**GUÍA TEMA 8**

**TEMA 8: REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS: ABUSO Y ADICCIÓN. FARMACODEPENDENCIAS. FARMACOVIGILANCIA.**

**OBJETIVOS**

* Explicar las principales categorías de efectos indeseables consecuentes al uso de los medicamentos.
* Relacionar las posibilidades de interacciones entre los medicamentos y sus consecuencias en la práctica médica.
* Identificar los distintos tipos de reacciones indeseables que puede causar el uso de un medicamento.
* Elaborar el modelo oficial de notificación de reacciones adversas y analice la información que ofrece.
* Interpretar los informes de centros de Farmacovigilancia y los resultados de estudios observacionales que abordan esta temática.
* Identificar los principales grupos de sustancias y ejemplo de éstas que puedan producir dependencia en el hombre.
* Aplicar los conocimientos sobre las bases farmacológicas de la dependencia o adicción para reconocer los efectos de los agentes más frecuentes sobre el hombre y los emplee como argumento en la educación sanitaria contra la adicción.

**CONTENIDO**

Concepto. Características y ejemplos de los principales tipos de reacción medicamentosa: iatrogénica, hipersensibilidad, idiosincrasia, efecto colateral, efecto tóxico, intolerancia, resistencia, efecto paradójico, efecto rebote, efecto teratogénico, taquifilaxia, tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. Factores que influyen en la aparición de reacciones indeseables. Variables fisiológicas y patológicas que predisponen a la aparición de efectos indeseables. Interacción de drogas con análisis de laboratorio. Clasificación de las sustancias que pueden causar adicción. Ejemplos. Características principales de algunas adicciones.

Concepto de Farmacovigilancia, métodos empleados en la farmacovigilancia.

Ejemplos de plantas medicinales y medicamentos herbarios que pueden producir reacciones adversas o interacciones con medicamentos.

**INTRODUCCIÓN**

Asociado al desarrollo de la industria farmacéutica también ha ido aumentando el consumo de medicamentos y, por ende, la probabilidad de aparición de efectos no deseados o reacciones adversas.

La acción farmacológica de los fármacos con fines terapéuticos está unida al riesgo de aparición de efectos indeseables, y todos los fármacos, aun utilizados correctamente, pueden causar efectos no deseados. Sin embargo, deben evitarse estas reacciones cuando son debidas al uso inadecuado de la medicación y preverlas para reducir en lo posible sus consecuencias en los pacientes cuando se hace inevitable el uso de fármacos para tratar a un enfermo.

Farmacovigilancia es el conjunto de las actividades destinadas a identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en poblaciones o en subgrupos de estas. Por consiguiente, comprende el estudio de todos los efectos, deseables o indeseables de los fármacos. Entre los procedimientos empleados en farmacovigilancia se encuentran: Reportes de casos en revistas médicas, reportes espontáneos de sospecha de reacciones adversas (RERA), estudios de caso-control, estudios de cohorte, registros de morbilidad-mortalidad, supervisión intensiva de pacientes hospitalizados y ensayos clínicos.

**ORIENTACIONES PARA EL ESTUDIO**

I) Durante el estudio independiente, el estudiante debe familiarizarse con los conceptos de **reacción adversa (RAM)**, formas de clasificación de las RAM, ejemplos de RAM y principales características de las mismas. Importancia clínica de las reacciones adversas en la práctica clínica diaria, factores que favorecen su aparición y posibles medidas para evitarlas.

**EJEMPLO I:**

Entre las formas de clasificar a las RAM, se encuentra aquella que las describe de acuerdo a su mecanismo de producción. Así tenemos a las reacciones de:

1. Hipersensibilidad.
2. Idiosincrasia.
3. Efecto colateral.
4. Efecto tóxico.
5. Efecto teratogénico.
6. Efecto paradójico.
7. Fenómeno de rebote.
8. Taquifilaxia.
9. Tolerancia.
10. Dependencia o farmacodependencia.
11. Resistencia o inmunidad medicamentosa.
12. Intolerancia.
13. Reacciones de Herxheimer.
14. Reacción por la interacción fármaco-infección viral.

