aceptable de seguridad. Usualmente se trata de estudios observacionales.

3.2.5 Importancia Clínica. RAM que tienen prioridad de estudio y vigilancia

Por fármacos de reciente introducción.

- Graves que ponen en peligro la vida
- Raras no publicadas en ninguna otra parte
- RAM favorecidas por otros problemas de salud del paciente

Las reacciones inesperadas y perjudiciales a los medicamentos (conocidas como reacciones adversas a los medicamentos: RAM) figuran entre las diez causas principales de defunción en todo el mundo.

- La mayoría de las RAM son evitables.
- Las RAM afectan a personas de todos los países del mundo.
- En algunos casos, los costos asociados a las RAM, por ejemplo, en relación con la hospitalización, la cirugía y la pérdida de productividad, sobrepasan el costo de los medicamentos.
- No hay medicamentos exentos de riesgos. Una evaluación atenta de los riesgos y beneficios de los medicamentos promueve la seguridad del paciente.

No hay medicamentos exentos de riesgos y todos tienen efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser mortales. Los RAM afectan a personas de todos los países del

mundo. En algunos casos los costos asociados a las RAM, por ejemplo, en relación con la hospitalización, la cirugía y la pérdida de productividad, sobrepasan el costo de los medicamentos. Al menos el 60% de las RAM son evitables, y sus causas pueden ser las siguientes:

- Diagnóstico erróneo;
- Prescripción del medicamento equivocado o de una dosis equivocada del medicamento correcto;
- Trastornos médicos, genéticos o alérgicos subyacentes que pueden provocar una RAM;
- Automedicación con medicamentos que requieren prescripción;
- Incumplimiento del tratamiento prescrito;
- Reacciones con otros medicamentos (incluidos los medicamentos tradicionales) y determinados alimentos;
- Uso de medicamentos de calidad inferior a la norma, cuyos ingredientes y composición no se ajustan a las especificaciones científicas apropiadas, y que pueden resultar ineficaces y a menudo peligrosos;
- Uso de medicamentos falsificados sin ingredientes activos o con ingredientes equivocados, que pueden ser peligrosos y hasta mortales.

Incluso cuando se evitan las situaciones mencionadas, todos los medicamentos tienen efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser perjudiciales. No se pueden predecir con una certeza absoluta los efectos de ningún tratamiento con medicamentos. Todo medicamento supone un compromiso entre los beneficios y los posibles perjuicios. Estos pueden reducirse al mínimo asegurando la buena calidad, seguridad y eficacia del medicamento, su prescripción y uso racionales. [9]

3.3 Interacciones Farmacológicas

3.3.1 Definición. Una interacción entre fármacos puede definirse como una situación en la cual los efectos de un fármaco son alterados por la administración previa o simultánea de otro (es decir, interacción fármaco-fármaco).

3.3.2 Clasificación Según la OMS. El conocimiento del mecanismo por el cual se desarrollan las interacciones entre fármacos será útil para anticipar esas situaciones y

manejar los problemas que se presentan. En general estos mecanismos suelen categorizarse como de tipo farmacocinético o farmacodinámico.

- Interacciones farmacocinéticas. Son aquellas en las cuales un fármaco altera la absorción, distribución, el metabolismo o la excreción de un segundo fármaco, con un cambio resultante en la concentración plasmática del segundo fármaco.
- Interacciones farmacodinámicas. Incluyen aquellas en las cuales dos o más fármacos con efectos farmacológicos similares (u opuestos) son administrados en forma simultánea y las situaciones en las cuales la sensibilidad o la capacidad de respuesta de los tejidos de un fármaco es alterado por otra.

Aunque las interacciones farmacocinéticas a menudo presentan problemas clínicos complejos que han sido ampliamente publicados, son más frecuentes las interacciones farmacodinámicas.

3.3.3 Incompatibilidades e Interacciones Farmacocinéticas y Farmacodinámicas.

El término incompatibilidad puede aplicarse a las prescripciones cuando surgen ciertos problemas durante su preparación, expendio o administración. Las incompatibilidades se categorizan como físicas, químicas o terapéuticas.

La incompatibilidad física suele ser resultado de la insolubilidad, la licuefacción o la formación de complejos físicos.

La incompatibilidad química puede ser resultado de reacciones de óxido reducción, ácido-base, hidrólisis o combinación. La existencia de incompatibilidades fisicoquímicas generalmente produce deterioro, cambio de color, precipitación u otros efectos en los fármacos que tornan al producto poco satisfactorio.

Existe una incompatibilidad terapéutica cuando la respuesta a una o más medicamentos administradas a un paciente son de naturaleza o intensidad diferente a la deseada. La eficacia terapéutica puede ser retardada o reducida como consecuencia de una reacción física o química. La ingestión de múltiples medicamentos puede producir interacciones medicamentosas, lo que a su vez puede generar una respuesta alterada a los fármacos. Estos efectos pueden acentuar o disminuir la actividad de una o más sustancias medicamentosas o pueden producir efectos sinérgicos o antagónicos. Las reacciones

adversas medicamentosas también pueden considerarse incompatibilidades terapéuticas. [5]

Factores que favorecen a la aparición de las interacciones medicamentosas. El riesgo real de que se desarrolle una interacción farmacológica con repercusión clínica es difícil de establecer, por tanto, será necesario poder identificar en lo posible aquellas situaciones clínicas o aquellos factores que puedan facilitar su aparición. Para su descripción se pueden agrupar en aquéllas que dependen de las características de los propios medicamentos y en las que dependen del paciente o derivan de una situación clínica determinada Tabla 2.

FACTORES QUE FAVORECEN A LA APARICIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	
Dependientes del Fármaco	Dependientes del Paciente
Características físico-químicas.	Automedicación.
Dosis del fármaco.	Edad avanzada.
Fármacos con elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas.	Enfermedades crónicas de curso inestable.
Utilización de inductores o inhibidores enzimáticos.	Enfermedades cuyo control depende esencialmente de un tratamiento farmacológico- co
Fármacos de estrecho margen terapéutico.	Fármacos utilizados en situaciones clínicas de alto riesgo.
Características farmacocinéticas.	Insuficiencia renal y hepática graves.
Características farmacodinámicas.	Aparición de enfermedades intercurrentes que requieren la aplicación de un nuevo tratamiento sobre otro ya instaurado.

Tabla 2. Factores que favorecen a la aparición de interacciones medicamentosas. Tomado de Florez, J. (1992). *Farmacología Humana*. México: Ediciones Científicas y Técnicas S.A. de C.V.

3.3.4 Interacciones entre Alimentos y Medicamentos. Existen diversos criterios para clasificar las interacciones entre alimentos y medicamentos. Una primera clasificación se puede establecer en función de cuál de ambos sustratos es el que ve modificado su comportamiento por la presencia de otro Figura 8.

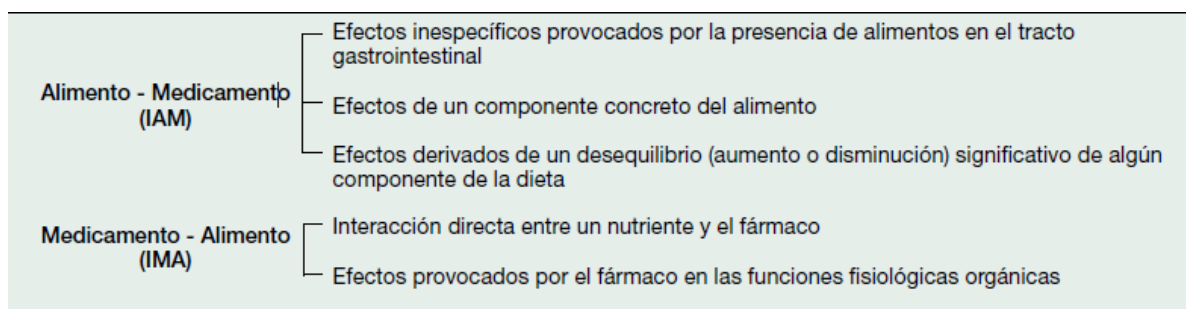


Fig 8. Clasificación de Interacciones entre Alimentos y medicamentos. Tomado de Sanchez J. (2011). Interacciones Alimento-Medicamento [Versión Electrónica]. *Sistema Nacional de Salud*, 35 (1), 3-12.

Al respecto caben dos posibilidades:

- Interacciones de los alimentos sobre los medicamentos (IAM)
- Interacciones de los medicamentos sobre los alimentos (IMA)

Interacciones de los alimentos sobre los medicamentos (IAM)

Los alimentos, debido a su ingestión conjunta con medicamentos o a un estado de desnutrición o malnutrición por parte del paciente (factor que influye en la respuesta de los medicamentos que toma), pueden alterar el comportamiento del medicamento, es decir, alterar su actividad terapéutica, que puede verse aumentada, disminuida, retardada o incluso cualitativamente alterada.

Este tipo de interacciones es de gran importancia, puesto que actúan sobre la respuesta farmacológica como medio para restaurar la normalidad en el organismo ante una situación patológica y, por tanto, el medicamento no cumpliría con la misión para la que fue prescrito.

Dentro de las interacciones de los alimentos sobre los medicamentos, cabe considerar, tanto los efectos inespecíficos debidos a la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, como los efectos específicos debidos a componentes concretos de los alimentos.

Interacciones de los medicamentos sobre los alimentos (IMA)

Cuando los medicamentos pueden modificar la utilización normal de los nutrientes y, por tanto, las consecuencias serían de tipo nutricional debido a la administración de fármacos.

La importancia de las IMA está claramente relacionada con la duración del tratamiento y, en general, sólo cabe esperar efectos negativos en casos de tratamientos crónicos o muy prolongados y en poblaciones mal nutridas. Un ejemplo muy conocido de este tipo de interacciones es la deficiencia de vitamina B₆, que se puede producir con un tratamiento prolongado con el tuberculostático isoniazida.

Desde otra perspectiva, y por analogía con las interacciones entre medicamentos (medicamento-medicamento), las interacciones entre alimentos y medicamentos se pueden subdividir de acuerdo con su mecanismo en tres tipos: interacciones fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas.

1. Interacciones físico-químicas. Se deben a fenómenos de tipo físico-químico exclusivamente y, por tanto, se producen sin necesidad de que intervengan procesos fisiológicos del organismo. Por esta razón, se denominan también interacciones “in vitro”. El resultado de este tipo de interacciones es casi siempre una disminución en la cantidad de fármaco o de nutriente que se absorbe. Pueden producirse por distintos mecanismos, que se describen a continuación:

1.a) Complejación o formación de precipitados insolubles con algún componente del alimento (cationes, proteínas, fosfatos, taninos, fibra,...):

La interacción entre las tetraciclinas, la leche y los derivados lácteos es, probablemente, una de las más conocidas con la formación de un precipitado insoluble y, por tanto, no absorbible entre el calcio y el fármaco. Esta interacción es importante, pues puede comprometer la actividad terapéutica del fármaco debido a una infradosificación, ya que la leche reduce aproximadamente en un 50-60% la concentración sérica de tetraciclina y oxitetraciclina. La doxiciclina no se ve tan influenciada por esta interacción. En éste ámbito, es de destacar la creciente presencia en el mercado de alimentos enriquecidos o fortalecidos con calcio, hierro y otros minerales y vitaminas como consecuencia del interés de los consumidores en el cuidado de la salud. Estos alimentos pueden producir interacciones con medicamentos que son considerados adecuados para su ingesta con una dieta normal.

Entre estas interacciones, se encuentran una disminución de la absorción producida por quelación o adsorción, disminución de absorción o aumento de la excreción por cambios en el pH gástrico o urinario que pueden dar lugar a efectos clínicamente significativos, por lo que es importante tener en cuenta el mayor potencial de interacciones con este tipo de alimentos. [7] Por ejemplo, una interacción de este tipo se ha observado durante la administración conjunta de ciprofloxacino con zumo de naranja enriquecido con calcio y también se reduce la absorción de norfloxacino.

1.b) Adsorción del medicamento a un componente de la dieta o viceversa. Como consecuencia, se producen dificultades de acceso del fármaco a la superficie de la mucosa gastrointestinal, dando lugar a una disminución de la biodisponibilidad. Parece depender principalmente del contenido en fibra y pectina de la dieta.

1.c) Aumento de la solubilidad del fármaco debido a algún componente de los alimentos, como la grasa. Esta interacción físico-química se encuentra muy relacionada con el efecto estimulante de los alimentos sobre las secreciones gastrointestinales como son las sales biliares, las cuales pueden facilitar la disolución de medicamentos liposolubles y su absorción posterior, como es el caso de griseofulvina y halofantrina.[3]

1.d) Interacciones causadas por modificaciones del pH gastrointestinal. Los problemas pueden derivarse de alteraciones en la estabilidad de los fármacos a pH ácido o de posibles variaciones en el grado de disociación que afectarán a fármacos o nutrientes que puedan absorberse en el estómago. Así, algunos medicamentos, tales como eritromicina base y penicilina G, pueden sufrir una degradación neurotransmisores.[15]

1. Interacciones farmacocinéticas

- ❖ *Absorción.* Las interacciones por alteraciones en la absorción gastrointestinal pueden deberse a diferentes causas: cambios en el pH o en la motilidad, formación de complejos insolubles, interacción con los alimentos, alteraciones con el metabolismo intestinal.
- ❖ *Transporte y distribución.* Los fármacos que poseen una elevada fracción de fijación a las proteínas plasmáticas además de un volumen de distribución pequeño, pueden interactuar entre sí y ser desplazados de sus lugares de fijación, ocasionado por un aumento de la fracción libre.

- ❖ *Biotransformación.* La biotransformación de los fármacos, está sujeta a control genético, razón por la que las interacciones dependientes de alteraciones en tales mecanismos muestran una amplia variabilidad interindividual, lo dificulta su predicción.
- ❖ *Excreción.* Aunque algunos agentes terapéuticos son eliminados a través de otros mecanismos, la mayoría de los fármacos y sus metabolitos son excretados en los riñones. Las implicaciones clínicas más importantes de una excreción renal alterada comprenden el uso de medicamentos que son excretados en su forma no modificada o en forma de un metabolito activo.

2. *Interacciones farmacodinámicas*

- *Fármacos con efectos farmacológicos opuestos.* Las interacciones resultantes del uso de dos fármacos con efectos opuestos deberían ser las más fáciles de detectar. Sin embargo, a veces se dan los efectos secundarios de ciertos medicamentos y esto, junto con otros factores puede impedir su identificación.
- *Medicamentos con efectos farmacológicos similares.* Una respuesta excesiva al uso simultáneo de medicamentos con acciones similares es el tipo de interacción que ocurre con mayor frecuencia y estos problemas potenciales justifican una atención particular.
- *Alteraciones de las concentraciones electrolíticas.* Se producen varias interacciones medicamentosas importantes como resultado de la capacidad de ciertos agentes terapéuticos de alterar la concentración de elementos tales como el potasio y el sodio si se incluyen estas medicamentos en un régimen terapéutico es importante controlar periódicamente los niveles electrolíticos.[3]

3.3.5 Impacto Clínico de las Interacciones Farmacéuticas. Aunque existe un progreso considerable en la identificación de las interacciones entre medicamentos, un análisis cuidadoso de la bibliografía revela que parte de la información es conflictiva, incompleta y confusa. Con demasiada frecuencia la importancia Clínica atribuida a una supuesta interacción entre fármacos es sumamente exagerada y muy publicitada.

Los fármacos que interactúan habitualmente pueden ser utilizados juntos. En la mayor parte de los casos que dos fármacos que se sabe que interactúan pueden administrarse de forma simultánea mientras se tomen las precauciones adecuadas. Aunque existen algunas

situaciones en las cuales el uso de un fármaco suele estar contraindicado, no es probable que estas combinaciones se empleen con frecuencia e incluso pueden existir excepciones a la contraindicación en ciertas circunstancias.

Interacciones beneficiosas. Debe reconocerse que a veces se prescribe deliberadamente un segundo fármaco para modificar los efectos de otro. En estas situaciones aumenta la eficacia y/o la seguridad de un fármaco, lo que indica que las interacciones no siempre son nocivas.

Se estima que las interacciones pueden representar cerca del 7% de todas las reacciones adversas en pacientes hospitalizados. La probabilidad de que aparezcan se relaciona directamente con el número de medicamentos que recibieron los pacientes, de forma que la prevalencia sería del 3-5% en aquellos que toman menos de 5 medicamentos y aumentaría al 20% en los que reciben entre 10 y 20. Sí se tiene en cuenta el elevado número de fármacos que consumen los pacientes hospitalizados, puede tenerse una idea del riesgo que se corre en estas situaciones. Las interacciones farmacológicas pueden representar el 1% del total de las hospitalizaciones y el 2% de los pacientes ingresados por enfermedades agudas pueden presentar reacciones adversas por interacciones. [3]

3.4 Errores de Medicación

3.4.1 Definición. Los Errores de Medicación son incidentes que pueden prevenirse mediante sistemas de detección y control.

El problema de los errores de medicación (EM) no es nuevo, distintos investigadores en ciencias de la salud ya comenzaron a estudiar la incidencia y las causas de la morbilidad-mortalidad de la terapéutica farmacológica y advirtieron que una proporción importante de los efectos adversos atribuidos a los medicamentos derivaban de fallos o errores en su utilización clínica.

Error de medicación. Cualquier evento prevenible que puede originar un uso inapropiado de una medicación y/o daño al paciente mientras la medicación está bajo el control del profesional de la salud, el paciente o el consumidor en general. Se relacionan estos eventos con la práctica profesional, los productos, los sistemas de cuidado de la salud e incluyen la prescripción, rotulado, empaque, dispensación, la nomenclatura utilizada, la forma de distribución y administración, etcétera.

Un error de medicación, según la fuente de más amplia utilización en la actualidad que es el *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP, por sus siglas en inglés) es cualquier evento prevenible que pueda causar o conducir al uso inapropiado de medicamentos o producir daño al paciente mientras los medicamentos están bajo control del personal de salud, paciente o consumidor. Tales eventos pueden estar relacionados a la práctica profesional, a productos para el cuidado de la salud, a procedimientos y sistemas de trabajo, incluyendo actividades como la prescripción, la comunicación de órdenes médicas, el etiquetado, empaquetado, preparación, dispensación, distribución, suministro, educación y el monitoreo en la utilización de medicamentos. Adicionalmente, los EM se clasifican en aquellos que no causan daño al paciente y los que sí tienen implicaciones clínicas, mereciendo particular atención los eventos centinela, definidos como acontecimientos inesperados que involucran muerte o daño físico grave. A nivel hospitalario, los EM ocurren más frecuentemente en las etapas de prescripción y administración de medicamentos, aunque no dejan de presentarse en cualquier otro momento del proceso de utilización. A manera de ejemplo, podemos citar errores que suceden cuando la farmacia surte algún medicamento diferente al requerido, al hacer una transcripción incorrecta de las órdenes médicas por la presencia de letra ilegible o poco clara, por la vigilancia inapropiada de los efectos farmacológicos como es el caso de los anticoagulantes, o bien, por fallas en la educación del paciente cuando utiliza dispositivos médicos para administración de su farmacoterapia, citando en este caso a las insulinas, los broncodilatadores o las terapias biológicas. Conociendo la trascendencia de los EM a nivel mundial, se han introducido sistemas para su detección que pueden ser manuales, computarizados o a través de la notificación voluntaria que hacen los profesionales de la salud, como es el caso de la base de datos MEDMARX®, relacionada a la Farmacopea de Estados Unidos, que incorpora los reportes de EM procedentes de cualquier hospital de ese país. A la fecha ha conjuntado más de 5 millones de reportes que han aportado información importante, utilizándola para plantear estrategias que disminuyan la magnitud de las fallas.

3.4.2 Tipos de Errores de Medicación. Los errores de medicación se pueden clasificar en función de la causa que los produce. La mayoría son multifactoriales, por lo que pueden catalogarse en más de un tipo de EM.

Tipos de errores de medicación. Clasificación de la ASHP.

La prescripción

- A la hora de prescribir el medicamento: error al cambiar la vía de administración, error de las dosis comercializadas del medicamento prescrito, error en la frecuencia de administración, error de dosis en el paso de vía endovenosa a vía oral.
- Prescripción incompleta, ambigua, escritura ilegible, así como utilización inadecuada de abreviaturas.
- Orden escrita en la historia de un paciente erróneo. 4) Procedimiento inadecuado (p.e. modificar una orden después de enviada a farmacia en los servicios con dosis unitarias).

La transcripción de orden médica

- Identificación errónea del paciente.
- Error en el mismo proceso de transcripción.
- Error de interpretación de la orden médica
- Fallo o retraso en enviar la orden a Farmacia.

La dispensación

- Medicación dispensada incorrectamente o no dispensada.
- Interpretación errónea de la orden de tratamiento.
- No comprobación de la fecha de caducidad, o etiquetado incorrecto.

La administración

- Medicación mal colocada en la unidad de hospitalización.
- Identificación inadecuada del paciente.
- Medicación incorrecta y/o Forma farmacéutica equivocada.
- Errores en la preparación del medicamento.
- Administración de una dosis mayor o menor que la prescrita, o dosis duplicadas.
- Administración de la medicación fuera del período de tiempo preestablecido en el horario programado de administración.
- Error en la técnica de administración.
- Avería de los equipos de administración.

El fabricante

- Similitud en el nombre registrado o genérico.
- Errores de etiquetado o envasado parecido o inadecuado

El entorno

- Conflictos de asignación.
- Interrupciones.
- Cambios de turnos.
- Entrenamiento insuficiente
- Excesiva carga de trabajo
- Falta de normalización del procedimiento.
- Violación de normas de procedimiento.
- Falta de información sobre condiciones particulares del paciente.

El cumplimiento

Conducta inapropiada del paciente en cuanto a cumplimiento de la medicación pautada.

[11]

3.4.3 Impacto Clínico.*Uso incorrecto de los medicamentos*

La OMS calcula que más de la mitad de los medicamentos se prescriben, dispensan o venden de forma inapropiada, y que la mitad de los pacientes no los toman correctamente. Este uso incorrecto puede adoptar la forma de un uso excesivo, insuficiente o indebido de medicamentos de venta con o sin receta.

Entre los problemas frecuentes se encuentran:

- la polifarmacia (consumo de demasiados medicamentos);
- el uso excesivo de antibióticos e inyecciones;
- la prescripción no ajustada a directrices clínicas;
- la automedicación inapropiada.

En los países en desarrollo, la proporción de pacientes con enfermedades comunes tratados de conformidad con directrices clínicas en la atención primaria es inferior al 40% en el sector público y del 30% en el sector privado. Por ejemplo:

- la proporción de niños con diarrea aguda que reciben la rehidratación oral necesaria es inferior al 60%, pero más del 40% recibe antibióticos innecesarios;
- solo un 50% de los pacientes con paludismo reciben los antipalúdicos de primera línea recomendados;
- solo un 50 a 70% de los pacientes con neumonía son tratados con los antibióticos apropiados, pero hasta un 60% de los pacientes con infecciones respiratorias altas de origen vírico reciben antibióticos innecesarios.

Consecuencias del uso incorrecto de los medicamentos. El uso incorrecto de los medicamentos ocurre en todos los países, es nocivo para los pacientes y constituye un desperdicio de recursos. Entre sus consecuencias se encuentran:

- *La resistencia a los antimicrobianos.* El uso excesivo de antibióticos aumenta la resistencia a los antimicrobianos y el número de medicamentos que dejan de ser eficaces para combatir las enfermedades infecciosas. Muchos procedimientos quirúrgicos y los tratamientos antineoplásicos no son posibles sin antibióticos para luchar contra las infecciones. La resistencia prolonga las enfermedades y las estancias hospitalarias, y puede llegar a causar la muerte; su costo es de US \$ 4–5 mil millones al año en los Estados Unidos de América,[1] y de € 9 mil millones al año en Europa.[2]
- *Las reacciones adversas a los medicamentos y los errores de medicación.* Las reacciones adversas a los medicamentos originadas por su uso erróneo o por reacciones alérgicas pueden ser causa de enfermedad, sufrimiento y muerte. Se calcula que las reacciones adversas a los medicamentos cuestan millones de dólares al año.[3,5]
- *El desperdicio de recursos.* Un 10 a 40% de los presupuestos sanitarios nacionales se gasta en medicamentos. La compra de medicamentos directamente por el usuario puede causar graves dificultades económicas a los pacientes y a sus

familias. Si los medicamentos no se prescriben y usan adecuadamente, se desperdician miles de millones de dólares de fondos públicos y personales.

