

17



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

REACCIONES ADVERSAS QUE AFECTAN AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y QUE SON ORIGINADAS POR LA INGESTION DE FARMACOS.

REVISION BIBLIOGRAFICA

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MARIA GUADALUPE ENRIQUEZ SARIÑAN

ASESOR: M. EN FC. MARIA EUGENIA R POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

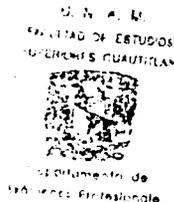
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

PAGINACIÓN

DISCONTINUA

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

"Farmacia Hospitalaria y Comunitaria" Reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central y que son originadas por la ingestión de fármacos. Revisión bibliográfica.

que presenta la pasante: Enríquez Sariñán María Guadalupe

con número de cuenta: 9206123-1 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de abril de 2002.

MODULO

PROFESOR

FIRMA

I

M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

II

M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy

III

M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo

Dedicatorias

Sólo hay tres personas a las que quiero dedicar este trabajo: mis padres y hermano..

A mi mamá Alicia por enseñarme que la cosas pequeñas son las que hacen la vida especial y que con solo besarme y abrazarme me ha hecho sentir amada y protegida.

A mi papá Leonardo por cuidar de nuestra casa y de nosotros y enseñarme las lecciones básicas de la vida: como ser una persona buena y productiva y que debemos cuidar lo que nos ha sido dado y sentirnos orgullosos de lo logrado sin importar lo pequeño que parezca.

A ambos gracias por estar a mi lado en todo momento, bueno o malo, en mis triunfos y fracasos, alegrías y tristezas. Gracias por estar en este momento aquí y tengan la seguridad de que cuando alguno de ustedes no este más, podrán estar tranquilos de que han formado a una persona íntegra y que los quiere.

Este logro también es suyo

Gracias por todas las cosas que vi en ustedes y por influir de manera positiva en mi vida.

A Carlos, mi hermano, deseo que pronto volvamos a estar juntos, sin rencores y con el único fin de apoyarnos mutuamente

Agradecimientos:

A la profesora María Eugenia por todo su tiempo, sus consejos y su apoyo.

A mis sinodales por el conocimiento que aportaron en la realización de este trabajo.

A la UNAM y sus profesores de quienes aprendí que la ignorancia es la única habilidad que no necesita ser perfeccionada

A mis amigos: Algunas personas hacen del mundo un lugar especial con sólo estar en él y esas personas en mi mundo son ustedes; a la generación de Q.F.B.'s 22ava. A Rafael, Lety Martínez, Lety Fajardo, Lufú, José Luis, Monica Peña, Lupita Arce, Ana Rosa L. Bety Ocampo, Nora Olmos Raúl García, Gisela, Nadia, Mayra, Marco Antonio Díaz, Carlos Vázquez, Patlani, Raulito, Adriana Julio Cervantes, Alejandro, Blanca, Ricardo, Ernesto Bernal y Salvador Salas. No los he olvidado, aprecio su amistad y guardo con cariño todos los recuerdos que compartimos. Recuerden que aunque las personas cambian y sus vidas se reorganizan, los amigos debemos ser siempre amigos. Aprecio que estén aquí.

No enamores del amor, enamórate de alguien que te espere, que te comprenda aún en la locura; de alguien que te ayude, que te guíe, que sea tu apoyo, tu esperanza, tu todo.

Enamórate de alguien que no te traicione, que sea fiel, que sueñe contigo, que sólo piense en ti, en tu rostro, en tu espíritu y no en tu cuerpo o en tus bienes.

Enamórate de alguien que te espere hasta el final, de alguien que sea lo que tu no elijas, lo que no esperes.

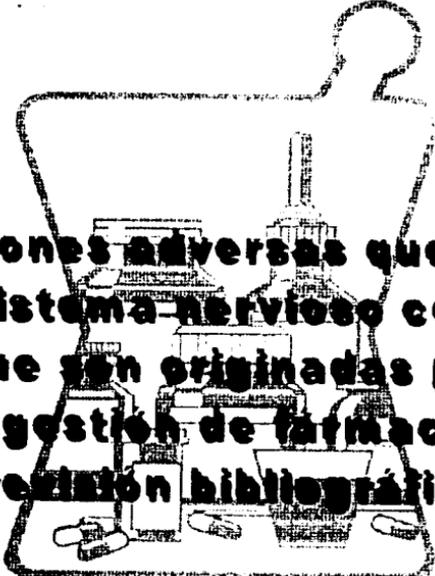
Enamórate de alguien que sufra contigo, que ría junto a ti, que seque tus lágrimas, que te abrigue cuando sea necesario, que se alegre con tus alegrías y que te dé fuerzas después de un fracaso.

Enamórate de alguien que vuelva a ti después de las peleas, después del desencuentro, de alguien que camine junto a ti, que sea un buen compañero, que respete tus fantasías, tus ilusiones.

No te enamores del amor, enamórate de alguien que te ame...

Entonces apareciste y me enamore de ti.

Gracias Miguel.



**Reacciones adversas que afectan
al sistema nervioso central
y que son originadas por la
ingestión de fármacos.
revisión bibliográfica.**

	Página
<i>Índice general.</i>	I
<i>ii. Índice de tablas.</i>	ii
<i>iii. Índice de esquemas.</i>	Iii
<i>iv. Abreviaturas.</i>	Iv
<i>Introducción</i>	1
<i>Objetivo.</i>	3
<i>I. REACCIONES ADVERSAS.</i>	4
1.1. Definición de reacción adversa a medicamentos (RAM 's)	4
1.2. Importancia de las reacciones adversas.	5
1.3. Clasificación de las ram 's	7
1.3.1. Reacciones adversas de tipo tóxico	10
1.3.2. Efectos colaterales o secundarios	10
1.3.3. Reacciones adversas por distorsión del metabolismo	11
1.3.4. Reacciones adversas por acostumbramiento	11
1.3.4.1. Hábito	12
1.3.4.2. Adicción.	12
1.3.5. Reacciones adversas por sensibilización	13
1.3.5.1. Alérgicas.	13
1.3.5.2. Reacciones de tipo inmediato	13
1.3.5.3. Reacciones de tipo tardías	14
1.3.5.4. Anafilácticas	14
1.3.6. Fotoinducidas	14
1.3.7. Reacciones teratogénicas y embriotóxicas	14

	Página
1.4. Factores predisponentes	15
1.5. Fármaco vigilancia en la detección de reacciones adversas.	17
1.6. Reconocimiento de una reacción adversa.	18
1.7. Reportando efectos adversos medicamentosos	20
II. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.	29
IMPORTANCIA DE SU ESTUDIO A NIVEL FARMACOLÓGICO.	
2.1. Sistema nervioso central (Generalidades).	29
2.2. Sinapsis nerviosa.	34
2.3. Neurotransmisores sinápticos	37
2.3.1. acetilcolina	38
2.3.2. Transmisores monoaminérgicos.	39
2.3.3. Aminoácidos	41
2.3.4. Péptidos	43
III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.	44
3.1. Importancia del estudio de las reacciones adversas que afectan el sistema nervioso central	44
3.2. Reacciones adversas más frecuentes presentadas a nivel de sistema nervioso central	45

	Página
3.3. Grupos farmacológicos involucrados en la aparición de reacciones adversas en el sistema nervioso central.	47
3.4. Grupos farmacéuticos empleados en la terapéutica de alteraciones de sistema nervioso y que son capaces de dar origen a una reacción no deseada.	48
3.5. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los fármacos antipsicóticos (neurolépticos).	49
3.5.1. Generalidades	49
3.5.2. Propiedades farmacológicas de los neurolépticos.	49
3.5.3. Clasificación de los neurolépticos.	50
3.5.4. Efectos farmacológicos de los antipsicóticos, reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central y mecanismos de acción por los cuales ambos efectos se llevan a cabo.	50
3.6. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los fármacos Analgésicos	57
o Analgésicos narcóticos opioides- agonistas y antagonistas.	
o Analgésicos no narcóticos: Antiinflamatorios no esteroideos y antihistamínicos.	
3.6.1. Analgésicos narcóticos opioides agonistas y antagonistas	57

	Página
3.6.1.1. Generalidades de analgésicos opioides agonistas y antagonistas.	57
3.6.1.2. Propiedades farmacológicas de los opioides.	58
3.6.1.3. Clasificación de los analgésicos opioides.	58
3.6.1.4. Efectos farmacológicos de los opioides, reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central y mecanismos de acción por los cuales ambos efectos se llevan a cabo	59
3.6.2. Analgésicos no narcóticos:	65
Antinflamatorios no esteroideos	
3.6.2.1. Generalidades de fármacos antiinflamatorios no esteroideos.	65
3.6.2.2. Propiedades farmacológicas de los AINES.	65
3.6.2.3. Clasificación química de los analgésicos, antipiréticos y AINES.	65
3.6.2.4. Mecanismos de acción farmacológicos de los analgésicos no narcóticos.	66
3.6.2.5. Reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central y mecanismos de acción por los cuales estos efectos se llevan a cabo.	67
3.7. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los fármacos sedantes hipnóticos.	69
3.7. 1. Reacciones adversas en sistema nervioso central por originadas por las Benzodicepinas.	69
3.7.1.1. Generalidades de las benzodicepinas	69

	Página
3.7.1.2. Propiedades farmacológicas de las benzodicepinas.	70
3.7.1.3.Efectos farmacológicos de las benzodicepinas, reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central y mecanismos de acción por los cuales ambos efectos se llevan a cabo.	70
3.7.2. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por Barbitúricos.	71
3.7.2.1. Generalidades de barbitúricos	71
3.7.2.2. Propiedades farmacológicas.	72
3.7.2.3. Clasificación de los barbitúricos.	72
3.7.2.4. Efectos farmacológicos de los barbitúricos, reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central y mecanismos de acción por los cuales ambos efectos se llevan a cabo.	72
3.7.3. Fármacos no barbitúricos.	73
3.8. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por fármacos antidepresivos.	75
3.8.1. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los Antidepresivos tricíclicos (TCAS).	75
3.8.1.1. Generalidades de los TCAS	75
3.8.1.2. Mecanismos de acción farmacológicos de los TCAS.	76
3.8.1.3. Reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central de los TCAS y mecanismos de acción por los cuales estos efectos se llevan a cabo.	76

	Página
3.8.2. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los Fármacos inhibidores de la MAO.	77
3.8.3. Reacciones adversas de los antidepresivos de segunda generación.	79
3.9. Grupos farmacéuticos que no son empleados para el tratamiento de alguna alteración relacionada con la alteración del sistema nervioso y que son capaces de dar origen a una reacción no deseada a este nivel.	81
3.10. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por fármacos antiarrítmicos	81
3.10.1. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos.	82
3.10.2. Mecanismo de acción farmacológico de los antiarrítmicos.	82
3.10.3. Reacciones adversas de los antiarrítmicos en sistema nervioso central y mecanismos de acción	84
3.11. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los antibióticos.	87
3.11.1. Generalidades de los antibióticos.	87
3.11.2. Clasificación de los antimicrobianos y mecanismo de acción farmacológico.	87
3.11.3. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los antibióticos y mecanismos de acción implicados.	89

	Página
3.12. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los anticonceptivos orales	92
3.12.1. Generalidades de los anticonceptivos orales.	92
3.12.2. Acciones farmacológicas de los anticonceptivos.	92
3.12.3. Clasificación de los anticonceptivos orales.	93
3.12.4. Acciones farmacológicas de los anticonceptivos orales y mecanismos de acción implicados.	94
3.12.5. Reacciones adversas sobre sistema nervioso central originadas por los anticonceptivos y mecanismos de acción implicados.	95
3.13. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por esteroides anabólicos androgénicos (AAE's)	97
3.13.1. Generalidades de los esteroides	97
3.13.2. propiedades farmacológicas de los AAE's	97
3.13.3. Mecanismos de acción farmacológico de los AAE's	97
3.13.4. Reacciones adversas sobre sistema nervioso central originadas por los AAE's y mecanismos de acción implicados.	98
	101
IV. DISCUSIÓN	
V. CONCLUSIONES	113
APÉNDICE. Glosario	115
REFERENCIAS.	119

ii. Índice de tablas

		Página
Tabla 1.1.	Formato emitido por la SSA para el informe de sospechas de reacciones adversas a medicamentos	23-28
Tabla 3.1.	Mecanismo de acción por el cual los fármacos antipsicóticos llevan a cabo su efecto terapéutico	53
Tabla 3.2.	Mecanismo de acción por el cual los fármacos antipsicóticos llevan a cabo algún tipo de reacción adversa a nivel de sistema nervioso central.	54
Tabla 3.3.	Tabla resumen de reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por la ingestión de fármacos antipsicóticos	55-56
Tabla 3.4.	Respuestas mediadas por la activación de receptores opioides.	63
Tabla 3.5.	Tabla resumen de reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por la ingestión de fármacos analgésicos narcóticos y opioides.	64
Tabla 3.6.	Clasificación de los analgésicos no opioides en base a sus características químicas.	66
Tabla 3.7.	Tabla resumen de reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por la ingestión de fármacos analgésicos no narcóticos, antipiréticos y AINES	68

	Página
Tabla 3.8.	74
Tabla 3.9.	78
Tabla 3.10.	80
Tabla 3.11.	86
Tabla 3.12.	90-91
Tabla 3.13.	95
Tabla 3.14.	96

III. Índice de esquemas

	Página
Esquema 2.1. Representación esquemática de una neurona (diagrama de microscopía electrónica)	32
Esquema 2.2. Representación esquemática de una neurona (diagrama de microscopio de luz)	33
Esquema 2.3. Características morfológicas de una sinapsis: A) Clasificación de una sinápsis basada en su localización; B) Representación esquemática de una sinápsis	36
Esquema 3.1. Secuencia de pasos incluidos en las alteraciones celulares inducidas por opioides o endorfinas.	60
Esquema 3.2. Regulación hormonal de la fertilidad masculina	99
Esquema 3.3. Mecanismo de acción de las hormonas esteroides sobre las células.	100
Esquema 4.1. Síntomas dependientes de la dosis administrada, que se presentan en el paciente tratado con fármacos que actúan a nivel de sistema nervioso central.	104

iv. Abreviaturas

<i>5-HT</i>	5- hidroxitriptamina
<i>AAE 's</i>	Anabólicos androgenicos esteroides
<i>ADH</i>	Hormona antidiurética
<i>AINE</i>	Antiinflamatorio no esteroideo
<i>AMPA</i>	
<i>COX-2</i>	Ciclooxigenasa -2
<i>DNA</i>	Ácido desoxirribonucleico
<i>FDA</i>	Food and drug administration
<i>FSH</i>	Hormona folículo estimulante
<i>GABA</i>	Ácido gamma amino butírico
<i>GRF</i>	Factor liberador de gonadotropina
<i>JCAHO</i>	Joint commission on accreditation of healthcare
<i>LH</i>	Hormona luteinizante
<i>MAO</i>	Mono amino oxidasa
<i>NMDA</i>	N- metil -D- aspartato
<i>OMS</i>	Organización mundial de la salud
<i>PGE-2</i>	Prostaglandina E-2
<i>PPSE</i>	Potencial postsináptico excitatorio
<i>RAM</i>	Reacción adversa medicamentosa
<i>RNAm</i>	Ácido ribonucleico mensajero
<i>SSA</i>	Secretaria de salubridad y asistencia
<i>TCA</i>	Antidepresivo tricíclico
<i>VIP</i>	Péptido intestinal vaso activo

INTRODUCCIÓN.

Los adelantos en la química farmacéutica en los últimos años han favorecido que el médico cuente con una amplia gama de medicamentos de los cuales poder echar mano en sus terapias farmacológicas; por otro lado, en nuestro país, los medios de comunicación bombardean continuamente al consumidor para adquirir de manera indiscriminada y no controlada una extensa variedad de medicamentos no regulados y hasta cierto punto ello ha influido a incurrir en la automedicación.

Esta automedicación del individuo es llevada a cabo, en la mayoría de las veces, sin pensar en las repercusiones que el hecho en sí tiene sobre la propia salud; desafortunadamente el individuo tiene una escasa o nula conciencia sobre los efectos colaterales que la ingestión de cada medicamento origina.

El profesionalista farmacéutico sabe que cualquier medicamento induce una o varias de estas reacciones indeseables, aún ingiriéndolos en dosis terapéuticas normales. Por ello es deber de este profesionalista conocer cuales pueden ser las reacciones adversas originadas por los diferentes grupos de fármacos así como los órganos y/o sistemas que se ven principalmente afectados, primero de manera general y posteriormente particularizando con cada paciente.

En los últimos años, dado el ritmo de vida de las ciudades, se ha visto incrementado el uso de tranquilizantes, antihistamínicos, analgésicos y antidepresivos; lo que resulta preocupante dado que todos ellos causan algún tipo de efecto adverso en sistema nervioso central y son ingendos, en algunos casos, sin el adecuado control médico. Dada esta gran cantidad de fármacos y el poco control que se tiene sobre su ingestión es preocupación del presente trabajo el realizar una revisión biblio -hemerográfica con la único fin de ser un texto de consulta útil al farmacéutico, y de fácil manejo para el paciente; un texto que ponga a disposición del lector información sobre los efectos

adversos originados por los fármacos y que afectan el sistema nervioso central, ya que sin duda el uso de medicamentos tan comunes pueden ser, a largo plazo, un peligro para quien los ingiere si no se cuenta con la apropiada vigilancia profesional

Sabemos que hay un gran mundo de información referente a cada uno de los fármacos existentes (ya sea que hayan sido recientemente sintetizados o que se conocen desde hace varias generaciones atrás), pero es notable que toda esta información se encuentra aislada, por ello se pretende resumir de la mejor manera lo referente a los efectos adversos que alteran el sistema nervioso central y que son originados por la administración de fármacos.

OBJETIVO

Conocer las diferentes reacciones adversas a fármacos que se presentan a nivel de sistema nervioso central mediante una revisión biblio – hemerográfica, con la finalidad de proporcionar a los integrantes del equipo de salud un texto de fácil comprensión en este tema.

I. REACCIONES ADVERSAS.

1.1. Definición de reacción adversa a medicamentos (RAM's)

Hoy en día sabemos que cualquier medicamento es capaz de originar las más variadas reacciones indeseables o adversas en el individuo.

Con el nombre de efectos o reacciones adversas, indeseables, nocivas o tóxicas se designa a las producidas por un fármaco y que no son las que el médico busca y son perjudiciales para el paciente (1).

La American Society of Hospital Pharmacist define a una reacción adversa medicamentosa (RAM) como una actividad farmacológica aumentada o disminuida que se presenta de manera inesperada; o bien, una respuesta tóxica del medicamento cuando este se utiliza solo; esta también ha sido definida como alguna respuesta nociva del medicamento que ocurre a las dosis usadas en el humano en su profilaxis, diagnóstico o terapia (dosis terapéuticas); el fracaso de un medicamento para llevar a cabo su efecto en el organismo no es considerado un efecto adverso medicamentoso (RAM). Esta definición también toma en cuenta algunos eventos indeseables o inesperados debidos a la caducidad del fármaco, la modificación de la dosis, la hospitalización prolongada del paciente o la administración de algún tratamiento de soporte (2).

Por su parte la OMS a unificado todas las definiciones de reacción adversa medicamentosa y estableció que esta se define como *"todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis o tratamiento"* (3).

1.2. Importancia de las reacciones adversas.

Las reacciones adversas actualmente constituyen un problema alarmante en nuestra sociedad.

En Estados Unidos, las RAM's causan la muerte a más de 100 000 pacientes cada año en los hospitales estadounidenses (4); en tanto que en España, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria destaca que desde 1990, el 5% de los ingresos en urgencias hospitalarias se debe a reacciones adversas por fármacos; del 10 al 20% de los pacientes hospitalizados en este país sufren de este percance médico al recibir la medicación y el 1% de los enfermos muere a consecuencia de este hecho (4).

Según un informe denominado "*The pediatric adverse drug reaction reporting system*", realizado por Robert Poole, director de los servicios de Farmacia del Hospital Infantil de Stanford, entre el 2 y el 6% de las admisiones en urgencias en Estados Unidos se deben a las RAM's y en Escocia, cerca del 6% de los niños hospitalizados las sufren con la medicación que reciben (4).

