



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGIA

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO



HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA EN ANESTÉSICOS EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" DE
MORELIA MICHOACAN

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACOBIOLOGO

QUE PRESENTA:

BELEM ALEJANDRA GARDUÑO PÉREZ

ASESORA:

MAESTRIA EN FARMACOLOGIA BASICA DRA. MA.SANDRA HUAPE ARREOLA

MORELIA, MICHOACAN

OCTUBRE DEL 2013

AGRADECIMIENTOS

A MIS QUERIDOS PADRES QUE ME HAN DADO EL MAS GRANDE DE LOS REGALOS QUE ES LA VIDA Y MI MAYOR HERENCIA QUE ES MI CARRERA, POR ESTAR COMPARTIENDO CONMIGO CADA MOMENTO DE FELICIDAD DE TRIUNFOS Y FRACASOS, DE LAGRIMAS Y RIZAS POR SER PARA MI ENTRE LAS GRANDES COSAS LA MAS GRANDE. MI MADRE ALICIA QUE ME HA ENSEÑADO QUE ES LA MUJER MAS FUERTE DEL MUNDO, LA BONDAD, AMOR Y RESPETO SON SUS MEJORES ALIADOS. A MI PADRE ARMANDO QUE ES EL HOMBRE MAS PERSEVERANTE DEL MUNDO.

A MIS HERMANOS, VIANEY QUE EL LUCHAR ES CONSEGUIR, ARMANDO QUE LA VIDA SOLO ES UNA Y QUE NI LOS MAS GRANDES OBSTÁCULOS NOS IMPIDAN DISFRUTARLA, MARISOL QUE LA DEDICACIÓN ES UN DON EL QUE TENEMOS QUE APROVECHAR, JOSUE QUE SU SOLA PRESENCIA ILUMINA MIS DÍAS.

OMAR POR EL APOYO, TIEMPO Y DEDICACIÓN POR COMPARTIR SU TIEMPO CONMIGO POR ACOMPAÑARME EN LOS MOMENTOS MÁS DIFÍCILES, POR APARECER EN MI VIDA.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS QUE COMPARTEN CONMIGO MIS MAS GRANDES RETOS GRACIAS POR SU APOYO Y COMPRENSIÓN.

A MI ASESORA MARIA SANDRA HUAPE POR CREER Y CONFIAR EN MI EN CADA MOMENTO, A MIS SINODALES POR EL APOYO Y DISPOSICIÓN POR REGALARME SU TIEMPO TAN VALIOSO PARA LLEGAR A TAN GRANDE LOGRO, AL PERSONAL DE DOCTORES, ENFERMERAS Y COLABORADORES DEL HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA DE MORELIA MICHOACÁN.

A TODOS Y CADA UNA DE LAS PERSONAS QUE ME DIERON EL PLACER DE CONOCER Y CONVIVIR CONMIGO MIL GRACIAS.

INDICE TEMATICO

1. PROBLEMA Y ANTECEDENTES.....	1
1.1. FARMACOVIGILANCIA.....	1
2. METODOS DE LA FARMACOVIGILANCIA.....	7
2.1 CLASIIFICACION DE LOS FARMACOS RELACIONADOS CON LAS REACCIONES ADVERSAS.....	8
3. ANESTESIA.....	9
3.1 TIPOS DE ANESTESIA.....	10
3.2 ANESTESIA GENERAL.....	11
3.3 ANESTESICOS GENERALES.....	11
4. TIPOS DE ANESTESIA GENERAL.....	12
4.1 ETAPAS DE LA ANESTESIA.....	13
4.2 MEDICACION PREANESTESICA.....	14
5. FARMACOLOGIA DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LOS SERVICIOS DE ANESTESIOLOGIA Y QUE SE RELACIONARON CON LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	15
5.1 FARMACOLOGIA EN ANESTESIA GENERAL.....	15
5.1.1 ANESTESICOS INTRAVENOSOS.....	15
5.1.2 PROPOFOL.....	15
5.1.3 BARBITURICOS.....	17
5.1.4 BENZODIACEPINAS	20
5.1.5 OPIOIDES.....	24