- *La pérdida de confianza del paciente.* El uso excesivo de medicamentos escasos contribuye a menudo al agotamiento de existencias y al aumento de los precios hasta niveles inasequibles, lo cual merma la confianza del paciente. Los malos resultados sanitarios debidos al uso inadecuado de los medicamentos también pueden reducir la confianza.

Factores que contribuyen al uso incorrecto de los medicamentos.

- *Falta de conocimientos teóricos y prácticos.* Las dudas sobre el diagnóstico, la falta de conocimientos de los prescriptores sobre los enfoques diagnósticos óptimos, la inexistencia de información independiente, como pueden ser las directrices clínicas, y de oportunidades para efectuar un seguimiento de los pacientes o el temor a posibles pleitos son factores que contribuyen a la prescripción y dispensación inadecuadas de los medicamentos.
- *Promoción de los medicamentos inapropiada y contraria a la ética por parte de las empresas farmacéuticas.* La mayoría de los prescriptores obtienen la información sobre los medicamentos de las empresas farmacéuticas, y no de fuentes independientes, como las directrices clínicas. Esto puede conducir a menudo al uso excesivo. En algunos países está permitida la publicidad de medicamentos que necesitan receta dirigida directamente al consumidor, lo cual puede llevar a los pacientes a presionar a los médicos pidiéndoles medicamentos innecesarios.
- *Beneficios de la venta de medicamentos.* En muchos países los minoristas prescriben y venden medicamentos sin necesidad de receta. Cuanto más vendan mayores serán sus ingresos, lo cual conduce al consumo excesivo de medicamentos, y en particular de los más caros.
- *Disponibilidad de medicamentos sin restricciones.* En muchos países la prescripción de medicamentos como los antibióticos se hace libremente, sin necesidad de receta. Esto conduce al consumo excesivo, a la automedicación inapropiada y a la inobservancia de los regímenes posológicos.

- *Sobrecarga de trabajo del personal sanitario.* Muchos prescriptores apenas tienen tiempo para dedicar a cada paciente, lo cual puede estar en el origen de diagnósticos y tratamientos deficientes. En esas circunstancias, se basan en hábitos de prescripción porque no tienen tiempo para actualizar sus conocimientos sobre los medicamentos.
- *Medicamentos inasequibles.* En lugares donde los medicamentos son inasequibles, los pacientes pueden no comprar las cantidades necesarias para un tratamiento completo o no comprar ningún medicamento en absoluto. En lugar de ello pueden buscar alternativas como los medicamentos de calidad no garantizada adquiridos a través de Internet u otras fuentes, o los medicamentos que han sido prescritos a sus familiares o amigos.
- *Inexistencia de políticas farmacéuticas nacionales coordinadas.* Las políticas básicas recomendadas por la OMS para garantizar el uso apropiado de los medicamentos solo se aplican en menos de la mitad de los países. Dichas políticas incluyen medidas e infraestructuras apropiadas para monitorizar y reglamentar el uso de los medicamentos, y para capacitar y supervisar a los profesionales sanitarios que realizan las prescripciones.

Medidas para mejorar el uso racional de los medicamentos. La OMS asesora a los países para que ejecuten programas nacionales de fomento del uso racional de los medicamentos mediante estructuras y medidas de política, información y educación, tales como:

- Creación de organismos nacionales que coordinen las políticas sobre el uso de los medicamentos y hagan un seguimiento de sus repercusiones;
- Formulación de directrices clínicas basadas en datos aprobatorios destinadas a la capacitación, supervisión y apoyo a la toma de decisiones relacionadas con los medicamentos;
- Elaboración de listas de medicamentos esenciales para ser utilizadas en la adquisición de medicamentos y los reembolsos de los seguros;
- Creación de comités distritales y hospitalarios de medicamentos y tratamientos que apliquen intervenciones para mejorar el uso de los medicamentos y efectúen un seguimiento de sus efectos;

- Inclusión en los estudios universitarios de cursos de farmacoterapia basados en problemas concretos;
- Inclusión de la formación médica continua como requisito para ejercer la profesión;
- Oferta de información pública independiente y no sesgada sobre los medicamentos, tanto para el personal sanitario como para los consumidores;
- Fomento de la educación de la población en materia de medicamentos;
- Eliminación de los incentivos económicos que facilitan la prescripción incorrecta, como la venta de medicamentos con ánimo de lucro por parte de los prescriptores, que ven así aumentados sus ingresos;
- Formulación de reglamentaciones que garanticen que las actividades de promoción se ajustan a criterios éticos;
- Financiación suficiente para garantizar la disponibilidad de medicamentos y personal sanitario.

La estrategia más eficaz para mejorar el uso de los medicamentos en la atención primaria en los países en desarrollo consiste en una combinación de la formación y la supervisión del personal sanitario, la educación de los consumidores y el suministro de medicamentos apropiados en cantidades suficientes. Separadamente, todas estas intervenciones tienen un impacto reducido. [9]

2.5 Fármacos Depresores que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central

Los fármacos que afectan al SNC actúan de manera selectiva para aliviar el dolor, reducir la fiebre, suprimir trastornos del movimiento, el sueño, el estado de vigilia, reducir el deseo de comer o aliviar el impulso del vómito. Los fármacos de acción selectiva se emplean para tratar ansiedad, manía, depresión o esquizofrenia, y lo hacen sin alterar el estado de conciencia.

3.5.1 Clasificación de Fármacos Depresores del Sistema Nervioso Central

Depresores generales no selectivos –alcohol y aversivos alcohólicos-, anestésicos generales e hipnóticos y sedantes.

Hipnótico. Se considera un fármaco hipnótico aquel que acorta la latencia del sueño de forma rápida y predecible, mantiene el sueño por un periodo de 7 a 8 h, evita despertares frecuentes y preserva la arquitectura del sueño. No genera efectos adversos inmediatos o tardíos, no produce abuso, tolerancia ni dependencia física tras la administración prolongada.

Anestésicos Generales. Se divide en dos grupos fundamentales de acuerdo a su vía de administración, estos son anestésicos volátiles e intravenosos.

Sedantes. Calman la hiperexcitabilidad nerviosa y pueden utilizarse con este fin.

Depresores centrales selectivos- fármacos tranquilizantes, anticonvulsivantes o antiepilépticos, relajantes musculares centrales, fármacos antiparkinsonianos e hipnoanalgésicos o analgésicas adictivas.

Anticonvulsivos. Producen la depresión de las funciones centrales puede consistir en la supresión de las convulsiones. Siendo las más importantes las que actúan en la epilepsia.

Relajante musculares centrales. Provocan la depresión motora central lo que se traduce en relajación muscular.

Antiparkinsonianos. Modifican favorablemente los trastornos motores extrapiramidales del síndrome parkinsoniano. [5]

3.5.2 Definición. Se entiende por depresores del Sistema Nervioso Central, los fármacos que disminuyen la actividad de diversos centros nerviosos.

3.5.3 Clasificación Selectivos y No Selectivos

Se considera que el efecto de un fármaco es *específico*, cuando afecta a un solo mecanismo molecular identificable de las células blanco que poseen receptores para ese fármaco. A la inversa, se considera que un medicamento es *inespecífico* cuando produce

un efecto en muchas células blanco diferentes y actúa por diversos mecanismos moleculares.

Los medicamentos cuyos mecanismos parecen en la actualidad primordialmente generales o inespecíficos se clasifican según produzcan depresión o estimulación de la conducta. Los fármacos con acción específica en el SNC se pueden clasificar de manera más definitiva según su sitio de acción o su utilidad terapéutica específica.

Depresores Generales (inespecíficos) del Sistema Nervioso Central. En esta categoría se incluyen los gases y vapores anestésicos, los alcoholes alifáticos y algunos fármacos hipnóticos y sedantes. Estos compuestos tienen en común la capacidad de deprimir al tejido excitable a todos los niveles del SNC, lo que da por resultado disminución de la cantidad de transmisor que libera el impulso nervioso, lo mismo que depresión general de la capacidad de reacción y el movimiento iónico a nivel posináptico.

Fármacos que modifican de manera selectiva la función del sistema nervioso central. Los compuestos de este grupo pueden generar depresión o excitación. Las clases principales de estos fármacos que actúan en el SNC son: anticonvulsivos, fármacos contra el parkinsonismo, analgésicos opioides y no opioides, supresores del apetito, antieméticos y antipiréticos, algunos estimulantes neurolépticos (fármacos antidepresores, antimaniacos y antipsicóticos), tranquilizantes, sedantes e hipnóticos.

Neurotoxicidad

Las características estructurales y funcionales únicas del Sistema Nervioso lo hacen reaccionar de manera especial a diversos tóxicos. Como las toxinas afectan a dos tipos celulares específicos en el Sistema Nervioso se consideran dos tipos de Neurotoxicidad:

- *Aguda.* Los efectos neurotóxicos agudos se deben a cambios fisiológicos en el Sistema Nervioso y no presentan degeneración Celular. Casi siempre se presentan después de una dosis única y grande, son rápidamente reversibles.
- *Crónica.* Se asocian a cambios patológicos de elementos neurocelulares, requieren dosis moderadas pero repetidas y sólo son reversibles si hay regeneración de las células lesionadas.

La clasificación de las enfermedades neurotóxicas se hace según la célula blanco afectada por la neurotoxina (por ejemplo neuropatía, axonopatía). Clínicamente si el compromiso esta en el SNC puede tratarse de encefalopatía o mielopatía. Sin embargo se debe saber que gran número de neurotóxicas puede comprometer SNC y SNP con predominio inicial de uno de ellos.

Alcohol Etílico

3.5.4.1 Monografía. Alcoholes Alifáticos: Alcohol Etílico. El alcohol etílico o alcohol propiamente dicho es poco utilizado como medicamento en la actualidad. Los líquidos naturales que contienen alcohol etílico se denominan bebidas alcohólicas y pueden clasificarse en dos clases, bebidas no destiladas, obtenidas por fermentación como la cerveza y el vino y bebidas destiladas o licores, que se obtienen por destilación de la masa fermentada de materiales vegetales, como el coñac (brandy) y el whisky.

Relaciones entre estructura química y acción farmacológica.

- a) La acción depresora central de los alcoholes alifáticos, su toxicidad y también su acción bactericida aumentan con el peso molecular, es decir con el número de átomos de carbono. Tabla 3.
- b) Este aumento de la potencia es paralelo al incremento de la liposolubilidad con respecto a la hidrosolubilidad.

3.3.5.4.1.1 Farmacocinética. El alcohol se absorbe rápidamente en el estómago e intestino delgado por difusión simple. La presencia de alimento también disminuye la velocidad de absorción.

Una vez absorbido, el alcohol pasa a la sangre y se distribuye por todos los líquidos del organismo; aparece entre los 5 a 10 minutos después de la ingestión, y llega al máximo a los 30 a 90 minutos para descender luego y llegar a cero entre las 8 a 10 horas.

Distribución. Desde la sangre, el alcohol pasa a los tejidos, y ya que su volumen de distribución (dosis/concentración sanguínea) es de 0.6 L/Kg o sea 45 L 70 Kg, quiere decir que el alcohol se distribuye en todos los líquidos del organismo, en el agua extracelular e intracelular.

La concentración en los diversos tejidos es directamente proporcional a su contenido acuoso e inversamente proporcional a su contenido de lípidos. En esta forma, la

concentración en la mayoría de los tejidos es de 15 a 20 % menor que en la sangre, por que su contenido de agua es menor.

En general del 90 al 98% del alcohol administrado desaparece del organismo por oxidación; esta biotransformación se produce en tres etapas. En la primera etapa, el alcohol, por la enzima alcohol deshidrogenasa y mediante la coenzima I pasa a acetaldehído; además existe una vía accesoria de formación de acetaldehído por una oxidasa presente en los microsomas hepáticas. Este acetaldehído se transforma preponderantemente en el hígado.

La enzima alcohol deshidrogenasa es capaz de metabolizar el metanol o alcohol metílico, que se transforma en formaldehído y luego en ácido fórmico por la aldehído deshidrogenasa. Ambos metabolitos son muy tóxicos y pueden producir lesiones irreparables de la retina y nervio óptico.

3.5.4.1.1.2 Farmacodinamia. Sistema Nervioso Central. La acción del alcohol es depresora. Produce sueño, con pérdida de los reflejos de postura y en dosis altas lleva a la muerte por parálisis respiratoria; el sueño producido por el alcohol es prolongado en forma significativa por acción de los fármacos anestésicos generales, hipnóticos, hipnoanalgésicos, tranquilizantes mayores y menores, lo que implica un claro sinergismo con los depresores centrales pero también existe un antagonismo frente a las sustancias que estimulan el SNC.

La aparente estimulación se debe a la liberación de los centros cerebrales inferiores por depresión de los centros corticales, superiores, que normalmente ejercen una influencia inhibitoria sobre los primeros.

Ahora bien, desde el punto de vista farmacológico, el alcohol produce una parálisis descendente inespecífica, no selectiva, del SNC, que afecta primero a la corteza cerebral, luego los centros subcorticales y el cerebelo, después la médula espinal y finalmente al bulbo raquídeo, con depresión de los centros vitales, respiratorios y vasomotor, terminando por la muerte. La acción del alcohol comprende 4 periodos.

Periodo I. Una concentración sanguínea media de 1 mg/mL (100 mg/dL) hay alteración de las funciones de la corteza cerebral, así la memoria, la atención, la asociación de ideas y el juicio están perturbados. La parálisis de la inhibición da por resultado la liberación del tono emocional y falta de autocrítica lleva a un exceso de confianza en sí mismo.

Periodo II. Concentración sanguínea media de 2 mg/mL (200 mg/dL) aparecen trastornos objetivos evidentes, ebriedad manifiesta, la palabra esta exagerada, confusa e incoordinada y ataxia.

Periodo III. Concentración sanguínea media de 3 mg/mL (300 mg/dL) hay sueño profundo, inconciencia, estupor, llegando al coma, semejante a la anestesia general.

Periodo IV. Concentración sanguínea media de 4 mg/mL (400 mg/dL) el coma es profundo, la piel esta húmeda y fría, el pulso acelerado, las pupilas se hallan dilatadas y la muerte puede producirse por parálisis respiratoria.

Sistema Cardiovascular. La ingestión de soluciones concentradas de alcohol produce vía refleja-acción irritante sobre la boca y garganta- ligero incremento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial.

La ingestión continuada de alcohol produce (alcoholismo crónico) es capaz de producir fibrosis cardiaca, hipertrofia y dilatación del corazón.

Respiración. Dosis medianas de alcohol provocan una ligera estimulación de la respiración, las dosis altas deprimen el centro respiratorio, siendo la causa de muerte.

Sistema digestivo. La acción del alcohol sobre el estomago depende de su concentración y la presencia o ausencia de alimentos, ya que estos protegen la mucosa gástrica, disminuyendo la concentración de alcohol. El alcohol hasta la concentración de 10% estimula la secreción gástrica por liberación de histamina y gastrina. Con la concentración de 20%, la secreción gástrica tiende a inhibirse pero la digestión no esta perturbada. Con la concentración de 50% se produce irritación de la mucosa gástrica; las dosis elevadas de alcohol producen vómito.

Higado. Una vez absorbido el alcohol en el tracto gastrointestinal pasa por la vena porta al hígado. La ingestión continuada de alcohol es capaz de llevar a cirrosis hepática.

Riñón. El alcohol produce un evidente aumento de la secreción urinaria, esta diuresis se debe a la inhibición de la secreción de la hormona antidiuretica.

Termorregulación. Deprime el centro termorregulador del hipotálamo, lo que provoca termólisis por vasodilatación cutánea. El individuo pierde calor, aunque tenga la sensación subjetiva de calor.

Acción teratogénica. Se han observado malformaciones congénitas como malformaciones cefálicas, fisuras palpebrales cortas, nariz chata, hipoplasia maxilar, microcefalia, anormalidades en las orejas; retardo del crecimiento prenatal y posnatal y miembros cortos; retardo mental y malformaciones viscerales y cardiacas.

Acción Local. El alcohol daña las células, deshidratándolas y precipitando las proteínas, por lo que endurece los tejidos. Esta acción se manifiesta en las mucosas y en la piel erosionada.

Tolerancia. Los bebedores de alcohol desarrollan tolerancia, el mecanismo es doble: por aumento de la biotransformación del alcohol –inducción enzimática- y tolerancia celular verdadera en el SNC habiendo adquirido las células la propiedad de funcionar más eficazmente a una concentración mayor de alcohol.

Toxicidad. Intoxicación aguda. Esta última casi siempre es mayor de 500 mg/dL. Clínicamente se considera intoxicación aguda después del periodo II, de ebriedad manifiesta.

Farmacodependencia. El alcohol es una sustancia de farmacodependencia pues existe una compulsión, es capaz de desarrollar una tolerancia, dependencia psíquica y física.

Alcoholismo crónico. Se denomina alcoholismo crónico a un estado de intoxicación producido por el uso prolongado y habitual de cantidades de alcohol con alteraciones funcionales y orgánicas.

El *delirium tremens* es una encefalopatía aguda, que constituye el síndrome de abstinencia grave por supresión o disminución brusca del alcohol en un sujeto adicto.

El síndrome fetal por alcohol ya descrito por alcohol se manifiesta por malformaciones congénitas.

Contraindicaciones. El alcohol está contraindicado en la gastritis, la úlcera gastrointestinal, colitis ulcerosa grave, afecciones hepáticas, trastornos psíquicos, y en la epilepsia.

Interacciones medicamentosas. Existe sinergismo entre el alcohol: con los fármacos depresores centrales –hipnóticos y sedantes, tranquilizantes antipsicóticos, tranquilizantes ansiolíticos, antihistamínicos bloqueantes de H1.

Indicaciones Terapéuticas y plan de administración. En la intoxicación por alcohol metílico debe administrarse bicarbonato de sodio para corregir la acidosis (por la formación del ácido fórmico) y alcohol etílico para inhibir el metabolismo del metanol e impedir así la formación de sus metabolitos tóxicos. [5]

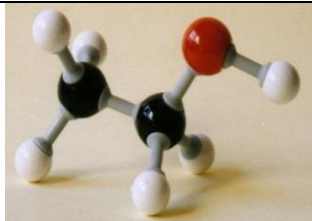
Alcoholes Alifáticos				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura química
Alcohol Etilico	El alcohol etílico o alcohol propiamente dicho es poco utilizado como medicamento en la actualidad. Se denominan bebidas alcohólicas y pueden clasificarse en dos clases, bebidas no destiladas, y bebidas destiladas.	El alcohol se absorbe rápidamente en el estómago e intestino delgado, el alcohol pasa a los tejidos, en general del 90 al 98% del alcohol administrado desaparece del organismo por oxidación	Produce sueño, con pérdida de los reflejos de postura y en dosis altas lleva a la muerte por parálisis respiratoria	 <p>Etanol. [8]</p>

Tabla 3. Alcoholes alifáticos Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.2 Monografía Aversivos Alcoholicos Disulfiramo. Origen y química. El disulfiramo es un compuesto sulfurado de origen sintético. El disulfiramo es un fármaco que inhibe la acción de la enzima aldehído deshidrogenasa, necesaria en el metabolismo del alcohol. Tabla 4.

3.5.4.2.1 Farmacocinética. El fármaco se metaboliza especialmente en el hígado transformándose en ácido dietilcarbámico por reducción; esta reacción es reversible y se forma por oxidación disulfiramo. El fármaco original se excreta en orina. La biotransformación es lenta y por lo tanto los efectos son prolongados.

3.5.4.2.2 Farmacodinamia. Este medicamento posee una acción depresora sobre el SNC, pudiendo producir la muerte por parálisis respiratoria.

Cuando una persona ha tomado disulfiramo por ejemplo 1g 12 horas antes, la ingestión de pequeñas cantidades de alcohol produce una intensa vasodilatación cutánea, taquicardia, náuseas, vómitos, sudores, hipotensión arterial, pudiendo producir inconsciencia; los síntomas son tan molestos que los pacientes sienten aversión por el alcohol y evitan su uso.

Modo y mecanismo de acción. El disulfiramo interfiere en la metabolización del alcohol en el organismo y su efecto se produce en la segunda etapa al inhibirse la transformación del acetaldehído cuya concentración sanguínea aumenta entonces provocando los trastornos anteriormente señalados.

Toxicidad. No es un medicamento muy tóxico, puede provocar: a) trastornos nerviosos –astenia, temblores, mareos, cefalea, somnolencia, impotencia sexual,

confusión mental y raras veces polineuritis-; b) manifestaciones digestivas –constipación o diarrea y alguna vez hepatitis-; c) síntomas alérgicos –urticaria y erupción acneiforme-.

Contraindicaciones. El disulfiram no debe administrarse en casos de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, cirrosis hepática, embarazo, psicosis, epilepsia.

Interacciones medicamentosas. A) el disulfiram puede deprimir la biotransformación de fenitoína. B) Con los anticoagulantes sintéticos –warfarina-.

Indicaciones terapéuticas y plan de administración. La única utilización del disulfiram es el alcoholismo crónico, en el que se emplea como terapia de aversión.

Aversivos alcohólicos. Disulfiram				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Disulfiram	Es un compuesto sulfurado de origen sintético. El disulfiram es un fármaco que inhibe la acción de la enzima aldehído deshidrogenasa, necesaria en el metabolismo del alcohol.	El fármaco se metaboliza especialmente en el hígado transformándose en ácido dietilcarbámico por reducción; esta reacción es reversible y se forma por oxidación disulfiram. El fármaco original se excreta en orina. La biotransformación es lenta y por lo tanto los efectos son prolongados.	Este fármaco posee una acción depresora sobre el SNC, pudiendo producir la muerte por parálisis respiratoria. Cuando una persona ha tomado disulfiram por ejemplo un gramo 12 hrs antes, la ingestión de pequeñas cantidades de alcohol produce una intensa vasodilatación cutánea, taquicardia, náuseas, vómitos, sudores, hipotensión arterial, pudiendo producir inconsciencia; los síntomas son tan molestos que los pacientes sienten aversión por el alcohol y evitan su uso.	 <p>Disulfiram. [14]</p>

Tabla 4. Aversivos alcohólicos. Disulfiram Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Anestesia General: Anestésicos por Inhalación e Intravenosos.

Anestésicos Generales. La anestesia general o narcosis es un estado reversible de depresión del SNC caracterizado por la pérdida de la sensibilidad y de la conciencia, así como de la actividad refleja y de la motilidad.

Cuatro son los componentes de la anestesia general: el bloqueo sensitivo, o sea la ausencia de toda sensibilidad, en especial la dolorosa –analgesia-; el bloqueo mental, con la pérdida de la conciencia y de los estados psíquicos perniciosos como el miedo, la ansiedad y la angustia; el bloqueo motor, con pérdida de los movimientos y relajación de

los músculos y el bloqueo de los reflejos: aparte del correspondiente al tono muscular, se inhiben los indeseables –espasmo laríngeo, broncoconstricción, vasoconstricción o vasodilatación, bradicardia-.

La anestesia general puede producirse por: a) inhalación la que se obtiene por medio de los anestésicos volátiles, líquidos como el halotano o por los gases anestésicos como el óxido nítrico; b) por vía intravenosa, la que se produce con sólidos solubles como el tiopental sódico.

Periodos de la anestesia general. Los anestésicos generales producen una parálisis descendente del SNC siendo su acción semejante a la del alcohol, con la diferencia de que este último produce excitación antes de la pérdida de la conciencia, mientras que los anestésicos generales provocan una pérdida precoz de la conciencia.

Los periodos de la anestesia general por inhalación: a) periodo de la analgesia; b) periodo de la excitación o delirio; c) periodo de la anestesia quirúrgica; d) periodo de la parálisis bulbar.

Periodo I Analgesia. Corresponde a la acción del anestésico sobre los centros corticales superiores. Comienza desde la primera inhalación del anestésico y termina cuando el paciente pierde la conciencia.

Periodo II Excitación o delirio. Corresponde a la acción depresora sobre los centros corticales superiores incluyendo las áreas sensitivas o superiores. Este periodo comienza justamente con la pérdida de la conciencia y termina en la anestesia quirúrgica, evidenciada por una respiración regular rítmica.

Periodo III Anestesia Quirúrgica. Corresponde a la depresión de los centros del tallo cerebral y de la médula espinal. Comienza con la regularización de la respiración y la pérdida del reflejo palpebral y termina con la aparición de la parálisis respiratoria.