En Boston, el programa *Collaborative Drug Surveillance program*, reportó un estudio hecho en 9 900 pacientes con una exposición a diversos fármacos en el que encontraron que un 6.5% del total de pacientes presentaban reacciones adversas, muchas de ellas atribuibles a interacciones farmacológicas (5).

Todos estos problemas originados por los medicamentos nos hacen pensar en la importancia de conocer más acerca ellos, ya que como parte del equipo de salud, el farmacéutico necesita asumir un papel pro activo en la prevención de situaciones

letales originadas por el uso o abuso de toda sustancia farmacológica. El farmacéutico es el profesionalista que ha sido educado extensamente en áreas de farmacología, farmacocinética y terapéutica, sin mencionar que puede ser uno de los miembros del equipo de salud que más acercamiento tiene con el paciente.

La profesión de la Farmacia, a través de sus organizaciones profesionales tales como la *American Society of Consultant Pharmacists*, la *American Society of Health – Systems Pharmacists* y la *American Society of consultant Pharmacists* han publicado que el papel del farmacéutico en "el cuidado farmacológico como una práctica estándar" es maximizar la recuperación del paciente (6,7).

Existe tanto interés en saber más acerca de los medicamentos y los efectos no deseables que en otros países se han creado leyes, se han adoptado prácticas de farmacia hospitalaria estándares, se han creado organizaciones profesionales y colegios de farmacia.

En Estados Unidos los colegios de Farmacia incluyen cursos en sus programas educacionales diseñados para instruir al estudiante en aspectos de Farmacia Hospitalaria , incluyendo la detección de RAM's , incidencia, significancia y sus tipos (5).

Finalmente, es cierto que la seguridad de los medicamentos no se limita a conocer sus reacciones adversas y debemos tomar conciencia de que estamos empleando los fármacos en un medio imperfecto y ello contribuye a incrementar su capacidad para producir efectos adversos.

1.3. CLASIFICACIÓN DE LAS RAM'S (1,8,9,10).

La gravedad de una reacción adversa a un medicamento se clasifica de acuerdo a la OMS como leve, moderada, severa o letal. Las definiciones de estos términos son las siguientes:

Leve: no necesita antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.

Moderada: Requiere de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción.

Grave: constituye una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa

Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

La evaluación y clasificación adecuadas de las reacciones adversas a medicamentos requiere del conocimiento de los mecanismos por los cuales se producen tales reacciones

Se dice que muchos autores han querido diferenciar entre un efecto adverso y un efecto tóxico, pero esta diferenciación no es muy factible; Litter M. Menciona que una reacción adversa corresponde a una dosis habitual o terapéutica del medicamento, en tanto que un efecto tóxico hace referencia a dosis elevadas del mismo medicamento. Esto en la mayoría de los casos es confuso, ya que en individuos susceptibles una dosis terapéutica es capaz de causar una intoxicación o, en caso contrario, una dosis que

podría ser considerada por muchos como tóxica en otros individuos no tiene efecto alguno; Esta es una de las razones por las que, en la mayoría de los casos, efecto adverso puede ser sinónimo de toxicidad medicamentosa.

De manera general se consideran dos tipos de reacciones adversas: Tipo A y Tipo B, aunque algunas de las reacciones no están bien definidas en alguna de estas dos categorías.

Las reacciones adversas de Tipo A o aumentadas, son efectos farmacológicos exagerados de un medicamento, en un punto en el que ha llegado a ser intolerable o indeseable para el paciente.

Las reacciones de Tipo B son efectos más severos que no se relacionan a la acción farmacológica conocida del medicamento y en este grupo se incluye a la mayoría de las reacciones Inmunológicas. Estas reacciones son impredecibles y pueden o no ser dosis – dependientes. Un ejemplo de este tipo de reacciones es la reacción anafiláctica a la penicilina. El término " reacciones idiosincrásicas " ha sido empleado también para nombrar a las reacciones de tipo B (5).

Para facilitar el estudio de las RAM 's Naranjo en su "Manual de Farmacosología" (9) se ha dado a la tarea de clasificar a las reacciones adversas en base a su naturaleza y su mecanismo de producción en 7 grupos:

I. Reacciones de tipo tóxico

- Por intoxicación
- Por idiosincrasia

II. Efectos colaterales o secundarios

- Un mismo efecto producido por distintos fármacos
- Efectos producidos por un mismo grupo farmacológico

III. Por distorsión del metabolismo

- Por alteraciones enzimáticas
- Por deficiencias inducidas

IV. Por acostumbramiento

- Hábito
- Adicción

V. Por sensibilización

- Alérgicas
 - a) inmediatas
 - b) tardías
- Anafilácticas
 - a) Alergias por liberación de Histamina

VI. Fotoinducidas

- Fenómenos fototóxicos
- Foto sensibilización

VII Reacciones teratogénicas y embriotóxicas

- Teratogénicas
- Embriotrópica
- Neonatal
- Toxicidad selectiva en el recién nacido

1.3.1. Reacciones adversas de tipo tóxico

En este grupo se encuentran todas las reacciones dependientes de altas dosis de un medicamento y a los efectos adversos debidos a las variaciones cuantitativas de la capacidad de reaccionar del individuo. Ello puede deberse a varios factores : adquiridos (ocasionales y temporales) y otros de carácter permanente por alteraciones congénitas, por carácter racial, o por la presencia de genes atípicos.

1.3.2. Efectos colaterales o secundarios

En este grupo de reacciones se encuentran aquellas dependientes de las propiedades farmacodinámicas del medicamento y que pueden o no estar directamente relacionadas con sus propiedades terapéuticas.

1.3.3. Reacciones adversas por distorsión del metabolismo

Este grupo hace referencia a ciertas reacciones inesperadas con trastornos que aparentemente no están vinculados a la acción del fármaco, y que son producidos de forma secundaria a una modificación o distorsión del metabolismo normal inducida por el fármaco.

1.3.4. Reacciones adversas por acostumbramiento

El acostumbramiento consiste en la administración repetida de una droga o fármaco, sin que esto origine una verdadera necesidad y que ni la falta de administración ocasione trastorno alguno al paciente (9).

La gran mayoría de los numerosos fármacos que actúan sobre sistema nervioso central, ya sea que produzcan sedación, tranquilidad o, caso contrario, estimulación y euforia, son capaces de producir en el individuo acostumbramiento. Podríamos decir que cualquier fármaco con la capacidad de actuar sobre el sistema nervioso central es capaz de producir acostumbramiento, que con el tiempo se vuelve un hábito para el individuo e inclusive adicción.

De manera general los fármacos que producen este tipo de efectos podrían ser clasificados como:

- Fármacos depresivos del sistema nervioso central. En este grupo podemos encontrar a drogas de tipo morfina, barbitúricos y tranquilizantes.
- Fármacos psicoestimulantes derivados de los simpático miméticos (psicomiméticas)
- Otras sustancias entre las que encontramos a la marihuana y la cocaína.

1.3.4.1. Hábito

Naranjo (9) define este término como una dependencia psíquica, es decir una necesidad compulsiva por un fármaco. En este caso la abstinencia ocasiona solo trastornos psicóticos: ansiedad, inquietud, desasosiego.

Se dice que este es un estado creado por la administración repetida de un fármaco y en el cual se experimenta un deseo de seguir ingiriéndolo por el bienestar que produce, una tendencia escasa o nula a aumentar la dosis (se produce poca tolerancia), hay ausencia de dependencia física, no hay síndrome de abstinencia, la dependencia solo es psíquica, por lo general no hay efectos nocivos para la sociedad y los efectos nocivos que se generan para el individuo son consecuencia de las reacciones adversas del fármaco. Un ejemplo puede ser el hábito a la cafeína y a la nicotina.

1.3.4.2. Adicción.

La OMS define que la adicción a drogas es un estado de intoxicación periódica o crónica, perjudicial para el individuo y la sociedad, producido por el consumo repetido de una droga (natural o sintética), siendo las características principales un incontrolable deseo o compulsión para continuar con la administración de la droga y obtenerla a

cualquier medio, una tendencia a aumentar la dosis y una dependencia tanto psíquica como física de los efectos de la droga.

1.3.5. Reacciones adversas por sensibilización

En este caso hablamos de trastornos dependientes de variaciones cualitativas de la capacidad de reaccionar de cada individuo. Esta es una reacción de tipo inesperada y esta condicionada a la previa sensibilización del paciente.

- 1.3.5.1. *Alérgicas.* Se sabe que la alergia medicamentosa aparece especialmente con algunos tipos de medicamentos : sueros inmunológicos, hormonas, analgésicos, anestésicos locales, antibióticos, fármacos anticonvulsivos, quimioterapéuticos, diuréticos, antiarrítmicos, hipnóticos y tranquilizantes. Esta sensibilización alérgica no se presenta en todas las personas, Litter menciona que solo el 10% de los pacientes tratados farmacológicamente llega a presentar este tipo de reacciones indeseables (1).
- 1.3.5.2. Reacciones de tipo inmediato. Estas se producen a los minutos o pocas horas después de la administración del medicamento y pueden revelarse por urticaria, eritemas, edema angioneurótico, rinitis alérgica, asma, fiebre medicamentosa, trastornos hemáticos y shock anafiláctico.

1.3.5.3. Reacciones de tipo tardías. Se presentan después de 3 a 10 días de administrado el medicamento y dan lugar a una serie de manifestaciones: a) reacción tipo enfermedad del suero que se caracteriza por la aparición de fiebre, urticaria, dolores articulares, leucocitosis; b) dermatitis en forma de eritema multiforme; c) dermatitis por contacto y por sensibilización local a ciertas drogas; d) hepatitis con ictericia, que puede llegar a la necrosis hepatocelular mortal.

1.3.5.4. *Anafilácticas.* Son alergias originadas por liberación de Histamina

1.3.6. Fotoinducidas

Estas reacciones de fotosensibilización y fenómenos fototóxicos tienen en común el que la luz, directa o indirectamente condiciona la producción de la reacción indeseable. La diferencia entre ellas radica en que unas son alérgicas y otras de tipo tóxico

1.3.7. Reacciones teratogénicas y embriotóxicas

Este grupo incluye medicamentos que al administrarse a la madre embarazada o al recién nacido, pueden provocar una variedad de reacciones indeseables y que pueden llegar a originar alteraciones teratogénicas.

1.4. Factores predisponentes (1,5,6,11,12).

Se dice que los mismos mecanismos por los cuales un fármaco cumple con su efecto terapéutico son empleados para producir efectos tóxicos.

En ciertas ocasiones el intervalo de seguridad y de efectividad terapéutica de un fármaco es demasiado estrecho. Muchos factores pueden originar que este intervalo sea aún más estrecho; podríamos hacer mención de la edad, el sexo, la sensibilidad farmacocinética o farmacodinámica del individuo, la presencia de enfermedades y la medicación concomitante. Por esto, el conocer las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos y su formulación farmacéutica nos ayuda en la predicción de eventos adversos medicamentosos.

Si el camino que el medicamento sigue dentro del organismo es anormal (un cambio farmacocinético) o si los factores genéticos o la aparición de alguna enfermedad altera la sensibilidad de algún órgano blanco para el fármaco (cambio farmacodinámico), entonces la respuesta del paciente al medicamento puede presentarse de manera anormal, puede verse esta respuesta exagerada en algunos casos o disminuida en otros.

La farmacocinética representa lo que el cuerpo hace con el fármaco. Ella describe la variabilidad individual en las concentraciones plasmáticas de un fármaco en un determinado tiempo debida a diferencias en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. Una concentración alta del fármaco en plasma puede ser el resultado de una disminución en la absorción del mismo, alteraciones en el paso a través del plasma de la unión fármaco-proteínas plasmáticas, inhibición del metabolismo usual del medicamento o una reducción en la excreción renal.

El grado de absorción es uno de los más importantes factores para que se de un aumento en la concentración de los fármacos administrados por vía oral. Este proceso puede verse influenciado por la hora de la comida y el tipo y cantidad de alimento ingerido así como por la administración de otros medicamentos dentro de los 30 a 60 minutos en que fue ingerido un primer fármaco. La motilidad gastrointestinal y el estado de la mucosa pueden alterar también el proceso de absorción.

La distribución de un fármaco puede verse influenciada por el flujo sanguíneo, por la cantidad de proteínas de unión o la habilidad intrínseca del fármaco para atravesar las membranas celulares.

Las alteraciones en la eliminación del fármaco probablemente sean la causa más importante a nivel farmacocinético de RAM's. La mayoría de los fármacos son excretados en orina o metabolizados en hígado a metabolitos activos o inactivos los cuales son excretados por los riñones. Una disminución en la eliminación puede causar toxicidad debido a un aumento en la concentración en plasma ; un aumento en la eliminación del fármaco puede dar origen a la falta del efecto terapéutico debido a una reducción de la concentración plasmática del fármaco.

Las enfermedades de hígado y riñón afectan la eliminación del fármaco, las enfermedades cardiacas, algunas veces pueden reducir la actividad metabólica debido a la pobre oxigenación del organismo y de los órganos de perfusión.

Los factores genéticos, tales como el polimorfismo genético pueden influir en el metabolismo. En la mayoría de los casos, la oxidación de un medicamento particular se produce por varias isoenzimas del sistema citocromo P450 (estas enzimas se encuentran sobre todo en hígado y la mucosa intestinal y controlan la concentración de muchas sustancias endógenas y medicamentos). Si un medicamento en particular es

oxidado por una sola isoenzima CYP del citocromo P450, la inhibición o inducción de esa enzima tendría un gran efecto en la concentración plasmática del medicamento.

La farmacodinamia representa lo que el fármaco hace en el organismo. Aquí se incluye el mecanismo de acción del medicamento. Algunos efectos adversos son debidos a las diferentes sensibilidades al fármaco en el sitio de acción. No se sabe por que algunos pacientes responden de manera diferente a las concentraciones dadas de fármaco, pero se tienen referencias de que la sensibilidad de los receptores al fármaco se ve alterada por mecanismos homeostáticos fisiológicos o por un estado de enfermedad del individuo. El entendimiento de los mecanismos farmacodinámicos de los fármacos nos ayuda para explicar y predecir una múltiple y diversa acción tóxica o nociva de muchos medicamentos en nuestro organismo.

1.5. Farmacovigilancia en la detección de reacciones adversas.

La Farmacovigilancia es toda actividad que tiende a establecer la seguridad de los insumos para la salud en la etapa de comercialización y distribución al usuario, detecta tanto los efectos benéficos como los nocivos, y se basa en la notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos administrados con o sin receta(13).

Por todos es sabido que el único objetivo de la terapéutica farmacológica es producir la curación sin perjudicar al enfermo, es decir, obtener el máximo beneficio con el mínimo riesgo para el paciente. Pero también es sabido que el cada organismo reacciona en forma diferente a estas terapias. Podríamos citar el ejemplo de la administración de las

sulfanamidas que en 1937 y 1954 causaron la muerte a más de 100 pacientes en cada caso o los dramáticos efectos de la talidomida en los años 60's.

Después de incidentes como estos se comienza a tomar conciencia sobre la real problemática de las RAM y a crear organizaciones con la única finalidad de detectar oportunamente estas RAM. En 1968 la OMS se establece un programa de vigilancia que informe sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos, el Centro colaborador de la OMS en Uppsala Suecia, que hasta la fecha es el Integrador de los diferentes Centros nacionales para el análisis y distribución de la información obtenida (centros de farmacovigilancia).

En México esta actividad inicia con un programa permanente de Farmacovigilancia que utiliza el Sistema de notificación, y fomenta la realización de estudios de vigilancia intensiva. Este programa esta integrado por centros nacional, estatales e institucionales y por un comité técnico científico y su finalidad es el fomento de la Farmacovigilancia en el país, evaluar y valorar las notificaciones que son enviadas, contestar las consultas sobre reacciones adversas, remitir un informe sobre la reacción adversa comunicada y elaborar y difundir un boletín informativo.

1.6. Reconocimiento de una reacción adversa.

La consideración del medicamento como un agente productor de enfermedades y síntomas siempre debería de ser incorporada a la formulación de los diferentes diagnósticos. Un historial farmacológico completo, incluyendo los medicamentos no prescritos es crucial en el proceso de reconocimiento de una RAM.

El reconocimiento de una reacción adversa es vitalmente importante pero también es altamente subjetivo e impreciso. Definir la relación entre la exposición al fármaco y la incidencia de un evento no es fácil y algunas veces es imposible llegar a una conclusión firme. Sabiendo lo anterior, organizaciones como la FDA han sugerido algunos pasos a seguir que pueden ser útiles en el reconocimiento de una reacción adversa cuando esta se presenta (11,14).

1. Aseguramos de que el medicamento ordenado al farmacéutico es el recibido realmente.
2. Confirmar que el medicamento fue recientemente administrado
3. Verificar que los eventos se presentaron realmente después de la ingestión del medicamento y no antes de ello
4. Determinar el intervalo de tiempo en el cual da comienzo del tratamiento farmacológico y la aparición de los primeros efectos
5. Emplear la experiencia personal sobre los medicamentos y sus efectos adversos como una fuente importante de información
6. Considerar si es apropiado reiniciar el monitoreo y el tratamiento farmacológico en algunos efectos adversos recurrentes
7. Considerar cuando es apropiado detener el monitoreo farmacológico de acuerdo al estado de salud del paciente.

1.7. Reportando efectos adversos medicamentosos

La FDA tiene la responsabilidad de regular los productos farmacéuticos para establecer la seguridad de todos los medicamentos que se encuentran en el mercado. Las industrias farmacéuticas están regidas por regulaciones federales que especifican la obligatoriedad de notificar a la FDA de todos los efectos adversos que se presenten con determinado producto (15).

Una notificación es la comunicación que hace el profesional de la salud acerca de aquellas reacciones no deseadas que aparecen durante el uso del medicamento(24).

En muchos hospitales el farmacéutico debe realizar entre los pacientes una entrevista y llenar una forma acreditada por la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) para monitorear las posibles reacciones adversas.

Existen tres tipos de reportes en el banco de datos establecido por la FDA para el registro de reacciones adversas:

- Casos de reacciones adversas reportados por el fabricante y originados por medicamentos que no cuentan aún con la aprobación de la FDA. Estos representan un serio problema dado que pueden desencadenar cáncer, muerte del individuo, anomalías congénitas o sobredosis. Estos casos son conocidos en el lenguaje regulatorio *como reportes de alerta 15-días* por que el responsable tiene 15 días hábiles para remitir este tipo de reporte a la FDA.
- Todos los otros casos reportados por el fabricante (casos de efectos adversos originados por medicamentos aprobados por la FDA). Estos casos son conocidos

en el lenguaje regulatorio como *Reportes periódicos* por que el fabricante es llamado para que remita estos reportes en forma periódica.

- Casos enviados directamente a la FDA por profesionales de la salud o consumidores: *Reportes directos*. (17).

La situación existente en materia de regularización sanitaria en países como el nuestro, crea numerosos obstáculos administrativos y técnicos concretos para llevar a cabo una farmacovigilancia adecuada. Pese a ello, se estableció en nuestro país un programa permanente de farmacovigilancia para evaluar el producto una vez que ha salido al mercado y proporcionar un mecanismo activo para confirmar en lo posible, la eficacia y seguridad de los medicamentos (18).

En nuestro país la notificación de RAM tiene carácter voluntario para los integrantes del equipo de salud y obligatorio para los laboratorios productores, en el que queda absolutamente garantizada la confidencialidad de la información recibida.

Este sistema de notificación se lleva a cabo en 4 fases:

- Recolección de la información. Esta se hace en formatos oficiales emitidos por la Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA) (se presenta este formato en la tabla 1.1), el cual es enviado a los profesionales de la salud en forma periódica.
- Procesamiento de la información y evaluación. Se evalúa si los datos de la notificación son completos para poder llevar a cabo la valoración y establecer la relación de casualidad del evento con el medicamento sospechoso.
- Interpretación de la valoración obtenida. Antes de hacer pública una señal se debe recabar toda la información adicional para destacar otras posibles causas

clínicas o iatrogénicas que puedan explicar la reacción adversas, calcular la frecuencia, etc.