Algunas de estas reacciones tienen características muy parecidas que pueden llevar a confundirlas. Ejemplo de ello son las reacciones de hipersensibilidad e idiosincrasia. Aunque ambas son reacciones inusuales y exageradas tras la administración de un medicamento, tiene características que las distinguen:

*Hipersensibilidad:* Respuesta inusual tras la administración de un medicamento después de que el paciente se ha puesto en contacto con este en una o más ocasiones anteriores. Tiene una base inmunológica, ya que se produce por una reacción antígeno anticuerpo. La mayor parte de los medicamentos son sustancias de bajo peso molecular, que actúan como haptenos y se combinan con macromoléculas endógenas provocando este tipo de reacción

*Idiosincracia:* Respuesta atípica a una droga, utilizada en dosis apropiada, bien tolerada por la mayoría de los que lo reciben, que se presenta cuando el medicamento se administra por primera vez a un paciente. Tiene una base genética. Puede deberse a polimorfismos genéticos o deficiencias enzimáticas.

Las reacciones de *hipersensibilidad* se tratan con adrenalina, esteroides y antihistamínicos y pueden ser leves o graves.

Las reacciones de *idiosincrasia* suelen ser graves y con desenlace fatal y no tienen un tratamiento específico.

**EJEMPLO II:**

Una reacción adversa a veces difícil de identificar es el efecto paradójico, donde el fármaco provoca un efecto opuesto al esperado o habitual, que clínicamente es igual o parecido al cuadro para el que se indicó.

El efecto paradójico tiene el peligro de que puede inducir al médico a pensar que se trata de un proceso rebelde a la medicación o que la dosis es insuficiente y por consecuencia que se incremente esta, lo que agravaría la situación. Ej: bromuro de ipratropio, broncodilatador utilizado en el tratamiento de la EPOC y el asma bronquial, puede producir broncoespasmo y agravar la disnea del paciente. Si se aumenta la dosis puede llegar a causar una insuficiencia respiratoria severa y muerte.

II) **DROGODEPENDENCIAS** Y ABUSO DE SUSTANCIAS TÓXICAS.

El estudiante debe familiarizarse con las bases fisiopatológicas de las drogodependencias, que tienen puntos en común con la fisiopatología de algunas enfermedades del SNC. Es importante rememorar la anatomía y fisiología de las vías dopaminérgicas, mesolímbica y mesocortical, así como las características de los neurotransmisores centrales, principalmente, dopamina y glutamato y su papel en la génesis de la adicción.

Deben familiarizarse con la clasificación de las drogas de abuso, el cuadro clínico que desencadenan, generalidades de su tratamiento y conceptos relacionados como tolerancia, craving y síndrome de abstinencia.

**EJEMPLO:**

Heroína, un opioide fuerte, se convierte a morfina una vez que ingresa al organismo.

Se administra por vía endovenosa como droga de abuso. No tiene uso médico legal.

Un paciente consumidor de heroína presentará una clínica dada por:

Placer intenso seguido de euforia y sedación durante 2 ó 3 horas.

Y como reacciones adversas disminución de las secreciones, disminución de la actividad del tracto gastrointestinal, miosis, dificultades en el funcionamiento sexual, tendencia a desarrollar trastornos depresivos, hijos con bajo peso al nacer y síndrome de abstinencia.

La intoxicación por heroína constituye una urgencia médica y se caracteriza por:

* DEPRESIÓN RESPIRATORIA
* MIOSIS (pupilas puntiformes)
* COMA
* Otros: Edema pulmonar, Hipotensión, hipotermia

Se trata con naloxona EV y luego naltrexona oral

El síndrome de abstinencia por Heroína constituye también una urgencia médica y se caracteriza por: ansiedad, escalofríos, piel de gallina, sudoración, rinorrea, taquicardia, midriasis, vómitos y diarreas, etc. Se trata con: Metadona.