En este periodo el paciente se tranquiliza, los reflejos desaparecen, se pierde totalmente la sensibilidad y la temperatura corporal desciende gradualmente.

Guedel ha dividido el periodo III en cuatro planos:

El plano 1. Comienza con la pérdida del reflejo palpebral y termina cuando los ojos se quedan inmóviles. Se caracteriza por la respiración regular y profunda y el movimiento lateral de los ojos.

El plano 2. Comienza con los ojos fijos y termina con la parálisis de los músculos intercostales superiores.

El plano 3. Comienza con la parálisis de los intercostales superiores, y termina con la de todos los intercostales. Está caracterizado por la disminución de la respiración torácica, el aumento de la respiración abdominal y la relajación muscular acentuada.

El plano 4. Comienza con las parálisis completas de los músculos intercostales y termina con la del diafragma. Se caracteriza por la reducción de la respiración incluyendo la abdominal.

Periodo IV: Parálisis Bulbar. Este periodo comienza con la detención de la respiración y termina con el paro cardíaco o sea la muerte.

Restablecimiento de la anestesia. Se trata de un proceso reversible, el paciente pasa por los periodos descritos pero en sentido inverso. Algunas veces existe un periodo corto de excitación.

Modo de acción de los anestésicos generales. Estos anestésicos producen una parálisis descendente no selectiva del SNC; primero se deprime la corteza cerebral, luego los centros subcorticales, los del tallo cerebral, médula espinal y finalmente el bulbo raquídeo. Salen del organismo sin sufrir mayor modificación.

Teoría de los lípidos. El coeficiente de partición es decir la solubilidad en aceite/agua cuanto más alto es el coeficiente mayor es la potencia anestésica general. Los anestésicos generales se acumulan en tejido nervioso rico en lípidos.

Los anestésicos generales por su liposolubilidad, se fijan en la membrana celular de las estructuras nerviosas muy rica en lípidos, y penetran muy fácilmente en el interior de las células a cuyo nivel actúan por un mecanismo fisicoquímico de acuerdo a su potencial termodinámico formando cristales con el agua celular lo que da lugar a modificaciones eléctricas a nivel de las sinapsis y algunas interacciones enzimáticas, responsables de la anestesia general.

Leyes que rigen la acción de los anestésicos. El grado o profundidad de la anestesia depende de la concentración del fármaco en los tejidos del SNC.

Clasificación. Existen dos tipos de anestésicos generales y se clasifican como sigue:

- 1) Anestésicos generales por inhalación: a) anestésicos volátiles, b) gases anestésicos
- 2) Anestésicos generales por vía intravenosa: a) barbitúricos; b) anestésicos monocíclicos no barbitúricos; c) anestésicos esteroides: alfaxalano.

3.5.4.3 Monografía Anestésicos Generales por Inhalación. Anestésicos Volátiles
Origen y química. Eteres e hidrocarburos halogenados. Los anestésicos líquidos volátiles

son compuestos orgánicos alifáticos, de origen sintético y corresponden a dos grupos, los éteres y los hidrocarburos halogenados.

Los éteres anestésicos pueden clasificarse en dos subgrupos: a) éteres simples, cuyo compuesto principal es el éter dietílico, es muy volátil, inflamable y explosivo. B) Eteres fluorados, principalmente el metoxiflurano que es un fármaco relativamente nuevo.

Los hidrocarburos halogenados se dividen en dos subgrupos: a) hidrocarburos halogenados, tienen el inconveniente de ser poco estables en contacto con el aire y la luz. b) hidrocarburos fluorados, se refiere sobre todo al halotano.

Relaciones Entre estructura química y acción farmacológica. La estructura química puede afectar dichas propiedades, como el coeficiente de partición y la actividad termodinámica. Siendo el grupo etilo especialmente potente para producir la depresión del SNC. Tabla 5.

3.5.4.3.1 Farmacocinética. Los anestésicos generales volátiles y gaseosos se absorben rápidamente por los alveolos pulmonares. Pasa el gas al aire alveolar, hacia donde es menor la sangre arterial, la sangre arterial que sale del pulmón tiene la misma presión parcial que la del aire alveolar.

Su intensidad o profundidad depende de la concentración o tensión del anestésico en el aire inspirado.

Concentraciones sanguíneas. De acuerdo con la segunda ley de la anestesia, la intensidad o profundidad de la anestesia depende de la concentración del fármaco en la sangre, de la que depende su vez la tensión gaseosa de la misma para un determinado anestésico.

En la sangre los vapores y gases anestésicos existen en concentración algo mayor en los eritrocitos que en el plasma, por mayor contenido de lípidos en los primeros.

Distribución de los anestésicos. Desde la sangre, los anestésicos volátiles y gaseosos pasan a los tejidos por difusión a través de los capilares. No hay más pérdida del anestésico desde la sangre.

En toda anestesia debe considerarse una concentración inspiratoria inicial para la inducción de la anestesia y una concentración inspiratoria de mantenimiento de la misma, ña que varía para cada agente anestésico. Los anestésicos volátiles y gaseosos pasan fácilmente por la placenta y su concentración en la sangre fetal es más o menos la misma que en la sangre materna, por lo que la anestesia y aun letal para el recién nacido.

Biotransformación. Los anestésicos generales son muy poco metabolizados en el organismo y más del 90% de la cantidad administrada puede recuperarse en el aire

espirado. Para la mayoría de los anestésicos volátiles la biotransformación es escasa, 5 a 10 % de la cantidad administrada.

Excreción. La principal vía de eliminación de los vapores y gases anestésicos es la pulmonar y es sumamente rápida dada la gran superficie del epitelio alveolar; dicha excreción se realiza desde la sangre hacia los alveolos pulmonares por difusión.

Los anestésicos generales se excretan en pequeñas cantidades en la orina, en el sudor, en la luz intestinal y así mismo pasan a la sangre materna y a la cavidad peritoneal durante las operaciones.

Complicaciones durante las operaciones. La apnea durante el periodo IV o síncope azul por depresión del centro respiratorio, aparece cuando se ha administrado el anestésico a una concentración que ha sobrepasado el periodo quirúrgico.

Hipoventilación pulmonar por depresión del centro respiratorio, obstrucción de las vías aéreas, depresión cardíaca producida por la anestesia, es uno de los fenómenos que más deben vigilarse durante la anestesia por sus consecuencias inmediatas y tardías.

El espasmo laríngeo se debe a la irritación de la mucosa de las vías aéreas, especialmente por el éter, la laringoscopia o bien es de origen reflejo, por tracción de las vías abdominales.

La deglución de la lengua es la obstrucción de la faringe por la base de aquella, debido a la relajación de los músculos del maxilar inferior y de la lengua misma; este accidente puede llevar a la hipoxia y a la muerte.

El paro cardíaco es la detención circulatoria de origen cardíaco y que puede consistir en una asistole o una fibrilación ventricular, que son indistinguibles clínicamente. La hipotensión arterial puede deberse a exceso de anestésico.

La necrosis hepática se presenta especialmente con los anestésicos halogenados siendo factores importantes la anoxia, el shock y las infecciones.

La anoxia cerebral es capaz de originar un daño irreparable; es consecutiva generalmente a fallas respiratorias o circulatorias durante la anestesia.

3.5.4.3.2 Farmacodinamia. La acción fundamental de los anestésicos volátiles consiste en la depresión no selectiva del SNC. [5]

Sistema Nervioso Central. En lo que se refiere a la velocidad de producción de la anestesia quirúrgica, es decir, de la fase de inducción.

Sistema Cardiovascular. La acción difiere para los éteres y los hidrocarburos halogenados.

Éteres simples. Todos los anestésicos generales son depresores cardíacos.

Éteres fluorados. Son acciones semejantes a las del éter pero la depresión de la actividad del corazón-disminución del volumen minuto- es mayor debida a la presencia de halogenos.

Respiración. Todos los anestésicos generales deprimen la respiración.

Tracto gastrointestinal. Causan un incremento de la secreción salival durante los primeros periodos de anestesia. Se han visto que pueden aparecer náuseas y vómito.

Riñón. Todos los anestésicos generales provocan oliguria, con disminución de la excreción del agua y electrolitos, especialmente de sodio y cloruro, siendo fenómenos transitorios.

Acción sobre el metabolismo. Todos los anestésicos generales provocan hiperglucemia en mayor o menor grado.

Preparados, vías de administración y dosis

- ❖ Eter etílico USP. Líquido volátil de olor característico, debe conservarse en frascos de vidrio oscuro y no debe utilizarse después de 24 horas después de abierto el envase.
- ❖ Metoxiflurano USP. Líquido con olor a frutas, dulce.
- ❖ Enflurano USP. Líquido de olor étéreo suave.
- ❖ Cloroformo. Líquido de olor característico

Interacciones medicamentosas. Existe sinergismo de los anestésicos generales: a) con fármacos depresores centrales b) Sinergismo de los fármacos bloqueantes neuromusculares del tipo antidespolarizantes con éter c) el propanolol no debe emplearse con los anestésicos generales d) la hipotensión arterial puede ser intensa cuando se administran anestésicos generales en pacientes en pacientes que reciben medicamentos antihipertensivos.

Indicaciones Terapéuticas y plan de administración. Anestesia general. La anestesia general es casi siempre necesaria para las operaciones de cirugía mayor, especialmente si son largas entre sus ventajas son: a) eliminación de la ansiedad y del miedo durante la intervención; b) mayor relajación muscular; c) Inconsciencia. Las ventajas de los anestésicos por inhalación sobre los intravenosos son: a) regulación de la profundidad de la anestesia en cualquier momento y con rapidez; b) En casos de sobredosificación, el anestésico es eliminado rápidamente por los pulmones; c) producen buena relajación muscular.


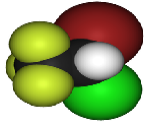
Anestésicos Generales por Inhalación. Volátiles				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Éteres e hidrocarburos halogenados	Los anestésicos líquidos volátiles son compuestos orgánicos alifáticos, de origen sintético y corresponden a dos grupos, los etéres y los hidrocarburos halogenados.	Los anestésicos generales volátiles y gaseosos se absorben rápidamente por los alveolos pulmonares, la intensidad o profundidad de la anestesia depende de la concentración del fármaco en la sangre. Desde la sangre, los anestésicos volátiles y gaseosos pasan a los tejidos por difusión a través de los capilares. La principal vía de eliminación de los vapores y gases anestésicos es la pulmonar y es sumamente rápida	La acción fundamental de los anestésicos volátiles consiste en la depresión no selectiva del SNC	 <p>Éter dietílico</p>  <p>Halotano.[8]</p>

Tabla 5. Anestésicos Generales por Inhalación. Volátiles Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacía* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.4 Monografía. Gases Anestésicos

El primer grupo corresponde a compuestos inorgánicos. Siendo el único utilizado el óxido nitroso, protóxido de nitrógeno o gas hilarante que es anestésico más antiguamente utilizado.

El segundo grupo corresponde a compuestos orgánicos alicíclicos, utilizándose el ciclopropano o trimetileno.

3.5.4.4.1 Farmacocinética. Los rasgos correspondientes a los gases anestésicos son análogos a los anestésicos volátiles. No existe prácticamente la biotransformación y la eliminación pulmonar es muy veloz, debido al coeficiente de solubilidad. Tabla 6.

Durante la anestesia. La anoxia, que puede producirse con cualquier anestésico general. Después de la anestesia. Las complicaciones cerebrales se deben a la anoxia cerebral.

3.5.4.4.2 Farmacodinamia. Sistema Nervioso Central. Se caracterizan por la inducción, reestablecimientos rápidos y placenteros y por inducir menos reacciones adversas.

Oxido nitroso o protóxido de nitrógeno. Su concentración en el aire inspirado debe ser igual al aire inspirado debe ser tal que la concentración de oxígeno sea menor que la de la atmósfera, de manera que se produce anoxia.

El ciclopropano es un anestésico potente, la anestesia general se produce con concentraciones pequeñas que permiten una amplia cantidad de oxígeno, sin producirse anoxia. La inducción se realiza rápido y se realiza de 2 a 3 minutos.

Respiración. El óxido nitroso no se depresor respiratorio y no irrita las mucosas; con concentraciones del gas mayores del 85% puede haber estimulación respiratoria a causa de anoxia.

El ciclopropano es un depresor respiratorio desde el comienzo de la anestesia y la depresión del centro respiratorio se va intensificando con la profundidad de la misma.

Sistema Cardiovascular. El óxido nitroso ha revelado una disminución muy ligera de la actividad cardíaca.

La anestesia con el ciclopropano es capaz de producir una disminución del volumen minuto cardíaco a medida que la anestesia se profundiza.

Sistema Gastrointestinal. El óxido nitroso puede provocar náuseas y vómito, pero con muy poca frecuencia.

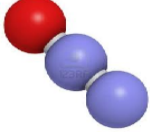
Hígado, riñón y metabolismo. Las funciones hepática y renal son poco afectadas por los gases anestésicos.

Contraindicaciones. El óxido nitroso es el más inocuo de los anestésicos.

Preparados, vías de administración. Óxido nitroso USP. Gas comprimido en cilindros de acero

Interacciones medicamentosas. Existe un sinergismo evidente entre el óxido nitroso y el halotano.

Indicaciones terapéuticas. Anestesia General.

Gases Anestésicos				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Gases anestésicos	El primer grupo corresponde a compuestos inorgánicos. Siendo el único utilizado el óxido nitroso. El segundo grupo corresponde a compuestos orgánicos alicíclicos, utilizándose el diclopropano o	Son análogos a los anestésicos volátiles. No existe prácticamente la biotransformación y la eliminación pulmonar es muy veloz,	Oxido nitroso o protóxido de nitrógeno. Su concentración en el aire inspirado debe ser igual al aire inspirado debe ser tal que la concentración de oxígeno sea menor que la de la atmósfera, de manera que se produce anoxia. El ciclopropano es un anestésico potente, la anestesia general se produce con concentraciones pequeñas que permiten una amplia cantidad de oxígeno, sin producirse anoxia. La	 <p>Oxido Nitroso [8]</p>


	trimetileno.		inducción se realiza rápido y se realiza de 2 a 3 minutos.	 <p>Modelo de ciclopropano</p>
--	--------------	--	--	---

Tabla 6. Gases Anestésicos. Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.5 Monografía. Anestésicos Generales por vía Intravenosa: Barbitúricos.

Origen y química. De los anestésicos generales que no son líquidos volátiles ni gases que se utilizan por vía intravenosa, los más comúnmente utilizados son los barbitúricos que son de origen sintético, específicamente el grupo de los tiobarbitúricos. Tabla 7.

3.5.4.5.1 Farmacocinética. El tiopental sódico se absorbe por todas las vías, pero la anestesia se realiza habitualmente por vía intravenosa, lo que excluye toda la absorción. La biotransformación del tiopental se produce principalmente en el hígado y un poco en el riñón y cerebro.

3.5.4.5.2 Farmacodinamia. Se describe la correspondiente a la anestesia general y otras acciones importantes.

Sistema Nervioso Central. Como todos los anestésicos generales por vía intravenosa, el tiopental sódico origina una inducción y restablecimiento rápidos y que se diferencia de los anestésicos volátiles clásicos en que el periodo II o de excitación no es aparente.

El tiopental sódico –barbitúrico de acción ultracorta- por vía intravenosa, produce en unos 30 segundos la pérdida de la conciencia, con persistencia de la actividad refleja y de respuesta a los estímulos dolorosos; luego, con mayores dosis, pérdida de los reflejos y relajación muscular.

Los anestésicos generales por vía intravenosa producen una parálisis descendente no selectiva del SNC.

Respiración. El tiopental sódico es un poderoso depresor del centro respiratorio.

Sistema Cardiovascular. Discreta disminución del volumen minuto y del índice cardiaco, sin mayor modificación de la frecuencia. La presión arterial puede descender por depresión cardiaca y vasodilatación arteriolar.

Acción Local. El tiopental sódico ejerce una intensa acción irritante, lo que se debe principalmente a la alcalinidad de la solución que se inyecta – pH 10.7 -.

Toxicidad. Las reacciones adversas de los anestésicos por vía intravenosa corresponden en general a los anestésicos generales por inhalación.

Durante la anestesia. La hipotensión arterial y la extravasación.

Después de la anestesia. El estado de depresión nerviosa es frecuente, las náuseas y vómitos son raros.

Contraindicaciones. Debe usarse con extremo cuidado en el shock, insuficiencia cardíaca y respiratoria, trombosis coronaria, asma y durante el parto.

Preparados, vía de administración y dosis. Tiopental Sódico para inyección.

Interacciones medicamentosas. Para los anestésicos por vía intravenosa, la hipotensión puede ser intensa cuando se administran fármacos antihipertensivos. Hay interacción entre el tiopental y las sulfonamidas por competición respecto de su combinación con las proteínas plasmáticas.

Indicaciones terapéuticas y plan de administración. La anestesia general por vía intravenosa es de inducción rápida y placentera su técnica es sencilla, el restablecimiento es rápido y no produce muchas complicaciones posoperatorias.

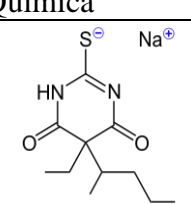
Anestésicos Generales por vía Intravenosa. Barbitúricos				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Barbitúricos	Los más comúnmente utilizados son los barbitúricos que son de origen sintético, específicamente el grupo de los tiobarbitúricos	El tiopental sódico se absorbe por todas las vías, pero la anestesia se realiza habitualmente por vía intravenosa, lo que excluye toda la absorción. La biotransformación del tiopental se produce principalmente en el hígado y un poco en riñón y cerebro.	Los anestésicos generales por vía intravenosa producen una parálisis descendente no selectiva del SNC.	 <p>Tiopental. [14]</p>

Tabla 7 Anestésicos Generales por vía Intravenosa. Barbitúricos. Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.6 Monografía Anestésicos Monocíclicos No Barbitúricos. Origen y química. La mayoría de los anestésicos intravenosos, que son de origen sintético son monocíclicos por su estructura química al igual que los barbitúricos y corresponden a tres grupos. Tabla 8.

- 1) El primer grupo de estos anestésicos no barbitúricos, más modernos son el ácido fenoxiacético.

- 2) El segundo grupo corresponde a los derivados de ciclohexilamina, el más importante la ketamina clorhidrato.
- 3) Se refiere a los derivados de la imidazolina, núcleo heterocíclico.

3.5.4.6.1 Farmacocinética. Todos anestésicos se absorben por todas estas vías, pero la anestesia se realiza por vía intravenosa.

3.5.4.6.2 Farmacodinamia. Sistema Nervioso Central. En el hombre la inyección intravenosa produce anestesia general en la misma forma que el tiopental sódico, que comienza a los 20 segundos y dura de 5 a 10 minutos, acompañándose a veces de periodos de excitación.

Etomidato. La inyección intravenosa produce inducción anestésica a los 30 a 70 segundos que se acompaña algunas veces de movimiento musculares.

Ketamina. La inyección intravenosa produce anestesia general que comienza dentro de los 60 segundos y dura de 5 a 10 minutos.

Sistema Cardiovascular. Propanidida. La inyección produce un descenso de la presión arterial poco intenso y fugaz, acompañado de una discreta taquicardia.

Higado, Riñón y Metabolismo. No produce alteraciones significativas de las funciones hepática y renal.

Toxicidad. Durante la anestesia. La hipoventilación puede observarse algunas veces con la propanidida. Con el etomidatos y la ketamina pocas veces se produce depresión respiratoria.

Contraindicaciones. La propinidida debe usarse con precaución en el shock, insuficiencia cardiaca, trombosis.

La ketamina no debe emplearse cuando exista hipertensión arterial, antecedente de accidentes cerebrovasculares y trastornos mentales.

Interacciones medicamentosas. a) Existe sinergismo con los hipnóticos y tranquilizantes mayores y menores; b) Se ha visto prolongación de la acción de la succinilcolina cuando se utiliza la propanidida; c) Hay una exageración de la taquicardia e hipertensión arterial producida por la ketamina en pacientes que recibían hormonas tiroideas.

Indicaciones terapéuticas. Las indicaciones corresponden para la inducción en la cirugía mayor y solo para la cirugía menor el fármaco de elección en la propanidida

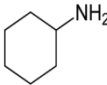
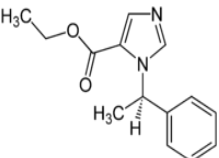
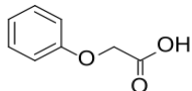
Anestésicos Monocíclicos No Barbitúricos				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Anestésicos Monocíclicos No Barbitúricos	<p>La mayoría de los anestésicos intravenosos, que son de origen sintético son monocíclicos por su estructura química corresponden a tres grupos.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) El primer grupo de estos anestésicos no barbitúricos, más modernos son el ácido fenoxiacético. 2) El segundo grupo corresponde a los derivados de ciclohexilamina, el más importante la ketamina clorhidrato. 3) Se refiere a los derivados de la imidazolina, núcleo heterocíclico. 	<p>Todos anestésicos se absorben por todas estas vías, pero la anestesia se realiza por vía intravenosa.</p>	<p>En el hombre la inyección intravenosa produce anestesia general en la misma forma que el tiopental sódico, que comienza a los 20 segundos y dura de 5 a 10 minutos, acompañándose a veces de periodos de excitación.</p>	<p> Ciclohexilamina. [14]</p> <p> Etomidato</p> <p> Acido Fenoxiacético. [14]</p>

Tabla 8 Anestésicos Monocíclicos No Barbitúricos. Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.7 Monografía. Anestésicos Esteroides: Alfaxalona. Origen y química. La alfaxalona es un esteroide sintético sin propiedades hormonales y convenientes como anestésico general intravenoso. Es insoluble en agua. Tabla 9.

3.5.4.7.1 Farmacocinética. La anestesia se efectúa por vía intravenosa por lo que no se efectúa absorción. En la sangre se combina con las proteínas y sufre biotransformación pero los metabolitos no han sido bien identificados y la excreción se realiza por las heces.

3.5.4.7.2 Farmacodinamia. Su acción es semejante a la de los barbitúricos por vía intravenosa. En el hombre la inyección intravenosa produce anestesia general entre 15 a 20 segundos, con una duración de 8 a 12 minutos con una rápida duración. La depresión respiratoria es mucha menor que con la barbitúricos.

Toxicidad. Las reacciones adversas son la misma que han sido descritas para los anestésicos generales.

Preparados, vías de administración y dosis. Dosis usual es de 3 mL intravenoso

Interacciones medicamentosas. Se ha descrito sinergismo de los anestésicos esteroides con los depresores del SNC.

Indicaciones terapéuticas. Se emplea la anestesia con esteroides para la inducción en anestesia para operaciones cortas, se utiliza en combinación con succinilcolina y anestésicos gaseosos. Para intervenciones cortas se emplean anestésicos esteroides con dosis repetidas.

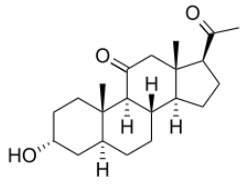
Anestésicos Esteroides. Alfaxalona				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Alfaxalona	La alfaxalona es un esteroide sintético sin propiedades hormonales y convenientes como anestésico general intravenoso. Es insoluble en agua.	La anestesia se efectúa por vía intravenosa por lo que no se efectúa absorción. En la sangre se combina con las proteínas y sufre biotransformación pero los metabolitos no han sido bien identificados y la excreción se realiza por las heces.	En el hombre la inyección intravenosa produce anestesia general entre 15 a 20 segundos, con una duración de 8 a 12 minutos con una rápida duración. La depresión respiratoria es mucha menor que con la barbitúricos.	 <p>Alfaxalona. [14]</p>

Tabla 9 Anestésicos Esteroides. Alfaxalona. Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Hipnóticos y Sedantes: Barbitúricos y No Barbitúricos.

Se denomina hipnótico a un medicamento que produce sueño semejante al natural –no igual-. Los hipnóticos son en general depresores centrales no selectivos, al igual que los anestésicos generales y la diferencia entre el efecto hipnótico y la anestesia general es cuestión del grado de intensidad de la acción.

Los hipnóticos en dosis pequeñas actúan como sedantes, calman la hiperexcitabilidad nerviosa y pueden utilizarse con este fin.

Inconvenientes de los hipnóticos: a) los hipnóticos trastornan los tipos y fases del sueño, sobre todo disminución o supresión del sueño paradójal REM en mayor o menor grado lo que origina trastornos emocionales, b) los hipnóticos producen interacciones con otros depresores centrales y este sinergismo –especialmente el alcohol- puede ser peligroso; los hipnóticos aun en dosis bajas producen habitualmente depresión intelectual, que puede persistir al día siguiente –resaca (hangover)-; los hipnóticos producen farmacodependencia.