- Retro información al notificador e intercambio con los centros estatales e institucionales. Periódicamente se edita un boletín Informativo que se distribuye entre los profesionales de la salud.

Para llevar a cabo estas actividades es fundamental el uso de un formato emitido por la Secretaría de Salud para informar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos a todo el profesional sanitario, que interviene en la fabricación, distribución, prescripción, dispensación y administración de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos. Dicho formato es remitido a los profesionales de la salud a través de las asociaciones médicas, laboratorios productores, servicios estatales de salud e instituciones del sector salud (19). Este formato se presenta en las siguientes páginas (Tabla 1.1) (20).

Finalmente es importante mencionar que estos reportes deben de ser cuidadosamente seleccionados por profesionistas de la salud; deben de elegirse aquellos reportes serios. La FDA considera un reporte de efectos adversos como serio cuando se ha visto que el medicamento se relaciona con la muerte del paciente, cuando hay hospitalización a consecuencia de su ingesta (ya sea hospitalización inicial o prolongada), anomalías congénitas o si se requirió de intervención médica para prevenir un daño permanente en el paciente. La finalización de la terapia farmacológica, el cambio de la dosis y el tratamiento con medicamentos prescritos no son considerados como serios.

Registro Federal de Trámites y Servicios Empresariales**Homoclave:** SSA-03-021**Nombre:** Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos.**A. Información inscrita en el RFTE.**

1. Presentación.

1.1. El trámite debe presentarse en el siguiente formato, que no está publicado en el DOF: Informe de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos.

1.2. No se puede exigir que se proporcione ningún dato adicional a los comunes previstos en la fracción I del artículo tercero de este Acuerdo y a los que se señalan a continuación:

1.2.1. Datos del paciente:

1.2.1.1. Iniciales.

1.2.1.2. Fecha de nacimiento (año/mes/día).

1.2.1.3. Edad (años, meses).

1.2.1.4. Sexo.

1.2.1.5. Estatura (cm.).

1.2.1.6. Peso (Kg.).

1.2.2. Datos de la sospecha de reacción adversa:

1.2.2.1. Inicio de la reacción (año/mes/día).

1.2.2.2. Descripción del evento adverso incluyendo los datos de exploración y laboratorio.

1.2.2.3. Consecuencia del evento.

1.2.3. Información del medicamento sospechoso:

1.2.3.1. Nombre genérico.

1.2.3.2. Denominación distintiva.

1.2.3.3. Laboratorio productor.

1.2.3.4. Número de lote.

- 1.2.3.5. Fecha de caducidad.
 - 1.2.3.6. Dosis.
 - 1.2.3.7. Vía de administración.
 - 1.2.3.8. Fechas de inicio y término de la administración (año/mes/día).
 - 1.2.3.9. Motivo de prescripción.
 - 1.2.3.10. Si se retiró el medicamento sospechoso.
 - 1.2.3.11. Si se disminuyó la dosis.
 - 1.2.3.12. Si se cambió la terapia.
 - 1.2.3.13. Si se readministró el medicamento.
 - 1.2.4. Farmacoterapia concomitante:
 - 1.2.4.1. Medicamento(s) concomitante(s).
 - 1.2.4.2. Dosis.
 - 1.2.4.3. Vía de administración.
 - 1.2.4.4. Fechas de inicio y término (año/mes/día).
 - 1.2.4.5. Motivo de prescripción.
 - 1.2.5. Datos importantes de la historia clínica:
 - 1.2.5.1. Diagnósticos.
 - 1.2.5.2. Alergias.
 - 1.2.5.3. Embarazo.
 - 1.2.5.4. Cirugía previa.
 - 1.2.5.5. Datos de laboratorio.
 - 1.2.6. Procedencia de la información:
 - 1.2.6.1. Nombre y dirección del informante.
 - 1.2.6.2. Teléfono(s).
 - 1.2.6.3. Origen y tipo del informe.
 - 1.3. No se puede exigir que se anexe documento alguno.
2. Resolución.
- 2.1. El trámite no requiere de resolución, dado que tiene la naturaleza de un aviso



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

LLENESE EN LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

No DE NOTIFICACION (de acuerdo a origen)	No DE NOTIFICACION (general)	No DE NOTIFICACION (laboratorio)	FECHA:
--	------------------------------	----------------------------------	------------

1.- DATOS DEL PACIENTE

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento Año Mes Día	Edad Años Meses	Sexo <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Estatura (cm)	Peso (kg)
------------------------	---------------------------------------	--------------------	--	---------------	-----------

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la reacción Día Mes Año	Descripción del(os) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)	Consecuencia del Evento
		<input type="checkbox"/> Recuperado sin secuela <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

3.- INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor
Número de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis

Tabla 1.1. Formato emitido por la SSA para el informe de sospechas de reacciones adversas a medicamentos

Vía de Administración	Fechas de la Administración Inicio (día/mes/año) Termino (día/mes/año)	Motivo de Prescripción
¿Se retiró el medicamento sospechoso? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No ¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe ¿Se disminuyó la dosis? <input type="checkbox"/> Sí ¿A Cuánto? <input type="checkbox"/> No	¿Se cambió la Farmacoterapia? <input type="checkbox"/> Sí ¿A cuál? <input type="checkbox"/> No ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe Si no se retiró el medicamento. ¿Persistió la reacción? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe	

I.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS				MOTIVO DE PRESCRIPCION
			INICIO		TERMINO		
			DIA	MES	DIA	MES	

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS 5-480-2000 EN EL D.F. Y AREA METROPOLITANA DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-594-3372 O AL TELEFONO 5-553-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, D.F.



EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE

Tabla 1.1. Formato emitido por la SSA para el informe de sospechas de reacciones adversas a medicamentos

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR		NOTIFICADOR INICIAL
Nombre y dirección del laboratorio productor		Nombre y dirección del Profesional
TELEFONO.		TELÉFONO.
Fecha de recepción en el laboratorio	¿Informado en el periodo	¿ Informó esta reacción al laboratorio productor?
Origen y tipo del informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/> Literatura <input type="checkbox"/> Profesional de la salud <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria		Tipo de informe: <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento Origen: <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria

NOTA: EL ENVIO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISION DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCION ADVERSA.

INSTRUCTIVO DE LLENADO**SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS**

(LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL)
 ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A: SUBDIRECCION DE FARMACOPEA,
 FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS

GAUSS NUMERO 4, 7o PISO COL. CASA BLANCA, MEXICO D.F. CP. 11590, TEL. y FAX. 203-43-78
 E-mail: cpfeum ● mpsnet.com.mx

1.- INFORMACION DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

- a **INICIALES DEL PACIENTE.** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
- b **FECHA DE NACIMIENTO.** Indicar año, mes y día en que nació el paciente
- c **EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones

- congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
- d **SEXO.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- e **ESTATURA** Indicar la estatura del paciente en cm
- f **PESO.** Indicar el peso del paciente en kg.

Tabla 1.1. Formato emitido por la SSA para el informe de sospechas de reacciones adversas a medicamentos

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA:

- a) **INICIO DE LA REACCION.** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento
- b) **DESCRIPCION DE LA REACCION, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACION.** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa.
- c) **CONSECUENCIAS DEL EVENTO.** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

3.- INFORMACION DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

- a) Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por kg. de peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción.
- b) **CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

- a) Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

- a) Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION.

- a) Para laboratorios productores
Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

b) Notificador Inicial

Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

NOTA: Tiempo de envío: Evento serio de Estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.

Evento no serio de Estudio clínico al final del estudio.

Informe espontáneo serio, a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.

Informe espontáneo evento no serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

CONSIDERACIONES GENERALES

- ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND.
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 06-IV-1999
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACION ECONOMICA: 06-IV-1999
- ESTE TRÁMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXOS.

II. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Importancia de su estudio a nivel farmacológico.

Los medicamentos que tienen efectos primarios sobre sistema nervioso central son el grupo más empleado de agentes farmacológicamente activos. Además, el consumo de bebidas alcohólicas y con cafeína es socialmente aceptado y ampliamente practicado en todo el mundo: el tráfico floreciente de fármacos ilícitos se limita exclusivamente a agentes que se utilizan por sus notables efectos sobre sistema nervioso central. Desde principios de la historia escrita se dispone de fármacos que tienen la facultad de influir en la mente y su abuso extenso se ha convertido en un problema social importante para el cual todavía no hay a la vista soluciones satisfactorias (21).

2.1 Sistema nervioso central . Generalidades(2,22-24)

El sistema nervioso central es la entidad anatómica y funcional que pone en relación al individuo con los procesos del mundo exterior e interior. Este se encuentra comprendido en dos partes:

- Sistema nervioso somático

Cuya función es el ajuste del organismo con el medio exterior y se encuentra dividido a su vez en

- A) Sistema nervioso central. Comprende a todos los centros nerviosos

B) Sistema nervioso periférico. Comprende a los nervios.

- Sistema nervioso autónomo

Cuya función hace referencia a la Inervación visceral y su función es el ajuste del organismo con el medio interno. (1).

Otra clasificación divide al sistema en:

- Sistema nervioso autónomo (vegetativo)
- Sistema nervioso somático (voluntario)

El sistema nervioso sirve para:

- recibir estímulos del ambiente externo y el medio interno.
- transformar estos estímulos en señales nerviosas, las cuales son transferidas y procesadas y
- coordinar y regular las funciones corporales a través de señales, las cuales son enviadas del sistema nervioso central al sistema periférico.

El sistema nervioso es también el sitio de todas las actividades intelectuales y emocionales.

II. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. IMPORTANCIA DE SU ESTUDIO A NIVEL FARMACÉUTICO

El sistema nervioso consta del cerebro, de la medula espinal y de los nervios periféricos. Las células nerviosas juntas forman la sustancia gris de este sistema. El sistema gris se encuentra situado en la corteza cerebral y en la parte interna de la medula espinal.

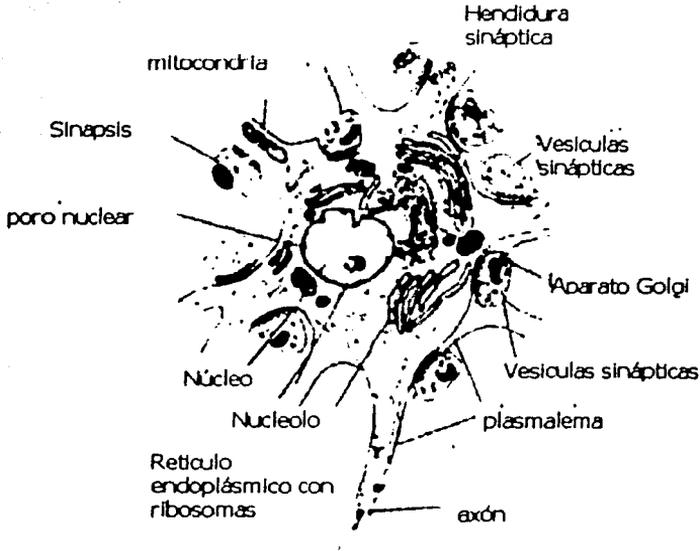
El cerebro está situado en el interior de la cavidad craneal y consta de dos grandes hemisferios de células nerviosas (sustancia gris) y de fibras nerviosas (sustancia blanca). La corteza cerebral contiene los centros superiores que regulan la conducta mental, pensamiento, conciencia, sentido moral, voluntad, intelecto, habla, lenguaje y los sentidos especiales.

La corteza es el origen de todos los impulsos motores voluntarios que regulan los músculos esqueléticos. Es el área final para la recepción de todos los impulsos nerviosos sensitivos y para su apreciación e interpretación incluyendo la sensación cutánea, tacto, dolor, presión, temperatura, vibración, forma y tamaño, y los sentidos muscular y articular.

La medula espinal empieza a nivel del bulbo, en donde emerge el agujero magno, y termina entre la primera y segunda vértebras lumbares.

Las funciones de la medula espinal son: la comunicación entre el cerebro y todas las partes del cuerpo y la acción refleja.

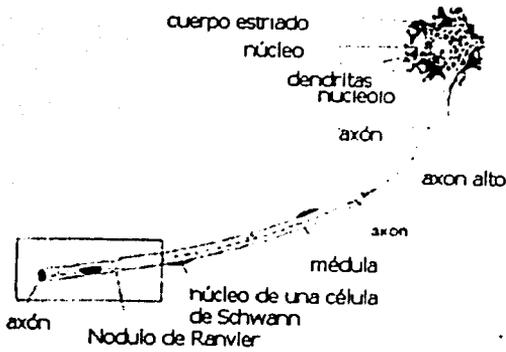
Las fibras nerviosas o axones, forman la sustancia blanca. Los axones se encuentran recubiertos por una vaina de tejido adiposo (mielina) que sirve para proteger, nutrir y aislar unas fibras de otras. Una célula nerviosa con su axón y otras prolongaciones constituyen a la neurona, que es la unidad fundamental del sistema nervioso central. En los esquemas 2.1 y 2.2 tenemos la representación de una neurona.



Esquema 2.1. Representación esquemática de una neurona (diagrama de microscopía electrónica).

Los axones tienen la capacidad de la conductibilidad y la excitabilidad. Estos son capaces de recibir y responder a los estímulos procedentes de algún agente exterior; estos estímulos pueden ser mecánicos, eléctricos, químicos o físicos; esto da lugar a un impulso que se transmite a lo largo de las fibras nerviosas. Un impulso nervioso se conduce siempre desde la dendrita a la célula y de ésta al axón. A esto se le denomina Ley de la conducción hacia delante.

II. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. IMPORTANCIA DE SU ESTUDIO A NIVEL FARMACÉUTICO



Esquema 2.2. Representación esquemática de una neurona (diagrama de microscopio de luz).

Un impulso motor se transmite a lo largo del axón; el axón se arboriza con las dendritas de las células del nervio motor situadas en el asta anterior de la medula espinal. El impulso pasa a los axones de estas células que forman la fibra motora de la raíz anterior de un nervio espinal y terminan en un músculo o en otro órgano motor.

Los impulsos sensitivos son conducidos por fibras nerviosas (dendritas) a las células sensitivas del ganglio radicular posterior, y desde aquí, por los axones de estas células situados en la médula espinal, ascienden a los núcleos de la medula y después al cerebro.

2.2 Sinapsis nerviosa.

Para comprender mejor la manera en la que los distintos fármacos tienen su acción sobre el sistema nervioso central, es importante conocer como se lleva a cabo la comunicación entre las células de este sistema.

Ya se ha señalado que el axón de un nervio es la fibra emisora y que las dendritas son las fibras que reciben los impulsos nerviosos y los transmiten a la célula nerviosa. En el sistema nervioso central, los impulsos pasan a lo largo de otras neuronas, como en el caso de las neuronas sensitivas ascendentes. Se considera que el proceso de conducción de un impulso se efectúa sin la continuidad de estructura.

La sinapsis es el sitio de la transmisión de la señal desde el axón hasta el nervio, músculo o célula endocrina. La sinapsis funciona como:

- Un puente que permite la transmisión de una señal en solamente una dirección (de la parte terminal del axón a la siguiente región receptora celular).

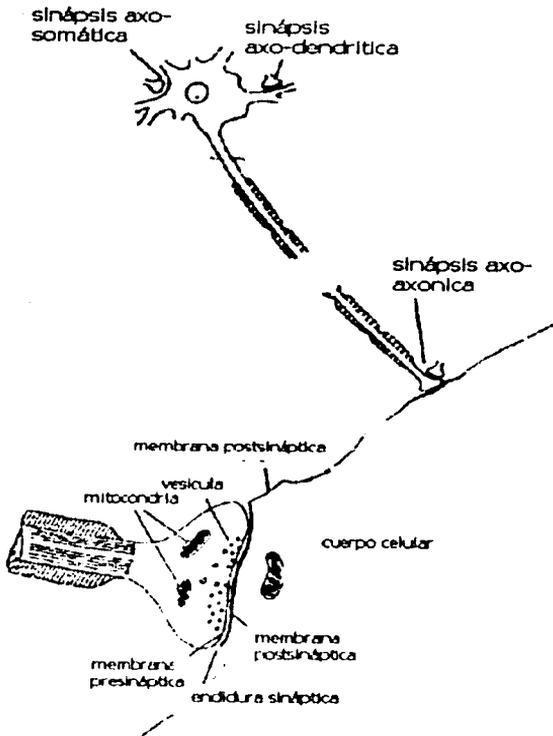
- Sitios de aprendizaje y memoria en los cuales la transmisión es más fácil con el uso frecuente en comparación con aquellos sitios que raramente son usados.
- Excitadores e inhibidores; varias sinapsis juntas pueden facilitar o inhibir una señal de transmisión.

Está plenamente comprobado que la comunicación entre neuronas del sistema nervioso central se efectúa principalmente por la transmisión química sináptica. Las conexiones sinápticas en el sistema nervioso central se caracterizan anatómicamente por terminales presinápticas que poseen vesículas sinápticas y por áreas de aposición íntima entre las membranas presináptica y postsináptica. Las sinápsis se clasifican en axodendríticas y axosomáticas o dendrodendríticas (esto se encuentra ejemplificado en el esquema 2.3) para denotar conexiones entre las tres distintas partes de la neurona. Una neurona puede recibir millares de conexiones sinápticas, y en la mayor parte de los casos probablemente representen una mezcla de fibras excitatorias e inhibitorias.

La sinapsis neuronal puede ser clasificada en sinapsis inhibitoria y sinapsis excitatoria, dependiendo de su efecto.

En la excitación en el sistema nervioso central, el potencial de acción en las fibras presinápticas excitatorias provoca la liberación de un transmisor que atraviesa la hendidura sináptica y produce la despolarización de la membrana postsináptica. esta despolarización, que es el potencial postsináptico excitatorio (PPSE), tiene una amplitud que es graduada por la cantidad de transmisor excitatorio puesto en libertad. Cuando el PPSE alcanza un cierto nivel crítico, se produce un potencial de acción en la neurona postsináptica.

II. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. IMPORTANCIA DE SU ESTUDIO A NIVEL FARMACÉUTICO



Esquema 2.3. Características morfológicas de una sinápsis. A) Clasificación de una sinápsis basada en la localización; B) representación esquemática de una sinápsis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La inhibición puede ser producida por varios mecanismos :

- Inhibición postsináptica. Esta resulta de la acción sobre la membrana postsináptica de un transmisor inhibitorio. Los transmisores inhibitorios estabilizan la membrana postsináptica alterando la permeabilidad iónica o aumentando la actividad de las bombas de cationes movidas por el metabolismo. Así, por la acción por la acción directa sobre la membrana postsináptica, el transmisor inhibitorio contrarresta el efecto producido por el transmisor excitatorio.
- Inhibición presináptica. Esta se ejerce por la por medio de un mecanismo totalmente diferente . En la inhibición presináptica , las fibras inhibitorias establecen contacto con las terminaciones presinápticas de las fibras excitatorias y no con la membrana postsináptica . En este tipo de inhibición, la fibra inhibitoria reduce la cantidad de sustancia transmisora excitatoria liberada por la llegada del impulso nervioso que excita la terminal presináptica.

2.3. Neurotransmisores sinápticos

Los neurotransmisores son mediadores químicos de la transferencia de información. La síntesis de los neurotransmisores se lleva a cabo en el axoplasma o en las vesículas almacemadoras sinápticas. Si los neurotransmisores son sintetizados en el axoplasma, el químico es almacenado en las vesículas por transporte activo.

Los neurotransmisores conocidos son : la acetilcolina, monoaminas, norepinefrina, epinefrina, dopamina, serotonina, aminoácidos, péptidos, entre otros.

2.3.1. acetilcolina

La acetilcolina fue el primer neurotransmisor químico identificado en el sistema nervioso periférico y en tejido cerebral; sus sitios de unión y las enzimas necesarias para su síntesis y metabolismo están ampliamente distribuidos en áreas específicas del sistema nervioso central, tálamo, ganglio basal, médula espinal. Existen también colino receptores muscarínicos y nicotínico en grandes áreas del sistema nervioso central.