5.1.6 FENOTIAZINAS.....	27
5.1.7 FENTANILO.....	28
5.2 FARMACOLOGIA DE LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES.....	29
6. ANESTESIA LOCAL Y TIPOS DE ANESTESIA LOCAL	30
6.1 FARMACOLOGIA DE LOS ANESTESICOS LOCALES.....	31
6.1.1 ACCION ANESTESICA LOCAL.....	31
6.1.2 ANESTESICOS DEL GRUPO TERAPEUTICO AMIDAS.....	32
6.1.3 JUSTIFACACION	34
6.2 OBJETIVO GENERAL.....	34
6.2.1 OBJETIVOS PARTICULARES.....	34
6.2.2 MATERIAL Y METODO.....	35
6.3 PROCEDIMIENTO.....	35
6.3.1 RESULTADOS.....	37
6.3.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	41
6.4 CONCLUSIONES.....	42
6.4.1 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	43

1.-PROBLEMA Y ANTECEDENTES

1.1 Farmacovigilancia

En todos los medicamentos, los beneficios compensan la posibilidad de efectos perniciosos. Es posible minimizar éstos velando por un uso racional de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, así como procurando que a la hora de tomar decisiones terapéuticas se tengan en cuenta las expectativas y preocupaciones del paciente. Cumplir esos objetivos equivale a, servir a la salud pública y promover la confianza de los pacientes en los medicamentos que están utilizando, confianza que puede hacerse extensiva a los servicios de salud en general, lograr que se anticipen y gestionen los riesgos asociados al uso de fármacos, proporcionar a las autoridades la información necesaria para corregir las recomendaciones sobre el uso de los medicamentos, mejorar la comunicación entre los profesionales de la salud y el gran público, formar a los profesionales de la salud para que entiendan la eficacia y los riesgos de los medicamentos que prescriben.⁽¹⁾ Velar por el suministro de medicamentos seguros, eficaces, de calidad y por su correcta utilización es competencia de los gobiernos nacionales, que para cumplir adecuadamente esas funciones deben crear un organismo nacional de reglamentación farmacéutica y designar un centro oficial para el estudio de las reacciones adversas. La colaboración reviste gran importancia, y en este sentido es especialmente necesario crear vínculos entre los diversos departamentos del ministerio de salud y también con otros sectores interesados, por ejemplo la industria farmacéutica, las universidades, las organizaciones no gubernamentales (ONG) o los colegios profesionales que intervengan en labores de formación sobre el uso racional de los medicamentos y el control de las farmacoterapias.

Por uso racional de los medicamentos se entiende su uso correcto y apropiado. Para que haya un uso racional, el paciente tiene que recibir el medicamento adecuado y la dosis debida durante un periodo de tiempo suficiente, al menor costo para él y para la comunidad. Según la asociación mexicana de farmacovigilancia A.C., esta se refiere a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento, y prevención de las reacciones adversas o algún otro problema relacionados con los medicamentos.⁽²⁾ Poner en práctica la utilización de la farmacovigilancia en cualquier área que se requiera, nos da antecedente, referencia de las reacciones descritas en la NORMA OFICIAL DE FARMACOVIGILANCIA. Esta norma es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud para los titulares de registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos.⁽³⁾

En principio los medicamentos están diseñados con el objetivo de conseguir beneficios para la salud, aún así no son inocuos y pueden producir perjuicios para la salud de gravedad diversa. A menudo solo se trata de pequeñas molestias tolerables, pero en ocasiones obligan a abandonar el tratamiento en algún caso puede llegar a poner en peligro la salud de paciente. Cada medicamento tiene su perfil de seguridad que el médico y el farmacéutico conocen. Además en el proyecto se detallan los efectos secundarios más frecuentes relacionados con el medicamento para poder identificar en caso que se presenten.⁽⁴⁾