Hipnótico ideal: a) ha de producir un efecto hipnótico seguro; b) dicho efecto no debe tener un periodo de excitación previo; c) utilizado en pequeñas dosis como sedante no debe producir embotamiento intelectual; d) debe actuar rápidamente, disminuyendo el periodo de latencia del sueño y sin modificar los tipos y fases del mismo; e) su acción debe durar lo suficiente como para asegurar el sueño toda la noche; f) no debe dejar un estado de depresión nerviosa o “resaca”; g) el fármaco no ha de irritar el estómago; h) debe absorberse fácilmente; j) no ha de producir reacciones adversas peligrosas; k) debe tener un amplio margen de seguridad. [5]

Clasificación. Los hipnóticos se clasifican en:

- 1) Los barbitúricos
- 2) Hipnóticos no barbitúricos: a) benzodiazepinas hipnoticas; b) aldehídos halogenados; hidrato de cloral; derivados de azul de tiazol: clometiazol.

3.5.4.8 Monografía Hipnóticos Barbitúricos. Origen y química. Son sustancias de origen sintético, derivados de la urea. Los barbitúricos reciben este nombre porque derivan del ácido barbitúrico. Tabla 10.

Clasificación

- 1) Barbitúricos de acción prolongada, más de 6 horas: el fenobarbital
- 2) Barbitúricos de acción intermedia, de 3 a 6 horas: el amobarbital sódico
- 3) Barbitúricos de acción corta, de menos de 3 horas: pentobarbital sódico
- 4) Barbitúrico de acción ultracorta, empleados por vía intravenosa para producir anestesia general: tiobarbitúricos el principal es el tiopental sódico.

3.5.4.8.1 Farmacocinética. Los barbitúricos se absorben fácilmente por todas las vías:
a) Cuando se administran por vía oral, estas fármacos se absorben en el estómago e

intestino. b) Administrados por vía rectal se absorben bien en el colon. c) Por las vías parenterales la absorción es rápida, depende de la liposolubilidad.

Desde la sangre, dichos fármacos pasan a los tejidos, siendo el volumen de distribución 0.6 a 0.8 L/Kg, es decir que los barbitúricos se distribuyen en el líquido extracelular e intracelular.

Los barbitúricos atraviesan fácilmente la barrera placentaria y se distribuyen por los tejidos del feto, de manera que administrados durante el parto pueden provocar la depresión del centro respiratorio.

Biotransformación y excreción. La eliminación de los barbitúricos del organismo se realiza por biotransformación o metabolismo a nivel del hígado y por excreción renal.

3.5.4.8.2 Farmacodinamia. Sistema Nervioso central. La acción fundamental de los barbitúricos es la depresión no selectiva del SNC –parálisis descendente- que, según la dosis, puede ir desde la sedación hasta la anestesia general o el coma y aún la muerte por parálisis del centro respiratorio.

Sedación. Es la atenuación de la hiperexcitabilidad nerviosa, que se consigue con pequeñas dosis de barbitúricos en los casos de ansiedad, tensión, excitación psíquica o psicomotora en individuos normales o neuróticos.

Hipnosis. Los barbitúricos, en dosis medianas, provocan un sueño semejante al natural, pudiendo ser despertado el paciente por diversos estímulos.

Tipos y fases del sueño. Los estudios realizados han establecido la existencia de 2 tipos de sueño: el ortodoxo y paradójal.

- 1) Sueño ortodoxo o de los movimientos oculares no rápidos, también denominado sueño sincronizado, clásico o NREM en el que el ECG muestra ondas lentas –sincronización- y atraviesa por cuatro periodos: a) periodo 1: al irse durmiendo el sujeto, el ECG va disminuyendo de amplitud dando lugar a un trazo aplanado; b) el periodo 2, las ondas se hacen más lentas, interrumpidas por los husos de los estímulos externos; c) en el periodo 3, las ondas se hacen lentas y amplias; d) El periodo 4 de sueño profundo, se caracteriza por la presencia casi exclusiva de ondas delta de poca amplitud y poca frecuencia.
- 2) Sueño paradójal o de los movimientos oculares rápidos, también llamado sueño desincronizados o REM en el que el ECG muestra un trazado de ondas rápidas de baja amplitud, semejantes a la reacción de alerta. Existen movimientos rápidos de los ojos y flacidez, pero con movimientos pronunciados ocasionales.

Las fases del sueño normal son: a) periodo de latencia del sueño o periodo 0; b) periodos del 1 al 4 de sueño ortodoxo o NREM, de duración de al menos 1 hora c) pasaje al tipo de sueño paradójal o REM de unos 20 minutos de duración; d) se repite el ciclo NREM, que dura unos 90 minutos, y REM de 20 minutos de duración; en total, durante la noche se producen 5 fases pero en las últimas el periodo 4 dura cada vez menos o no se produce y el sueño REM dura más.

Los barbitúricos producen los siguientes efectos: a) disminución del periodo de latencia del sueño; b) aumento del tiempo total del sueño; c) disminución de los periodos de vigilia que pueden presentarse durante la noche; d) alargamiento de los periodos 3 y 4 del sueño ortodoxo, o sea de los movimientos oculares rápidos NREM, lo que implica mayor profundidad del sueño; e) disminución del número de periodos del sueño paradójal o movimientos oculares rápidos REM y tiempo total de este hasta llegar a su supresión.

La privación del sueño REM por los barbitúricos puede provocar trastornos emocionales.

Modo de acción de los barbitúricos. El sueño que producen los barbitúricos se debe a la depresión del sistema activador ascendente reticular. Los barbitúricos también deprimen la corteza cerebral, pues en pequeñas dosis ya afectan los procesos mentales.

Mecanismo de acción. El potencial postsináptico excitador que es provocado normalmente por la despolarización de la membrana postsináptica y que origina el potencial de acción que lleva a la producción del impulso nervioso en la neurona, es deprimido por los barbitúricos en concentraciones que no afectan el potencial de reposo.

La acción es del tipo no selectivo y los barbitúricos no influyen en la formación ni en la función de los neurotransmisores que intervienen en los mecanismos nerviosos.

Sistema Cardiovascular. Las dosis hipnóticas y sedantes no modifican la actividad cardíaca. Las dosis sedantes e hipnóticas provocan ligera disminución de la presión arterial.

Respiración. Con las dosis hipnóticas los barbitúricos deprimen la respiración muy poco.

Riñón. Con las dosis anestésicas generales se produce reducción transitoria de la diuresis.

Metabolismo. Las dosis sedantes e hipnóticas de los barbitúricos provocan disminución muy ligera del metabolismo basal.

Útero. Las dosis hipnóticas no modifican la actividad uterina.

Toxicidad. Intoxicación aguda. Coma barbitúrico. Se debe a la administración de dosis excesivas.

Los trastornos nerviosos consisten en el coma que se caracteriza por la depresión respiratoria, hiporreflexia, pudiendo llegar a la abolición de los reflejos cutáneos y del coreano con aparición frecuente del signo de Barbinski y falta de respuesta de los estímulos dolorosos; existe miosis y luego midriasis.

Los trastornos respiratorios consisten en un ritmo lento y superficial, con disminución del volumen minuto.

Farmacodependencia. Los barbitúricos son fármacos que producen dependencia que se pueden incluir en la toxicomania.

Intoxicación crónica. Se produce por el empleo continuado de los barbitúricos de acción prolongada, que se acumulan. Los síntomas por exceso de dosis son: a) psíquicos –somnolencia, alteraciones de la memoria, de la atención, del juicio, euforia o depresión, irritabilidad y algunas veces alucinaciones y confusión-; b) neurológicos –vértigo, nistagmo, ataxia, temblor, disartria, paresia, hiporreflexia, ptosis palpebral-; gastrointestinal –anorexia y constipación-. El tratamiento consiste en la supresión del fármaco en forma gradual; desaparecen los síntomas generales de 2 a 3 semanas.

Contraindicaciones. Los barbitúricos están contraindicados en los individuos con insuficiencia respiratoria, no han de administrarse a las personas con hipersensibilidad alérgica.

Interacciones medicamentosas. a) La del alcohol es una de las interacciones más importantes por su frecuencia, existiendo sinergismo de las acciones depresoras del SNC que puede ser peligroso e incluso llevar hasta la muerte. b) Existe sinergismo de suma entre barbitúricos y los fármacos depresores centrales-hipnóticos, tranquilizantes mayores y menores, hipnoanalgésicos-. c) Pueden disminuir la biotransformación de los antidepresivos tricíclicos, con reducción de sus efectos depresivos. d) Los barbitúricos son capaces de aumentar el metabolismo de los bloqueantes beta-adrenérgicos. e) Pueden aumentar el metabolismo de la quinidina. f) el fenobarbital, por inducción enzimática aumenta la metabolización de los corticoesteroides, estrógenos y anticonceptivos orales.

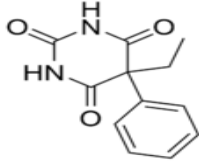
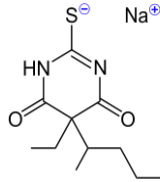
Hipnóticos Barbitúricos				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Barbitúricos	<p>Son sustancias de origen sintético, derivados de la urea. Los barbitúricos reciben este nombre porque derivan del ácido barbitúrico.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Barbitúricos de acción prolongada, más de 6 horas: el fenobarbital 2) Barbitúricos de acción intermedia, de 3 a 6 horas: el amobarbital sódico 3) Barbitúricos de acción corta, de menos de 3 horas: pentobarbital sódico 4) Barbitúrico de acción ultracorta, empleados por vía intravenosa para producir anestesia general: tiobarbitúricos el principal es el tiopental sódico. 	<p>Los barbitúricos se absorben fácilmente por todas las vías: a) Cuando se administran por vía oral, estas fármacos se absorben en el estómago e intestino. b) Administrados por vía rectal se absorben bien en el colon. c) Por las vías parenterales la absorción es rápida, depende de la liposolubilidad. La eliminación de los barbitúricos del organismo se realiza por biotransformación o metabolismo a nivel del hígado y por excreción renal.</p>	<p>La acción fundamental de los barbitúricos es la depresión no selectiva del SNC – parálisis descendente- que, según la dosis, puede ir desde la sedación hasta la anestesia general o el coma y aún la muerte por parálisis del centro respiratorio.</p>	 <p>Fenobarbital. [14]</p>  <p>Tiopental. [14]</p>

Tabla 10 Hipnóticos Barbitúricos. Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.9 Monografía. Hipnóticos no Barbitúricos. Benzodiazepinas Hipnóticas.

Origen y química. Las benzodiazepinas son sustancias de origen sintético, tranquilizantes menores potentes y también anticonvulsivantes, pero algunas son especialmente hipnóticas. Tabla 11.

3.5.4.9.1 Farmacocinética. Se absorben por todas las vías. Una vez absorbidas, las benzodiazepinas hipnóticas pasan a la sangre.

La biotransformación de las benzodiazepinas hipnóticas se produce principalmente en los microsomas hepáticos.

La excreción se realiza preponderantemente en la orina –poco en las heces- en forma de fármaco libre y sus metabolitos.

3.5.4.9.2 Farmacodinamia. En el hombre predomina el efecto hipnótico con las dosis usuales por vía oral, con disminución del periodo de latencia del sueño y aumento de la duración, así como reducción del número de despertares de noche; si se aumentan las dosis, el sueño se intensifica, sin que la depresión central vaya más allá. El efecto hipnótico comienza entre los 15 a 30 minutos y la duración del sueño es de 6 a 8 horas.

Tipos y fases del sueño. En el hombre las benzodiazepinas hipnóticas producen: a) disminución del periodo de latencia del sueño; b) aumento del tiempo total del sueño; c) sueño paradójal REM o sueño de los movimientos oculares rápidos disminuye en su número de periodos y duración.

Toxicidad. Resaca en forma de embotamiento al día siguiente. Todas las benzodiazepinas son capaces de producir farmacodependencia por uso continuado.

Preparados, vía de administración y dosis. Nitrazepam. Se encuentra en tabletas de 5 y 10 mg. Dosis usual 5 mg

Flunitrazepam. Se encuentra en tabletas de 2 mg y en ampollitas de 1 ml con 2 mg. Dosis usual 2 mg.

Triazolam. Se encuentra en tabletas de 0.25, 0.50 y 1 mg. Dosis usual 0.50 mg

Interacciones medicamentosas. Corresponden a las benzodiazepinas tranquilizantes.

Indicaciones terapéuticas. Se considera que las benzodiazepinas son los fármacos de primera elección. Las ventajas de estos fármacos son: no alteran mucho el patrón normal del sueño, son poco tóxicas y presentan pocas interacciones medicamentosas.

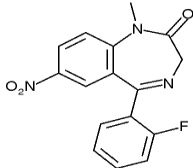
Benzodiazepinas Hipnóticas				
Farmaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Benzodiazepinas	Las benzodiazepinas son sustancias de origen sintético, tranquilizantes menores potentes y también anticonvulsivantes, pero algunas son especialmente hipnóticas.	Se absorben por todas las vías. Una vez absorbidas, las benzodiazepinas hipnóticas pasan a la sangre. La biotransformación de las benzodiazepinas hipnóticas se produce principalmente en los microsomas hepáticos. La excreción se realiza preponderantemente en la orina –poco en las heces- en forma de fármaco libre y sus metabolitos.	En el hombre predomina el efecto hipnótico con las dosis usuales por vía bucal, con disminución del periodo de latencia del sueño y aumento de la duración, así como reducción del número de despertares de noche	 <p>Flunitrazepam. [14]</p>

Tabla 11 Benzodiazepinas Hipnóticas. Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.10 Monografía. Aldehidos Halogenados: Hidrato de Cloral. Origen y química. El hidrato de cloral es un producto sintético obtenido por hidratación del cloral o tricloroacetaldehido; la presencia del cloro en su molécula aumenta la potencia depresora central de la misma. Tabla 12

3.5.4.10.1 Farmacocinética. El hidrato de cloral se absorbe fácilmente por todas las vías. En el organismo, el fármaco sufre biotransformación.

3.5.4.10.2 Farmacodinamia. Provocando una parálisis descendente no selectiva del SNC. La administración de este fármaco provoca, según la dosis, sedación, hipnosis o anestesia general.

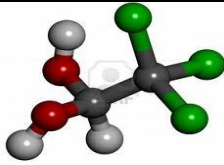
Aldehidos Halogenados. Hidrato de Cloral				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Hidrato de cloral	El hidrato de cloral es un producto sintético obtenido por hidratación del cloral o tricloroacetaldehido; la presencia del cloro en su molécula aumenta la potencia depresora central de la misma.	El hidrato de cloral se absorbe fácilmente por todas las vías. En el organismo, el fármaco sufre biotransformación.	Provocando una parálisis descendente no selectiva del SNC. La administración de este fármaco provoca, según la dosis, sedación, hipnosis o anestesia general.	 <p>Hidrato de Cloral. [8]</p>

Tabla 12 Aldehidos Halogenados. Hidrato de Cloral. Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Neurolépticos y Ansiolíticos.

La psicofarmacología es la rama de la farmacología que se ocupa de los fármacos psicotrónicos o psicofármacos, las cuales se clasifican en tres grupos:

- Psicotrónicas: a) hipnóticos; neurolépticos; b) tranquilizantes propiamente dichos
- Psicoanalépticos: a) estimulantes psíquicos o psicoestimulantes; b) fármacos antidepresivos.
- Psicodislépticos o psicotomiméticas.

Psicofármaco ideal. a) Debe curar o aliviar el mecanismo patogénico del trastorno psíquico; b) ha de ser rápidamente efectivo; c) No debe crear farmacodependencia; d) No debe producir tolerancia; e) Ha de producir una mínima toxicidad con las dosis terapéuticas y producir pocas reacciones adversas; f) No debe ser letal a dosis elevadas.

Clasificación. Los fármacos tranquilizantes, de acuerdo con sus acciones farmacológicas, se pueden clasificar en dos grupos. El primero corresponde a los neurolepticos, fármacos poderosos que actúan con eficacia en la psicosis. Esta clase de medicamentos, que nunca producen farmacodependencia, comprende los grupos de las fenotiazinas y análogos, las butirofenonas, difenilbutilpiperidinas, las anisamidas y los alcaloides. La segunda clase corresponde a los tranquilizantes propiamente dichos, menos potentes que los anteriores, aplicables a las neurosis, sobre todo la ansiedad, por lo que se les denomina ansiolíticos. Son capaces de llevar a fenómenos de farmacodependencia: comprenden las benzodiazepinas y los propanodios.

3.5.4.11 Monografía. Neurolepticos: Fenotiazinas y Análogos. Origen y química. Fenotiazinas. La fenotiazina no ejerce acciones anti colinérgicas, antihistamínicas, ni neurolepticas, pero las adquiere por sustituciones. Análogos de las fenotiazinas. Se tienen en primer lugar los derivados del tioxanteno, denominados tioxantenos. Tabla 13.

Existe otro grupo de neurolepticos, las dibenzodiazepinas.

Clasificación. La cadena lateral en posición 10 puede ofrecer distintas características lo que da lugar a tres subgrupos.

- 1) Las fenotiazinas dimetilaminicas o alifáticas son: clorpromacina y metotrimeprazina.
- 2) Las fenotiazinas piperazínicas son: trifluoroperazina, perfenazina y flufenazina.
- 3) Las fenotiazinas piperidínicas son: tioridazina, periciazina y la pipotizina.
- 4) Tioxanteno
- 5) Dibenzodiazepinas y dibenzoxapinas como la loxapina y clotiapina.

3.5.4.11.1 Farmacocinética. La fenotiazina y análogos se absorben en un 30 % vía bucal; en cambio por vía intramuscular la absorción es rápida y completa.

Una vez absorbidas pasan a la sangre combinadas con las proteínas en un 90% el nivel terapéutico de la clorpromazina es de 150 a 300 ng/mL y el nivel tóxico es de 750 a 1000 ng/mL, el volumen de distribución es de 20 l/Kg,

La biotransformación de las fenotiazinas es análoga para todas ellas y se realiza en el hígado. Dada la rápida biotransformación los efectos duran apenas 6 horas. La vida media de la clorpromazina es de alrededor de 30 horas.

3.5.4.11.2 Farmacodinamia. Sistema Nervioso Central. Produce un estado de tranquilización con reducción de la actividad motora, apatía, indiferencia, despreocupación, somnolencia discreta pero sin producirse sueño en general.

La clorpromazina es capaz de aumentar los efectos anestésicos generales de los barbitúricos y de los anestésicos volátiles.

Modo de acción. Indican que las fenotiazinas deprimen el sistema activador descendente reticular, el sistema límbico y el hipotálamo. Pero esta depresión no es global ya que se trata de una inactivación selectiva de ciertos elementos de dicha formación, posiblemente los colaterales que provienen de los lemniscos, lo que explica la selectividad de la reacción de alerta por estimulación sensitiva.

Sistema Nervioso Periférico. Las fenotiazinas no producen bloqueo neuromuscular, actúan directamente sobre el músculo esquelético, deprimiéndolo hasta producir la parálisis e inexcitabilidad absolutas con dosis elevadas.

Sistema Nervioso autónomo. Las fenotiazinas tienen la propiedad de anular o invertir los efectos hipertensores de la adrenalina.

Sistema Cardiovascular. La clorpromazina produce descenso de la presión arterial por vasodilatación periférica y bradicardia o taquicardia.

Tracto gastrointestinal e hígado. La clorpromazina es un potente fármaco antiemético y es capaz de evitar los vómitos producidos por apomorfina.

Sistema Endocrino. Al deprimir el hipotálamo afectan glándulas endocrinas a través de la adenohipófisis; es así como dichos medicamentos producen una disminución de la liberación y en consecuencia de la excreción urinaria. Se ha observado secreción láctea anormal acompañada de la ingurgitación mamaria y ginecomastia en varones.

Termorregulación. Provoca el descenso de la temperatura corporal porque al deprimir el centro termorregulador produce vasodilatación periférica y pérdida de calor.

Contraindicaciones. Las fenotiazinas no han de utilizarse en casos de depresión central o coma producida por agentes depresores del sistema nervioso.

Preparados, vías de administración y dosis. Clorhidrato de clorpromazina. Se expende en tabletas de 25 y 100 mg, solución para ingestión al 2%.

Maleato de Metotrimeprazina. Se encuentra en tabletas de 2 y 25 mg.

Indicaciones medicamentosas. a) Las fenotiazinas son capaces de aumentar la acción del alcohol y los barbitúricos, y por otra parte los barbitúricos por inducción enzimática pueden aumentar el metabolismo de la clorpromazina, puede aumentar la toxicidad de la fenitoina al inhibir su biotransformación, bloquean los receptores dopaminérgicos,

antagonizan la acción de la levodopa, facilitan la acción de los hipnóticos y los antipiréticos, antagoniza la acción estimulante central y la acción anorexígena de la amfetamina y derivados.

Indicaciones terapéuticas. Se emplean en la psicosis, en primer lugar en la esquizofrenia, en la psicosis maniaco-depresiva, en los estados delirantes y las psicosis orgánicas.

Uso neurológico. Las fenotiazinas son beneficiosas en la corea de Sydenham y de Huntington para controlar los movimientos involuntarios, bloquean los receptores dopaminérgicos en el sistema extrapiramidal.

Se utilizan en las náuseas y vómitos que se producen en las afecciones agudas en adultos y niños, sobre todo gastrointestinales, uremia, hipertensión intracraneal y en la enfermedad por radiaciones.

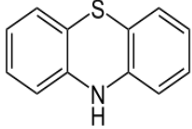
Neurolepticos: Fenotiazinas y Analogs				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Fenotiazinas	La fenotiazina no ejerce acciones anticolinérgicas, antihistamínicas, ni neurolépticas, pero las adquiere por sustituciones. Análogos de las fenotiazinas. Se tienen en primer lugar los derivados del tioxanteno.	La fenotiazina y análogos se absorben en un 30 % vía bucal; en cambio por vía intramuscular la absorción es rápida y completa. La biotransformación de las fenotiazinas es análoga para todas ellas y se realiza en el hígado. Dada la rápida biotransformación los efectos duran apenas 6 horas. La vida media de la clorpromazina es de alrededor de 30 horas.	Produce un estado de tranquilización con reducción de la actividad motora, apatía, indiferencia, despreocupación, somnolencia discreta pero sin producirse sueño en general.	 <p>Fenotiazina. [14]</p>

Tabla 13 Neurolepticos: Neotiazinas y Analogs. Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacía* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.12 Monografía Las butirofenonas. Origen y química. Son compuestos sintéticos cuya estructura fundamental consisten en una cadena de 3 átomos de carbono unida a un grupo cetónico. Los fármacos principales son: el haloperidol y el droperidol con un grupo benzoimidazol unido al anillo de piridina hidrogenasa. Tabla 14.

3.5.4.12.1 Farmacocinética. Se absorben por todas las vías. La farmacocinética corresponde a un modelo de dos compartimentos de modo que la vida media inicial o de distribución es de 10 minutos y la de eliminación es de 18 horas para el haloperidol y de 2 horas para el droperidol.

3.5.4.12.2 Farmacodinamia. Sistema Nervioso Central. Las butirofenonas son antipsicóticos y su acción es semejante a la de las fenotiazinas, pero de mayor actividad. Producen un estado de tranquilización sin provocar sueño; desaparecen alucinaciones y aumentan la acción de los anestésicos generales.

Sistema Nervioso autónomo Ejercen una acción bloqueante adrenérgica alfa. Por sus acciones autonómicas, junto con las nerviosas somáticas y las psíquicas, las butirofenonas deben clasificarse como neurolepticos.


Otras acciones. Las butirofenonas son potentes fármacos antieméticos.

Toxicidad. Las butirofenonas son capaces de provocar: a) manifestaciones nerviosas; b) trastornos psíquicos; c) manifestaciones cardiovasculares; d) trastornos gastrointestinales.

Interacciones medicamentosas. a) El uso concomitante de sales de litio y haloperidol puede producir encefalopatía con confusión mental, fiebre, estupor y trastornos extrapiramidales, cuyo mecanismo se desconoce; b) Los fármacos antiparkinsonianos del tipo anticolinérgico son capaces de disminuir la acción antipsicótica del haloperidol.