La acetilcolina es uno de los más importantes neurotransmisores. La sinápsis en la cual se emplea acetilcolina como neurotransmisor es llamada sinápsis colinérgica. A nivel de sistema nervioso central numerosas sinápsis emplean a esta como neurotransmisor. Su activación ocurre a través de motoneuronas a partir del homo anterior de la médula espinal, la cual tiene sus terminaciones en el endoplate neuromuscular. Este es un transmisor excitador en ganglio basal. Las deficiencias en la secreción de acetilcolina están asociadas con disfunciones en el aprendizaje y la memoria; se dice que acetilcolina puede estar involucrada en los circuitos que modulan el dolor y otras recepciones sensoriales en mecanismos relacionados a la conducta, la atención y el humor. Los fármacos que bloquean a los receptores colinérgicos centrales son agentes amnésicos efectivos.

2.3.2. Transmisores monoaminérgicos.

En este grupo se incluye a las catecolaminas, la norepinefrina (noradrenalina), epinefrina (adrenalina) y a la dopamina, así como a la serotonina.

La **norepinefrina** es un neurotransmisor empleado por las fibras post gangliónicas simpáticas así como por numerosas sinápsis en el sistema nervioso central (sinapsis noradrenergicas). Las neuronas noradrenergicas se originan en el área cerebral de la médula oblongata, y entonces asciende al hipotálamo, al tálamo, al sistema limbico y a la corteza y desciende al asta posterior de la médula espinal.

La **epinefrina** actúa como un neurotransmisor sólo en algunas regiones específicas del sistema nervioso central (sinápsis adrenergicas). Una innervación adrenergica la encontramos en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Esta área controla la secreción de oxitocina y vasopresina (hormona antidiurética, ADH). Las neuronas adrenergicas también están incluidas en la regulación de la presión sanguínea.

La **dopamina** tiene funciones de transmisor en la sinápsis central del ganglio basal, el sistema limbillo y la pituitaria (sinápsis dopaminérgica). Estas están incluidas en el sistema motor voluntario, el control neuroendocrino, las emociones y la pituitaria anterior.

La **serotonina** esta incluida en la transducción de señales en la sinápsis central. Las neuronas serotoninérgicas pueden ser encontradas también en tracto gastrointestinal

La teoría de la amina biológica sugiere que la depresión clínica esta relacionada a la deficiencia funcional de las monoaminas. Esta teoría fue postulada a mediados de

1960's. De acuerdo a esta teoría la depresión es causada por una deficiencia funcional de transmisores (originalmente se pensó en la norepinefrina) en ciertos sitios del cerebro, mientras que la manía resultaba de un exceso funcional de algunos transmisores. La reserpina y otros medicamentos que inducen depresión emocional severa concomitante alteran a norepinefrina y serotonina de las neuronas que los liberan. En los episodios depresivos hay una función baja anormal de los neurotransmisores norepinefrina y serotonina o de los receptores para estos transmisores.

Las alteraciones en la neurotransmisión de la serotonina se relacionan con una variedad de desordenes neuropsiquiátricos, incluyendo depresión, desordenes compulsivos que originan obesidad, aunque el papel preciso de la serotonina en estas etiologías o en patogénesis de estos desordenes aun no sea clara.

En áreas del sistema límbico se encuentra también la 5- hidroxitriptamina (5-HT), esta tiene receptores que se sitúan tanto postsinápticamente como presinápticamente. Los cambios en los sistemas de la 5-HT parecen estar ligados a cambios en la sensibilidad a estímulos dolorosos, conducta sexual alterada, un patrón del sueño alterado, ansiedad y desordenes del apetito.

La adrenalina y la histamina parecen tener papeles limitados como neurotransmisores del sistema nervioso central

2.3.3. Aminoácidos

Algunos aminoácidos funcionan como neurotransmisores o neuromoduladores de la señal de transducción sináptica. El **ácido aspártico**, el **ácido glutámico**, el **ácido gama aminobutírico (GABA)** (este último está formado por la descarboxilación del ácido glutámico) y la **glicina** sirven como neurotransmisores. El ácido aspártico y el ácido glutámico funcionan en la vía sináptica excitatoria. GABA y la glicina actúan en la sinápsis central inhibitoria como neurotransmisores.

El glutamato es un neurotransmisor excitador localizado en cerebro; sus receptores se encuentran en la superficie de todas las neuronas; este es también el precursor para GABA (neurotransmisor inhibitorio).

La neurotransmisión del glutamato juega un papel importante en las funciones motoras piramidales y extrapiramidales, funciones cerebrales y sensoriales .

El glutamato no actúa como receptor en forma individual, sino que es parte de una familia de receptores que actúan de manera conjunta: *receptores del ácido canálico, receptores metabotrópicos, NMDA (N-metil-D-Aspartato).*

Los receptores para el ácido canálico controlan el flujo de sodio a través de un poro en el receptor, mediando la excitación rápida de la neurona postsináptica. Los fármacos ansiolíticos pueden bloquear estos receptores reduciendo la excitabilidad; los receptores metabotrópicos regulan los canales de iones y enzimas, produciendo segundos mensajeros que se unen a la proteína G (receptores para serotonina y catecolaminas) (25). Se sabe que estos receptores tienen un papel en el aprendizaje y la memoria por

vía de segundo mensajero induciendo alteraciones en la plasticidad sináptica que altera la formación de la memoria (26).

Los receptores para NMDA parecen estar involucrados en la plasticidad del desarrollo cerebral y procesos de aprendizaje y memoria. Estos pueden ser bloqueados en forma específica por fenciclidina, un medicamento cuyas acciones se caracterizan por efectos de analgesia, amnesia, efectos psicodélicos.

La sobreactividad de los receptores Glutamato- NMDA puede llevar a neurotoxicidad seguida de isquemia (falta de oxígeno) u otros tipos de daño cerebral. Esto es debido a la entrada de iones calcio que ocasiona un gran incremento de la transcripción neuronal postsináptica del RNA mensajero con una serie compleja de eventos que estimulan la expresión de genes y la síntesis de proteínas involucrando enzimas que destruyen células. Los antagonistas de NMDA pueden ayudar en la protección del tejido cerebral que ha sido dañado, después de un golpe (27).

Los receptores de GABA se encuentran en altas concentraciones en la corteza cerebral, el hipocampo y el cerebelo. La activación de los receptores GABA beta en la amígdala esta asociada con las propiedades antiagresivas. Los receptores de GABA tienen múltiples sitios de unión a fármacos tales como barbituratos y benzodiazepinas.

Los fármacos anticonvulsivos, como fenobarbitona (el cual deprime de manera no específica la función cerebral), las benzodiazepinas (estos fármacos aumentan los sistemas de GABA por mecanismos mediados por receptores) y el valproato de sodio, son Inhibidores de la aminotransferasa para GABA. La inhibición de esta transaminasa produce una acumulación de GABA y la inhibición motora que esta asociada con las concentraciones de GABA es aprovechado en el tratamiento de la epilepsia.

La glicina es un transmisor inhibitor en médula espinal

2.3.4. Péptidos

Numerosos péptidos tienen actividad de neurotransmisor, entre estos podemos mencionar a las **encefalinas**, a la **sustancia P** estos son incluidos en la transmisión de señales del dolor en la médula espinal. Las neuronas que contienen sustancia P se encuentran en cerebro, en el sistema motor y en los tractos gastrointestinal y urogenital. Otros péptidos encontrados en neuronas centrales son la **bombesina**, la **colecistoquinina**, el **péptido intestinal vasoactivo (VIP)** y la **somatostatina**. Estos péptidos coexisten con otros neurotransmisores en las mismas neuronas, al parecer, los péptidos tienen una función de cotransmisor. Esto significa que ellos son liberados junto con otros transmisores para modular la actividad neurotransmisora (neuromodulación).

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

3.1. Importancia del estudio de las reacciones adversas que afectan el sistema nervioso central.

Los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central influyen en nuestra vida cotidiana. Estos agentes son terapéuticamente invaluable por que ellos pueden provocar efectos fisiológicos y psicológicos; sin los anestésicos generales las modernas cirugías no serían posibles. Los fármacos que afectan selectivamente el sistema nervioso central pueden eliminar selectivamente también el dolor, suprimir desórdenes del movimiento, inducir al sueño, reducir los deseos de comer o eliminar las tendencias al vómito.

Los fármacos que actúan selectivamente son empleados en el tratamiento de la ansiedad, la manía, la depresión o la esquizofrenia y hacerlo sin alterar la conciencia.

Por otro, lado, la automedicación de fármacos que actúan sobre sistema nervioso central es una práctica amplia; los agentes estimulantes y ansiolíticos son socialmente aceptados a pesar de que el uso excesivo de estos y otros grupos farmacológicos puede afectar la vida cotidiana y este uso compulsivo y no controlado es capaz de llevar a una dependencia física del fármaco y originar reacciones adversas tóxicas incluyendo la muerte por sobredosis (28).

Se dice que el empleo de psicofármacos o fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central ha crecido espectacularmente en los últimos veinte años y en la actualidad se prescriben no solo en la psiquiatría, sino en todos los ámbitos de la práctica médica. El cardiólogo, el ginecólogo, el dermatólogo y el médico internista

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

utilizan estas sustancias con la esperanza de corregir algunas alteraciones, las cuales, dentro de su experiencia "no tienen fundamento orgánico", es decir que no se encuentra un origen físico y, en general, son poco entendidas (29).

El uso poco controlado y sin total conocimiento de las reacciones adversas que estos fármacos pueden originar en el organismo en un momento dado, nos lleva a pensar en la necesidad de conocer como afectan los fármacos a nuestra vida diaria y cuales son las reacciones adversas que se presentan con mayor frecuencia a nivel de sistema nervioso central, tras su ingestión.

3.2. Reacciones adversas más frecuentes presentadas a nivel de sistema nervios central

Los tipos de trastornos en el ámbito de sistema nervioso central han sido clasificados en 4 grandes grupos con la finalidad de delimitar y facilitar este estudio:

➤ Depresión del sistema nervioso central

- Somnolencia
- Narcolepsia
- Debilidad o cansancio
- Lasicitud
- Letargo
- Embotamiento
- Sedación
- hipnosis
- Ataxia
- Coma

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

➤ Estimulación del sistema nervioso central

- Insomnio
- Irritabilidad
- Nerviosismo
- Ansiedad
- Inquietud
- Reacciones extrapiramidales
- Acaticia
- Síntomas parkinsonianos
- Debilidad muscular
- Espasmos
- Hiperreflexia
- Temblores
- Convulsiones

➤ Alteraciones sicológicas

- Pesadillas
- Delusiones
- Alucinación
- Ilusiones
- agresividad
- Delirio
- Disartria
- Disforia
- Euforia
- Pánico
- Paranoia
- Parestesia
- Depresión mental
- Confusión
- Psicosis tóxica

➤ Alteraciones misceláneas

- Cefalalgia
- Alteraciones hormonales
- Vértigo
- Visión borrosa
- Boca seca
- Mareo
- Resaca
- Disnesia

Cabe mencionar que estos efectos adversos son los que se reporta con mayor frecuencia en la bibliografía consultada.

3.3. Grupos farmacológicos involucrados en la aparición de reacciones adversas en el sistema nervioso central.

Para el presente trabajo se hizo una revisión bibliográfica de cada uno de los grupos farmacológicos conocidos y que de alguna manera tienen un efecto o interacción con el sistema nervioso central; de esta revisión se obtuvo que los grupos farmacológicos que pueden originar algún efecto no deseado a nivel central son los siguientes:

1. antipsicóticos
2. analgésicos narcóticos y opioides- agonistas y antagonistas
3. Analgésicos no narcóticos:
 - o antiinflamatorios no esteroides
 - o antihistamínicos
4. sedantes hipnóticos
5. antidepresivos
 - o antidepresivos tricíclicos (TCA´s)
 - o Inhibidores de la MAO
 - o antidepresivos de segunda generación
6. anticonvulsivos
7. antiarrítmicos
8. antibióticos
9. anticonceptivos
10. anabólicos esteroides

Como podemos darnos cuenta, este estudio no esta limitado a los fármacos que comúnmente son empleados en alteraciones del sistema nervioso central, sino que se

Incluye otro grupo de medicamentos que no tienen que ver con el tratamiento de alteraciones a nivel central, pero que de alguna manera están dando origen a algún tipo de reacción adversa a este nivel.

3.4. Grupos farmacológicos empleados en la terapéutica de alteraciones de sistema nervioso y que son capaces de dar origen a una reacción no deseada.

Resulta interesante saber que la mayoría de los fármacos que son empleados con la finalidad de tratar alguna alteración relacionada con el sistema nervioso tienen también alguna reacción no esperada sobre este.

La mayoría de estos fármacos deben este tipo de reacciones a alguna extensión de sus efectos terapéuticos. Algunos de ellos son capaces de provocar hábito tras su consumo, e inclusive se podría llegar a la adicción. Los fármacos antidepresivos, los anticonvulsivos, los fármacos empleados en el tratamiento de alteraciones siquiátricas han sido usados en la terapéutica, pero debido a la idiosincrasia del individuo, al mal empleo del medicamento o a ambos factores, pueden ser el origen de reacciones adversas.

Los grupos farmacológicos a los que hacemos referencia en este punto son los antipsicóticos, los analgésicos, sedantes - hipnóticos, los antidepresivos, los fármacos empleados para el tratamiento de enfermedades como el parkinson y enfermedades siquiátricas .

3.5. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los fármacos antipsicóticos (neurolépticos).

3.5.1. Generalidades

La psicosis es el trastorno más frecuente tratado con los neurolépticos. Este es un trastorno mental caracterizado por una pérdida del contacto con la realidad, alucinaciones, ilusiones y delirios. Clásicamente los síntomas de este padecimiento han sido clasificados como síntomas positivos y negativos. Los síntomas positivos son típicos de psicosis e incluyen ilusiones, alucinaciones, pensamientos desasociados o fragmentados, incoherentes e ilógicos. Los síntomas negativos incluyen apatía, pérdida de la motivación y el interés. Los neurolépticos son fármacos que han sido empleados para contrarrestar estos síntomas.

3.5.2. Propiedades farmacológicas de los neurolépticos.

Los neurolépticos son prescritos en forma primaria en casos de psicosis, aunque también se prescriben ampliamente para una variedad de conductas de origen inespecífico que incluyen a la agresión, la hostilidad, una conducta autodestructiva y en el tratamiento de niños problema. También se usan en problemas de delirios y alucinaciones que presenta el paciente geriátrico, así como en los síntomas maniacos e ilusorios de la psicosis maniaco - depresiva.

Su uso es apropiado en la esquizofrenia, desórdenes del humor, episodios psicóticos agudos, psicosis atípica, desórdenes mentales orgánicos (demencia y delirio).

3.5.3. Clasificación de los neurolépticos.

Actualmente estos fármacos se encuentran divididos en dos grupos: 1) agentes tradicionales y 2) agentes de nueva generación. Las fenotiazinas son el prototipo de los antipsicóticos tradicionales, en tanto que la dozapina lo es de los neurolépticos de nueva generación. Los agentes tradicionales se emplean para contrarrestar los síntomas positivos de la esquizofrenia, mientras que los antipsicóticos de nueva generación actúan sobre los síntomas positivos y negativos.

Con el uso de los neurolépticos tradicionales no ha sido posible separar los efectos terapéuticos de las reacciones adversas (alteraciones extrapiramidales), en tanto que los fármacos de nueva generación pueden ser efectivos sin causar este síndrome y ayudar en la disminución de los signos negativos.

3.5.4. Efectos farmacológicos de los antipsicóticos, reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central y mecanismos de acción por los cuales ambos efectos se llevan a cabo.

Los mecanismos por los cuales los neurolépticos ejercen su efecto beneficioso está relacionado con el bloqueo de receptores para dopamina en el sistema mesolímbico, que es una región del cerebro que controla las emociones, la conducta y el humor. La acción antipsicótica está ligada con el antagonismo de receptores para dopamina tipo D2.

El sistema límbico juega un papel importante en la regulación del humor; en este sistema están presentes los neurotransmisores noradrenalina y dopamina. En los

desórdenes del humor y la conducta se encuentran afectadas las funciones de los neurotransmisores en el sistema límbico. Muchos fármacos que afectan el humor y la conducta del individuo al parecer interactúan con noradrenalina o dopamina. La eficacia clínica de los fármacos antipsicóticos (tradicionales y de nueva generación) esta relacionada con su habilidad para bloquear en forma competitiva a los receptores para dopamina (30).

La incidencia del síndrome parkinsoniano después del tratamiento prolongado con neurolépticos es de un 20%. La reserpina y la tetraberacina, que del lesionan la sinápsis presináptica de dopamina, son raramente usadas, pero inducen frecuentemente el síndrome parkinsoniano (31).

Los neurolépticos producen dos tipos de disturbios motores en los cuales están contemplados la mayoría de las reacciones adversas asociadas al uso de estos agentes. Estos disturbios pueden ser reacciones extrapiramidales, que se desarrollan en el 90% de los pacientes bajo tratamiento y la disnea tardía que aparece durante y después de la terapia crónica (32).

Owens (33) hace notar que tomando en consideración el tiempo de exposición al fármaco se puede presentar después de un tratamiento corto, de días, síntomas como distonia (espasmos involuntarios musculares), con el tratamiento más prolongado, semanas, aparecen síntomas parkinsonianos y acatíca y cuando el tratamiento es demasiado prolongado, llegando a meses e inclusive años, la dismnesia tardía es irreversible y se dice que este padecimiento es la forma más seria de los desórdenes motores; esta última reacción adversa se ha llegado a presentar en el 10% de los pacientes tratados con neurolépticos.

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los síntomas parkinsonianos están caracterizados por temblor, rigidez de miembros y movimientos lentos con una reducción de la actividad espontánea. En el parkinson idiopático estos síntomas se originan cuando la concentración de dopamina en el núcleo del ganglio basal disminuye en un 20% de la concentración normal. En este caso los neurolepticos bloquean entre el 70 y 80 % de los receptores para dopamina.

Las neuronas que secretan dopamina están localizadas desde hipotálamo hasta glándula pituitaria. El hipotálamo está íntimamente relacionado en las emociones, el comer, el beber, el desempeño sexual y la secreción de algunas hormonas de la pituitaria. En el caso de las fenotiazinas, cuando suprimen la función del hipotálamo interrumpen a su vez estas funciones. Hay una disminución del apetito; al suprimir los centros reguladores de la temperatura en el hipotálamo la temperatura corporal fluctúa ampliamente con los cambios de la temperatura ambiental; se ven afectadas también varias hormonas por que al parecer la dopamina es estructuralmente similar a la hormona que inhibe la liberación de prolactina en hipotálamo, así que, cuando los receptores para dopamina son bloqueados se libera la prolactina.

Las fenotiazinas también reducen la liberación de hormonas sexuales de la glándula pituitaria lo que en el hombre puede bloquear la eyaculación, en la mujer se puede ver disminuida la libido y la ovulación puede bloquearse, esto lleva a que los ciclos menstruales normales sean suprimidos e inclusive se puede llegar a causar infertilidad.

Richelson (34) hace una comparación de los mecanismos de acción que los neurolepticos llevan a cabo para inducir sus efectos terapéuticos y los no terapéuticos.

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

<p><i>Bloqueo de receptores para dopamina D2</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Aminoración de signos positivos y síntomas de la psicosis <p><i>Bloqueo de receptores muscarínicos</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Mitigación de efectos colaterales extrapiramidales <p><i>Bloqueo de receptores para 5-HT2A</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Disminución de signos negativos y síntomas de psicosis• Mitigación de efectos colaterales extrapiramidales <p><i>Bloqueo de receptores para histamina</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Sedación <p><i>Bloqueo de alfa 1- adrenoreceptores</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Efecto terapéutico desconocido <p><i>Bloqueo de alfa 2- adrenoreceptores</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Efecto terapéutico no conocido
--

Tabla 3.1. Mecanismos de acción por el cual los fármacos antipsicóticos llevan a cabo su efecto terapéutico. (34)

En las tabla 3.1 se trata de resumir los mecanismos de acción por los cuales este grupo farmacológico lleva a cabo su efecto terapéutico, en tanto que en la tabla 3.2 se presenta un resumen de los mecanismos por los que una reacción adversa se presenta en el paciente; como podemos ver en ambas tablas, los mecanismos de acción para ambos tipos de efecto no difieren gran cosa.