En nuestro País la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 define la **Farmacovigilancia** como: "La ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información, nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes. Establece la instalación y operación de la Farmacovigilancia, dentro del Marco Jurídico que establece la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Ley Fundamental del Estado Mexicano ya que consagra en el artículo 4 la garantía de la protección a la salud. Esta Norma Oficial Mexicana dicta los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la Farmacovigilancia; es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario, comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos. Según la Norma se entiende por **Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)**: "Todo efecto no deseado y nocivo para el paciente, que aparece tras la administración del medicamento, que fue prescrito con fines diagnósticos, profilácticos o terapéuticos, de una forma de dosificación de un medicamento o una fórmula magistral, utilizada a dosis y en indicaciones correctas".⁽⁵⁾ En el año de 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS), por primera vez dicta una definición de reacción adversa, la cual se modificó en el año de 1972, ésta permanece vigente y aceptada por la mayoría de los centros nacionales, "Cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial y no deseada, la cual se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función".⁽³⁾

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad considerados desde la perspectiva de la declaración riesgo/beneficio.⁽⁶⁾

Para clasificar las RAM los autores Rawlins y Thompson se basaron en dos aspectos: la posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis administrada. Así, encontraron que las RAM podían ser administradas en dos tipos, que se denominan A y B.

Enseguida se detallan las características de cada uno de los tipos.

Reacciones de tipo A (augmented): Efectos "aumentados" o exagerados de un fármaco, son reacciones relacionadas con la acción farmacológica de la droga. El hecho de que se relacionen con la farmacología "habitual" hace que se relacionen de manera directa con la dosis empleada, son bastante predecibles y por tanto asociadas generalmente a baja mortalidad.

Entre las reacciones de este tipo se encuentran:

1.-Sobredosis o "toxicidad": La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de su acción, p.ej. la hemorragia que puede ocurrir en pacientes que usan anticoagulantes.

2.-Efecto colateral: La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción p.ej. el sangrado digestivo que puede producirse con el uso de aspirina.

3.-Efecto secundario: La RAM se relaciona con una acción farmacológica diferente de la terapéutica primaria de la droga p.ej. la sequedad de mucosas que pueden producir los antidepresivos tricíclicos.

4.-Interacción por drogas: Se denomina interacción farmacológica a la modificación del efecto de una droga por otra droga administrada antes, durante o después de la primera droga. Las razones para que se modifique el efecto de una droga por la presencia de otra pueden ser de tipo farmacocinética o farmacodinámica. Aparte de interacciones droga-droga, también puede haber interacción droga-enfermedad o droga-alimentos p.ej. la inducción enzimática producida por fármacos como el fenobarbital: toda droga metabolizada hepáticamente que se administre de manera concomitante tendrá una menor vida media.

Reacciones de tipo B (Bizarres): Son reacciones no relacionadas con la acción farmacológica de la droga, que aparecen solamente en ciertos individuos susceptibles. Son comparativamente raras y por no guardar relación con la acción farmacológica de las drogas, generalmente tienen una limitada dependencia respecto a la dosis. Dada su poca frecuencia, estas reacciones pueden no llegar a ser descubiertas en los estudios iniciales relacionados con un fármaco.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

1.-Intolerancia: Se refiere a la presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante una droga determinada, que puede tener una base genética p.ej. la aparición de tinitus con el uso de la aspirina.

2.-reacción idiosincrática: Reacciones no características que no pueden ser explicadas en términos de la farmacología conocida de la droga. Estos fenómenos tienen generalmente una base genética, como ocurre en el déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenada en los eritrocitos, lo que conlleva a que el uso de antioxidantes pueda ocasionar anemia en estos pacientes.

3.-Hipersensibilidad o Alergia: Reacciones de tipo inmunológico ("inmunoalérgicas"), p.ej. La anafilaxia que puede ocurrir con el uso de penicilina. Esta RAM podría presentarse no solo ante la droga original sino ante otras relacionadas químicamente. Abarcan cuatro mecanismos fundamentales:

-Tipo I: Reacciones alérgicas inmediatas, mediadas por IgE.

-Tipo II: Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras (citotóxicas).

-Tipo III: Reacciones del tipo "enfermedad del suero", mediadas por IgG.

-Tipo IV: Alergia mediada por células.