Indicaciones terapéuticas. Uso pediátrico. Las butirofenonas se emplean esencialmente en las psicosis con excitación están indicadas especialmente en casos de fracaso o toxicidad de fenotiazidas.

Usos en cirugía. La neuroleptanalgesia se emplea para la medicación preanestésica, para la anestesia quirúrgica y para su mantenimiento.

Butirofenonas				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Butirofenonas	Son compuestos sintéticos cuya estructura fundamental consisten en una cadena de 3 átomos de carbono unida a un grupo	Se absorben por todas las vías. La farmacocinética corresponde a un modelo de dos compartimentos de modo que la vida media inicial o de distribución es de 10	Producen un estado de tranquilización sin provocar sueño; desaparecen alucinaciones y aumentan la acción de los anestésicos generales.	 <p>Haloperidol. [8]</p>

	<p>cetónico. Los fármacos principales son: el haloperidol y el droperidol con un grupo benzoimidazol unido al anillo de piridina hidrogenasa.</p>	<p>minutos y la de eliminación es de 18 horas para el haloperidol y de 2 horas para el droperidol.</p>		
--	---	--	--	--

Tabla 14 Butirofenonas. Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.13 Monografía Fármacos Ansiolíticos: Sedantes. Producen cierta sedación y alivian los estados ansiedad. Tabla 15.

Origen y química. La benzodiazepina es un sistema anular heterocíclico formado por la unión de un anillo bencénico y un anillo heptagonal que contiene dos átomos de hidrógeno.

3.5.4.13.1 Farmacocinética. Las benzodiazepinas se absorben con facilidad cuando se administran por vía oral, rectal y parenteral, aparecen en la sangre a los pocos minutos. Una vez absorbidas las benzodiazepinas pasan a la sangre. Los niveles plasmáticos terapéuticos son variables. El volumen de distribución es de alrededor de 1.0 l/Kg. Los fármacos se distribuyen por todos los órganos, atraviesan la placenta y llegan al feto. La biotransformación varía para los distintos tipos de compuestos y se realiza principalmente en el hígado a nivel de los microsomas hepáticos.

3.5.4.13.2 Farmacodinamia. Sistema Nervioso Central. Disminuyen la actividad motora y ejercen efectos tranquilizantes. Con dosis algo elevadas producen ataxia, sedación, sueño y con dosis mayores, la muerte por parálisis respiratoria. Las benzodiazepinas son potentes relajantes musculares y anticonvulsivantes.

Modo de acción. Los efectos de las benzodiazepinas corresponden a una acción depresora selectiva de los centros nerviosos; la acción tranquilizante ansiolítica se ejerce sobre el sistema activador ascendente reticular y en especial en el sistema nervioso límbico.

Mecanismo de acción. Se ha establecido que las benzodiazepinas facilitan la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

Tolerancia. El uso continuado de las benzodiazepinas puede llevar al desarrollo de la tolerancia, que no es muy acentuada y cuyo mecanismo se desconoce.

Toxicidad. Las benzodiazepinas poseen un amplio margen de seguridad, son fármacos poco tóxicos y de este rasgo deriva la popularidad de uso. Las benzodiazepinas pueden

provocar farmacodependencia del tipo barbitúrico, que es mucho más leve que la producida por los barbitúricos y se presenta con dosis altas.

Contraindicaciones. Siendo medicamentos relajantes musculares, no han de utilizarse en los casos de hipotonía muscular.

Interacciones medicamentosas. a) Hay sinergismo de suma entre las benzodiazepinas y el alcohol y los barbitúricos.

Uso psiquiátrico y en medicina interna. Se indican las benzodiazepinas como ansiolíticos en las neurosis, sobre todo en los casos de ansiedad, tensión emocional, histeria, reacciones obsesivas, fobia y trastornos emocionales en los sujetos normales.

Empleo neurológico. El diazepam se utiliza además de la epilepsia, en todo tipo de convulsiones.

Uso en cirugía. Como medicación preanestésica. [5]

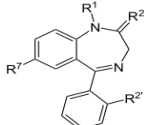
Fármacos Ansiolíticos: Sedantes				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Benzodiazepina	Se trata de calmantes psíquicos que no dan lugar a un síndrome neurológico, sino que producen cierta sedación y alivian los estados ansiedad.	Las benzodiazepinas se absorben con facilidad cuando se administran por vía oral, rectal y parenteral, aparecen en la sangre a los pocos minutos. Una vez absorbidas las benzodiazepinas pasan a la sangre. Los niveles plasmáticos terapéuticos son variables. El volumen de distribución es de alrededor de 1.0 l/Kg. Los fármacos se distribuyen por todos los órganos, atraviesan la placenta y llegan al feto. La biotransformación varía para los distintos tipos de compuestos y se realiza principalmente en el hígado a nivel de los microsomas hepáticos.	Disminuyen la actividad motora y ejercen efectos tranquilizantes. Con dosis algo elevadas producen ataxia, sedación, sueño y con dosis mayores, la muerte por parálisis respiratoria. Las benzodiazepinas son potentes relajantes musculares y antoconvulsivantes.	 <p>Benzodiazepina. [14]</p>

Tabla 15 Fármacos Tranquilizantes Menores Ansiolíticos: Sedantes. Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.14 Monografía Propanodiolos. Origen y química. Son tranquilizantes. Tabla 16.

3.5.4.14.1 Farmacocinética. Se absorbe con facilidad por todas las vías. La absorción gastrointestinal es muy completa apareciendo menos del 10% en heces. Se distribuye por todos los órganos y en especial en hígado, riñón y pulmón. La vida media es de 10 horas.

3.5.4.14.2 Farmacodinamia. Con dosis elevadas, produce relajación muscular hasta llegar a una parálisis flácida con pérdida del reflejo de enderezamiento, no deprime los centros facilitadores de la formación reticular.

Ejerce acción tranquilizante, calma la ansiedad, tensión, aprensión, especialmente en los sujetos neuroticos, facilita y promueve el sueño y es útil en el insomnio por ansiedad.

Modo de acción. No está completamente dulcificado. El mecanismo de acción no se conoce.

Toxicidad. Reacciones Adversas. Consisten en trastornos nerviosos, que son las más frecuentes.

Contraindicaciones. El meprobamato no ha de usarse en paciente con antecedentes de adicción.

Indicaciones terapèuticas. Se indica en los casos de ansiedad, tensión emocional y aprensión.

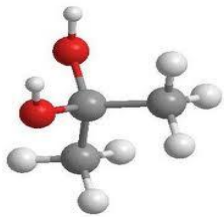
Propanodiolos				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Propanodiol	Son tranquilizantes	Se absorbe con facilidad por todas las vías. La absorción gastrointestinal es muy completa apareciendo menos del 10% en heces. Se distribuye por todos los órganos y en especial en hígado, riñón y pulmón. La vida media es de 10 horas.	Con dosis elevadas, produce relajación muscular hasta llegar a una parálisis	 <p>Propanodiol. [8]</p>

Tabla 16 Propanodiolos. Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Fármacos Anticonvulsivantes o Antiepilépticos. Relajantes Musculares Centrales. Fármacos Antiparkinsonianos.

Con el nombre de fármacos antiepilépticos o anticonvulsivantes se designan aquellos depresores centrales que tienen la propiedad de suprimir selectivamente la crisis de la epilepsia en sus distintas formas, impidiendo su aparición.

Los depresores no selectivos del SNC son capaces de actuar como anticonvulsivantes en todos los tipos de convulsiones y también en el gran mal epiléptico si se administran en dosis elevadas.

Los fármacos antiepilépticos ejercen una acción selectiva que suprime y previene los ataques de dicha enfermedad, sin provocar mayor depresión del sistema nervioso en general.

La epilepsia –disritmia cerebral paroxística- es una enfermedad frecuente, en la cual se han introducido una serie de medicamentos que son verdaderamente eficaces. Los efectos se relacionan con la concentración sanguínea en el cerebro que a su vez depende de la concentración en el plasma sanguíneo.

Los fármacos antiepilépticos actúan generalmente sobre las neuronas normales impidiendo su detonación por descargas excesivas desde el foco epiléptico normal.

El antiepiléptico ideal. Debe reunir las siguientes condiciones: a) ha de ser eficaz y específica para una o más formas de epilepsia; b) debe ser poco tóxica y con un índice terapéutico y margen de seguridad muy elevados; c) ha de ser tolerada por vía bucal durante largos tratamientos; d) debe ser de acción prolongada para evitar tomas repetidas; e) debe suprimir los ataques sin causar sedación ni otras reacciones indeseables; f) no ha de producir tolerancia; g) debe restaurar el ECG anormal dentro de los límites fisiológicos.

Clasificación. Es la que considera la estructura química.

- 1) Antiepilépticos sintéticos con estructura de ureídos corresponden a los grupos siguientes: a) barbitúricos antiepilépticos y desoxibarbitúricos; b) hidatoínas, fenitoína; c) oxazolidinadonas y succinimidias; d) acetilureas, etilfenacenamida.
- 2) Antiepilépticos sintéticos no ureídos: a) dibenzazepinas: carbamazepina; b) benzodiacepinas antiepilépticas; c) derivados del ácido válerico: ácido valproico.

Los antiepilépticos pueden clasificarse de acuerdo a su mecanismo de acción en:

- a) Antiepilépticos de primera generación: ácido valproíco, carbamazepina, etosuximida, fenitoína, fenobarbital y primidona.
- b) Antiepilépticos de segunda generación: fosfenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, y topiramato.
- c) Antiepilépticos de segunda generación de uso restringido: felbamato y vigabatrina.

Se ha propuesto clasificar a los antiepilépticos de primera y segunda generación en función de sus principales mecanismos de acción en los siguientes grupos:

- Antiepilépticos que actúan principalmente sobre canales iónicos: carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, oxcarbazepina y pregabalina.
- Antiepilépticos que actúan principalmente potenciando el tono gabaérgico: benzodiacepinas y fenobarbital.
- Antiepilépticos que actúan por múltiples mecanismos de acción: felbamato, gabapentina, topiramato, valproato.
- Antiepilépticos que actúan por otros mecanismos; levetiracetam

Sin embargo, esta clasificación es poco útil por que muchos antiepilépticos actúan por múltiples mecanismos y, en ocasiones, no se sabe con seguridad cuál de ellos es el más relevante en su acción convulsiva. [3]

3.5.4.15 Monografía Antiepilépticos Sintéticos Ureidos: Barbitúricos Antiepilépticos y Desoxibarbitúricos Origen y química. Todos los fármacos de este grupo son de origen sintético. Tabla 17.

3.5.4.15.1 Farmacocinética. El fenobarbital y sus sales se absorben fácilmente por todas las vías.

3.5.4.15.2 Farmacodinamia. En la epilepsia humana, los mencionados fármacos son efectivos especialmente para impedir los accesos del gran mal o crisis tonicocliclónicas generalizadas y la epilepsia jacksoniana o crisis focales motoras.

Modo y mecanismo de acción. Corresponde al de los barbitúricos.

Toxicidad. Puede dar lugar a somnolencia, ataxia, nistagmo y erupciones cutáneas alérgicas.

Interacciones medicamentosas. La administración conjunta de primidona y clorazepato dipotásico produce trastornos psíquicos como irritabilidad y conducta agresiva.

Indicaciones terapéuticas. Se estudia únicamente el uso de los barbitúricos en la epilepsia, esta es la única indicación de la primidona.

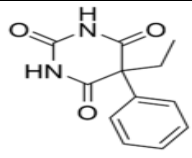
Antiepilépticos Sintéticos Ureidos: Barbitúricos Antiepilépticos y Desoxibarbitúricos				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Barbitúricos Antiepilépticos y Desoxibarbitúricos	Todos los fármacos de este grupo son de origen sintético.	El fenobarbital y sus sales se absorben fácilmente por todas las vías.	En la epilepsia humana, los mencionados fármacos son efectivos especialmente para impedir los accesos del gran mal o crisis tonicoclónicas generalizadas y la epilepsia jacksoniana o crisis focales motoras.	 <p>Fenobarbital. [14]</p>

Tabla 17. Antiepilépticos Sintéticos Ureidos: Barbitúricos Antiepilépticos y Desoxibarbitúricos Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.16 Monografía. Hidantoínas: Fenitoína Origen y química. Este grupo de fármacos es de origen sintético y derivan de la hidantoína, núcleo semejante al de los barbitúricos. Tabla 18.

3.5.4.16.1 Farmacocinética. Se absorbe bien en el tracto digestivo. Una vez absorbida la fenitoína pasa a la sangre donde se encuentra combinada con las proteínas plasmáticas.

El volumen aparente de distribución es de 3.5 a 0.8 l/Kg; la fenitoína se distribuye en el líquido extracelular e intracelular. Se metaboliza en su mayor parte en el hígado. Los procesos de biotransformación y excreción son lentos.

3.5.4.16.2 Farmacodinamia. Sistema Nervioso Central. Las hidantoínas poseen propiedades anticonvulsivantes selectivas en el gran mal. Las hidantoínas suprimen la fase crónica del electroshock, es capaz de impedir los accesos de gran mal o crisis tonicoclónicas generalizadas y la epilepsia jacksoniana o crisis focales motoras. Existe un sinergismo de suma con el fenobarbital y la primidona. La fenitoína no ejerce acción

sedante ni hipnótica, es pues un depresor central muy selectivo en la epilepsia, y muy pocas veces las dosis elevadas provocan un estado de amplia somnolencia.

El modo de acción. Inhibir la propagación de la descarga cerebral de la zona epiletógeno.

El mecanismo de acción, la fenitoína tiene la propiedad de estabilizar la membrana celular neuronal frente a estímulos excesivos o de repetición que parten del foco epiléptico.

Sistema Cardiovascular. La fenitoína ejerce una acción antiarrítmica cardíaca.

Sistema Hematopoyético y metabolismo. Puede producir anemia megaloblástica, que se debe a una deficiencia secundaria de ácido fólico.

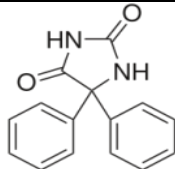
Acción teratogénica. Malformaciones congénitas.

Toxicidad. La fenitoína es capaz de producir marcados, excitación psíquica, insomnio, visión borrosa, disartria, diplopía, a veces somnolencia, apatía y cefalea, con frecuentes trastornos cerebrosos como nistagmo, temblores, ataxia. Gingivitis hiperplásica.

Contraindicaciones. La fenitoína no debe emplearse en pacientes con afección hepática o sanguínea ni cuando exista hipersensibilidad.

Interacciones medicamentosas. a) El alcohol por inducción enzimática a nivel de los microsomas hepáticos es capaz de acelerar el metabolismo de la fenitoína y disminuir su acción antiepiléptica. b) Se describió una disminución de la acción de la levodopa por la fenitoína.

Se considera en la actualidad que la fenitoína que es la primera elección en la epilepsia mayor y jacksoniana.

Hidantoínas: Fenitoína				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Fenitoína	Este grupo de medicamentos es de origen sintético y derivan de la hidantoína, núcleo semejante al de los barbitúricos.	Se absorbe bien en el tracto digestivo. Una vez absorbida la fenitoína pasa a la sangre donde se encuentra combinada con las proteínas plasmáticas. El volumen aparente de distribución es de 3.5 a 0.8 l/Kg; la fenitoína se distribuye en el líquido extracelular e intracelular. Se metaboliza en su mayor parte en el	Las hidantoínas poseen propiedades anticonvulsivantes selectivas en el gran mal. La hidantoína suprime la fase crónica del electroshock, es capaz de impedir los accesos de gran mal o crisis tónico-clónicas generalizadas y la epilepsia jacksoniana o crisis focales motoras	 <p>Fenitoína. [14]</p>

		higado. Los procesos de biotransformación y excreción son lentos.		
--	--	---	--	--

Tabla 18. Hidantoínas: Fenitoína Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacía* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.17 Monografía Oxazolidinandionas y succinimidas Origen y química. La oxazolidinadiona posee un núcleo pentagonal semejante al de la hidantoína. Tabla 19.

3.5.4.17.1 Farmacocinética. Trimetadiona. Se absorbe fácilmente cuando se administra por las vías oral y parenteral. Absorbida, pasa a la sangre, siendo el nivel plasmático terapéutico de 6 a 40 $\mu\text{G} / \text{ml}$. En el organismo principalmente en el hígado, sufre una N-demetilación y la dimetadiona formada también ejerce acción antiepiléptica. Esta y su metabolito se excretan en la orina en forma lenta, de manera que pueden producirse fenómenos de acumulación. La vida media de la trimetadiona es de alrededor de 18 horas.

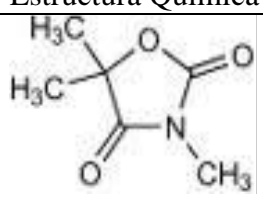
3.5.4.17.2 Farmacodinamia. Las oxazolidinadionas y succinimidas producen acciones selectivas en el pequeño mal epiléptico o ausencias.

En lo que se refiere al mecanismo de acción poco se sabe; la estabilización de la membrana celular referida para explicar la acción de la fenitoína no puede aplicarse en este caso pues no se producen los efectos de dichos fármacos en el nervio.

Toxicidad. Trimetadiona. Puede producir trastornos nerviosos como somnolencia, mareos, confusión. Los síntomas digestivos consisten en molestias epigástricas, náuseas y vómitos.

Etosuximida. Produce reacciones adversas con menor frecuencia y gravedad que la trimetadiona, pero así mismo es capaz de provocar trastornos nerviosos.

Indicaciones terapéuticas y plan de administración. Corresponde al pequeño mal, ausencias o epilepsia menor.

Oxazolidinandionas y succinimidas				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Oxazolidinadiona	La oxazolidinadiona posee un núcleo pentagonal semejante al de la hidantoína.	Se absorbe fácilmente cuando se administra por la vía oral y parenteral. Absorbida, pasa a la sangre. En el organismo principalmente en el hígado, sufre una N-	Las oxazolidinadionas y succinimidas producen acciones selectivas en el pequeño mal epiléptico o ausencias	

		demetilación y la dimetadiona formada también ejerce acción antiepiléptica. Esta y su metabolito se excretan en la orina en forma lenta.		Trimetadiona. [14]
--	--	--	--	--------------------

Tabla 19. Oxazolidinandionas y succinimidas Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacía* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.18 Monografía Acetilureas: Etilfenacemida. Origen y química. Las acetilureas son compuestos alifáticos. Tabla 20.

3.5.4.18.1 Farmacocinética. Sólo se sabe que el fármaco se absorbe bien cuando se administra por las vías bucal y parenteral; los efectos se observan de 2 a 3 horas después de la ingestión.

3.5.4.18.2 Farmacodinamia. La etilfenacemida ejerce una evidente acción antiepiléptica e inhibe principalmente las crisis de la epilepsia psicomotora.

En el hombre, la etilfenacemida es eficaz especialmente para prevenir la crisis de epilepsia psicomotora, automatismo o epilepsia parcial completa.

Toxicidad. Es un medicamento algo tóxico y puede producir trastornos nerviosos y psíquicos.

Indicaciones terapéuticas y plan de administración. Se aplica para prevenir las crisis de epilepsia psicomotora o automatismo.

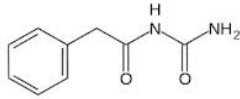
Acetilureas: Etilfenacemida				
Fármacos	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Acetilureas	Las acetilureas son compuestos alifáticos.	Sólo se sabe que el fármaco se absorbe bien cuando se administra por las vías oral y parenteral; los efectos se observan de 2 a 3 horas después de la ingestión.	La etilfenacemida ejerce una evidente acción antiepiléptica e inhibe principalmente las crisis de la epilepsia psicomotora.	 <p>Acetilurea. [14]</p>

Tabla 20. Acetilureas: Etilfenacemida Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacía* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.19 Monografía Antiepilépticos Sintéticos No Ureidos. Dibenzazepinas: Carbamazepinas. Origen y química. La carbamazepina es un compuesto sintético triciclíco. Tabla 21.

3.5.4.19.1 Farmacocinética. La carbamazepina se absorbe por las vías oral y parenteral, y la absorción gastrointestinal es lenta con una máxima concentración sanguínea 6 a 18 horas después de la ingestión.

En el organismo, especialmente en el hígado, se transforma en un epóxido. Se excreta parcialmente por la bilis a las heces, pero su mayor parte por el riñón y en la orina se encuentra el fármaco libre en muy pequeña cantidad y sobre todo en forma de los metabolitos arriba indicados.

3.5.4.19.2 Farmacodinamia. La carbamazepina produce una acción antiepiléptica sobre todo en las crisis psicomotoras. Es efectiva para suprimir los ataques de la epilepsia psicomotora automatismo o epilepsia parcial con sintomatología.


La carbamazepina produce efectos muy favorables en la neuralgia del trigémino y es capaz de prevenir la aparición de los ataques en forma selectiva.

Modo y mecanismo de acción. No han sido determinados.

Toxicidad. La carbamazepina es un medicamento capaz de producir manifestaciones nerviosas –somnolencia, mareos, ataxia, parestesia, cefalea, trastornos visual, diplopia, nistagmo. Estas reacciones adversas ceden al disminuir la dosis o suprimir la medicación.

Interacciones medicamentosas. El fenobarbital puede estimular el metabolismo de la carbamazepina, con descenso de sus niveles plasmáticos, por su parte la carbamazepina por el citado mecanismo puede provocar un metabolismo de las fenitoinas. La carbamazepina es capaz de acelerar el metabolismo de los anticoagulantes orales y también estimula el metabolismom de las tetraciclinas.

Indicaciones terapéuticas y plan de administración. Se considera que actualmente la carbamazepina es el fármaco de primera elección con la epilepsia psicomotra, automatismo o epilepsia parcial compleja.

Antiepilépticos Sintéticos No Ureidos. Dibenzazepinas: Carbamazepinas				
Fármacos	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Carbamazepina	La carbamazepina es un compuesto sintético triciclíco	La carbamazepina se absorbe por la vía oral y parenteral y la absorción gastrointestinal es lenta con una máxima concentración sanguínea 6 a 18 horas después de la	La carbamazepina produce una acción antiepiléptica sobre todo en las crisis psicomotoras. Es efectiva para suprimir los ataques de la epilepsia psicomotora automatismo	

		ingestión. En el organismo, especialmente en el hígado, se transforma en un epóxido. Se excreta parcialmente por la bilis a las heces, pero su mayor parte por el riñón y en la orina	o epilepsia parcial con sintomatología.	Carbamazepina. [14]
--	--	--	---	---------------------

Tabla 21. Antiepilépticos Sintéticos No Ureidos. Dibenzazepinas: Carbamazepinas Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacía* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.20 Monografía Benzodiazepinas Antiepilepticas. Origen y química. Las benzodiazepinas son fármacos hipnóticos y ansiolíticos, empleándose como antiepilépticas principalmente dos de ellas de origen sintético: a) el diazepam y b) clonazepam. Tabla 22.

El diazepam y el clonazepam ejercen acciones antiepilépticas en todos los tipos de la enfermedad sobre todo en el pequeño mal. Las benzodiazepinas producen: a) la prevención de las crisis tonicoclónicas generalizadas, gran mal o epilepsia mayor, de las crisis focales motoras o epilepsia jacksoniana; b) especialmente las crisis del pequeño mal o ausencia; c) con menos frecuencia las de las epilepsia psicomotora, automatismo o epilepsia parcial compleja.

3.5.4.20.1 Farmacocinética. El diazepam y clonazepam se absorben fácilmente por vía oral y en menor grado por vía rectal e intramuscular. En la sangre ambos fármacos se combinan con las proteínas plasmáticas. Se excretan en su mayor y parte en la orina y una porción por la bilis a las heces.

Modo de acción. Inhiben la propagación de las descargas cerebrales desde la zona epiléptogena a las regiones corticales, sin efecto sustancial en el foco del mismo.

Mecanismo de acción. Facilitan la transmisión GABAérgica acrecentando la acción inhibidora del neurotransmisor ácido gamma aminobutírico.

Toxicidad. Transtornos nerviosos, gastrointestinales, respiratorios y cutáneos.

Son capaces de generar farmacodependencia.

Indicaciones terapéuticas y plan de administración. Epilepsia crónica.