En la tabla 3.3. Se presenta un resumen de las reacciones adversas que se presentan sobre el sistema nervioso central, tras la ingestión de fármacos antipsicóticos. En dicha tabla podemos observar las reacciones adversas originadas por cada uno de los fármacos que componen a este grupo farmacológico; observamos también que dichas reacciones son básicamente de depresión y excitación sobre sistema nervioso las que con mayor frecuencia se presentan : somnolencia, sedación y alteraciones del movimiento.

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Bloqueo de receptores para dopamina D2

- Desórdenes extrapiramidales del movimiento

a) distonía

b) parkinsonismo

c) acatisia

d) dismnésia tardía

Bloqueo de receptores muscarínicos

- Visión borrosa

- Boca seca

- Disfunción de la memoria

Bloqueo de receptores para 5-HT2A

- Reacciones adversas no conocidas

Bloqueo de receptores para histamina H1

- Sedación

- Somnolencia

- Pérdida de peso

- Potenciación de fármacos depresivos centrales

Bloqueo de alfa 1- adrenoreceptores

- Potenciación de efectos antidepresivos de algunos fármacos

- mareo

Bloqueo de alfa 2- adrenoreceptores

- bloqueo de efectos antihipertensivos de metildopa y clonidina

Tabla 3.2. Mecanismos de acción por el cual los fármacos antipsicóticos llevan a cabo algún tipo de reacción adversa a nivel de sistema nervioso central (34).

3.6. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los fármacos Analgésicos

- **Analgésicos narcóticos opioides- agonistas y antagonistas.**
- **Analgésicos no narcóticos: Antiinflamatorios no esteroideos y antihistamínicos.**

Hay dos clases generales de analgésicos. Los primeros son analgésicos que tienen una acción central (morfina y otros opioides) y actúan sobre receptores opioides específicos en médula espinal y en los niveles más altos del sistema nervioso central. La segunda clase de agentes analgésicos consiste en una serie de fármacos de acción periférica, tales como la aspirina; los fármacos de esta clase actúan a nivel local en el sitio donde ocurre el daño a tejido, reduciendo el dolor y la inflamación al interferir con la síntesis de prostaglandinas.

3.6.1. Analgésicos narcóticos opioides agonistas y antagonistas

3.6.1.1. Generalidades de analgésicos opioides agonistas y antagonistas.

Los términos opioide y analgésico narcótico hacen referencia a los fármacos que tienen acciones similares a las de la morfina. La morfina es el principal ingrediente activo de una antigua planta medicinal, la amapola. Esta, la morfina, es el estándar de todos los fármacos utilizados para aliviar el sufrimiento y el dolor moderado a severo de cualquier origen.

El estudio de los receptores de la morfina ha llevado al descubrimiento de que en el sistema nervioso central hay cierto número de sustancias naturales que se unen con los

receptores de la morfina (endorfinas, encefalinas y dinorfinas) para producir un efecto símil morfina.

3.6.1.2. Propiedades farmacológicas de los opioides.

Los usos primarios de la morfina derivan de sus efectos sobre el sistema nervioso central relacionados con la dosis para producir analgesia, sedación, embotamiento mental y euforia. También deprime la respiración y el reflejo de la tos y causa constipación, miosis, náuseas, vómitos y secreción de la hormona antidiurética.

3.6.1.3. Clasificación de los analgésicos opioides.

Clínicamente los opioides pueden ser clasificados de acuerdo a la interacción que presentan con sus receptores. Estos fármacos pueden ser:

- a) Agonistas. Morfina, codeína, heroína, meperidina, metadona, oximorfona, hidromorfona y fentanil. Los agonistas son fármacos que tienen afinidad para unirse a receptores celulares para inducir cambios en las características celulares de los ligandos naturales (endorfinas) por estos receptores. La acción agonista puede ser excitadora o inhibitoria para la célula, dependiendo de la función biológica de estos receptores y sus ligandos.

- b) Parcialmente agonistas. Bupropeno, tramadol. Este tipo de fármacos se unen a receptores opioides pero tienen una baja actividad intrínseca.

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- c) Agonistas- antagonistas. Nalbufina, butarfanol, pentazocina, dezocina. Estos producen un efecto agonista en el receptor y un efecto antagonista en el otro.
- d) Antagonistas. Naloxona, Naltrexona, Nalmefene. Tienen afinidad por un receptor mu pero después de unirse no hay cambios en la función celular. Los antagonistas bloquean el acceso de ligandos endógenos (endorfinas) o fármacos exógenos (morfina).

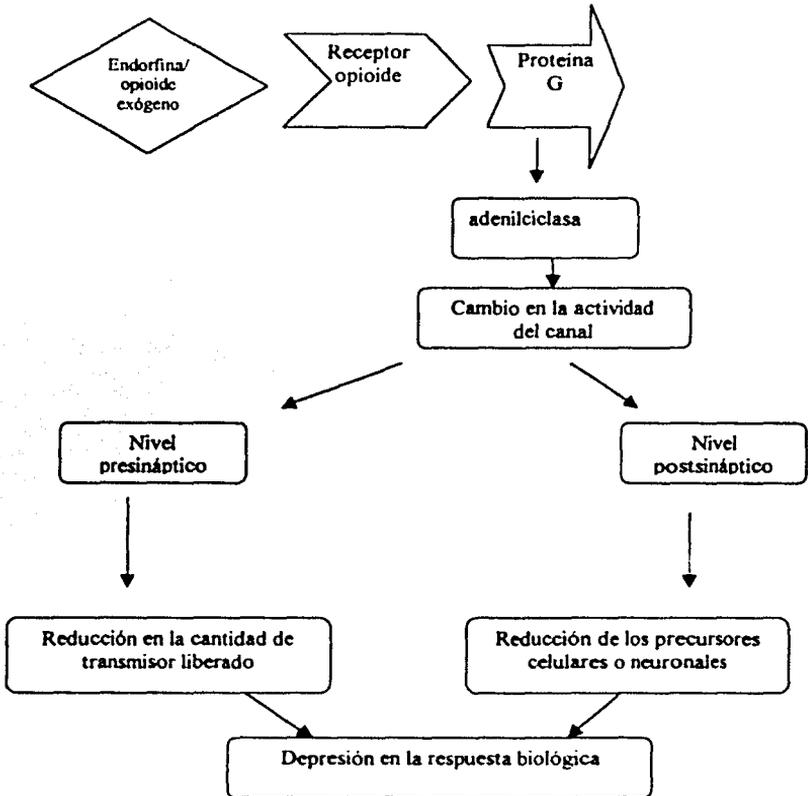
Los receptores opioides están distribuidos a través de la materia gris del cerebro y la medula espinal. Se han definido tres clases mayores de receptores opioides moleculares: mu, kappa y delta.

3.6.1.4. Efectos farmacológicos de los opioides, reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central y mecanismos de acción por los cuales ambos efectos se llevan a cabo.

Los opioides actúan modificando las permeabilidades iónicas, como la conductancia al potasio en las membranas nerviosas, lo cual a su vez da como resultado la hiperpolarización y la depresión de la excitabilidad en el sistema neuronal. Los resultados finales de estas acciones incluyen alteraciones de algunas partes de los receptores colinérgicos, adrenergicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos. También es probable que los opioides actúen por medio de modificaciones a la captación y la unión de calcio en las terminaciones nerviosas. Este mecanismo de acción lo ejemplificamos en el esquema 3.1.

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Esquema 3.1. Secuencia de pasos incluidos en las alteraciones celulares inducidas por opioides o endorfinas. Los cambios en la actividad de canales incluyen un aumento en la conductancia del ión potasio y una reducción en la conductancia del ión calcio. En ambos casos hay una depresión de la actividad celular.



III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La transmisión por péptidos parece diferir de los otros transmisores en que los péptidos son liberados de sus precursores en las terminaciones nerviosas. Muchos coexisten con otros transmisores y pueden participar en la cotransmisión. Muchos de ellos coexisten también la periferia de las neuronas. Se sabe que en el sistema nervioso central los transmisores opioides pueden actuar presinápticamente inhibiendo la liberación de transmisores.

En la percepción al dolor, los péptidos aparentemente modulan la liberación de hormonas, el humor, la conciencia y otras funciones cerebrales como la respiración, la tos y el vómito.

Los derivados opioides con acción similar a la morfina clínicamente pueden ser usados para controlar el apetito, la hipertensión y enfermedades sicóticas.

La morfina tiene su mayor efecto farmacológico al actuar sobre los receptores μ , produciendo analgesia, euforia, sedación, depresión respiratoria, supresión del reflejo tusivo y constricción de las pupilas. La analgesia producida por la morfina esta asociada a alteraciones en el proceso del dolor a nivel de tálamo, sistema límbico y corteza cerebral (38).

El mecanismos de la morfina para provocar euforia incluye a los receptores μ y receptores dopaminérgicos. Los opioides activan receptores μ con ayuda de dopamina. En el área tegumental ventral, la morfina inhibe a las neuronas GABA a través de receptores opioides μ . Esto y el incremento de dopamina, son fenómenos que pueden estar incluidos en el mecanismo de la euforia y otros síntomas positivos que refuerzan la adicción a los opioides (39).

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El desarrollo de tolerancia y dependencia con el uso repetido de opioides es una característica de este grupo farmacológico, incluyendo a la morfina (28) y es esta característica la mayor limitación a su uso clínico. La tolerancia a un opioide implica que se desarrolle tolerancia a otros opioides naturales o sintéticos, aún si son estructuralmente diferentes. Las bases moleculares de la tolerancia no se conocen a ciencia cierta pero Reisine y Bel (40) sugieren que la dependencia podría incluir la desensibilización de receptores opioides con la resultante desunión de receptores opioides de sus interacciones intracelulares con las proteínas G y la enzima adenilato ciclasa.

Cuando el fármaco es retirado puede llegar a inducirse a una serie de síntomas que se denominan "síndrome de abstinencia", provocando depresión, sudor, ansiedad extrema, irritabilidad, disforia, fiebre, agresividad, vómito, aumento en la respiración, insomnio, diarrea y dolores intensos. Los recién nacidos, hijos de madres adictas, son físicamente dependiente de los opioides y presentan los síntomas del síndrome de abstinencia, lo que requiere la aplicación de terapia intensiva al infante.

En la tabla 3.4 se presenta un breve resumen de los principales mecanismos de acción a través de los cuales los opioides llevan a cabo un efecto en el organismo.

<i>Respuesta mediada por receptores opioides</i>
Respuesta mediada por la activación de receptores mu
<ul style="list-style-type: none">○ Analgesia○ Depresión respiratoria○ Euforia○ Motilidad gastrointestinal disminuida
Respuesta por la activación de receptores kappa
<ul style="list-style-type: none">○ Analgesia○ Disforia○ Efectos psicomiméticos○ Miosis○ Depresión respiratoria.

Tabla 3.4. respuestas mediadas por la activación de receptores opioides (41).

En la tabla 3.5 presentamos un resumen final de las reacciones adversas presentadas tras la ingestión de cada uno de los fármacos opioides a nivel de sistema nervioso central. En esta tabla observamos que la reacción adversa presentada con este grupo farmacológico es debido a depresión sobre sistema nervioso central.

**3.6.2. Analgésicos no narcóticos:
Antiinflamatorios no esteroideos.**

3.6.2.1. Generalidades de fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

La segunda clase de analgésicos ha sido denominada analgésicos no opioides (salicilatos, ibuprofen, acetaminofen, etc.), de los cuales la aspirina es el prototipo, por ello estos también han sido denominados fármacos símil aspirina y actualmente han sido denominados fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

3.6.2.2. Propiedades farmacológicas de los AINES.

Estos fármacos son ampliamente usados para reducir la inflamación y el dolor asociados a varias formas de artritis; reducen la temperatura corporal del paciente cuando este se encuentra en procesos febriles (antipiréticos); tienen un efecto analgésico reduciendo el dolor sin llegar a producir sedación a dosis terapéuticas y pueden inhibir la agregación plaquetaria (efecto anticoagulante).

3.6.2.3. Clasificación química de los analgésicos, antipiréticos y AINES.

En la tabla 3.6. se presenta la clasificación que da Goodman (28) para los fármacos analgésicos no narcóticos , en base a sus características químicas.

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Grupo farmacológico	Fármacos pertenecientes a este grupo:
➤ Derivados del ácido salicílico	Aspirina, salicilato de sodio, trisalicito de magnesio, diflunisal, ácido salicilico.
➤ Derivados del paraaminofenol	Acetaminofen
➤ Derivados del ácido acético, indol e indeno	Indometacina, sulindac
➤ Derivados del ácido acético	Tolmetin, diclofenaco, ketorolaco
➤ Derivados del ácido aril propionico	Ibuprofen, naproxen, flurbiprofen, Ketoprofen, fenoprofen, oxaprozin
➤ Derivados del ácido antranílico (fenamatos)	Ácido mefenamico, ácido meclofenamico
➤ Derivados del ácido enólico	Oxicam (piroxicam, fenoxicam), pirazolidinedionas (fenilbutazona, oxifentatrazona)
➤ Derivados de alcanonas	nabumetona

Tabla 3.6. Clasificación de los analgésicos no opioides en base a sus características químicas (28).

3.6.2.4. *Mecanismos de acción farmacológicos de los analgésicos no narcóticos.*

Los AINES tienen un efecto antiinflamatorio al inhibir la formación de prostaglandinas. Estos fármacos inhiben a la enzima ciclooxigenasa (prostaglandin sintetasa), la cual es responsable de la biosíntesis de ciertas prostaglandinas. Las prostaglandinas son hormonas que inducen la respuesta local inflamatoria.

El dolor, la inflamación y los procesos febriles son procesos íntimamente ligados en los cuales la producción de prostaglandinas juegan un papel principal.

3.6.2.5. Reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central y mecanismos de acción por los cuales estos efectos se llevan a cabo.

Altas dosis de analgésicos causan estimulación y depresión del sistema nervioso central. La aspirina aumenta el consumo de oxígeno en el cuerpo y con ello se ve aumentada la producción de dióxido de carbono, un efecto que estimula la respiración. Hay una compensación por parte del organismo al perderse bicarbonatos en la orina, así que las concentraciones de bicarbonatos en sangre decaen. Esto origina envenenamiento debido a la acumulación de ácido láctico y cetoácidos en sangre debido a la interferencia del metabolismo normal de los carbohidratos y ácidos grasos (acidosis metabólica); esto puede originar confusión, mareo, tinnitus. Se piensa que la aspirina en particular puede originar un síndrome raro en niños : Síndrome de Reye.

Investigadores han demostrado como actúan los AINES tanto a nivel de sistema nervioso central como en la región inflamada alrededor de la fuente del dolor. Hasta ahora se pensaba que la efectividad de dicho grupo farmacológico centraba su acción en la región de inflamación; hoy en día los investigadores han observado que la ciclooxigenasa 2 (COX-2) además de producirse en el lugar de la inflamación, se expresa en las células nerviosas de varias regiones de la médula espinal y cerebro. La COX-2 es necesaria para la producción de prostaglandina E2 (PGE2), que incrementa la sensibilidad de los nervios al dolor. La inflamación periférica estimula a ínter leucina 1 beta, que activa las señales de las células nerviosas para que se expresen el gen de la COX-2. Esta expresión estimula la producción de PGE2 que activa las células nerviosas que inducen dolor.

En la tabla 3.7. se presenta el resumen de las reacciones adversas presentadas a nivel central debidas a este grupo farmacológico reportadas en la bibliografía.

3.7. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los fármacos sedantes hipnóticos.

Los términos sedante, tranquilizante, ansiolítico e hipnótico puede ser aplicado a algunos fármacos depresores del sistema nervioso central, por que cada uno puede disminuir la respuesta a estímulos sensoriales, deprimir las funciones cognitivas, disminuir la espontaneidad y reducir la actividad física.

Las dosis altas de este tipo de fármacos producen somnolencia, letárgia, amnesia, efectos antiepilépticos, hipnosis y anestesia. Estos fármacos reducen la hiperexcitabilidad nerviosa mediante la producción de un efecto calmante con ningún efecto sobre las funciones motoras.

Se conocen tres clases principales de fármacos sedantes- hipnóticos:

- i. benzodiazepinas
- ii. Barbitúricos
- iii. No barbitúricos

3.7. 1. Reacciones adversas en sistema nervioso central por originadas por las Benzodiazepinas.

3.7.1.1. Generalidades de las benzodiazepinas.

Los derivados de las benzodiazepinas constituyen la mayor parte de los agentes ansiolíticos que en dosis altas pueden ser clínicamente útiles como agentes sedantes

hipnóticos. Estos fármacos, que anteriormente eran considerados tranquilizantes mayores, ahora son clasificados como sedantes debido a su estructura y efectos.

3.7.1.2. Propiedades farmacológicas de las benzodicepinas.

El efecto de las benzodicepinas son el resultado de las acciones de estos fármacos sobre el sistema nervioso central. Los más importantes de estos efectos son: la sedación, la hipnosis, la disminución de la ansiedad, la relajación muscular. Sólo dos de los efectos producidos por estos fármacos puede ser el resultado de su acción sobre el tejido periférico: la vasodilatación coronaria, que aparece después de la administración intravenosa de dosis terapéuticas de ciertas benzodicepinas; y el bloqueo neuromuscular visto con la administración de dosis altas.

3.7.1.3. Efectos farmacológicos de las benzodicepinas, reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central y mecanismos de acción por los cuales ambos efectos se llevan a cabo.

Estos fármacos aumentan la actividad del transmisor inhibitor GABA al interactuar con un receptor asociado a receptores GABA.

GABA se encuentra en altas concentraciones en el cerebro y médula espinal y es un inhibidor de la actividad neuronal y esta incluido en el control del movimiento ya sea de manera directa o indirectamente. Los agonistas de GABA causan convulsiones y los análogos GABA son anticonvulsivos.

Las benzodicepinas se unen a receptores de neurotransmisores inhibidores activados directamente por GABA A que se encuentra principalmente en cerebro. De acuerdo a la

hipótesis del receptor GABA para la acción de la benzodiacepinas, estas se unen directamente al complejo receptor- canal de Iones- y modula alostericamente sus actividad. Las benzodiacepinas se unen a GABA y hacen que el canal de cloruros permanezca abierto, permitiendo la entrada de Iones y originando la hiperpolarización, disminuyendo así la descarga neuronal (acción indirecta).

Una parte importante de los efectos colaterales de las benzodiacepinas son producto de la extensión de sus capacidades terapéuticas (somnolencia, flacidez muscular, mareo, abatimiento, dificultad para la concentración, apatía, entre otros), debido a la liposolubilidad de estos fármacos se puede dar fácilmente su acumulación.

3.7.2. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por Barbitúricos.

3.7.2.1. Generalidades de barbitúricos.

Estos fármacos provienen del ácido barbitúrico, quien por sí sólo no posee actividad farmacológica.

El uso clínico de estos fármacos sólo es justificado en el caso de fenobarbitona como antiepiléptico y tiopentano de sodio y metohexitona de sodio como agentes anestésicos intravenosos.

3.7.2.2. Propiedades farmacológicas.

Los barbitúricos son depresores reversibles de la actividad de todos los tejidos excitables. Ocasionalmente se emplean en el tratamiento de la epilepsia (mefobarbital y metobarbital). Debido a que su eficacia a dosis reducidas es más efectiva y específica con un efecto menos sedante estos han sido fármacos de primera elección contra los síntomas de la epilepsia.

3.7.2.3. Clasificación de los barbitúricos.

Los barbitúricos han sido clasificados en base a su tiempo de acción como:

- Barbitúricos de larga duración: Butobarbital
- Barbitúricos de duración intermedia: fenobarbital, amobarbital
- Barbitúricos de corta acción: Pentobarbital y secobarbital
- Barbitúricos de ultra corta acción: Tiopental, tiaminal y metrahexital.

3.7.2.4. Efectos farmacológicos de los barbitúricos, reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central y mecanismos de acción por los cuales ambos efectos se llevan a cabo.