4.-Pseudoalergia (no inmunológica): Son aquellas RAM que simulan una reacción alérgica pero que no se producen por un mecanismo inmunitario, p.ej. ciertos relajantes musculares usados en la anestesia general pueden inducir la liberación no-inmunológica de histamina desde los basófilos y mastocitos.

3.- Reacciones tipo C

Reacciones tipo C (continuos: continua) están relacionados con el tratamiento prolongado de un fármaco, generalmente causan como reacción de dependencia o de taquifilaxia y son previsibles. En el primer caso se crea una conducta condicionada que lleva a la utilización del fármaco tanto para alcanzar un efecto positivo como para evitar el síndrome de abstinencia, la taquifilaxia supone la necesidad de incrementar la dosis para alcanzar efecto terapéutico, este efecto es típico de los fármacos adrenérgicos. Son también fenómenos adoptativos las discnesias en tratamiento prolongado con levodopa y con neurolépticos.

El tratamiento prolongado puede producir depósitos de los fármacos en diferentes tejidos, tetraciclinas en hueso, sulfamidas en túbulos renales, amiodarona en cornea, en nefropatía por analgésico o el hipotiroidismo con amiodorona.

4.- Reacciones tipo D

Las reacciones tipo d (delayed: retardado) se conocen como retardadas, aun que no hay que confundir con lo que se conoce como acción tardía. Puede empezar a desarrollarse al inicio del tratamiento pero solo se pone en manifiesto a largo plazo.

Los ejemplos más claros son la teratogénesis y carcinogénesis no tiene por que ser debidas a una exposición prolongada o continua, si no que lo que ocurre es que aparecen tarde, incluso aunque la exposición haya sido corta o se haya producido mucho tiempo antes.

La carcinogénesis puede basarse en modificaciones genéticas o inmunológicas.

Muchos fármacos anticancerosos pueden producir modificaciones genéticas que son responsables de desarrollo de líneas celulares aberrantes, que pueden transformarse en células cancerosas. Estas modificaciones genéticas pueden aparecer en las personas que han recibido tratamiento responsable pero también puede transmitirse a su descendencia.

Teratogénesis

Algunos fármacos sobre todo si son liposolubles y con un porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas bajo, son capaces de atravesar barrera placentaria y actuar sobre el feto por lo tanto puede producir efectos tóxicos y/o teratogénos.

5.- Reacciones tipo E

Las reacciones tipo E (End: use) son las que se producen cuando cesa el tratamiento, el conocido "efecto rebote" es decir el síntoma por el que se había iniciado el tratamiento, al suspender lo a pesar de forma más adecuada ej.- muy demostrativo de efecto rebote es la obstrucción nasal que se desencadena al suspender el tratamiento con vasoconstrictores tópicos o el espasmo coronario tras suspender la administración de nitratos. ⁽⁹⁾

En 1968 se puso en marcha el Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas. Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los medicamentos. Hoy son 86 los países que participan en el programa, coordinado por la OMS y su Centro Colaborador de Uppsala Este último se ocupa del mantenimiento de Vigibase, base de datos mundial sobre reacciones adversas a los medicamentos en la que constan ya más de tres millones de notificaciones

El Centro Colaborador de la OMS analiza los informes contenidos en la base de datos con objeto de:

- reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas de gravedad a algún medicamento;
- evaluar los peligros;
- investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces.

Por mediación de un Comité Consultivo, la OMS ejerce un importante papel de asesoramiento especializado sobre todos los temas relativos a la seguridad farmacéutica. El Comité sirve también para favorecer políticas y actuaciones coherentes entre los Estados Miembros y asesorar a los que puedan verse afectados por medidas adoptadas en otro país.