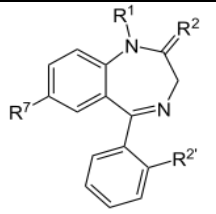
Benzodiazepinas Antiepilepticas				
Fármacos	Monografía	Farmacocinética	Mecanismo de Acción	Estructura Química
Benzodiazepinas	Las benzodiazepinas son fármacos hipnóticos y ansiolíticos, empleándose como antiepilépticas principalmente dos de ellas de origen sintético: a) el diazepam y b) clonazepam. El diazepam y el clonazepam ejercen acciones antiepilépticas en todos los tipos de la enfermedad sobre todo en el pequeño mal.	El diazepam y clonazepam se absorben fácilmente por vía oral y en menor grado por vía rectal e intramuscular. En la sangre ambos fármacos se combinan con las proteínas plasmáticas. Se excretan en su mayor y una porción por la bilis a las heces.	Facilitan la transmisión GABAérgica acrecentando la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gamma aminobutírico.	 <p>Benzodiazepina. [14]</p>

Tabla 22 Benzodiazepinas Antiepilepticas Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.21 Monografía Derivados del Ácido Valérico: Ácido Valproico. Origen y química. El ácido valproico es un fármaco que deriva químicamente del ácido valérico: se utiliza como sal, el valproato de sodio. Tabla 23

3.5.4.21.1 Farmacocinética. El ácido valproico y el valproato se absorben bien cuando se administran por las vías oral y parenteral. En la sangre, el fármaco se combina con las proteínas plasmáticas, especialmente con la albúmina.

El ácido valproico se distribuye esencialmente en el líquido extracelular y pasa al líquido cefalorraquídeo con una concentración 10 veces menor que en el plasma. El fármaco libre y sus metabolitos se excretan parcialmente por la bilis al intestino, pero su mayor parte es por el riñón. La vida media es de alrededor de 11 horas.

3.5.4.21.2 Farmacodinamia. Se comienza con la acción sobre el SNC y en especial de la antiepiléptica que es selectiva. Es efectivo para suprimir las crisis de la epilepsia generalizada especialmente más en los casos de epilepsia parcial.

Modo de acción. Inhibe la propagación de la descarga cerebral desde la zona epileptógena, sin que se inhiban las descargas del foco mismo. En cuanto al mecanismo de acción, tiende a aceptarse que el ácido valproico produce una elevación del ácido gamma aminobutírico, transmisor químico inhibitor del cerebro, elevación que se debe esencialmente a la inhibición de la enzima GABAtransaminasa que cataboliza el citado neurotransmisor.

Toxicidad. Provoca trastornos gastrointestinales –nauséas, vómito, cólicos y diarrea-; nerviosos –sedación y somnolencia, a veces a taxia y temblores-; cutáneos –alopecia-.

Interacciones medicamentosas. Es capaz de desplazar a la fenitoína de su combinación con las proteínas plasmáticas, con la posibilidad de fenómenos tóxicos.

Interacciones terapéuticas y plan de administración. El ácido valproico se utiliza esencialmente en la epilepsia y es el fármaco de primera elección en el pequeño mal; pero es un fármaco alternativa en el gran mal, epilepsia mayor o crisis tonicoclónicas generalizadas.

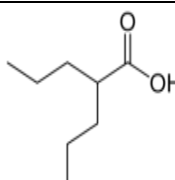
Derivados del Ácido Valérico: Ácido Valproíco				
Fármacos	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Valproato de Sodio	El ácido valproico es un fármaco que deriva químicamente del ácido valérico: se utiliza como sal, el valproato de sodio.	El ácido valproico y el valproato se absorben bien cuando se administran por las vías oral y parenteral. En la sangre, el fármaco se combina con las proteínas plasmáticas, especialmente con la albúmina. El ácido valproíco se distribuye esencialmente en el líquido extracelular y pasa al líquido cefalorraquídeo con una concentración 10 veces menor que en el plasma. El fármaco libre y sus metabolitos se excretan parcialmente por la bilis al intestino, pero su mayor parte es por el riñón.	Se comienza con la acción sobre el SNC y en especial de la antiepiléptica que es selectiva. Es efectivo para suprimir las crisis de la epilepsia generalizada especialmente más en los casos de epilepsia parcial.	 <p>Acido Valproíco. [14]</p>

Tabla 23. Derivados del Ácido Valérico: Ácido Valproíco Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Relajantes Musculares.

Los fármacos que provocan la relajación del músculo esquelético con el fin de disminuir el tono muscular pueden actuar a nivel de la unión muscular o mineural o bien en los centros nerviosos. Con el nombre de relajantes musculares se designa a aquellos

fármacos que actuando sobre los centros nerviosos deprimen la actividad del músculo esquelético disminuyendo su tono. [5]

3.5.4.22 Monografía Analógos del GABA: El Baclofeno. Origen y química. El baclofeno es un compuesto sintético que resulta del agregado de un grupo paraclorofenilo en el carbono beta del ácido gamma aminobutírico. Tabla 24.

3.5.4.22.1 Farmacocinética. El fármaco se absorbe fácilmente cuando se administra por las vías bucal y parenteral. El fármaco se distribuye por todos los órganos, especialmente en el hígado y el riñón; pasa al sistema nervioso atravesando la barrera hematoencefálica.

El baclofeno se metaboliza en muy poca proporción. El fármaco libre y su metabolito se excretan, una pequeña porción por la bilis y la mayor parte en la orina, unos dos tercios de la dosis en 6 horas y el resto en 24 horas. La vida media de el fármaco es de alrededor de 3.5 horas.

3.5.4.22.2 Farmacodinamia. El fármaco ejerce una acción evidente para mejorar la espasticidad de origen cerebral –hemiplejía- y espinal –paraplejía-, incluyendo la esclerosis múltiple, sin modificar la motilidad voluntaria.

El baclofeno es un relajante muscular de acción central y posee la propiedad de inhibir tanto los reflejos multisinápticos –formados por varias neuronas- , flexores, como los reflejos monosinápticos el arco sólo está formado por dos neuronas- extensores. La acción relajante muscular del baclofeno se debe esencialmente a la depresión de las motoneuronas gamma, directa sobre todo y también a partir de la formación reticular.

Toxicidad. Es un fármaco muy toxica y la frecuencia de dichas reacciones no es muy elevada, siendo dichas manifestaciones: nerviosas –mareos, sedación, astenia, y algunas veces euforia y estado confusional- y gastrointestinales –nauseas, vómitos, cólicos ya diarrea-.

Indicaciones terapéuticas y plan de administración. Este fármaco se utiliza en las parálisis espásticas ya sea de origen cerebral –hemiplejías por reblandecimiento o hemorragia cerebral- pero especialmente de origen espinal –paraplejía por mielitis, tumores, traumatismos-, incluida la esclerosis múltiple. La dosis inial es de 5 mg, 3 veces por día para aumentar esta cantidad cada 3 o 4 días hasta obtener una respuesta satisfactoria.

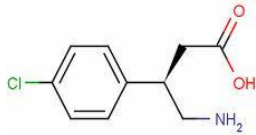
Analógicos del GABA: El Baclofeno				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Baclofeno	El baclofeno es un compuesto sintético que resulta del agregado de un grupo paraclorofenilo en el carbono beta del ácido gamma aminobutírico.	El fármaco se absorbe fácilmente cuando se administra por las vías oral y parenteral. El fármaco se distribuye por todos los órganos, especialmente en el hígado y el riñón; pasa al sistema nervioso atravesando la barrera hematoencefálica. El baclofeno se metaboliza en muy poca proporción. El fármaco libre y su metabolito se excretan, una pequeña porción por la bilis y la mayor parte en la orina.	El fármaco ejerce una acción evidente para mejorar la espasticidad de origen cerebral – hemoplejía- y espinal – paraplejía-, incluyendo la esclerosis múltiple, sin modificar la motilidad voluntaria. El baclofeno es un relajante muscular de acción central y posee la propiedad de inhibir tanto los reflejos multisinápticos –formados por varias neuronas- , flexores, como los reflejos monosinápticos el arco sólo esta formado por dos neuronas- extensores	 <p>Baclofeno. [14]</p>

Tabla 24 Analógicos del GABA: El Baclofeno Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.23 Monografía de la Mefenesina. Origen y química. El primer compuesto depresor espinal estudiado fue la mefenesina, de origen sintético y derivado del propanodiol, cuyo uso ha sido abandonado, pero constituye el patrón de estudio de los relajantes musculares centrales, por lo que los fármacos empleadas se refieren al grupo de la mefenesina y corresponde a cuatro subgrupos, todos de origen sintético:

1. Derivados del propanodiol. El principal es el metacarbamol que deriva de la mefenesina.
2. Derivados de la etanolamina. Corresponden a la orfenadrina que es un relajante muscular.
3. Derivados del benzoxazol. Es la clorzoxazona, es de acción tranquilizante muy escasa.
4. Derivados de la metatiazanona. Corresponden esencialmente a la clormezanona que produce una acción tranquilizante definida. Tabla 25.

3.5.4.23.1 Farmacocinética. Se absorben fácilmente cuando se administran por vía oral y parenteral, no se conoce bien su destino ni excreción.

3.5.4.23.2 Farmacodinamia. Provocan relación muscular –disminución del tono- ataxia y luego parálisis ascendente. Los fármacos del grupo de la mefenesina son capaces de disminuir el tono muscular anormalmente exagerado por afecciones nerviosas.

Toxicidad. Pueden provocar manifestaciones nerviosas –astenia, somnolencia, diplopía, visión borrosa, mareos y a veces ataxia-, gastrointestinales –anorexia, molestias epigástricas, náuseas y vómitos- y trastornos cutáneos –prurito y erupción paulosa-. La disminución de la dosis o supresión del medicamento hace desaparecer estos trastornos.

Indicaciones terapéuticas y plan de administración. Se utilizan algunas veces en procesos reumáticos como la fibrositis (reumatismo de partes blandas), osteoartritis (reumatismo articular), espondilitis (reumatismo vertebral).

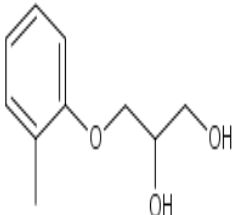
Mefenesina				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Mefenesina	<p>La mefenesina, de origen sintético y derivado del propanodiol por lo que los fármacos empleadas se refieren al grupo de la mefenesina y corresponde a cuatro subgrupos, todos de origen sintético:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Derivados del propanodiol. El principal es el metacarbamol que deriva de la mefenesina. 2. Derivados de la etanolamina. Corresponden a la orfenadrina que es un relajante muscular. 3. Derivados del benzoxazol. Es la clorzoxazona, es de acción tranquilizante muy escasa. 4. Derivados de la metatiazanona. Corresponden esencialmente a la clormezanona que produce una acción tranquilizante definida. 	<p>Se absorben fácilmente cuando se administran por vía oral y parenteral, no se conoce bien su destino ni excreción.</p>	<p>Provocan relajación muscular –disminución del tono- ataxia y luego parálisis ascendente. Los fármacos del grupo de la mefenesina son capaces de disminuir el tono muscular anormalmente exagerado por afecciones nerviosas</p>	 <p style="text-align: center;">Mefenesina. [14]</p>

Tabla 25 Mefenesina Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Fármacos Antiparkinsonianos

Fármacos cuya principal acción es la de suprimir las manifestaciones de síndrome parkinsoniano o parkinsonismo. Sí se considera que este síndrome se debe a un desequilibrio entre los sistemas dopaminérgicos y colinérgico en los ganglios basales extrapiramidales por deficiencia de dopamina.

Clasificación. De acuerdo con lo expresado se consideran cuatro grupos de fármacos antiparkinsonianos: a) fármacos sustitutivos: levodopa y otras fármacos relacionados; b) agonistas dopaminérgicos: la bromocriptina; liberadores de dopamina: la amantadina; anticolinérgicos parkinsonianos sintéticos. [5]

3.5.4.24 Monografía de Fármacos Sustitutivos: Levodopa y Fármacos Relacionados. Origen y química. La levodopa es un aminoácido de origen sintético, forma la dopamina en los tejidos periféricos por acción de la enzima descarboxilasa. Tabla 26.

3.5.4.24.1 Farmacocinética. La levodopa se absorbe por todas las vías, pero apenas un 20% de la dosis ingerida es aprovechada debido a la metabolización del fármaco a nivel de intestino e hígado por la dopadescarboxilasa.

Una vez absorbida, la levodopa pasa a la sangre, se distribuye por todos los órganos, sobre todo hígado, páncreas, riñón, corazón e intestino. En todos los tejidos la dopamina se transforma en noradrenalina.

3.5.4.24.2 Farmacodinamia. Produce una mejora de los síntomas, rigidez y temblor, mejoran los trastornos de la postura y la marcha, la expresión facial, las perturbaciones del lenguaje y la escritura. La acción no es inmediata se manifiesta después de 2 o 3 semanas, y si se suprime la medicación los síntomas reaparecen.

Mecanismo de acción. El mecanismo de acción antiparkinsoniana, es sustitutiva o de reemplazo, aportando dopamina –formada por formada por la biotransformación de la levodopa- a los ganglios basales, especialmente el cuerpo estriado, siendo el déficit de este neurotransmisor el que provoca las manifestaciones parkinsonianas; la dopamina – formada normalmente en la sustancia negra y que actúa como neurotransmisor en la vía nigroestriada ejerce una acción inhibitoria sobre el cuerpo estriado –putamen y núcleo caudado- y suprime las manifestaciones del síndrome parkinsoniano, que son causadas por liberación del estriado. La eficacia de la levodopa declina muchas veces después de 4 a 8 años de tratamiento.

La administración de los inhibidores de la descarboxilasa –carbidopa- junto con la levodopa aumenta la acción antiparkinsoniana de la levodopa.

Toxicidad. Los trastornos gastrointestinales más frecuentes son la anorexia, náuseas, molestias epigástricas, vómitos y diarrea; también son muy frecuentes los movimientos involuntarios, en la cara, labios, cuello y a veces extremidades, en tratamientos prolongados pueden aparecer trastornos psíquicos como excitación, insomnio, agitación, confusión, ilusiones, reacciones paranoides y depresión mental.

Indicaciones terapéuticas y plan de administración. Se indica la levodopa y los fármacos relacionadas en el síndrome parkinsoniano en su forma idiopática.

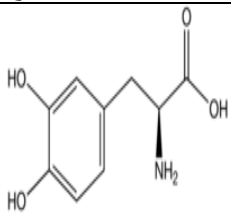
Fármacos Sustitutivos: Levodopa y Fármacos Relacionados				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Levodopa	La levodopa es un aminoácido de origen sintético, forma la dopamina en los tejidos periféricos por acción de la enzima descarboxilasa.	La levodopa se absorbe por todas las vías, pero apenas un 20% de la dosis ingerida es aprovechada debido a la metabolización de el fármaco a nivel de intestino e hígado por la dopadecarboxilasa. Una vez absorbida, la levodopa pasa a la sangre, se distribuye por todos los órganos, sobre todo hígado, páncreas, riñón, corazón e intestino. En todos los tejidos la dopamina se transforma en noradrenalina.	Produce una mejora de los síntomas, rigidez y temblor, mejoran los trastornos de la postura y la marcha, la expresión facial, las perturbaciones del lenguaje y la escritura.	 <p>Levodopa. [14]</p>

Tabla 26 Fármacos Sustitutivos: Levodopa y Fármacos Relacionados Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.25 Monografía Agonistas Dopaminérgicos: La Bromocriptina Origen y química. Es un alcaloide semisintético derivado de centeno. Tabla 27.

3.5.4.25.1 Farmacocinética. La bromocriptina se absorbe por todas la vías, y el nivel plasmático máximo se obtiene a la hora y media después de la ingestión. Se metaboliza en el organismo y sus metabolitos se excretan en la orina, siendo la vida media de unas 8 horas.

3.5.4.25.2 Farmacodinamia. En el hombre produce una mejoría sustancial en la enfermedad de parkinson y en el parkinsonismo posencefalítico tanto rigidez como la aquinesia y el temblor, en forma semejante a la levodopa.

Mecanismo de acción. Se acepta que la bromocriptina es un agonista dopaminérgico que se une con los receptores de la dopamina en el cuerpo estriado y actúa como ella.

Toxicidad. Es capaz de producir trastornos gastrointestinales – náuseas, vómito y constipación-; nerviosos –movimientos involuntarios -mareos, cefalea-; psiquiátricos con ilusiones, alucinaciones, estados paranoides; y cardiovasculares –hipotensión arterial, a veces eritromelalgia.

Interacciones medicamentosas: a) Existe antagonismo de la bromocriptina con las fenotiazinas; b) se produce sinergismo entre la bromocriptina y los otros fármacos antiparkinsonianos, especialmente la levodopa, que permite reducir la dosis de esta última.

Indicaciones terapéuticas y plan de administración. En la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo posencefálico se emplea la bromocriptina para reemplazar la levodopa y fármacos relacionados.

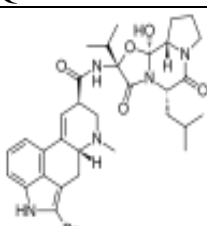
Agonistas Dopaminérgicos: La Bromocriptina				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Bromocriptina	Es un alcaloide semisintético derivado de centeno	La bromocriptina se absorbe por todas las vías, y el nivel plasmático máximo se obtiene a la hora y media después de la ingestión. Se metaboliza en el organismo y sus metabolitos se excretan en la orina, siendo la vida media de unas 8 horas	En el hombre produce una mejoría sustancial en la enfermedad de parkinson y en el parkinsonismo posencefalítico tanto rigidez como la aquinesia y el temblor.	 <p>Bromocriptina. [14]</p>

Tabla 27 Agonistas Dopaminérgicos: La Bromocriptina Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.26 Monografía de Liberadores de la Dopamina: Amantadina. Origen y química. La amantadina es una sustancia sintética, que es una amina primaria. Tabla 28.

3.5.4.26.1 Farmacocinética. La amantadina se absorbe por todas las vías y la concentración sanguínea máxima se alcanza en 1 a 4 horas después de la ingestión. Se distribuye por todos los órganos, especialmente en el pulmón (donde se concentra) y se excreta por el riñón. La transformación metabólica es insignificante y el 86% de la dosis

no modificada es excretada en el transcurso de 4 días. La vida media de el fármaco es de alrededor de 12 horas.

3.5.4.26.2 Farmacodinamia. Posee acción sobre el SNC. Tiene la propiedad de aliviar rápidamente los trastornos de la enfermedad de Parkinson –temblor, rigidez y aquinesia-.

Mecanismo de acción. La amantadina aumenta la disponibilidad de la dopamina en el cuerpo estriado y provoca su liberación en las terminaciones nerviosas dopaminérgicas que vienen de la sustancia negra.

Toxicidad. La amantadina es un medicamento poco tóxico y las reacciones adversas, no comunes, son nerviosas –insomnio, excitación, cefalea, mareos, desorientación y confusión mental-.

Interacciones medicamentosas. La levodopa y los anticolinérgicos muestran sinergismo con la amantadina con aumento de los efectos útiles.

Indicaciones y plan de administración. Se emplea en la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo posencéfalo.

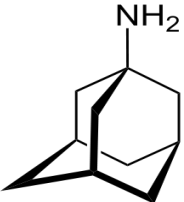
Liberadores de la Dopamina: Amantadina				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Amantadina	La amantadina es una sustancia sintética, que es una amina primaria	La amantadina se absorbe por todas las vías y la concentración sanguínea máxima se alcanza en 1 a 4 horas después de la ingestión. Se distribuye por todos los órganos, especialmente en el pulmón (donde se concentra) y se excreta por el riñón.	Posee acción sobre el SNC. Tiene la propiedad de aliviar rápidamente los trastornos de la enfermedad de Parkinson –temblor, rigidez y aquinesia-.	 <p>Amantadina. [14]</p>

Tabla 28 Liberadores de la Dopamina: Amantadina Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.27 Monografía de Anticolinérgicos Antiparkinsonianos Sintéticos. Origen y química. Todos los fármacos anticolinérgicos sintéticos contienen un nitrógeno sintético lo que les confiere la propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica. Los fármacos corrientemente empleados son: a) aminoalcoholes como el biperideno y la prociclidina; b) aminoalcoholes derivados del tropano; c) aminoéteres derivados de la etanolamina como la orfenadrina y de rívado de la glutarimida como la dexetimida clorhidrato. Tabla 29.

3.5.4.27.1 Farmacocinética. Se absorben perfectamente cuando se administran por vía oral o por las vías parenterales. Se distribuyen en el organismo y, por contener nitrógeno terciario, atraviesan la barrera hematoencefálica y actúan sobre el sistema nervioso. Los trastornos son nerviosos –mareos, cefalea, midriasis, visión borrosa, parestesia y en algunas ocasiones somnolencia y ataxia-; psíquicos –confusión, excitación psíquica, delirio, alucinaciones, sobre todo en ancianos-; gastrointestinales, cardiovasculares y urinarias.

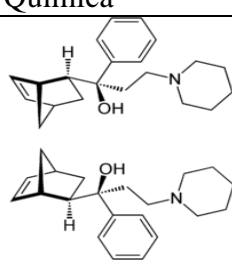
3.5.4.27.2 Farmacodinamia. Estos anticolinérgicos sintéticos son capaces de mejorar las manifestaciones del parkinsonismo, especialmente la rigidez y el temblor, en mucho menor grado la aquinesia, la marcha, la palabra, la escritura y la actividad muscular en general. Tienen el grave inconveniente de la tolerancia que obliga a aumentar la dosis.

Mecanismo de acción. Actúan como antagonistas de la acetilcolina restableciendo el equilibrio.

Contraindicaciones. Su uso está contraindicado en el glaucoma.

Interacciones medicamentosas. Existe antagonismo entre los anticolinérgicos antiparkinsonianos y los neurolepticos; se produce entre los anticolinérgicos y la levodopa.

Indicaciones terapéuticas y plan de administración. Se utilizan estos fármacos en el parkinsonismo en su forma idiopática o enfermedad de parkinson.

Anticolinérgicos Antiparkinsonianos Sintéticos				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Anticolinérgicos Antiparkinsonianos Sintéticos	Todos los fármacos anticolinérgicos sintéticos contienen un nitrógeno terciario lo que les confiere la propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica. Los fármacos corrientemente empleados son: a) aminoalcoholes como el biperideno y la prociclidina; b) aminoalcoholes derivados del tropano; c) aminoéteres derivados de la etanolamina como la orfenadrina y derivado de la	Se absorben perfectamente cuando se administran por vía oral o por las vías parenterales. Se distribuyen en el organismo y, por contener nitrógeno terciario, atraviesan la barrera hematoencefálica y actúan sobre el sistema nervioso. Los trastornos son nerviosos –mareos, cefalea, midriasis, visión borrosa, parestesia y en algunas ocasiones somnolencia y ataxia-; psíquicos –confusión, excitación psíquica, delirio, alucinaciones, sobre todo en ancianos-; gastrointestinales, cardiovasculares y urinarias.	Estos anticolinérgicos sintéticos son capaces de mejorar las manifestaciones del parkinsonismo, especialmente la rigidez y el temblor, en mucho menor grado la aquinesia, la marcha, la palabra, la escritura y la actividad muscular en general	 <p>Biperideno. [14]</p>

	glutarimida como la dextetimida clorhidrato.			
--	--	--	--	--

Tabla 29 Anticolinérgicos Antiparkinsonianos Sintéticos Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Fármacos Analgésicos Opioides

El opio es el jugo lechoso, obtenido por incisiones de las cápsulas (frutos) inmaduras del *Papaver somniferum*.

Constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer una afinidad selectiva por los receptores opioides. Como consecuencia de la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el sistema nervioso central.