Los barbitúricos aumentan la inhibición mediada por GABA. Estos actúan directamente sobre los canales de iones cloruro permitiendo la entrada de iones .

Los barbitúricos pueden producir grados de depresión del sistema nervioso central, provocando desde la sedación hasta la anestesia; excepto por la actividad anticonvulsiva del fenobarbital y sus congéneres, los barbitúricos poseen un bajo grado de selectividad

e índice terapéutico. A ciertas dosis estos fármacos aumentan el tiempo del sueño y alteran sus etapas de una manera dosis dependiente.

3.7.3. Fármacos no barbitúricos.

Por muchos años fármacos con diversas estructuras han sido usados por sus propiedades sedantes - hipnóticas. Siete de estos fármacos son los más comercializados: el paraldehído, el hidrato de cloral, etclorvinol, glutetimida, metilprilona, etinamato y meprobamato; estos fármacos son depresores del sistema nervioso central y pueden inducir una hipnosis profunda con o sin anestesia. Los efectos de estos fármacos sobre las etapas del sueño son similares a las provocadas por los barbitúricos.

El índice terapéutico de estos fármacos es limitado y la intoxicación aguda con ellos produce depresión respiratoria e hipotensión; su uso crónico puede originar tolerancia y dependencia física.

En la tabla 3.8 nos permitimos resumir las reacciones adversas reportadas en bibliografía de los fármacos considerados sedantes - hipnóticos.

3.8. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por fármacos antidepresivos.

La ansiedad, la depresión y los desórdenes bipolares son desórdenes afectivos o del humor. Los desórdenes del humor están caracterizados por disturbios prolongados o extremos del humor.

Básicamente hay tres clases de fármacos clínicamente usados para el tratamiento de estos males:

- i. Antidepresivos tricíclicos (TCAS).
- ii. Fármacos inhibidores de la MAO y
- iii. Antidepresivos de segunda generación.

3.8.1. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los Antidepresivos tricíclicos (TCAS).

3.8.1.1. Generalidades de los TCAS.

Históricamente estos son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la depresión bipolar. La imipramina es el fármaco prototipo de los TCAS.

Los TCAS son absorbidos cuando se administran oralmente. La mayoría de ellos tienen generalmente un tiempo de vida largo, así que deben ser administrados una vez al día antes de dormir para minimizar las reacciones adversas. Estos fármacos son metabolizados en hígado.

Imipramina y amitriptilina tienen formación de metabolitos activos: desmetil imipramina y nortriptilina, respectivamente. Ellos atraviesan barrera placentaria, pero no se han reportado anomalías fetales por su uso.

3.8.1.2. Mecanismos de acción farmacológicos de los TCAS.

Todos los TCAS inhiben presinápticamente a las proteínas transportadoras para norepinefrina y serotonina. El efecto terapéutico de los TCAS es el resultado del bloqueo de los receptores presinápticos para serotonina, dopamina y norepinefrina, inducido por el fármaco. Para bloquear a estos receptores presinápticos, los TCAS bloquean los receptores postsinápticos en las neuronas de acetilcolina e histamina.

Estos compuestos producen también un antagonismo competitivo en los colínicos receptores muscarínicos centrales; tal antagonismo puede contribuir a la elevación del humor.

3.8.1.3. Reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central de los TCAS y mecanismos de acción por los cuales estos efectos se llevan a cabo.

El bloqueo de los receptores de acetilcolina origina sequedad en la boca, confusión, pérdida de la memoria y visión borrosa. El bloqueo para receptores de histamina origina somnolencia, un efecto similar al de la sedación que se observa después de la administración de benadril. En el sistema nervioso central están presentes alfa adrenoreceptores 1, 2 y beta adrenoreceptores. El tratamiento crónico con antidepresivos tricíclicos causa que los beta adrenoreceptores tengan una respuesta disminuida.

El tratamiento con antidepresivos aumenta la neurotransmisión de 5HT (serotonina) en sistema nervioso central después de un periodo largo de administración. La estimulación de los receptores tipo 5HT₂ y 5HT₃ esta relacionada a la aparición de reacciones adversas. La estimulación de receptores 5HT esta asociada a insomnio, ansiedad y disfunciones sexuales, mientras que la estimulación de receptores 5HT₃ esta asociado a la aparición de nauseas.

En la tabla 3.9 se presenta un pequeño resumen de los mecanismos de acción asociados con la aparición de reacciones adversas debidas a los TCAS en sistema nervioso. Como vemos en dicha tabla, estas reacciones son debidas al bloqueo de diversos neurotransmisores; en la tabla 3.10 se presentan las reacciones adversas originadas por cada uno de los fármacos que conforman el grupo de los antidepresivos.

3.8.2 Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los Fármacos inhibidores de la MAO.

Estos fármacos han sido considerados como alternativos en el tratamiento de la depresión mayor.

Las limitaciones de los inhibidores de la MAO incluyen serias reacciones adversas y limitada eficacia; poco después de su introducción al mercado se observaron serias interacciones con alimentos y medicamentos, más tarde se incluyeron fármacos similares a la adrenalina (medicamentos antiasmáticos, medicamentos para el resfriado y la cocaína), alimentos que contienen tiramina o que tienen un proceso de fermentación.

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

<p>Bloqueo de norepinefrina en las terminaciones nerviosas</p> <ul style="list-style-type: none">• Temblor• Taquicardia• Disfunciones eréctil y eyaculatoria• Bloqueo de efectos antihipertensivos• Aumento de los efectos inhibidores de aminas simpático miméticas
<p>Bloqueo de serotonina en las terminaciones nerviosas</p> <ul style="list-style-type: none">• Disturbios gastrointestinales• Aumento o disminución de la ansiedad (dosis dependiente)• Disfunciones sexuales• Efectos colaterales extrapiramidales• Interacción con inhibidores de la MAO
<p>Bloqueo de dopamina en las terminaciones nerviosas</p> <ul style="list-style-type: none">• Activación sicomotora• Efecto antiparkinsoniano• Agravamiento de la psicosis
<p>Bloqueo de receptores para Histamina H1</p> <ul style="list-style-type: none">• Potenciación de fármacos depresores centrales• Sedación• Somnolencia• Ganancia de peso• hipotensión
<p>Bloqueo de receptores de acetilcolina</p> <ul style="list-style-type: none">• Visión borrosa• Boca seca• Taquicardia• Constipación• Retención urinaria
<p>Bloqueo de receptores de norepinefrina</p> <ul style="list-style-type: none">• Disfunción de la memoria• Potenciación del efecto antihipertensivo de algunos fármacos• Mareos
<p>Bloqueo de receptores para Dopamina D2</p> <ul style="list-style-type: none">• Desordenes extrapiramidales• Cambios endocrinos• Disfunciones sexuales en el hombre

Tabla 3.9. Tabla resumen de los mecanismos de acción incluidos en la aparición de reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central por la administración continua de TCAS

Farmacológicamente la inhibición de MAO-A inducida por fármacos tiene una actividad antidepressiva, mientras que la inhibición de MAO-B es responsable de interacciones farmacológicas. Estos fármacos elevan el humor en los pacientes con depresión.

Los fármacos que inducen el bloqueo de MAO-A permiten que se lleve a cabo la acumulación de transmisores en las terminales nerviosas (dopamina y norepinefrina); Como resultado, un numero mayor de transmisores se liberan cuando las neuronas son estimuladas, elevando el humor.

Los inhibidores irreversibles de MAO forman una unión química con parte de la enzima que no puede romperse. La función de la enzima regresa solamente cuando una nueva enzima es biosintetizada.

3.8.3. Reacciones adversas de los antidepressivos de segunda generación.

Este es un grupo relativamente nuevo de fármacos empleados en el tratamiento de la depresión. Es un grupo estructuralmente diverso de agentes antidepressivos.

En la tabla 3.10 están los fármacos empleados como antidepressivos y cada una de las reacciones adversas producidas a nivel de sistema nervioso

3.9. Grupos farmacéuticos que no son empleados para el tratamiento de alguna alteración relacionada con la alteración del sistema nervioso y que son capaces de dar origen a una reacción no deseada a este nivel.

El segundo grupo importante de fármacos que afectan al sistema nervioso central no es empleado en el tratamiento de alteraciones centrales. Pero resulta interesante saber como es que este otro grupo farmacológico logra tener alguna relación con el sistema nervioso; De manera general podríamos atribuir tales reacciones adversas a la farmacodinamia del fármaco en particular, sin que este camino tenga relación alguna con las propiedades farmacológicas de mismo.

En este caso se hace referencia a antibióticos, anticonceptivos orales, esteroides, antiarrítmicos ya que en bibliografía consultada hay reportes de que estos grupos farmacológicos son capaces de dar origen a alguna reacción adversa en sistema nervioso. Se hace una rápida revisión de las propiedades farmacológicas de cada grupo y se describe la manera en que son capaces de originar una reacción adversa a nivel central

3.10. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por fármacos antiarrítmicos

Los desordenes del ritmo cardiaco son denominados arritmias y estos pueden ser el resultado de desordenes en la generación o conducción del impulso o ambos. Los fármacos de elección para este padecimiento son los antiarrítmicos.

3.10.1. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos.

En la actualidad se conocen 5 grupos de antiarrítmicos en base a su mecanismo de acción

Grupo 1. Inhibidores de la entrada de sodio. En este grupo están incluidos la quinidina, la procainamida, la lignocaina y la fenitoina.

Grupo 2. Antagonistas de los beta adrenoreceptores. Propranolol y atenolol.

Grupo 3. Fármacos que prolongan el potencial de acción y el período refractario. Amiodarona.

Grupo 4. Inhibidores de la entrada de calcio. Verapamil, diltiazem, nifedipino

Grupo 5. Glicósidos cardíacos. Digoxina.

3.10.2. Mecanismo de acción farmacológico de los antiarrítmicos.

Los fármacos del grupo 1 actúan principalmente inhibiendo la entrada de sodio a través de la inactivación lenta o rápida de los canales para este electrolito. Se cree que estos fármacos pueden también tener acciones adicionales sobre los canales de calcio y potasio en la membrana celular.

En el caso de los antagonistas de receptores beta adrenérgicos se sabe que la estimulación simpática mimética produce un aumento general en la excitabilidad del músculo cardíaco y con ello este grupo de fármacos pueden reducir la incidencia de una

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

arritmia, reduciendo automáticamente al aumentar el periodo refractario efectivo y disminuyendo la velocidad de conducción.

Los canales para potasio juegan un papel crucial en la terminación del potencial de acción cardíaco y varios canales de potasio con propiedades diferentes están incluidos. El bloqueo de los canales cardíacos de potasio lleva a la repolarización y ello prolonga el periodo refractario con un efecto antiarrítmico como resultado. Por ello varios fármacos que bloquean la entrada de este electrolito son clínicamente empleados con esta finalidad.

El cuarto grupo también ha sido denominado como fármacos antagonistas de calcio o bloqueadores de calcio. El calcio es un elemento necesario en todos los músculos para su contracción y excitación. La contracción del músculo esquelético depende de la liberación de calcio de los almacenes intracelulares. En músculo cardíaco y liso la entrada de calcio extracelular contribuye a la contracción. Los bloqueadores de calcio inactivan lentamente los canales voltaje dependientes de calcio en la membrana celular del miocardio e incrementan la frecuencia de la conducción en los tejidos.

En el caso de los glicosidos cardíacos, la digoxina inhibe a la ATPasa activadora de sodio y potasio dependiente de magnesio, localizada en la membrana celular cardíaca, regulando las concentraciones de sodio y potasio. La inhibición de esta enzima resulta en la acumulación de sodio y la pérdida de potasio celular con la reducción del potencial de membrana.

3.10.3. Reacciones adversas de los antiarrítmicos en sistema nervioso central y mecanismos de acción .

La intoxicación con digitalidos es un problema clínico común; esta lleva al individuo a padecer arritmias, náuseas y disturbios de las funciones cognoscitivas.

La lidocaina es también un antagonista de los colinoreceptores muscarínicos y sus efectos adversos pueden atribuirse a su acción sobre sistema nervioso central incluyendo confusión, pérdida de peso, sudor y somnolencia. Las convulsiones son una reacción adversa dosis dependiente.

La digoxina tiene un índice terapéutico muy bajo, por lo que sus reacciones adversas son consecuencia de una intoxicación; el vómito y la anorexia son debidas a que este fármaco estimula la zona blanca quimiosensitiva. La visión borrosa y los disturbios del color en la visión pueden deberse a la inhibición de la ATPasa de sodio y potasio, enzima necesaria para las funciones normales de la cornea.

La procainamida tiene un potencial bajo para producir toxicidad en sistema nervioso central, si embargo, las manifestaciones de toxicidad han sido observadas después de la administración rápida por vía intravenosa. Raramente los pacientes experimentan confusión mental o alucinaciones.

En el caso de la quinidina se presenta un síndrome conocido como cinchonismo; este síndrome se caracteriza por un ring en los oídos, dolor de cabeza, náusea, disturbios visuales o visión borrosa, disturbios en la agudeza auditiva y vértigo. A grandes dosis puede inducir la confusión, delirio, alucinaciones o psicosis.

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las reacciones adversas originadas por la disopirrimida son atribuidas a las propiedades anticolinérgicas del fármaco. En este caso estamos hablando de que puede presentarse constipación visión borrosa y sequedad en la boca tras el tratamiento farmacológico. La estimulación del sistema nervioso central y las alucinaciones son raras, pero pueden llegar a presentarse.

En el caso de la mexiletina se presentan signos de toxicidad manifestados como mareo, visión borrosa, temblor en las manos. Esto ocurre tras la iniciación de la terapia en donde el fármaco, una vez administrado, permanece en sangre y tejidos por un tiempo antes de llegar a un equilibrio; este efecto se ve incrementado si la administración es vía intravenosa.

En la tabla 3.11 están resumidas las reacciones adversa a nivel central originadas en el paciente por el tratamiento con este grupo farmacológico.

3.11. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los antibióticos.

3.11.1. Generalidades de los antibióticos.

Los antibióticos son sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y eventualmente pueden destruirlos. Sin embargo, este término se extiende para incluir a agentes antibacterianos sintéticos, tales como, sulfonamidas y quinolonas, las cuales no son productos metabólicos de algún microorganismo (28).

3.11.2. Clasificación de los antimicrobianos y mecanismo de acción farmacológico.

La clasificación más común para los antibióticos ha sido basada en sus estructuras químicas y en sus diferentes mecanismos de acción.

Estos fármacos pueden ser:

- i. Agentes que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. Aquí se incluyen a las penicilinas, las cefalosporinas, cicloserina vancomicina, bacitracina e Imidazol. Se incluyen también algunos agentes antifúngicos como miconazol, ketonazol y clotrimazol.
- ii. Agentes que actúan directamente sobre la membrana celular de los microorganismos afectando la permeabilidad y el paso de compuestas intracelulares. En este grupo se encuentran incluidos

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

detergentes, polimixina, colistimetato y antifúngicos como la nistatina y la anfotericina B.

- iii. Agentes que afectan las funciones de las subunidades ribosomales 30s y 50s para causar una inhibición irreversible de la síntesis proteica. Aquí encontramos a bacteriostáticos como el cloranfenicol, las tetraciclinas, la eritromicina y la clindamicina.
- iv. Agentes que se unen a la subunidad ribosomal 30s y alteran la síntesis proteica, causando la muerte celular: aminoglicosidos.
- v. Agentes que afectan el metabolismo de ácidos nucleicos: rifampicinas y quinolonas
- vi. Antimetabolitos. Estos bloquean pasos específicos y esenciales en el metabolismo de los microorganismos: trimetropim y sulfonamidas.
- vii. Análogos de ácidos nucleicos tales como zidovudina, ganciclovir, vidarabina y aciclovir que inhiben las enzimas virales esenciales en la síntesis de DNA alterando su replicación viral.

3.11.3. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los antibióticos y mecanismos de acción implicados.

Las sulfonamidas ocasionan náusea, anorexia y vómito en el 1-2% de las personas que reciben el tratamiento, siendo estas manifestaciones de origen central (28).

El trimetoprim y el sulfametoxazol tienen reacciones sobre sistema nervioso central incluyendo dolor de cabeza, depresión y alucinaciones; las quinolonas y las fluoroquinolonas provocan náusea, dolor de cabeza y disnea.

Las fluoroquinolonas raramente originan alucinaciones y delirios. Estos antibióticos difieren de otros antimicrobianos, no solo estructuralmente, sino también por su mecanismo de acción y un perfil único de reacciones adversas. Estas últimas incluyen reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central que se observan en el 05-2% de los pacientes tratados con fluoroquinolonas, dependiendo del fármaco específico y de la dosis. Las fluoroquinolonas pueden ocasionar convulsiones en aquellos pacientes bajo terapia concomitante con AINES o analgésicos OTC (42).

Se resumen las reacciones adversas a nivel central presentadas con los tratamientos con antibióticos en la tabla 3.12.

3.12. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los anticonceptivos orales

3.12.1. Generalidades de los anticonceptivos orales.

Los estrógenos y la progesterona son hormonas endógenas que provocan en la mujer efectos en su desarrollo corporal, acciones neuroendocrinas, incluyendo el control de la ovulación, la preparación cíclica del tracto reproductivo para la fertilización y la implantación y acciones sobre el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos (28). Estas hormonas han sido ampliamente usadas como método de anticoncepción.

La anticoncepción oral es el método más empleado por su efectividad para la prevención del embarazo. Los anticonceptivos orales son fármacos que contienen un derivado estrogénico absorbible por vía oral y/o un derivado de la progesterona. Un estrógeno y progesterona no pueden ser utilizados como tales, debido a que no son absorbidos después de su administración oral; por ello se sintetizan derivados que sí son absorbidos por esta vía.

3.12.2. Acciones farmacológicas de los anticonceptivos.

Estos son empleados en:

- ✓ Terapia de reemplazamiento.

En el tratamiento de síntomas menopáusicos y fallas de los ovarios donde hay deficiencia en la secreción de hormonas endógenas; esta combinación de hormonas

endógenas provee un mejor control de ciclo comparado con la administración de sólo estrógenos, además de que evita la terapia hormonal continua.

- ✓ En el control de irregularidades menstruales.

En el tratamiento de dismenorrea y sangrado uterino disfuncional (menstruación anormal). La dirección de la terapia es imponer ciclos regulares inducidos por estos fármacos al inhibir el ritmo hormonal endógeno de los ovarios.

- ✓ Anticoncepción postcoital.

Esta acción anticonceptiva puede ocurrir hasta antes de las 72 horas después de la relación sexual.

- ✓ Anticoncepción.

El tipo de combinación de tabletas anticonceptivas producen la supresión completa de la actividad gonadal e impiden la ovulación.

3.12.3. Clasificación de los anticonceptivos orales.

Las preparaciones disponibles de anticonceptivos orales pueden ser clasificadas de acuerdo a su contenido de esteroides en :

- Combinaciones fijas. Estas preparaciones contienen cantidades constantes de un estrógeno, usualmente etinilestradiol y una progesterona, noretindrona.

- Combinaciones multifásicas (bifásicas y trifásicas). Usualmente contienen cantidades constantes del estrógeno y cantidades variables de progesterona; la dosis de este último cambia semanalmente excepto para uno de los fármacos que tiene cantidades variantes del estrógeno.
- Mini píldoras (píldoras de progesterona). Estas contienen cantidades constantes de progesterona solamente.

3.12.4. Acciones farmacológicas de los anticonceptivos orales y mecanismos de acción implicados.

La combinación de los anticonceptivos orales actúa previniendo la ovulación. Esta combinación bloquea la liberación de las hormonas foliculo estimulante (FSH) y la luteinizante (LH) y en la mitad del ciclo menstrual esta última hormona, la LH, se encuentra ausente; los niveles de esteroides endógenos disminuye y la ovulación no se lleva a cabo. Se ha observado que esta combinación de hormonas (progesterona y estrógenos) tiene un efecto sinérgico para la disminución de los niveles de gonadotropina en plasma y suprime la ovulación en forma más consistente en comparación con la administración de solo uno de ellos.

Los estrógenos inhiben la liberación de FSH. La progesterona suprime la liberación de LH y actúa directamente sobre el útero para producir un endometrio que no aceptará la implantación de un óvulo fertilizado. Los estrógenos potencian la acción de la progesterona.