La organización mundial de la salud (OMS), creó al mismo tiempo un centro institucional de monitoreo de medicamentos tratando de centralizar la información sobre seguridad de los mismos. ⁽¹⁰⁾

En el mercado farmacológico mundial y en nuestro país existen medicamentos de valor terapéutico, potencial relativo, dudoso –nulo o inaceptable, de acuerdo a la clasificación cualitativa de los medicamentos tomada de Laporte y cols. ⁽¹¹⁾

Estos son comercializados como "sintomáticos" o a forma de combinaciones a dosis fijas irracionales para infecciones respiratorias o digestivas, antiinflamatorias conmiiorrelajantes, anti infecciosos con expectorantes psicofármacos con antemíticos, anttusivos- expectorantes-antihistaminicos. Estos fármacos han producido en pacientes de nuestra región, convulsiones tónico clónicas distimia, excitación, insumió, hipersomnia, hipotermia, alucinaciones, trastornos cardiovasculares, hepatotoxicidad, hemorragia digestiva, urticaria, edema angioneurotico, shock anafiláctico fatal. Esto pone en evidencia la necesidad de evaluar globalmente la reacción entre los beneficios y los riesgos que se pueden derivar del uso de los medicamentos.⁽¹¹⁾

Los estudios de farmacovigilancia consisten básicamente en la identificación de reacciones adversas, empleando técnicas de análisis poblacional, con bases farmacoepidemiologicas para una evaluación permanente del riesgo- beneficio de los medicamentos consumidos por la población. Es decir recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información respecto a las reacciones adversas de los medicamentos en la etapa postcomercializacion por una población en condiciones naturales.^(12- 19)

La notificación de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos así como la cuantificación de series de pacientes que presentan una patología y una exposición farmacológica previa comunes (patología farmacológica) son los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso.⁽²⁰⁻²³⁾

Farmacovigilancia Intensiva

Vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados.⁽⁶⁾

Con la farmacovigilancia se puede generar:

- Conocimiento de la real situación referente al uso irracional y la generación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en una determinada comunidad.
- Detección de las RAM s más frecuentes de los más graves en una región.
- Comparación con estándares nacionales e internacionales para originar las medidas de interacciones para originar las medidas de intervención en los sistemas de atención de la salud oficiales y privados.
- Estudios farmacoeconomicos para determinar el costo social, económico de las RAMs, número de camas hospitalarias ocupadas con RAM determinación de incapacidades, perdida laboral y costo directo con el tratamiento necesario.
- Determinación de las RAMs por drogas de prescripción y de automedicación (venta libre y uso de medicamentos no tradicionales como medicamentos caseros y folklóricos)

- La farmacovigilancia basado en la notificación espontanea no interfiere con los hábitos de prescripción, no es necesario definir previamente la población controlada el tipo de efectos adversos a detectar. Detecta las reacciones adversas de baja frecuencia que no habían sido observados en los ensayos clínicos. Detecta factores de riesgos asociados a interacciones medicamentosas adversas. Esta forma de notificación permiten que se desarrollen otros métodos de farmacovigilancia como por ej.- farmacovigilancia intensiva o estudios de casos y controles o de cohorte, con el objetivo de comprobar hipótesis generadas en los estudios de farmacovigilancia espontanea.
- Se estima que las reacciones adversas a medicamentos son la sexta causa de muerte: en 1º lugar las cardiopatías, luego cáncer, accidentes cerebro vasculares, enfermedades respiratorias, (EPOC) accidentales y RAMs.

2. METODOS EN FARMACOVIGILANCIA

Las estrategias de mayor utilización para estudiar o conocer reacciones adversas a medicamentos consiste en:

- a) Reporte de un caso: notificación espontanea de RAMs y/o publicaciones.
El sistema más extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de reacciones adversas es la notificación espontanea de casos clínicos de sospechas de reacciones adversa a medicamentos. Las reacciones adversas a los fármacos producen a menudo signos y síntomas que pueden ser difíciles de distinguir de las afecciones naturales por lo que los prescriptores no deben destacar las sospechas de que el fármaco pueda haber causado la patología al paciente.
- b) Serie de casos ej.- publicaciones en boletines y/o revistas.
- c) Estudios de cohortes: Son estudios observacionales en los que se puede identificar una población de individuos expuestos al factor o fármaco de interés que necesariamente deben identificar simultáneamente a otra población de individuos no expuestos. Cada una de estas poblaciones diferente entre sí por su exposición se le denomina cohorte. Estas poblaciones son estudiadas por un periodo de tiempo que puede prolongarse por años (por ej.- efectos cardiovasculares o neoplásicos) y mide y compara la frecuencia de interés de uno u otro grupo.
- d) Estudios de casos y controles: También son de estudios observacionales que identifican una enfermedad y efecto adverso "controles" cada una de estas poblaciones que se distinguen por la presencia o ausencia de la enfermedad o efecto adverso es investigada (por medio de entrevistas, historia clínicas, por examen de recetas o registros de la seguridad social etc., sobre la exposición previa al fármaco o los fármacos sospechosos) y de este modo se compararía la frecuencia del uso del fármaco en uno y otro grupo.
- e) Ensayos clínicos controlados.