Los constituyentes activos del opio son alcaloides y se clasifican desde el punto de vista químico en:

- d) Estructura pentacíclica. Comprende varios grupos:
 - α) Productos naturales del opio: morfina y codeína
 - β) Derivados semisintéticos: los agonistas de la heroína y dihidrocodeína y agonista/antagonista mixto nalorfina.
 - γ) Derivados morfínicos: los derivados oximorfona y oxicodona, el agonista/antagonista mixto nalbufina, y los antagonistas puros naloxona y naltrexona.
- e) Estructura hexacíclica: oripavinas. Comprende el agonista puro etorfina, de gran potencia opiácea, y el agonista parcial buprenorfina.
- f) Estructura tetracíclica: morfinaños. Comprende el agonista levorfanol, el antagonista levalorfanol y el agonista/antagonista mixto butorfanol.
- g) Estructura tricíclica: benzomorfanos. Comprende los agonistas/antagonistas mixtos pentazocina, ketociclazocina y ciclazocina.
- h) Estructura bicíclica
 - α) 4-Fenilpiperidinas. El principal es el agonista piperidina.
 - β) 1,2- y 1,3-Diamina. Su principal representante es el fentanilo.
- i) Derivados de 3,3-difenilpropilamina. Metadona y dextropropoxifeno.
- j) Otros. Tramadol

Clases de Agonistas

Los fármacos opiáceos se dividen en:

- a) Agonistas puros: son los opiáceos que se comportan como agonistas muy preferentes y, en ocasiones, selectivos sobre receptores μ , mostrando máxima actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo: morfina, heroína, petidina, metadona, fentanilo y sufentanilo.
- b) Agonistas-antagonistas mixtos: en sentido estricto son los opiodes capaces de actuar sobre más de un tipo de receptor opiode, concretamente el μ y el κ , pero sobre el κ se comportan como agonistas mientras que sobre el μ lo hacen como agonistas parciales o antagonistas. Puesto que la analgesia se consigue tanto por activación μ como κ , estos fármacos serán analgésicos; en función de su actividad intrínseca sobre receptores μ también deprimirán la respiración. En la actualidad son analgésicos de este grupo la pentazocina, el butorfanol y la nalbufina.
- c) Antagonistas puros: son opiáceos que tienen afinidad por los receptores opiodes, pero carecen de actividad intrínseca. Su afinidad se extiende a los tres principales tipos de receptores opiodes, sí bien mayor por μ que por κ y δ .

3.5.4.28 Monografía Morfina. Origen y química. La morfina es un alcaloide fenantreno del opio siendo preparado el sulfato por neutralización con ácido sulfúrico. Su estructura química se muestra en la Tabla 30.

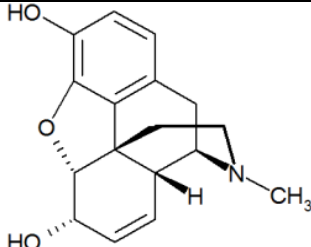
3.5.4.28.1 Farmacocinética. Por vía oral la absorción es buena, pero la biodisponibilidad es baja y variable debido al efecto de primer paso en el hígado. Por vía intramuscular alcanza una concentración máxima a los 30-60 minutos, por vía intravenosa el efecto analgésico se alcanza rápidamente, pero es fugaz. La morfina se distribuye con rapidez por todo el organismo. Se elimina por metabolización hepática

3.5.4.28.2 Farmacodinamia. El efecto primario de la morfina se manifiesta en el SNC y órganos que contienen músculo liso. La morfina produce analgesia, euforia, sedación, disminución de la capacidad de concentración, náuseas, sensación de calor en el cuerpo, pesadez en los miembros, sequedad de boca, y prurito.

Mecanismo de acción. El preciso mecanismo de acción de la morfina y otros opioides no es conocido.

Interacciones medicamentosas. La depresión ventilatoria puede ser potenciada por anfetaminas, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, e inhibidores de la monoamino oxidasa. Los fármacos simpaticomiméticos pueden aumentar la analgesia producida por los opioides. Los efectos sobre el sistema nervioso central y respiratorio son potenciados por el alcohol, sedantes, narcóticos, antihistamínicos, fenotiazinas, butirofenonas, inhibidores de la aminooxidasa, antidepresivos tricíclicos y cimetidina.

Indicaciones terapéuticas y plan de administración. La analgesia es su propiedad terapéutica más importante y guarda estricta relación con la dosis. Sirve para aliviar o suprimir dolores de gran intensidad, tanto agudos como crónicos, cualquiera que sea su localización.

Morfina				
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Farmacodinamia	Estructura Química
Morfina	La morfina es un alcaloide fenantreno del opio siendo preparado el sulfato por neutralización con ácido sulfúrico.	Por vía oral la absorción es buena, pero la biodisponibilidad es baja y variable debido al efecto de primer paso en el hígado. Por vía intramuscular alcanza una concentración máxima a los 30-60 minutos, por vía intravenosa el efecto analgésico se alcanza rápidamente, pero es fugaz. La morfina se distribuye con rapidez por todo el organismo. Se elimina por metabolización hepática	El efecto primario de la morfina se manifiesta en el SNC y órganos que contienen músculo liso. La morfina produce analgesia, euforia, sedación, disminución de la capacidad de concentración, náuseas, sensación de calor en el cuerpo, pesadez en los miembros, sequedad de boca, y prurito.	 <p style="text-align: center;">Morfina. [14]</p>

1. Tabla 30 Monografía Morfina Tomada de Florez, J. (2008). *Farmacología Humana* (5ta ed) México: Ediciones Científicas y Técnicas S.A. de C.V.

3.5.4.29 Monografía de Agonistas Puros. Origen y química. Son los opiáceos que, con independencia de su origen y estructura, ejercen acciones estrictamente agonistas por actuar de manera preferente sobre receptores μ .

Heroína. Es un poderoso analgésico que puede emplearse por vía oral y parenteral.

Codeína y dehidrocodeína. Su potencia y eficacia son menores analgésica son inferiores a las de la morfina. Su analgesia es muy útil en dolores de tipo o moderadamente intensos.

Petidina. Es el preparado más utilizado de la serie 4-fenilpiperidinas. Es 10 veces menos potente que la morfina, pero posee igual actividad como agonista para producir analgesia, depresión respiratoria y farmacodependencia.

Metadona. Derivado de la 3,3-difenilpropilamina es ligeramente más potente que la morfina. La metadona se fija ampliamente a los tejidos donde se fija y acumula.

Fentanilo y derivados. El fentanilo es de 50 a 150 veces más potente que la morfina. Se caracteriza por tener una liposolubilidad muy elevada que condiciona su cinética. La gran potencia y su baja toxicidad lo dotan de un índice terapéutico muy favorable.

Tramadol. Es una fenilpiperidina ciclohexano que presenta cierta similitud con la codeína, su acción analgésica es moderada

Oxicodona. Es un derivado semisintético de la tebaína, su eficacia es similar a la morfina. Tabla 31.

3.5.4.29.1 Farmacocinética. Los opioides en general se absorben bien por vía oral a través del tracto gastrointestinal. El metabolismo de primer paso (a nivel hepático), reduce el total de fármaco dando una biodisponibilidad baja y aún con los preparados orales de morfina, la biodisponibilidad es sólo 25%, con un rango del 10 al 50%. En general los analgésicos opioides se inactivan mediante conjugación con el ácido glucurónico en el hígado originando metabolitos activos e inactivos. Se eliminan por vía urinaria, en el 90% la eliminación del fármaco se realiza sin metabolizarse.

Indicaciones terapéuticas. Se utilizan para el dolor.

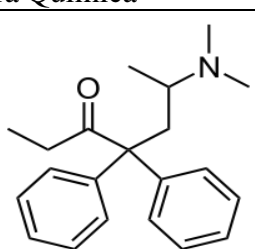
Agonistas Puros			
Fármaco	Origen	Farmacocinética	Estructura Química
Agonistas Puros	Son los opiáceos que, con independencia de su origen y estructura, ejercen acciones estrictamente agonistas por actuar de manera preferente sobre receptores μ .	Los opioides en general se absorben bien por vía oral a través del tracto gastrointestinal. El metabolismo de primer paso (a nivel hepático). En general los analgésicos opioides se inactivan mediante conjugación con el ácido glucurónico en el hígado originando metabolitos activos e inactivos. Se eliminan por vía urinaria.	 <p>Metadona.[14]</p>

Tabla 31 Agonistas Puros. Tomada de Florez, J. (2008). *Farmacología Humana* (5ta ed) México: Ediciones Científicas y Técnicas S.A. de C.V.

3.5.4.30 Monografía de Antagonistas de los Opiáceos. Origen y química. La naloxona y la naltrexona son derivados morfinónicos, que en la práctica clínica se comportan como antagonistas puros de los receptores opioides, muestra el siguiente orden de afinidad: $\mu > \delta > \kappa$. La naltrexona es más potente que la naloxona, pero su eficacia es similar. [5] Tabla 32.

3.5.4.30.1 Farmacocinética. Ambas se absorben bien pero sufren, pero sufren importante metabolismo presistémico, por lo que su biodisponibilidad es baja, Se metabolizan por oxidación, reducción y conjugación del ácido glucurónico; algunos metabolitos son ligeramente activos. [5]

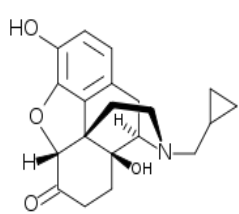
Antagonistas de los Opiáceos			
Fármaco	Monografía	Farmacocinética	Estructura Química
Naloxona y Naltrexona	La naloxona y la naltrexona son derivados morfinónicos, que en la práctica clínica se comportan como antagonistas puros de los receptores opioides,	se absorben bien pero sufren, pero sufren importante metabolismo presistémico, por lo que su biodisponibilidad es baja, Se metabolizan por oxidación, reducción y conjugación del ácido glucurónico; algunos metabolitos son ligeramente activos	 <p>Naltrexona. [14]</p>

Tabla 32 Antagonistas de los Opiáceos Tomada de Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

3.5.4.31 Monografía de Agonistas-Antagonistas Mixtos. Origen y química. Son los opioides que tienen diversa afinidad por los receptores μ , κ y δ . En general tienen elevada actividad intrínseca sobre los receptores κ , por lo que se comportan como agonistas κ , pero escasa o nula sobre los receptores puros, en los que se comportan como agonistas parciales o incluso como antagonistas de los agonistas μ puros. La activación κ produce efectos subjetivos de los inducidos por la activación μ . Aparecen sensaciones de cansancio, somnolencia, desorientación, falta de coordinación. A dosis altas pueden aparecer cuadros de pseudoalucinaciones. Llegan a producir farmacodependencia. Los principales fármacos de este grupo son pentazocina, ciclazocina y butorfanol. Tabla 33.

Pentazocina. Por vía parenteral es tres veces más potente que la morfina. Se absorbe bien por vía oral, pero sufre abundante metabolismo. Las acciones tóxicas opiáceas son antagonizadas con naloxona.

Indicaciones terapéuticas. Se utiliza para el dolor.

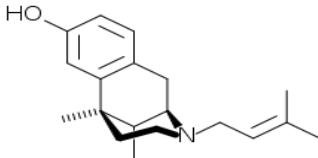
Agonistas-Antagonistas Mixtos		
Fármaco	Monografía	Estructura Química
Antagonistas Puros	Son los opioides que tienen diversa afinidad por los receptores μ , κ y δ . Llegan a producir farmacodependencia. Los principales fármacos de este grupo son pentazocina, ciclazocina y butorfanol	 <p>Pentazocina. [14]</p>

Tabla 33 Agonistas-Antagonistas Mixtos. Tomada de Florez, J. (2008). *Farmacología Humana* (5ta ed) México: Ediciones Científicas y Técnicas S.A. de C.V.

3.5.7 Manejo Terapéutico de las RAM provocadas por neurofármacos

Los neurofármacos pueden producir con frecuencia reacciones adversas, en ocasiones potencialmente graves, que es necesario conocer antes de instaurar un tratamiento, y monitorizar durante el mismo. Atribuir la reacción adversa a un fármaco específico se complica por la utilización simultánea de tres o cuatro fármacos que pueden tener los mismos efectos secundarios. Cuando se produce un efecto adverso de cierta gravedad, los autores tratan de definir mejor el fármaco causal, suspenden todos los fármacos y los reintroducen de forma individual hasta que la misma reacción adversa se vuelve a presentar.

Los efectos adversos son en ocasiones predecibles por ser dosis dependientes o derivados de las interacciones farmacológicas, y en otras ocasiones su presencia es impredecible.

Efectos adversos dosis dependientes. Son efectos adversos dependientes de las dosis del fármaco. Estos efectos adversos pueden ser en parte prevenibles con un ajuste adecuado de las dosis, o evitando de entrada la utilización en pacientes con insuficiencia renal, que disminuye la eliminación de este fármaco

Interacciones medicamentosas. En los pacientes que reciben estos tratamientos es necesario un seguimiento clínico frecuente, realizar control de los niveles sanguíneos de los fármacos implicados y ajustar las dosis en función del tipo y grado de interacción

Efectos adversos de presencia impredecible. La presencia de hepatotoxicidad es el efecto adverso más preocupante por su potencial morbi-mortalidad si no es reconocida y si no se suspende el tratamiento, pero son más frecuentes otros efectos adversos que por su menor morbilidad están poco descritos en la literatura

Reacciones cutáneas adversas. Se presentan después de la primera toma de los fármacos o en los primeros días, suelen ser transitorias o ceder con antihistamínicos sin necesidad de modificar la pauta. En raras ocasiones, cuando la reacción es severa con afectación de mucosas y/o fiebre, puede ser necesario asociar corticoides se deben suspender todos los fármacos y reintroducir uno a uno de forma sucesiva, comenzando por los que tienen menor probabilidad de estar implicados, Si el rash reaparece, o cuando se trata de reacciones anafilácticas o síndrome de Stevens-Johnson se debe proceder a suspender el fármaco de forma definitiva.

La reacción cutánea puede ser debida en algunos casos a los excipientes y el paciente tolera sin problemas los principios activos cuando se administran por separado. En los pacientes con pautas de tratamiento intermitente estos efectos adversos pueden mejorar al pasar a una pauta de administración diaria.

Intolerancia digestiva. La intolerancia digestiva al tratamiento (acidez, náuseas, vómitos, dolor abdominal) Se presenta en las primeras semanas del tratamiento y es necesario descartar siempre una hepatitis tóxica mediante la realización de una bioquímica hepática. En cerca de un tercio de los pacientes las molestias digestivas están relacionadas con el número o el tamaño de las pastillas que tienen que tomar, se corrigen administrando la medicación dos horas después de una comida, por la noche o fraccionando las tomas en dos veces, y en general con un tratamiento sintomático

Fiebre. La fiebre por fármacos debe sospecharse si la hipertermia persiste después de una a dos semanas de tratamiento correcto, o reaparece después de varias semanas en un paciente con mejoría clínica y radiológica, siempre que se descarten razonablemente otras causas. El diagnóstico se establece por la desaparición de la fiebre en el transcurso de 72-96 horas tras la supresión de los fármacos y por la reaparición de la fiebre al reintroducir los fármacos uno a uno, por orden de menor probabilidad de ser el causante. La fiebre mejora con la supresión del fármaco causal. Algunos pacientes que realizan un

tratamiento combinado toleran la reintroducción de los fármacos en otros preparados, por lo que la fiebre puede ser debida a los excipientes. Algunos casos sin gran repercusión clínica pueden responder bien a la utilización de antitérmicos y/o corticoides sin necesidad de modificar la pauta. La fiebre puede ser también una manifestación de una reacción paradójica, especialmente en los pacientes con infección por el VIH.

Insuficiencia renal. Se debe vigilar la función renal con determinaciones de urea y creatinina de forma periódica y de presentarse los efectos secundarios se debe suspender el fármaco; solo si no existiera alternativa terapéutica, como en casos de resistencia a múltiples fármacos, se justificaría continuar el tratamiento con un ajuste de las dosis al grado de función renal. La utilización de diuréticos de asa y de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos puede aumentar la severidad y frecuencia de la toxicidad renal, y debería evitarse.

Hepatotoxicidad. Los factores asociados con su aparición son las dosis de los fármacos, la edad del paciente, la desnutrición, la presencia de hepatitis crónica por el virus B, la infección por el virus de la hepatitis C, la hepatopatía previa, el embarazo en el tercer trimestre, los tres meses pos-parto y la utilización simultánea de fármacos potencialmente hepatotóxicos, todo ello sobre una base de predisposición genética. En la literatura no existe uniformidad sobre la necesidad y la frecuencia de los controles analíticos, la definición de toxicidad hepática severa y cuando es preciso suprimir o modificar un tratamiento. Se debe realizar una analítica basal y controles de bioquímica hepática de forma periódica, cada dos semanas en los pacientes con hepatopatía previa y en el resto cada mes, durante los dos primeros meses del tratamiento, y también en función de los síntomas. Esta práctica podría disminuir el riesgo de toxicidad severa. Si se encuentran elevaciones de transaminasas por encima de dos veces los valores basales se deben repetir los controles analíticos cada 7-14 días hasta objetivar que se normalizan, y a partir de entonces realizar analítica solo en caso de presentar síntomas sugestivos de hepatitis. Se debe interrumpir el tratamiento si los valores de las transaminasas exceden tres veces su valor normal en pacientes con síntomas sugestivos de hepatitis, o 5 veces su valor normal en pacientes asintomáticos. En caso de toxicidad hepática grave se debe suspender todo el tratamiento durante 7-10 días, se repetirá la analítica y se deben descartar otras causas de daño hepático como hepatitis víricas (hepatitis A, B o C) o uso simultáneo de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. En los pacientes en los que

no mejoran los valores de las transaminasas al suspender el tratamiento, se deben considerar estudios adicionales con anticuerpos anti-nucleares, anti-musculo liso, anti-LKM, RNA de virus C, serología de CMV y mononucleosis y ecografía abdominal. No existe un consenso sobre la forma de reintroducir los fármacos de primera línea, si reintroducir todos a la vez a dosis plenas o reintroducir uno a uno de forma secuencial y a dosis progresivas.

Convulsiones. Si se presentan se debe suspender el fármaco causal.[4]

3.5.8 Papel del Farmacéutico en la Farmacovigilancia de fármacos que actúan en el Sistema Nervioso Central.

El Farmacéutico y la Farmacovigilancia

Se utilizan fundamentalmente dos sistemas de dispensación hospitalaria, en sistema de stock fijo en el que la farmacia del hospital mantiene un número fijo de unidades de medicamentos en los botiquines de las áreas hospitalarias y son los profesionales los que se responsabilizan de su conservación y administración, y el sistema de dosis unitaria en el que el farmacéutico dispone para su administración de todo el tratamiento farmacológico para cada paciente. La contribución más importante de la dispensación por dosis unitaria es hacer posible que el farmacéutico tenga acceso a información específica de cada paciente, garantizándose una mayor seguridad al paciente al existir más control y al disminuir la frecuencia de los errores de medicación.

El sistema de dispensación por dosis unitarias es el que permite la intervención farmacéutica sobre la prescripción médica, un mayor control de la terapia farmacológica del paciente. La intervención del farmacéutico contribuye a detectar reacciones adversas, en muchos casos, a través de la suspensión brusca de un medicamento.

Funciones a realizar por el farmacéutico hospitalario para lograr el uso racional de los medicamentos:

- Establecer un servicio de información de medicamentos para todo el personal del hospital, un sistema de farmacovigilancia intrahospitalario, estudios sistemáticos de utilización de medicamentos y actividades de la farmacocinética clínica.
- Llevar a cabo actividades educativas sobre cuestiones de su competencia dirigidos al personal sanitario del hospital y sus pacientes.

Las anteriores funciones son difíciles de llevar a cabo un hospital que tenga un modelo de dispensación de stock fijo. [6]

Farmacéutico en atención primaria

El avance terapéutico no se produce solo en sentido longitudinal, dando lugar a nuevos medicamentos para situaciones clínicas que no eran tratadas con anterioridad, sino también en sentido transversal, hacia la proliferación de alternativas para tratar el mismo problema. En muchas ocasiones se utilizan los efectos adversos de un medicamento como base publicitaria para el lanzamiento de otro creando la consiguiente alarma. El farmacéutico de Atención Primaria debe dirigir esfuerzos a:

- Difusión continuada de la Notificación Espontánea de Reacciones Adversas.
- Utilización de las consultas realizadas para detectar las sospechas de reacciones adversas.
- Cooperar con el Centro Nacional de Farmacovigilancia, los farmacéuticos hospitalarios y comunitarios.
- Realizar sesiones de farmacia para difundir y presentar los distintos boletines de Farmacovigilancia e informar de los medicamentos al resto del personal sanitario.
- Promover y apoyar la realización de estudios farmacoepidemiológicos.

Farmacéutico Comunitario

La atención farmacéutica supone la detección, prevención y resolución de problemas relacionada con los medicamentos, siendo estos problemas de salud vinculados con la farmacoterapia y que interfieren o pueden interferir con los resultados esperados de salud en el paciente.

El farmacéutico comunitario se encuentra en una posición privilegiada en cuanto a su relación con los pacientes para, mediante el control y seguimiento de los tratamientos

farmacológicos, detectar sospechas de reacciones adversas a medicamentos. La atención farmacéutica es la herramienta que va a permitir al farmacéutico comunitario una mayor y mayor definición dentro del sistema sanitario y de la farmacovigilancia

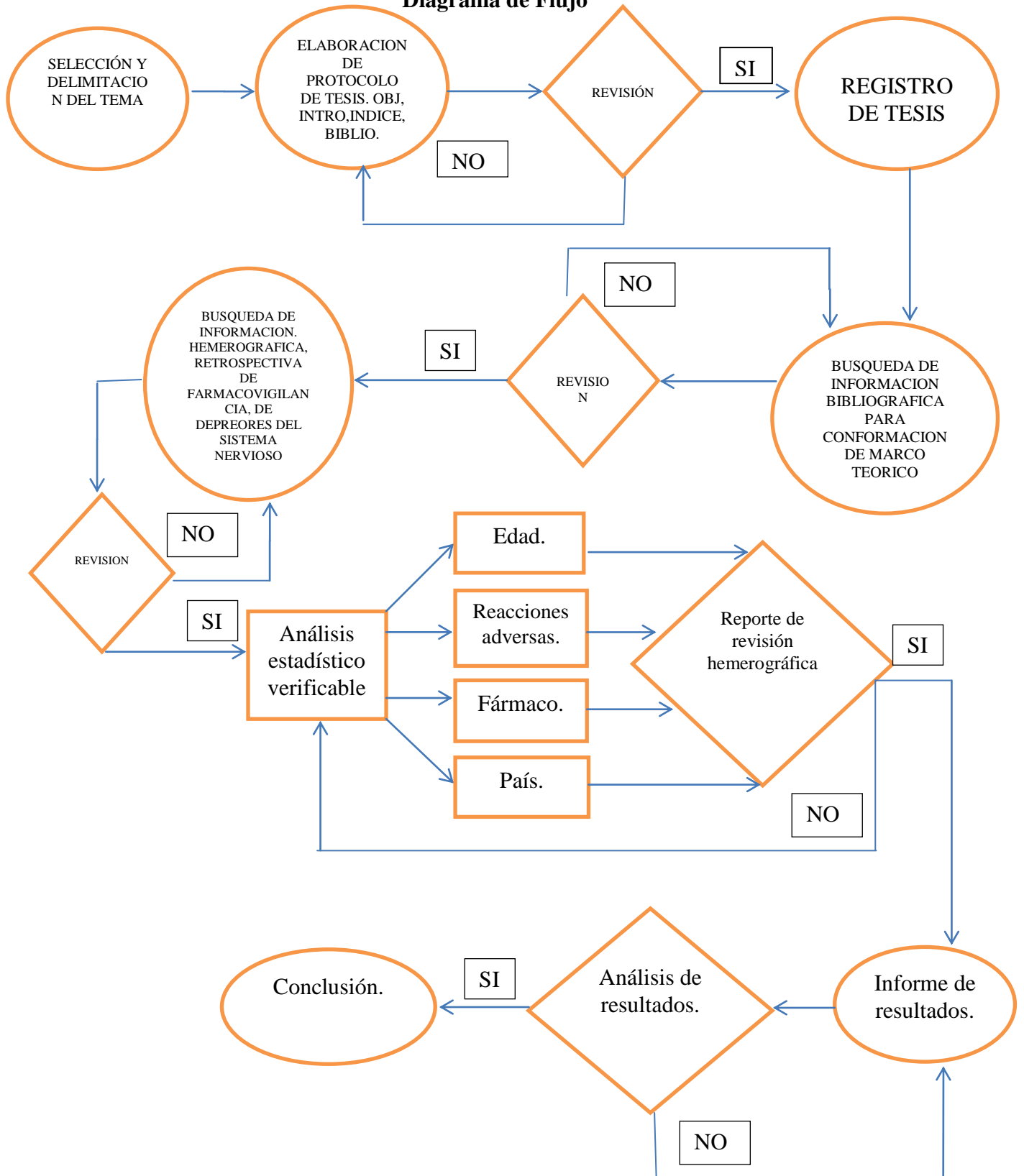
El ojo clínico, la experiencia de años y el uso racional de los medicamentos en los pacientes es el primer método de detección. La comunicación fluida y efectiva con los pacientes va a permitir la identificación precoz de las sospechas de reacciones adversas.