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

3.12.5. Reacciones adversas sobre sistema nervioso central originadas por los anticonceptivos y mecanismos de acción implicados.

Algunas de las reacciones adversas desaparecen después del primer mes de la terapia; estos pueden ser originados por los estrógenos e incluyen náusea, vómito, dolor de cabeza, ganancia de peso, disminución de la libido. La progesterona puede dar origen a la aparición de acné, ganancia de peso, disminución de la libido y depresión. Generalmente estos efectos están relacionados a la dosis administrada; los fármacos que tienen menos estrógenos tienen efectos menos marcados. En la tabla 3.14. se resumen dichas reacciones:

Efectos de la progesterona sobre sistema nervioso central	Efectos de los andrógenos sobre sistema nervioso central
Causa reacciones negativas sobre la secreción de FSH y LH	Hay una reacción negativa en la secreción de LH
Hay disminución de la libido y este efecto se ve potenciado con la administración de estrógenos	Se produce una reacción negativa sobre la secreción de FSH en combinación con los factores de inhibición testicular
Se produce sedación con altas dosis	

Tabla 3.13. Reacciones adversas de los anticonceptivos orales sobre el sistema nervioso central (43).

3.13. Reacciones adversas en sistema nervioso central originadas por los esteroides anabólicos androgénicos.

3.13.1. Generalidades de los esteroides

Los andrógenos son hormonas esteroideas secretadas por la tetsis, pero también por una glándula adrenal y los ovarios. La testosterona es el principal andrógeno secretado por la tetsis aunque también se secretan otros compuestos androgenicos con actividades virilizantes que regulan las funciones de diferenciación de órganos sexuales masculinos y la secreción de hormonas. Los andrógenos también poseen una actividad anabólica.

3.13.2. Propiedades farmacológicas de los AAE's.

Los anabólicos androgenicos esterioideos (AAE's) son fármacos que actúan centralmente regulando la sexualidad, la conducta agresiva, las emociones y la personalidad. Este tipo de fármacos inducen a incrementos en la agresividad, el espíritu de competencia y combatividad son síntomas que se presentan tras la ingestión de grandes dosis .

3.13.3. Mecanismo de acción farmacológico de los AAE's.

La testosterona es sintetizada por células especializadas (células de Leydig) en la testa. Esta síntesis se da por la influencia de la hormona liberadora de gonadotropina (GRF), que es liberada en hipotálamo. Esta hormona, la GRF, estimula la síntesis y liberación de LH en glándula pituitaria. La LH actúa sobre las células Leydig para estimular la producción de testosterona (esquema 3.2).

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Una vez que la testosterona o algún AAE llegan a torrente sanguíneo, pasa a través de las paredes celulares de sus tejidos u órganos blanco y se unen a receptores esteroides en el citoplasma de la célula (44). El complejo receptor- hormona es traslocado en el núcleo de la célula y se une a material nuclear(DNA); se lleva entonces a cabo un proceso de transcripción genética y un nuevo RNAm es producido. La traslación de este RNAm da como resultado la producción de nuevas proteínas específicas que median las funciones biológicas de la hormona, esto lo representamos en el esquema 3.3 . En este esquema observamos también que los efectos de los AAE's sobre las células blanco están mediados por los receptores intracelulares y la síntesis de nuevas proteínas.

El incremento en los niveles de testosterona circulante u otro AAE conlleva a un efecto negativo sobre el hipotálamo, Inhibiendo la estimulación de la liberación de testosterona. Ver esquema 3.2

3.14.4. Reacciones adversas sobre sistema nervioso central originadas por los AAE's y mecanismos de acción implicados.

Se sabe que hay áreas específicas del cerebro que influyen en el humor y en donde se encuentran receptores esteroides y que las fluctuaciones en los niveles de hormonas esteroides tienen marcados efectos psicológicos. Estos receptores están ampliamente distribuidos por sistema nervioso central especialmente en regiones límbicas e hipotálamo. En hipotálamo estas hormonas se autorregulan. Los AAE's al ser administrados en dosis regulares grandes inducen a alteraciones químicas del humor.

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

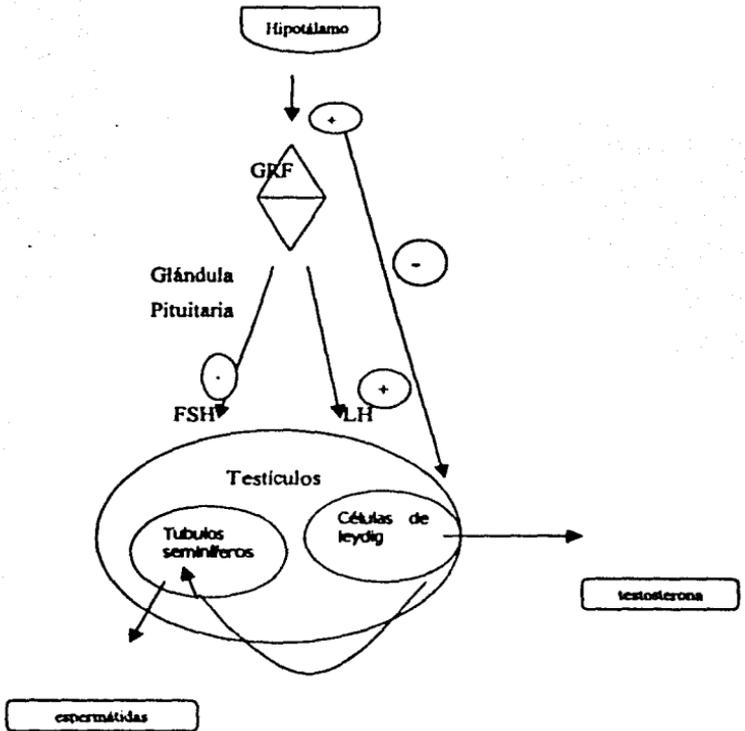
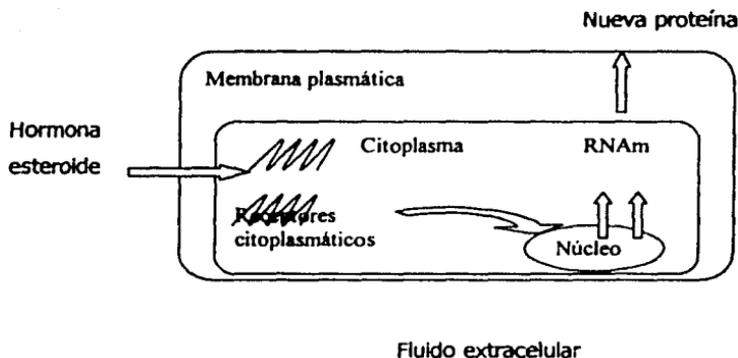


Figura 3.2. Regulación hormonal de la fertilidad masculina. El cerebro (hipotálamo y glándula pituitaria) está incluido en el control de la fertilidad. GRF: Factor liberador de gonadotropina; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante

III. FÁRMACOS QUE CAUSAN REACCIONES ADVERSAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



Esquema 3. 3. Mecanismo de acción de las hormonas esteroides sobre las células. La hormona pasa a través de la pared celular del tejido blanco y se une al receptor esteroide en citoplasma. El complejo hormona-receptor va al núcleo y se une a sitios en la cromatina. Se lleva a cabo un proceso de transcripción y el RNAm resultante es traducido en nuevas proteínas específicas que median la función de la hormona

Estos efectos no son inmediatos y por eso no se percibe fácilmente que sean consecuencia de la ingestión de AAE's.

Los atletas que toman anabólicos esteroides sufren cambios en la personalidad en distintos grados que pueden estar en un rango que abarca mal humor hasta psicosis que requiere hospitalización para ser tratada. En estas personas es un común un cambio brusco de la personalidad a pequeñas provocaciones, las respuestas pueden ser exageradas, violentas y no controladas. Afortunadamente los efectos psicológicos son reversibles cuando se retira la administración de los AAE's

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV. DISCUSIÓN

❖ Neurolépticos.

Estos fármacos son originalmente prescritos para corregir alteraciones del humor en donde hay una estimulación anormal del sistema nervioso central.

En el sistema límbico se encuentra noradrenalina, dopamina y serotonina, que son transmisores estrechamente relacionados con el humor. Existe una teoría biológica postulada a mediados de los años 1960's denominada "teoría de las aminas" en la que se sugiere que la depresión clínica está relacionada a la deficiencia funcional de las aminas en ciertos sitios del cerebro, mientras que la manía resultaba de su exceso funcional; En la psicosis se ha sugerido que se presentan disturbios en cerebro y que los síntomas positivos de la esquizofrenia pueden ser el resultado de una sobre actividad dopaminérgica en ganglio basal, en tanto que los síntomas negativos se originan por una alteración en otra región del cerebro en donde se encuentran involucrados sistemas no dopaminérgicos (45). Esta sobreactividad de neurotransmisores es regulada con el empleo de neurolépticos, cuyos mecanismos de acción están dirigidos básicamente a bloquear a estos neurotransmisores disminuyendo así los síntomas de la psicosis (deprimiendo hasta cierto grado al sistema nervioso).

Los neurolépticos y algunos otros fármacos que causan una depresión del sistema nervioso afectan neurotransmisores en las neuronas, en las tablas 3.1 y 3.2 podemos observarlo. En estas tablas observamos que los efectos terapéuticos de los antipsicóticos y las reacciones adversas que estos fármacos originan tienen básicamente

los mismos mecanismos de acción, lo que nos puede llevar a pensar que estas reacciones adversas son moderadas, ya que sólo requeriría un cambio en el tratamiento farmacológico del paciente y no necesariamente la suspensión del medicamento causante de esta reacción indeseable. Además los síntomas presentados constituyen la exageración o extensión del efecto farmacológico del medicamento en cuestión, efecto que no puede ser tolerado por el paciente. A estas reacciones adversas originadas por la ingestión de neurolépticos Naranjo P. (9) las clasificaría como reacciones adversas secundarias dependientes de las propiedades farmacodinámicas de los neurolépticos, es decir que una vez que se ha administrado un antipsicótico al paciente podemos esperar que se presente la mitigación de los síntomas psicóticos pero a la par podría presentarse una depresión mayor a la esperada del sistema nervioso central.

Como podemos ver en la tabla 3.3. las reacciones adversas que con mayor frecuencia se presentan a nivel de sistema nervioso central son alteraciones del movimiento en varios grados : síntomas parkinsonianos y disnea tardía; la sedación, es un síntoma debido a una depresión excesiva del sistema nervioso central. La disnea tardía se presenta sólo cuando se ha tenido un tratamiento prolongado con este grupo farmacológico. El síntoma que podría ser considerado menos grave en este caso es la sensación de mareo. En esta tabla observamos también que la administración de clozapina puede originar en el paciente un número mayor de reacciones adversas, por lo que nos atrevemos a sugerir un cuidado meticuloso del paciente tratado con este fármaco en específico.

Mencionábamos también que algunos antipsicóticos , tal es el caso de fenotiazina, pueden causar alteraciones hormonales y ello resulta interesante, ya que cuando el paciente presenta este tipo de alteraciones, raramente se considera factible que sea este fármaco el causante y es importante tomarlo en consideración, pese a que la frecuencia de presentarse sea mucho menor.

❖ Analgésicos opioides.

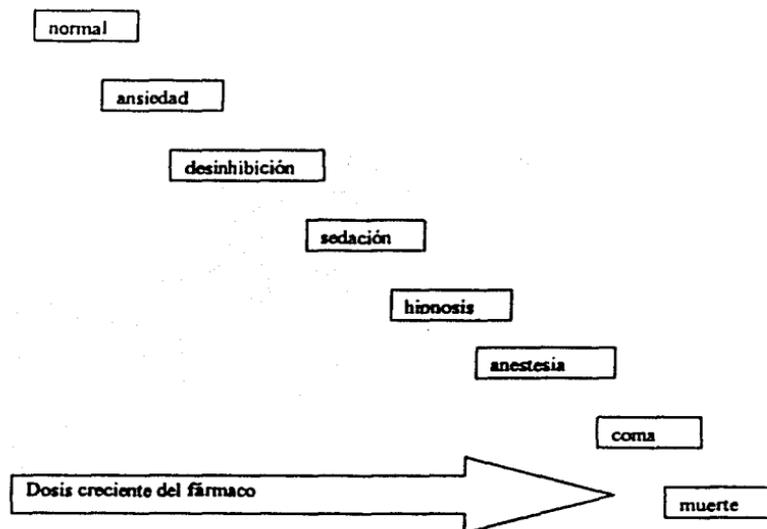
Los analgésicos opioides son administrados parenteralmente y sabemos que los problemas y limitaciones de la inyección de fármacos incluyen la muerte por sobredosis accidental y la rapidez con la que pueden llegar a presentarse las reacciones adversas en el paciente, ya que el fármaco así administrado alcanza niveles sanguíneos significativos en cuestión de segundos pudiendo llegar a dosis tóxicas. En el caso de los opioides, estos llegan rápidamente del torrente sanguíneo a cerebro e inclusive alcanzan tejidos corporales.

Algunos grupos farmacológicos que actúan a nivel del sistema nervioso central pueden originar una serie de síntomas que van desde la relajación hasta la muerte del individuo dependiendo de las dosis ingeridas del fármaco en cuestión. Esto se esquematiza a continuación (esquema 4.1) .

En el caso del grupo de los analgésicos opioides vemos en la tabla 3.5 que las reacciones adversas que se presentan van desde un ligero síntoma de bienestar corporal (euforia) hasta la sedación del paciente. Esto nos dice que la aparición de reacciones adversas por la ingestión de opioides dependerá de las dosis administradas.

En el capítulo III del presente trabajo vimos también que con la administración repetida de este grupo de fármacos se origina una dependencia o tolerancia en el individuo y que los síntomas surgidos a partir de la supresión del medicamento en el paciente son aún más preocupantes. Este grupo de reacciones adversas son consideradas graves ya que llegan a constituir una amenaza para la salud del paciente; en este caso la suspensión del fármaco opioide es necesaria y la iniciación de un tratamiento

farmacológico específico para contrarrestar las reacciones no deseables que se presentan en estos casos.



Esquema 4.1. Síntomas dependientes de la dosis administrada, que se presentan en el paciente tratado con fármacos que actúan a nivel de sistema nervioso central.

Aquí estamos refiriéndonos a la aplicación de un tratamiento que contrarreste los síntomas del síndrome de abstinencia generado: una detoxificación. En el caso particular del síndrome de abstinencia generado por opioides los fármacos de elección para contrarrestarlo son naloxona o naltroxona por vía intravenosa administrada al paciente adicto mientras esta bajo anestesia general y posteriormente el paciente es mantenido con dosis decrecientes de naltrexona por vía oral; este tratamiento farmacológico es apoyado con una psicoterapia (46).

Se dice que la tolerancia y la dependencia a opioides no solo se presenta en individuos con predisposición, sino que todo aquel paciente que los ingiere repetidamente desarrolla este tipo de reacciones adversas. Esto se conoce como una reacción adversa por acostumbramiento a adicción a opioides en este caso.

❖ Analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central presentadas tras la ingestión de este grupo farmacológico incluyen depresión y estimulación del sistema nervioso central y sólo con dosis altas de estos (ver tabla 3.7). Con la administración de dosis terapéuticas las reacciones adversas a este nivel no son tan marcadas, pero resulta interesante el hecho de que fármacos que son empleados en nuestra sociedad en forma poco racional, tal es el caso de la aspirina, tengan tan poca o nula vigilancia profesional, ya sea por parte del médico, el farmacéutico o autoridades en el área de la salud. Interesante es pensar como este tipo de medicamentos pueden adquirirse con gran facilidad en nuestro país, sin la necesidad de prescripción médica y que el grueso de la población desconoce las reacciones adversas que en un momento dado pueden presentarse. Anteriormente se sabía que este grupo farmacológico, los analgésicos no opioides y antiinflamatorios, tenía una acción terapéutica periférica, hoy se sabe que su acción puede ser también central. Las investigaciones sobre los medicamentos pueden prolongarse periodos de tiempo largos, lo que nos dice que aun se desconocen todos los beneficios y daños del uso de ellos y el hecho de que se encuentren al alcance de todos sin el apropiado consejo profesional es preocupante.

Pese a que el tipo de reacción adversa presentada es leve, hay que considerar que el paciente puede llegar a presentar síntomas de intoxicación que pudiera ser mortal, tras la ingestión de altas dosis.

❖ Sedantes hipnóticos.

Como mencionábamos antes, los síntomas presentados con los fármacos que actúan a nivel de sistema nervioso son dependientes de las dosis administradas; es el caso de los sedantes hipnóticos, sus propiedades farmacodinámicas son similares en todos los casos y en un momento dado, la dosis hace la diferencia entre la aparición del efecto farmacológico esperado y la aparición de una reacción adversa. Este grupo de fármacos van a actuar como tranquilizantes, ansiolíticos, hipnóticos o inclusive se puede llegar a un estado de anestesia a dosis altas (esquema 4.1). Esto nos queda un poco mas claro si tenemos presente la tabla 3.8 en donde se observa que las principales reacciones adversas que se presentan son resultado de la depresión del sistema nervioso a diferentes niveles. Resumiendo lo anterior tenemos que el grado de depresión del sistema nervioso dependerá del índice terapéutico del fármaco administrado, su grado de selectividad y las concentraciones del fármaco en sangre. Al hablar de índice terapéutico de los sedantes hipnóticos podemos decir que es muy estrecho y que fácilmente se presenta intoxicación aguda tras su ingestión. Este grupo farmacológico también tienen como característica la aparición de síntomas de dependencia física.

❖ Antidepresivos.

La acción antidepresora de estos fármacos se ejerce básicamente al bloquear neurotransmisores involucrados en el humor: serotonina, dopamina, histamina, acetilcolina y norepinefrina.

Tanto los TCA's como los Inhibidores de la MAO presentan considerables desventajas en cuanto a su perfil de reacciones adversas. A nivel de sistema nervioso central, como

se comentó en la sección 3.8.1.2, muchas de las reacciones adversas se deben a sus efectos anticolinérgicos y a que tienen tiempos de vida media demasiado largos y las probabilidades de que se de su acumulación en torrente sanguíneo son altas. Este grupo farmacológico presenta lo que podríamos llamar reacciones adversas por toxicidad.

Este grupo farmacológico presenta en la mayoría de los casos reacciones adversas dependientes de su farmacodinamia. Aquí también vemos que tanto el efecto farmacológico como la reacción adversa van a tener un mismo origen.

Los antidepresivos, al actuar directamente sobre los receptores en sistema nervioso central, aumentan la concentración de neurotransmisores a este nivel y potencian su respuesta biológica; básicamente provocan la estimulación excesiva del sistema nervioso y este aumento en la cantidad de neurotransmisores podríamos considerarlo como el paso inicial que conlleva a la depresión del sistema nervioso y por ello podemos observar que en el paciente se presentan reacciones adversas de sedación o somnolencia tras la administración prolongada de estos fármacos. Esto lo apreciamos en la tabla 3.10.

❖ Antiarrítmicos.

Estos fármacos han sido empleados idealmente para la corrección de disfunciones cardíacas; las reacciones adversas presentadas tras su ingestión podemos atribuir las, en su mayoría, a que los mecanismos de acción que emplean para provocar su efecto terapéutico se llevan a cabo a nivel central empleando neurotransmisores, el ejemplo de ello lo tenemos con lidocaína, que emplea receptores muscarínicos.

En la sección 3.10.3 se mencionan los mecanismos de acción por los cuales algunos antiarrítmicos son capaces de originar una reacción no deseada en sistema nervioso; en esta sección podemos observar que la facilidad con la que el fármaco alcanza concentraciones tóxicas en sangre y la farmacodinamia de los antiarrítmicos son factores determinantes para la presentación de RAM's.

❖ Antibióticos.

Las reacciones adversas presentadas con mayor frecuencia y originadas por el tratamiento prolongado con este grupo en sistema nervioso central son la aparición de convulsiones y alguna reacción que involucra la estimulación de este sistema. A pesar que la mayoría de los antibióticos no atraviesan fácilmente barrera sanguínea – cerebro, algunos representantes de este grupo sí lo hacen y se originan reacciones adversas por su acumulación o la acumulación de sus metabolitos.