2.1. CLASIFICACION DE LOS FARMACOS RELACIONADOS CON REACCIONES ADVERSAS

Las drogas inculpadas se clasifican de acuerdo al sistema ATC (anatomical therapeutical chemical classification). En el sistema ATC las drogas se clasifican según su principal indicación terapéutica por lo tanto se considera mas de un código para un mismo principio activo, si este se emplea en condiciones diferentes o en formas farmacéuticas diferentes, ej.- acido acetil salicílico cuando es utilizado como analgésico tiene un código (nozba) y cuando es utilizado como antiagregante plaquetario tiene otro código (boiac)

CLASIFICACION DE LA GRAVEDAD

Se han establecido 4 categorías según información que se disponga en la notificación:

- a) **Letales:** contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente
- b) **Graves:** la reacción amenaza directamente la vida del paciente puede requerir hospitalización (trombo embolismo pulmonar, shock anafiláctico)
- c) **Moderadas:** la reacción interfiere con las actividades habituales puede producir hospitalización o ausencias escolares, laborales, sin amenazar directamente la vida del paciente (distonia aguda, hepatitis colestásica).
- d) **Leves :** con signos y síntomas fácilmente toleradas, no necesitan antídoto, generalmente de corta duración , no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolonga la hospitalización (nauseas y diarrea)la valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, duración e intensidad de la reacción.^(24- 25)

Para estimar la probabilidad de identificación de una reacción adversa a medicamentos, se usa el ALGORITMO de KARCH Y LASAGNA MODIFICADO POR NARANJO Y COLABORADORES. (Naranjo etal,clin pharmacol ther 1981.30:239 ⁽⁴⁵⁾)

Algoritmo	Si	No	Se desconoce	Puntuación
1. ¿Existen evidencias previas o concluyentes sobre la reacción?	+1	0	0	
2. ¿La RAM apareció después de administrar el medicamento sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿La RAM mejoró al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿La RAM reapareció al readministrar el medicamento?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas, diferentes del medicamento, que puedan explicar la RAM?	-1	+2	0	

6. ¿Se presento la RAM después de administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones toxicas?	+1	0	0	
8. ¿La RAM fue mas intensa al aumentar la dosis o menos intensa al disminuir la dosis?	+1	0	0	
9. ¿El paciente ha tenido reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmo la RAM mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTAJE TOTAL				

Se realiza un puntaje total y resultados de la asociación. Se suman los puntos obtenidos y se clasifica la RAM:

PROBADA: Puntaje ≥ 9

PROBABLE: Puntaje 5 - 8

POSIBLE: Puntaje 1 - 4

DUDOSA: Puntaje ≤ 0

Puntaje máximo posible: 13

3. ANESTESIA

En épocas antiguas, había palativos contra el dolor como le corteza de sauce, mandragola, laurano, pero no se utilizaban, no contrarrestaban el dolor. El 21 de diciembre de 1846 Liston decidió utilizar una nueva poción llamada Éter, sin idea de sus efectos, tiempo trascurrido comenzaron a aparecer los inconvenientes del éter como vómito y era muy explosivo, esto llevo a encontrar otra alternativa, llego en forma de sustancia descubierta por un Químico llamado Jamfri David en 1799 llamándolo "gas de la risa" Oxido nitroso pero se utilizo hasta 30 años después.

4 de noviembre 1847 Simón encontró cloroformo convenciéndose de ser administrado a mujeres embarazadas, la reina Victoria opto por utilizar cloroformo.

1860 destilado de coco Albert Niemon anestésico local, 1905 con novacaína.