[6]

4.0 METODOLOGIA

- 1) Efectuar la Selección y delimitación del tema considerando para ello:
 - Tipo de investigación. Retrospectiva
 - Grupo de fármacos a incluir en la investigación. Fármacos Depresores del Sistema Nervioso Central
 - Periodo de tiempo que abarca la investigación. 10 años
 - Pacientes Reportados
- 2) Realizar la búsqueda de información bibliohemerográfica para la conformación del marco teórico de la investigación propuesto en el protocolo de tesis,
- 3) Buscar información hemerográfica Retrospectiva -10 años- de farmacovigilancia de fármacos depresores del Sistema Nervioso Central.
- 4) Revisar la información obtenida del inciso anterior y obtener los siguientes datos de cada uno de los artículos encontrados:
 - ✚ Edad
 - ✚ Reacciones adversas reportadas
 - ✚ Fármaco
 - ✚ País
 - ✚ Año
- 5) Analizar estadísticamente, mediante un análisis por métodos estadísticos descriptivos, principalmente análisis de frecuencia los datos del punto anterior
- 6) Elaborar un informe de resultados que incluya el análisis estadístico, gráficos y tablas para su fácil comprensión
- 7) Realizar el Análisis de Resultados obtenidos en la investigación
- 8) Hacer las Conclusiones de la investigación

Diagrama de Flujo



5.0 Resultados y Observaciones

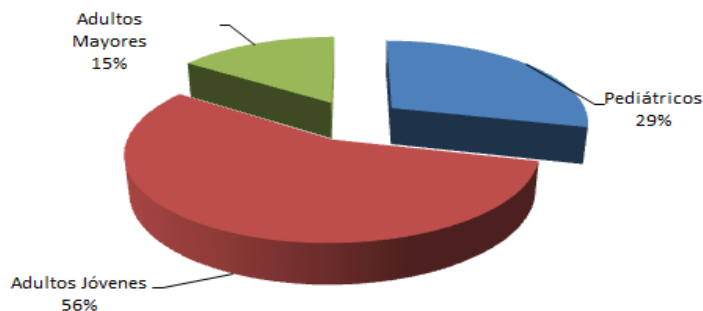
Se realizó una revisión hemerográfica retrospectiva de 10 años de Fármacos Depresores del Sistema Nervioso Central. La revisión se llevó a cabo en artículos publicados en revistas de carácter científico; de estas se obtuvieron 187 artículos totales de los cuales se obtuvieron 52 que cumplieron con los criterios de inclusión (país donde se realizó la notificación y/o estudio del caso(s), reacciones adversas identificadas, sexo y edad del paciente) , representando un 27.81 % de la totalidad de los artículos encontrados.

Gráfico 1. Revisión de Artículos

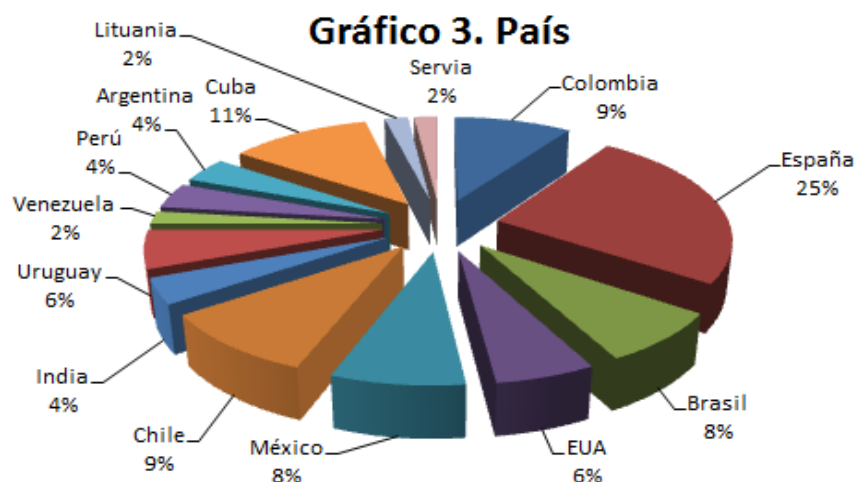


De los pacientes estudiados puede observar que el mayor porcentaje de las Sospechas de Reacciones Adversas se presentó en Adultos jóvenes (18-60 años) representando una cifra de 55.77 %, 28.85 % para pacientes pediátricos (< 18 años) y 15.38 % reportado para Adultos Mayores (> 60 años).

Gráfico 2. Edad de los pacientes



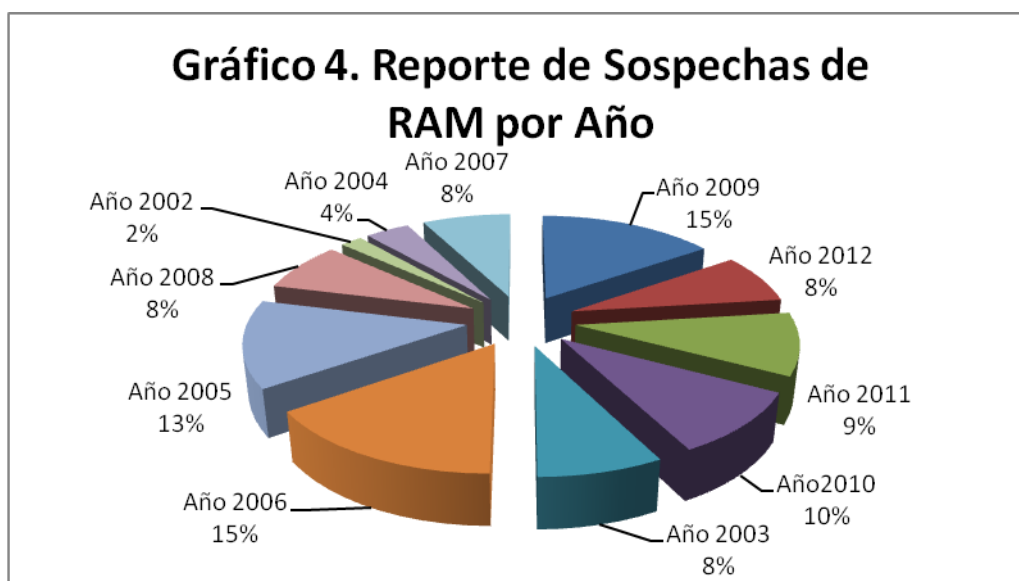
De los países en los cuales se realizó el Reporte de Sospechas de Reacciones Adversas se observa que en España se realizó el 25 % de los reportes, seguido de Cuba y México con 11.54 % y 7.69 % respectivamente. Se incluyen otros países con un porcentaje menor de reportes de Sospechas, lo que puede notarse en el gráfico 3.



Se realizó una revisión bibliográfica retrospectiva, encontrándose que en los años 2006 y 2009 se llevaron a cabo el mayor número de reportes de sospechas de reacciones adversas lo que equivale a un porcentaje de 15.38, el año 2005 ocupa el segundo lugar en cuanto al reporte de sospecha de RAM se refiere con un 13.46%, seguido por los años 2010 y 2011 con 9.62%, los años 2012 2007, 2008 y 2003 mostraron un porcentaje de 7.69, los años 2002 y 2004 presentaron un porcentaje menos significativo. En la tabla 34 y en el gráfico 4 se muestra el resumen de los datos anteriores.

Año	Frecuencia	% de Frecuencia
2009	8	15.38
2012	4	7.69
2011	5	9.62
2010	5	9.62
2003	4	7.69
2006	8	15.38
2005	7	13.46
2008	4	7.69
2002	1	1.92
2004	2	3.85
2007	4	7.69
Total	52	100

Tabla 34. Reporte de Sospechas de Reacciones Adversas por año

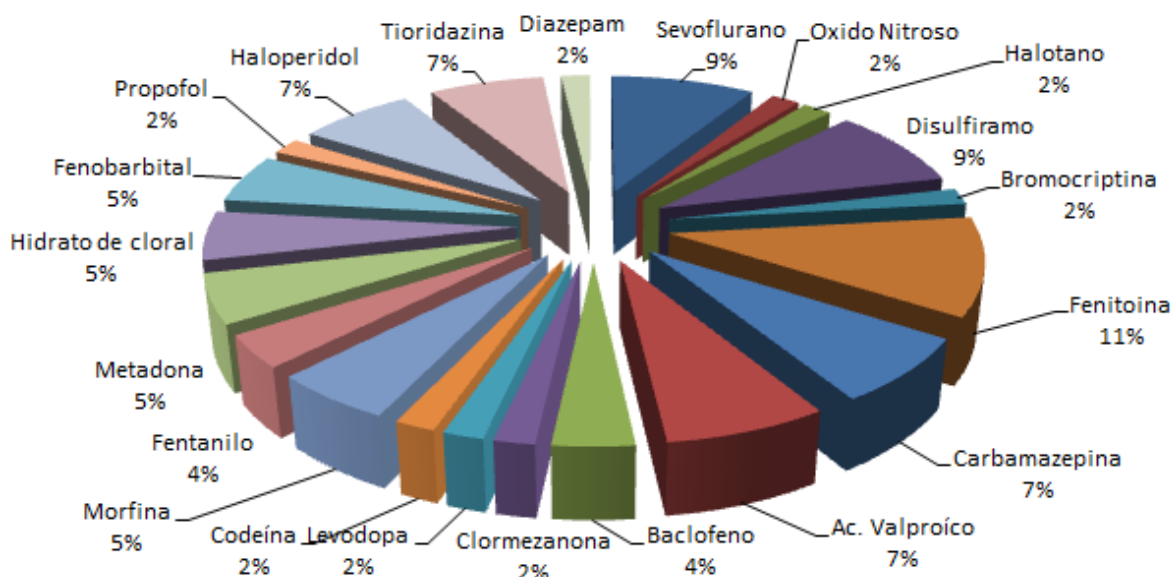


Los reportes señalan que el fármaco que produce mayor cantidad de Reacciones Adversas es la fenitoína con un porcentaje de 10.71, el Sevoflurano y Disulfiramo ocupan el segundo lugar con un 8.93 %, otros fármacos que mostraron un porcentaje menor son Carbamazepina y Acido Valproico con un 7.14 %, los demás fármacos mencionados en la revisión arrojaron resultados menos significativos. En la tabla 35 y en el gráfico 5. Se resumen la frecuencia del reporte de los fármacos involucrados en los Reportes de Sospechas de RAM.

Fármaco	Frecuencia	% de Frecuencia
Sevoflurano	5	8.93
Oxido Nitroso	1	1.79
Halotano	1	1.79
Disulfiramo	5	8.93
Bromocriptina	1	1.79
Fenitoína	6	10.71
Carbamazepina	4	7.14
Ac. Valproico	4	7.14
Baclofeno	2	3.57
Clormezanona	1	1.79
Levodopa	1	1.79
Codeína	1	1.79
Morfina	3	5.36
Fentanilo	2	3.57
Metadona	3	5.36
Hidrato de cloral	3	5.36
Fenobarbital	3	5.36
Propofol	1	1.79
Haloperidol	4	7.14
Tioridazina	4	7.14
Diazepam	1	1.79

Tabla 35. Fármacos involucrados en la Sospechas de RAM

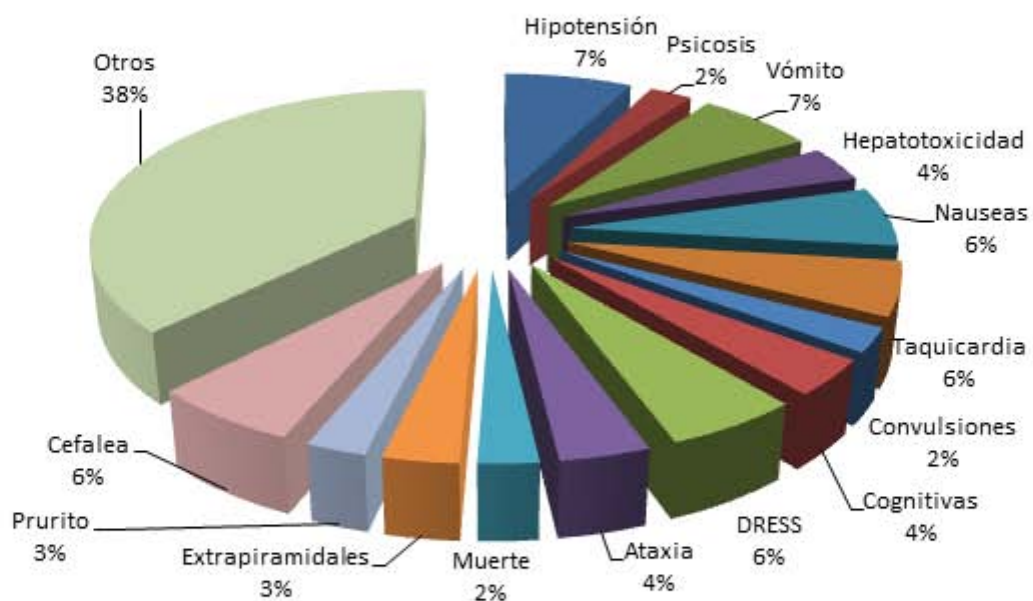
Gráfico 5. Fármacos involucrados en las Sospechas de RAM



En la revisión de Artículos se encontraron diversas Sospechas de Reacciones Adversas, con distintos niveles de gravedad, que se resumen en la Tabla 36 y en el Gráfico 6, sólo se hace mención de aquellos que se citan con mayor frecuencia, los que sólo se mencionan entre una y tres veces se contabilizan como otros, que reciben un porcentaje de 37.50, seguido de Hipotensión y Vómito, con un 7.50 % y 6.88 % respectivamente, otras reacciones que merecen mención especial son Nauseas con 6.25 %, Taquicardia y DRESS con 5.63 %, debido a la extensa variedad de resultados reportados, el porcentaje que recibe cada uno de ellos es mínimo.

Reacciones Adversas	Frecuencia	% de Frecuencia
Hipotensión	12	7.50
Psicosis	4	2.50
Vómito	11	6.88
Hepatotoxicidad	6	3.75
Nauseas	10	6.25
Taquicardia	9	5.63
Convulsiones	4	2.50
Cognitivas	6	3.75
DRESS	9	5.63
Ataxia	6	3.75
Muerte	4	2.50
Extrapiramidales	5	3.13
Prurito	4	2.50
Cefalea	10	6.25
Otros	60	37.50
Total	160	100

Tabla 36. Sospechas de RAM más frecuentemente reportadas

Gráfico 6. Sospechas de RAM más frecuentes

6.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Las sospechas reacciones adversas encontradas mediante la revisión retrospectiva, difieren considerablemente con las reportadas en la literatura. La falta de notificación de las reacciones adversas a pesar de reconocerse su importancia se ha debido a varios factores como: Dilema ético, temor a demandas legales, críticas profesionales, no estar seguros de la causalidad, desconocimiento del reporte, entre otras. La problemática actual de los medicamentos es definir en la comercialización el beneficio-riesgo de ellos y aquí se incluye por supuesto a los múltiples medicamentos de la medicina alternativa que se expiden sin receta y sin comprobación de la eficacia o inocuidad, aprovechando inmoralmemente a los medios de difusión y el bajo nivel de educación.[13]

Los ensayos clínicos tradicionales habitualmente se hacen en individuos voluntarios, sanos, jóvenes y hombres, que con frecuencia no se asemejan a los individuos que en la vida real presentan estos problemas de salud. Ello hace que tanto los casos como los controles se alejen de los pacientes que se trata en la psicofarmacología. Además se excluyen características como toxicomanías que podrían influir en la detección oportuna de RAM, patologías somáticas o medicaciones que afectan al SNC. También tienen escasa presencia en las muestras de los estudios personas de edad avanzada o pediátrica. Los estudios en menores de edad suponen un reto por la complejidad de los aspectos éticos y la gran cantidad de medidas de protección a los sujetos que se deben de tener en cuenta. Ello ha causado que muchos fármacos exhaustivamente investigados en adultos carezcan casi de datos en niños y adolescentes. Sin datos no hay indicaciones, y sin indicaciones no hay un uso sistemático y bien controlado sino un cúmulo de evidencia de baja calidad procedente del empleo aislado y anecdótico del fármaco en cuestión.

Por otra parte los artículos incluidos en esta revisión bibliográfica, incluyen la historia clínica del paciente pero en su gran mayoría no consideran los siguientes factores de riesgo a los cuales se les podría atribuir las RAM reportadas:

- Polimorfismo farmacocinético. En los transportadores puede afectar la absorción de los fármacos y su eliminación por orina o bilis. Los polimorfismos farmacocinéticos que reducen el metabolismo aumentan las concentraciones plasmáticas lo que aumentan la eficacia pero también incrementa la toxicidad.
- Polimorfismo farmacodinámico en los receptores y otras células diana. Concentración similar de un fármaco en el lugar de acción puede dar lugar a diferencias notables en la respuesta, debido a enzimas o proteínas o traducción de señales, los genes que codifican estas proteínas pueden tener polimorfismo genético, lo que puede afectar la incidencia o gravedad de las RAM.
- Dieta. La naturaleza de la dieta puede tener efecto sobre la capacidad metabolizante de los fármacos, algunas ocasiones se ha cuantificado la influencia de estos factores en la eliminación de los fármacos, es complejo y difícil debido a los múltiples componentes de la dieta.
- Alcohol. La ingesta aguda alta inhibe varios citocromos y aumenta la concentración del Diazepam, fenitoína y warfarina.
- Ritmos Circadianos. Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas pueden variar a lo largo del día. Carbamazepina y derivados del Ácido Valproico presentan cambios circadianos.

- Niños. Mientras más prematuro sea más elevado es el riesgo de acumulación de fármacos, debido a la falta de maduración en el mecanismo de excreción renal. El aclaramiento hepático puede ser mayor el adulto mayor, lo que en consecuencia puede provocar altos niveles de toxicidad en el neonato.
 - ✚ Absorción. La absorción percutánea está aumentada en el neonato, puede incrementarse cuando la piel esta edematosa, existe la posibilidad de que se presenten RAM que no se han producido en el adulto debido a un menor flujo sanguíneo.
 - ✚ Distribución. La proporción de grasa es menor, por lo que los fármacos anestésicos y los hipnóticos tendrá un menor volumen de distribución.
 - ✚ Excreción renal. La maduración metabólica se retrasa cuando sea más prematuro el neonato. Los antidepresivos pueden ser los causantes de la muerte por intoxicación.
- Las reacciones adversas en los ancianos son 2 a 5 veces mayores en el anciano, - aunque en esta revisión fue el grupo de edad en el que se reportaron menos sospechas de RAM-, se atribuye a la utilización de un alto número de medicamentos que pueden provocar interacciones.
 - ✚ Absorción. Aumento del pH, retraso del vaciado y disminución de la motilidad que sugiere alteraciones.
 - ✚ Distribución. Incremento del agua total y la masa disminuye con la edad.
 - ✚ Excreción renal. Se ve notablemente reducida en deshidratación, insuficiencia cardíaca, hipotensión, retención urinaria.
 - ✚ Metabolismo. Se reduce la masa y el flujo sanguíneo, se reduce el metabolismo oxidativo.
 - ✚ Farmacodinamia. El anciano es más sensible a los Depresores del SNC.[3]
- Abuso de Fármacos. La incidencia de algunos individuos a abusar de los fármacos utilizados deliberadamente mal también puede conducir a una incidencia más elevada de las interacciones entre fármacos. El uso inapropiado de los fármacos puede determinar varios problemas.
- Las interacciones medicamentosas pueden jugar un papel importante en la detección de RAM, ya que su notificación es ineficiente debido a:
 - En la mayor parte de los casos la situación es demasiado compleja como para que sea posible reconocer que un evento inesperado se relaciona con su tratamiento inesperado.
 - Con pocas excepciones, la intensidad de la acción de los fármacos en el contexto terapéutico no se puede cuantificar con precisión.
 - Aun cuando se reconozca claramente una respuesta deficiente, excesiva o anómala a una o ambos medicamentos, habitualmente se le atribuye a factores distintos de las interacciones entre medicamentos.
 - El índice de sospechas de la mayoría de los clínicos en relación con las interacciones entre los fármacos es muy bajo y muchos médicos apenas son conscientes del fenómeno.
 - Los médicos tienden a dudar de sus interacciones entre medicamentos a menos que se haya comunicado previamente la misma interacción.

- Los médicos con frecuencia no comunican interacciones entre fármacos aun cuando las hayan reconocido de manera inequívoca. [5]

Mediante esta revisión bibliográfica es posible observar que el reporte y estudio de los casos en los cuales se presenta una sospecha de Reacciones Adversas ha ido en incremento en los últimos años, siendo España el país en el cual se efectúan mayor número de estudios relacionados con la Sospechas de Reacciones Adversas a los Medicamentos, gracias a su sistema de Farmacovigilancia integrado por 17 Centros Autonómicos y un Centro Coordinador ubicado en la división de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, México ocupó el quinto lugar, de acuerdo al número de reportes de sospechas de RAM.

7.0 CONCLUSIONES

- La farmacovigilancia es una disciplina científica que resulta imprescindible para afrontar los problemas que pueda plantear la gran variedad de fármacos existentes en el mercado, todo fármaco encierra un inevitable y a veces impredecible potencial dañino. Por ello es tan necesario que en cuanto surjan los efectos adversos –sobre todo los que aún no han sido descritos con anterioridad- se notifique y analice el proceso.
- Resulta de vital importancia que los profesionales de la salud realicen un monitoreo clínico terapéutico detallado de cada paciente, elaborando historias clínicas que incluyan la mayor cantidad de información, debido a que la detección oportuna de Reacciones Adversas depende de factores asociados al individuo – información genética, edad, raza, antecedentes patológicos- y factores asociados al medicamento –interacciones, dosis-, lo que podría dar origen a nuevas líneas de investigación destinadas a disminuir la aparición de reacciones adversas ocasionados por fármacos.
- Es tarea de las Autoridades Sanitarias y profesionales de la Salud promover la notificación voluntaria de Sospechas de Reacciones Adversas a través de los distintos sistemas creados para ello, lo que podría confirmar el nivel de seguridad de los medicamentos al poner al descubierto RAM no reportadas hasta el momento.
- Los fármacos depresores del SNC ocasionan una gran variedad de Reacciones Adversas de distinto nivel de gravedad, las cuales se han observado principalmente en adultos jóvenes, siendo el fármaco Fenitoína el que presenta mayor número de menciones, a pesar de ser un medicamento ampliamente utilizado en la actualidad.

8 REFERENCIAS

1. American Psychological Association. (2009). Publication Manual of the American Psychological Association (6 th ed.) . Washington, DC: Author.
1. Carvajal, A. (1993). *Farmacoepidemiología*. (1 ed). Valladolid: Universidad de Valladolid.
2. Florez, J. (2008). *Farmacología Humana*. México: Ediciones Científicas y Técnicas S.A. de C.V.
3. Garcia, F. (2008). Manejo de los efectos adversos del Tratamiento Antituberculoso [Versión Electrónica]. *Sociedad Galeana de Medicina Interna*, 69 (1), 21-28.
4. Gennaro, A. (2003). *Farmacología* (20 ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
5. Herrera, J. (2003). *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. España: Elsevier.
6. <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Farmacovigilancia.aspx>
7. <http://es.123.rf.com/photo>
8. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/>
9. López, F. (2006). *Epidemiología. Enfermedades transmisibles y crónico – degenerativas*. (1ª ed). México: Manual Moderno.

10. Rosales, A. (2008). Errores de Medicación detectados a través de reporte de Incidentes ¿Contribuyen al uso seguro de los medicamentos?[Versión electrónica]. *Medigraphic*. 15 (4), 248-255, Medigraphic.com.
11. NOM-220-SSA1-2002. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 15 de Noviembre del 2002.
12. Ruíz, A. (2004). *Epidemiología Clínica*. (1ª ed). México: Panamericana.
13. Salazar, M. (2004). *Tratado de Psicofarmacología. Bases y Aplicación Clínica*. (1ª ed). España: Panamericana.185-198.
14. Sanchez J. (2011). Interacciones Alimento-Medicamento [Versión Electrónica]. *Sistema Nacional de Salud*, 35 (1), 3-12.

9.0 ANEXOS

Anexo 1

Algoritmo de Naranjo y sus colaboradores y algoritmo de Causalidad de la FDA

	Sí	No	No sé	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTUACIÓN TOTAL				

Fuente: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.

Puntuación: *Definida:* 9 ó más puntos. *Probable:* 5 a 8 puntos. *Posible:* 1 a 4 puntos. *Dudosa:* 0 ó inferior.

Algoritmo de Causalidad de la FDA