**En la base de esta drogodependencia se encuentra un aumento en la liberación de dopamina a nivel de las vías dopaminérgicas mesolímbica y mesocortical,** con especial énfasis en el núcleo accumbens. **Hay además cambios neuroplásticos** a nivel de receptores y segundos mensajeros en los que está involucrado el glutamato.

III) ESTUDIO DE LA **FARMACOVIGILANCIA**, CONCEPTO, OBJETIVOS Y MÉTODOS EMPLEADOS.

El estudiante debe conocer los principales métodos de estudio de la farmacovigilancia con especial énfasis en el reporte espontáneo de reacciones adversas (RERA), es importante también que conozca las ventajas y desventajas de este método

Debe ser capaz de llenar el modelo de RERA y establecer un diagnóstico de causalidad a través de una anamnesis farmacológica adecuada.

**EJEMPLO:**

Paciente de 43 años al que le diagnostican recientemente Hipertensión arterial. Le indican tratamiento con enalapril, 10 mg cada 12 horas. A los pocos días el paciente comienza a tener tos seca molesta. El médico decide cambiar el tratamiento por atenolol 25 mg cada 12 horas. La tos desaparece. Pero la HTA del paciente no se controla y el médico vuelve a indicar enalapril, reapareciendo la tos.

Una anamnesis adecuada en este caso debe incluir:

* ¿El paciente tomaba el fármaco antes de aparecer la RAM? No
* ¿El tiempo transcurrido entre la exposición al fármaco y la aparición de la RAM es lógico o plausible biológicamente? Si
* ¿Hay otros factores alternativos causales? No
* ¿El fármaco puede producir esta reacción? Sí
* ¿El paciente mejora al suspender el medicamento? Si
* ¿LA RAM REAPARECE AL VOLVER A ADMINISTRAR EL FÁRMACO? Define a la RAM como DEFINITIVA Si
* ¿Hay exposiciones similares al mismo fármaco en ocasiones anteriores? ¿Se produjeron RAM similares? No
* ¿Hay información complementaria? No

**TAREAS A RESOLVER**

**SITUACIÓN CLÍNICA**: Paciente masculino de 56 años de edad, raza negra, el cual en el mes de abril del presente año fue sometido a una intervención quirúrgica por neurocirugía debido a una hemorragia subaracnoidea y se le indica Fenitoína 50 mg lote 2012 con dosis de 2 tabletas cada 8 horas por vía oral como profilaxis de crisis convulsivas. A finales del mes de mayo fue hospitalizado con el diagnóstico de bronconeumonía y un cuadro dermatológico que se interpreta como urticaria y es tratada con antihistamínicos y esteroides no resolviendo el cuadro e interpretado luego por dermatología como un eritema multiforme (Steven Johnson) y se remite al hospital provincial.

Cuadro clínico: Cuadro cutáneo generalizado polimorfo constituido por lesiones papulosas en placas hiperpigmentadas redondeadas y ovaladas de 3 ó 4 cm de diámetro y separados entre sí por piel aparentemente sana que respeta palmas y plantas. Sobre estas lesiones asientan vesículas y ampollas pequeñas fundamentalmente en tronco. Hay afectación de mucosas dadas por lesiones costrosas y secreción purulenta en ambos ojos, labios y lengua que le impide abrir la boca, ocurriendo lo mismo en el área genital.

Este paciente empeora su estado general y las lesiones continúan profundizándose provocando el fallecimiento del mismo.

**FENITOINA Y REACCIONES ADVERSAS.** La Fenitoína está indicada en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y parciales, en el tratamiento de emergencia del estado de mal epiléptico, para la prevención y tratamiento de las crisis convulsivas asociadas a la neurocirugía o posterior al traumatismo severo de la cabeza. Tratamiento de la neuralgia del trigémino, tratamiento del descontrol episódico y también es utilizada en el tratamiento de las arritmias cardíacas (antiarrítmico clase Ib).