❖ Anticonceptivos.

El mecanismo de acción de los fármacos anticonceptivos implica una acción directa sobre estructuras cerebrales, específicamente hipotálamo. El hipotálamo es una colección de neuronas localizadas en la porción más baja del cerebro; esta estructura es el principal centro en el cerebro responsable de las funciones vegetativas (comer, dormir, regular la temperatura corporal, el comportamiento sexual, la presión sanguínea, las emociones y el balance de agua). Por esta razón vemos que, en la tabla 3.14, las principales reacciones adversas en sistema nervioso con este tipo de terapias incluyen náuseas, alteraciones en el comer, disminución de la libido y alteraciones del humor.

El mecanismo de acción farmacológico forma parte del mecanismo que se lleva a cabo para la aparición de reacciones adversas centrales. La desaparición de estas últimas se logra con el cambio de alguno de los fármacos o alguna modificación en la dosis.

❖ Anabólicos esteroideos.

De igual manera que los anticonceptivos orales, los AAE's actúan a nivel de hipotálamo originando en el hombre reacciones adversas similares a las provocadas por los anticonceptivos orales. Para los anticonceptivos orales y los AAE's el tipo de reacción adversa a nivel central será dosis dependiente.

Resumiendo todo lo anterior decimos que a nivel central las reacciones adversas estarán relacionadas con la depresión, estimulación, aparición de síntomas psiquiátricos y otra serie de reacciones no bien definidas (misceláneas). Los fármacos que inducen estas reacciones adversas lo hacen a través de uno o más de los siguientes mecanismos:

Potenciando o aumentando la neurotransmisión excitatoria.

Potenciando o aumentando la neurotransmisión inhibitoria

Antagonizando o deprimiendo la neurotransmisión inhibitoria

Siendo agonistas de la neurotransmisión inhibitoria

Controlando presinápticamente la liberación de neurotransmisores

Haciendo un breve análisis más general de la información presentada en el capítulo III podemos decir que el mayor número de reacciones adversas a nivel central se presenta con la administración de fármacos que son empleados idealmente en la terapéutica de alguna alteración a este mismo nivel. Esto podríamos atribuirlo a que estos fármacos

Interactúan en forma directa con neurotransmisores y estructuras cerebrales y son agonistas o antagonistas de las acciones que estos neurotransmisores y el propio organismo regulan. Los fármacos pertenecientes a este gran grupo terapéutico poseen índices bajos, se alcanzan dosis tóxicas rápidamente en torrente sanguíneo ya sea por su bajo índice terapéutico o por que la mayoría son administrados por vía parenteral. La similitud estructural de varios de estos fármacos con sustancias producidas por el organismo y la sensación e bienestar conllevan a la adicción. La mayoría de estos fármacos originan reacciones adversas dosis dependientes que podemos considerar tóxicas y de acostumbamiento; estas pueden estar en el intervalo de reacciones adversas graves a letales.

La gravedad de esto nos lleva a considerar que el profesionalista de la salud debe tener especial atención en los pacientes tratados con este grupo de fármacos y tener el conocimiento para la identificación de la aparición de la reacción adversa.

El otro gran grupo farmacológico aquí estudiado es el de los fármacos que no son empleados en la terapéutica de alteraciones a nivel central y que sin embargo originan alteraciones no deseadas a este nivel. Analizando este grupo vemos que la incidencia en la aparición de RAM's a nivel central es mucho menor en comparación con el primer grupo pero el solo hecho de que estas alteraciones se presenten es suficiente para fijar nuestra atención en ellas. Es deber del farmacéutico y de todo aquel integrante del equipo de salud dar seguimiento al tratamiento farmacológico del paciente y a la terapia.

En este segundo gran grupo vemos que las principales alteraciones serán de estimulación, depresión y alteraciones no definidas (misceláneos). Estas reacciones deben su origen a la farmacodinamia del fármaco en particular en donde se ven involucrados estructuras cerebrales o neurotransmisores.

Como mencionábamos, pese a que son menos frecuentes, que pueden ser el resultados de interacciones con otros fármacos y de que solamente afectan a un grupo reducido de pacientes, la aparición de reacciones adversas a nivel central con estos fármacos es importante. En nuestro país la atención medica no incluye una supervisión lo suficientemente larga a los pacientes para garantizar la detección de todas las reacciones adversas producidas. Sabemos que la terapia farmacológica esta caracterizada tanto por su éxito farmacológico como por la aparición de reacciones adversas y esto nos lleva a cuestionarnos sobre el que tan seguro puede ser el fármaco que estamos tomando.

Como comentario personal se sugiere que cada laboratorio farmacéutico cuente con un equipo de profesionales responsable de colocar un producto medico en el mercado y un segundo equipo que se haga cargo de la farmacovigilancia permanente y continua de dicho producto. Este segundo grupo debería establecer y mantener un sistema que asegure la colección, evaluación y cotejar la aparición de cualquier tipo de reacción adversa reportada por profesionistas e la salud o el paciente. El equipo debe asegurarse también de tener todos estos datos a la disposición de los interesados y preparar reportes periódicos. La obligación del farmacéutico con el paciente es tener disponible información sobre los riesgos y beneficios, el volumen de venta y las prescripciones del producto medico en cuestión y registrar todas las reacciones adversas.

Nosotros como farmacéuticos debemos tener amplio conocimiento al respecto a través de actualización y el estudio individual del paciente, así como brindar educación al paciente y la comunidad sobre los medicamentos o el tratamiento a seguir, invitarlos a reportar cualquier anomalía presentada durante la terapia farmacológica y reportar las reacciones adversas presentadas para orientarlo adecuadamente.

Nuestro país cuenta con instituciones a quienes se les ha asignado esta tarea pero debido a la poca conciencia de profesionistas de la salud y la comunidad en general aun no se ha logrado establecer un programa de fármaco vigilancia lo suficientemente eficiente para cubrir todos los aspectos básicos. Por ello debemos colaborar con la parte que nos corresponde como parte del equipo de salud.

V. CONCLUSIONES.

- Se llevó a cabo una revisión biblio – hemerográfica de las diferentes reacciones adversas presentadas a nivel central originadas por la ingestión de fármacos.
- A nivel de sistema nervioso central la mayoría de los fármacos estudiados pueden actuar deprimiéndolo, estimulándolo, originando alteraciones siquiátricas o alteraciones no bien definidas, nosotros catalogamos a estas últimas como reacciones adversas misceláneas.
- Se observó que el mayor número de reacciones adversas medicamentosas en sistema nervioso central son originadas por fármacos que comúnmente se emplean en la terapéutica de algunas alteraciones de origen central.
- La mayoría de los fármacos que actúan directamente sobre sistema nervioso central producen un efecto terapéutico y una reacción adversa. La aparición de esta última dependerá de la dosis, su índice terapéutico, su grado de selectividad y las concentraciones que el fármaco llega a alcanzar en sangre.
- Los fármacos cuya farmacocinética o farmacodinamia incluyen estructuras del sistema nervioso central o neurotransmisores originan reacciones adversas a este nivel.
- Las principales reacciones adversas de origen central causadas por medicamentos fueron cefalea, mareo, depresión y estimulación del sistema nervioso central.

· El desarrollo del presente trabajo es una herramienta para el farmacéutico en el estudio de algunas reacciones adversas medicamentosas a nivel de sistema nervioso central ya que nos permite conocer de manera específica aquellos fármacos que son el origen de alguna reacción adversa en particular y que anteriormente no habían sido relacionados.

GLOSARIO

Acaticia.- Psicosis caracterizada por el temor morboso a sentarse y que hace al enfermo imposible permanecer sentado.

Acetilcolina.-Neurotransmisor en el sistema nervioso central y periférico.

Ácido gamma aminobutírico (GABA).-Aminoácido neurotransmisor inhibitor, localizado en el cerebro.

Adenosina.-Neuromodulador químico en el sistema nervioso central y es primordialmente inhibitor en la sinápsis.

Agonista.-Fármaco que ataca a un receptor y produce acciones que igualan o potencian las acciones de un transmisor endógeno.

Agresión.- Acción violenta dirigida contra otro individuo. En psiquiatría es una emoción que impulsa a actos agresivos.

Alucinación.- Sensación subjetiva que no corresponde a estímulos externos. Es un error mental que hace atribuir carácter de percepción a datos puramente subjetivos. Es un síntoma de desórdenes sensoriales o enfermedades mentales graves.

Anestésico.- Compuesto sedante – hipnótico usado en dosis capaces de inducir un estado general de anestesia en el que se incluye la pérdida de sensaciones y de la conciencia.

Ansiedad.- Sensación de aprensión, incertidumbre, miedo.

Antagonista.- Fármaco que ataca a un receptor y bloquea la acción de otro transmisor endógeno o un fármaco agonista.

Anticonvulsivo.- Fármaco que bloquea o previene las convulsiones epilépticas. Algunos anticonvulsivos (carbameceptina, ácido valproico) son también usados en el tratamiento de ciertos desórdenes psiquiátricos no epilépticos.

Antidepresivo.- Fármaco útil en el tratamiento de la depresión mental en pacientes deprimidos pero que no produce efectos estimulantes en personas normales.

Antipsicóticos.- Clase de fármaco psicoactivo que tiene la habilidad para calmar estados sicóticos y hacer manejable al paciente sicótico.

Ataxia.- Falta o irregularidad de coordinación muscular.

Cefalea.- Dolor de cabeza superficial o profundo, general o localizado.

Confusión.- Pérdida de la orientación con respecto a tiempo, lugar o personas y que a veces esta acompañada por alteraciones de la conciencia.

Convulsivo.- Fármaco que induce convulsiones por el bloqueo de la neurotransmisión inhibitoria.

Delirio.- Perturbación mental caracterizada por alucinaciones, ilusiones, fantasías breves no sistematizadas, excitación cerebral, inquietud física e Incoherencia, de curso relativamente corto; por lo general refleja un estado tóxico.

Depresión.- Síndrome psiquiátrico que se manifiesta por abatimiento, retardo psicomotor, insomnio y pérdida de peso.

Desorden afectivo.- Tipo de desorden mental caracterizado por episodios recurrentes de manía, depresión o ambos.

Diplopía.- Fenómeno que consiste en ver doble los objetos.

Disartria.- Dificultad para la articulación de palabras y que se observa en algunas enfermedades nerviosas (tartamudeo, balbuceo).

Disforia.- Intranquilidad, ansiedad, malestar angustioso. Se observa frecuentemente en los estados depresivos.

Disnea.- Respiración forzada o realizada con dificultad.

Embotamiento.- Torpeza, inactividad, lentitud.

Entumecimiento.- Falta o disminución de sensibilidad táctil en una zona.

Espasmo.- Contracción involuntaria, repentina y violenta de un músculo o grupo de músculos acompañada de dolor e interferencia de su función.

Euforia.- Bienestar corporal; ausencia de dolor o preocupaciones.

Fatiga.- Estado caracterizado por malestar y cansancio producidos por el esfuerzo prolongado.

Fotofobia.- Aversión a la luz. Malestar o intolerancia dolorosa a la luz.

Hipotermia.- Temperatura corporal por debajo de los límites normales.

Inhibidor de MAO.- Fármaco que inhibe la actividad de la enzima monoaminooxidasa.

Inquietud.- Desasosiego, agitación moderada.

Insomnio.- Incapacidad para dormir; vigilia anormal.

Irritabilidad.- Excitabilidad; sensibilidad anormal a los estímulos leves.

Lasitud.- Debilidad, cansancio, agotamiento.

Letargo.- Estado patológico de somnolencia profunda y prolongada del cual es difícil salir, como el estado que se provoca con la hipnosis.

Mareo.- Estado caracterizado por náuseas, vértigos, angustia y malestar general que se observa en los síndromes laberínticos.

Monoaminooxidasa (MAO).- Enzima capaz de metabolizar a norepinefrina, dopamina y serotonina a productos inactivos.

Neurotransmisor.- Químico endógeno liberado por una neurona, capaz de alterar la actividad eléctrica de otra neurona.

Opiode.- Fármaco natural o sintético con acciones en el organismo similares a las inducidas por la morfina.

Pánico.- Temor irracional y extremo acompañado de ansiedad.

Parestesia.- Sensación anormal, sensitiva o sensorial. Pesadilla, sueño aterrador.

Psicosis.- Denominación general para toda perturbación mental mayor de origen orgánico y/o emocional, caracterizada por la desintegración de la personalidad y pérdida del contacto con la realidad, a menudo con delirios, alucinaciones e ilusiones (Neurosis).

Receptor de fármacos.- Sustancia molecular específica en el cuerpo con la cual un fármaco determinado interactúa para producir su efecto.

Receptor.- Localización en el sistema nervioso central en el cual un neurotransmisor o fármaco se une para ejercer su efecto característico.

Sedación.- Efecto sedante. Es el acto o proceso de calmar. Atenuación de la hiperexcitabilidad nerviosa.

Serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT).- Transmisor sináptico del sistema nervioso periférico y del cerebro.

Síncope.- Pérdida breve de la conciencia por isquemia cerebral generalizada (desmayo).

Sistema límbico.- Grupo de estructuras cerebrales incluidas en las respuestas emocionales y la expresión emocional.

Teratogeno.- Sustancia química que induce anomalías del desarrollo fetal.

Tranquilizante menor.- Fármaco sedante hipnótico usado en el tratamiento de ansiedad.

Tranquilizante mayor.- Fármacos utilizados en el tratamiento de estados psicóticos.

Vértigo.- Sensación ilusoria de rotación en la que el paciente cree que el mundo gira alrededor de sí, o que gira en el espacio.

REFERENCIAS.

1. Litter M. 1984. Compendio de Farmacología. 4ª. ed. El Ateneo Argentina.
2. American Society of hospital pharmacist. 1989. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. *Am. J. Hosp. Pharm*; 46:336-337
3. Domec Catalina. 1993. Fundamentos de Farmacia clínica. Ed. Plade. Santiago de Chile
4. <http://www.diariomedico.com>. Revista de divulgación científica
5. Brown H.C. 2000 . Overview of drug Interactions. *US Pharmacist*, 25:5 p-1-15
6. Vivian J.C. 1996. Liability for drug-drug interaction . *US Pharm.*;21:93-93
7. Hepler CD Strand L.M. 1990. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. hosp pharm*:47;533.
8. <http://www.who.int/medicines/library>. Página electronica de Worl Health Organization
9. Naranjo P. 1968. Manual de Farmacología . La Prensa Medica Mexicana , México
10. Naranjo Claudio.1992. Métodos en Farmacología Clínica. Organización Panamericana de la Salud

11. Goldman Stephen A., Kennedy D.L. and Lieberman R. June, 1995. *Clinical therapeutics and the recognition of drug-induced disease. Medwatch. CDER and FDA.*
12. Slaughter R. L., Edwards D.J. 1995. *Recent advances: The cytochrome 450 enzymes. Ann. Pharmacother. 29:619-624*
13. http://www.ssa.gob.mx/unidades/dgcis/farmacovigilancia/boletin_01_pregfrec.htm. *Secretaría de Salubridad y Asistencia. Unidad de Farmacovigilancia.*
14. <http://www.fda.gov/medwatch/articulos/digceart.pdf>. *Página electrónica de la Food and Drug Administration.*
15. Johnson J.M. , Barash D.A, 1991. *Review of postmarketing adverse drug experience reporting requirements. Food and drug cosmetic law journal. 46:665-672*
16. http://www.ssa.gob.mx/unidades/dgcis/farmacovigilancia/boletin/01_defini.htm. *Secretaría de Salubridad y Asistencia. Unidad de Farmacovigilancia.*
17. <http://www.fda.gov/cder/dpe/annrep96>. *Food and Drug Administration.annual Adverse drug experience report: 1996. October 1997. Division of Pharmacovigilance and Epidemiology.*
18. <http://www.ssa.gob.mx/unidades/dgcis/farmacovigilancia/antecedentes.htm>. *Secretaría de Salubridad y Asistencia.*
19. http://www.ssa.gob.mx/unidades/dgcis/farmacovigilancia/boletin/01_fcvmex.htm. *Secretaría de Salubridad y Asistencia. Unidad de Farmacovigilancia.*

20. <http://cofemer.gob.mx/forms/03021.doc> .Secretaria de Salud. Subsecretaria de regulación y fomento sanitario: Dirección General de Insumos para la Salud
21. Goodman L, Gilman A. 1978. Bases farmacológicas de la terapéutica. 5ª. ed. Interamericana , México
22. Hollinshedd W.H. 1983. Anatomía humana . 3ª. ed. Harla Harper and Row Latinoamericana . México
23. Mutschler E. Derendorf H. 1995. Drug actions basic principles and therapeutic aspects. Med Pharm Press, Germany.
24. Pearce E.C., 1981, Manual de anatomía y fisiología para auxiliares sanitarios 2ª. Ed. Elince , España 356-392
25. Pin J.P., Du Voisin R. 1995. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions, *Neuropharmacology*.34 p.p.1-26
26. Riedel G. 1996. Funtion of metabotropic glutamate receptors in learning and memory. *Trends in neurosciences*.19 p.p.219-224
27. Deshpande J.K. 1996. Isquemic brain injury: An update on mechanisms and treatment. *American Journal of Anesthesiology*. 23:139-143
28. Goodman Gilman A. 1996. The pharmacological basis of the therapeutics. Mac Graw Hill 9a. ed. U.SA.
29. Uriarte Bonilla Víctor. 1997. Psicofarmacología, trillas ed. México.
30. Kane J.M. 1996. Schizophrenia. *New England Journal of medicine*. 334: 34-41

31. Benichov Christian. 1995. Adverse drug reaction. A practical guide to diagnosis and management. Wiley Ed. U.S.A.
32. Casey D.E. 1993. Neuroleptic Induced acute extrapyramidal síndromes and tardative dyskinesia. *Psychiatric Clinics of North America.* 16: 589-590.
33. Owens Cunninham D.G. 1996. Adverse effects of antipsychotic agents. Do newer agents offer advantages?. *Drugs.* 51: 895-930
34. Richelson E. 1996. Preclinical Pharmacology of neuroleptics: focus on new generation compounds. *Journal of Clinical psychiatry.* 57. sup. 11:4-11
35. Carsolio P. Ma. Del Rosario. 1993. Guía Profesional de medicamentos. El Manual Moderno, México.
36. Matthews S.J., Schneisweiss F., Cersosimo R.J. 1988. Manual Clínico de Reacciones adversas de los medicamentos. Medici, Barcelona, España.
37. <http://www.fda.gov/cder/dpe/annrep96/index.htm> CDER , FDA , DEB. Anual adverse drug Experience report : 1996 Stepper Hal
38. Potermy R.K., Thaler H.T. Inturrisi C.E. 1992. The metabolite morphine-6-glucoronide contributes to the analgesia produced by morphine infusion in patients with pain and normal renal funtion. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 51:422-431
39. Simonato M. 1996. The neurochemistry of morphine addiction in the neocortex. *Trend in Pharmacological Science.* 17:410-415.

40. Reisine T. and Bell G.I. 1993. *Molecular Biology of opioid receptors. Trends in neurological Sciences.* 16:506-510.
41. Cherny N.I. 1996. *Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines. Drugs.* 51:713-737.
42. <http://www.ssa.gob.mx/unidades/dgcis/farmacovigilancia/boletin/bo102.htm>.
Secretaria de Salubridad y Asistencia. Unidad de Farmacovigilancia.
43. Foster R.W. 1991. *Basic Pharmacology.* 3a. ed., Butterworth Heinemann. Germany
44. Lucas S.E. 1993. *Current perspectives on anabolic androgenic steroid abuse. Trends in Pharmacological Sciences.* 14:61-68
45. Lee D.E. and Tobin A.J. 1995. *Reduced inhibitory capacity in prefrontal cortex of schizophrenics. Archives of General Psychiatry.* 52: 267-268.
46. Simon D.L. 1997. *Rapid opioid detoxification using opioid antagonist: History, theory and the state of the art. Journal of Addictive diseases.* 16:103-122.