Sus efectos adversos frecuentes son: confusión, ataxia, nistagmo, cambios en el estado de ánimo o mental, habla balbuceante, temblor de las manos, excitación, nerviosismo o irritabilidad no habitual. Hiperplasia gingival (encías sangrantes, doloridas o aumentadas de tamaño). Constipación, mareos ligeros, náuseas y vómitos. Entre las ocasionales se pueden mencionar: cefalea, insomnio, hirsutismo, erupciones morbiliformes, diarreas, dimorfismo facial, ginecomastia y debilidad muscular. Raras: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia y síndrome de Steven Jhonson, Lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Peyronie y polineuropatía periférica. La administración parenteral puede determinar alteraciones de la conducción auriculoventricular y fibrilación ventricular (más frecuentes en ancianos o pacientes severamente enfermos), así como dolor e irritación en el sitio de la inyección.

**ESTABLECIMIENTO DE LA CAUSALIDAD:** Teniendo en cuenta que esta reacción es producida por medicamentos, conocida y reportada en la literatura, no solo para los anticonvulsivantes, sino para otros grupos como los barbitúricos y sulfonamidas, existir una secuencia temporal adecuada y no causas alternativas aparentes se valora la causalidad como probable.

**PREGUNTAS PARA AUTOEVALUACIÓN**

1. Identifique el tipo de reacción adversa por medicamentos, según su mecanismo de producción.
   1. Estado de mal epiléptico por la retirada rápida del valproato de sodio (anticonvulsivo) en un paciente con epilepsia mioclónica juvenil. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
   2. Aparición de efectos extrapiramidales (síndrome de Parkinson) debido al uso de clorpromacina en el tratamiento de las psicosis \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
   3. Disminución gradual de la euforia ocasionada por la morfina, después de su administración repetida como analgésico en un paciente con dolor intenso \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
   4. Paciente que fracasa de manera reiterada en su intento por abandonar el consumo de cigarrillos. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
   5. Surgimiento de extrasístoles durante el tratamiento con fármacos antiarrítmicos. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
2. Relacione columnas A y B

|  |  |
| --- | --- |
| A | B |
| 1. Alcohol | \_\_ Ideas inconexas, alteraciones de la percepción espacial, de los colores y del tiempo, sensación de bienestar y relajación. Aumento del apetito, disminución de la capacidad de comunicación y movimiento, propensión a la risa. |
| 2. Marihuana | \_\_ Euforia, rubor, prurito, miosis, somnolencia, disminución de la frecuencia y profundidad respiratorias, hipotensión, bradicardia y disminución de la tempertatura corporal |
| 3. Cocaína | \_\_ Excitación e hiperactividad del SNA, alteración de la percepción, el juicio y del estado de ánimo (va de la euforia a la depresión). Fenómenos de *flashback* |
| 4. Alucinógenos | \_\_ Hiperestimulación, alerta, euforia, sensación de fuerza y poder. Taquicardia, hipertensión, midriasis, temblores musculares, insomnio y nerviosismo, alucinaciones, delirio paranoide y comportamiento agresivo. |
| 5. Heroína | \_\_ Euforia, alteraciones del equilibrio, habla incoherente, somnolencia, pérdida de los reflejos, conducta imprudente, pérdida de inhibición, agresividad. |

3. Los siguientes son objetivos de estudio de la Farmacovigilancia, EXCEPTO:

* 1. \_\_ Detección precoz de reacciones adversas graves
  2. \_\_ Estudia las relaciones entre la estructura química de una droga y su actividad biológica
  3. \_\_ Estudio de la posible asociación causal entre el medicamento y las RAM
  4. \_\_ Estudio de la frecuencia relativa de las RAM
  5. \_\_ Identificación de los factores que predisponen a su desarrollo