En amazonas se utilizó “curare” que circula en torrente sanguíneo inhibía transmisión entre nervio y músculo, William Halsted fue el primero en realizar un “bloqueo anestésico” de nervios dentales.

1904 Alfred Einhorn descubrió primer anestésico sintético la procaína siguiendo tetracaína, y lidocaína. Se ha demostrado que los anestésicos trabajan sobre los receptores específicos en la superficie de las células nerviosas. También la importancia del hipotálamo sobre el control de estado de sueño. El dr Clifford Saper del Beth ha demostrado que una región del mismo llamada núcleo ventrolateral preoptico (VLPO) actúa como interruptor, sus células se activan durante el sueño liberando un neurotransmisor llamado GABA, que apaga la región de hipotálamo que promueve el estado de alerta.

Aparentemente las sustancias anestésicas se adhieren a un neurotransmisor GABA y la región VLPO de alguna manera es estimulada aun que no se sabe exactamente en donde. ⁽²⁷⁾

Anestesia significa perder la sensibilidad del cuerpo a estímulos externos. Puede ser de una parte del cuerpo (bloqueo) o completa con pérdida de conocimiento (anestesia general)

La anestesia permite que se realicen operaciones sin dolor, además de que controlan reacciones del cuerpo a la tensión emocional, y alivia el miedo y la ansiedad que necesariamente se asocia con la cirugía.

La palabra proviene de los prefijos **an** que significa sin y **estesia** que significan **sentir** es **decir sin sentir**.

La anestesia es una rama de la medicina especializada en la atención médica de los pacientes que serán sometidos a procesos médico – quirúrgicos, obstétricos o de otra índole, en estado de inconsciencia, insensibilidad al dolor, al estrés emocional o a una combinación de las anteriores, producidas por la administración por distintas vías de sustancias farmacológicas, por lo que también se dedica al cuidado y protección de las funciones de los sistemas vitales como el nervioso central, el nervioso autónomo, cardiovascular, el respiratorio, hepatorrenal, el hematopoyético, con el propósito de mantener la estabilidad hemodinámica y la homeostasis del organismo humano. Su campo de aplicación se extiende al cuidado de los pacientes que son sometidos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos, a tratamiento del dolor agudo y crónico, y al manejo de enfermedades graves en la unidad de cuidados intensivos. ⁽²⁸⁾

3.1. TIPOS DE ANESTESIA

ANESTESIA SUBARACNOIDEA O ESPINAL

La primera anestesia espinal con cocaína la realizó el neurólogo Corning el año 1885 en Nueva York .

Consiste en introducir una solución anestésica local por vía lumbar en el espacio subaracnoideo, suprimiendo el dolor operatorio al bloquear las fibras sensitivas de las raíces posteriores a la medula.

ANESTESIA EPIDURAL, PERIDURAL O EXTRADURAL

Sincard y Calthelin en 1901 primera anestesia caudal.

La anestesia epidural es el bloqueo locorreional de conducción obtenido por la acción de un agente anestésico local introducido en el espacio epidural (situado en el ligamento amarillo y duramadre) por vía media o paramediana, tanto a nivel de la columna lumbral como la dorsal o cervical aunque puede obtenerse también por inserción de aguja atreves de la membrana sacro – coxígea en el conducto sacro por lo que se subdivide la anestesia epidural en función de lugar de la punción epidural cervical, epidural torácica, epidural lumbar, y anestesia caudal.

ANESTESIA REGIONAL INTRAVENOSA (Técnica de Bier)

Es un método simple y eficaz para proporcionar anestesia de las extremidades superiores o inferiores. Se basa en la administración de una solución anestésica por vía intravenosa en un miembro exangüe y sin circulación. La recuperación es rápida y la técnica apropiada para cirugía ambulatoria.

ANESTESIA POR BLOQUEO NERVIOSO PERIFERICO

La técnica estándar para la infiltración directa de un nervio determina se reduce a inyectar el anestésico local sobre el tronco nervioso o en la inmediata vecindad, por punción de las paredes blandas por lo que necesita guiarse por referencias anatómicas (huesos, tendones, latidos arteriales) para poder dirigir la aguja.

BLOQUEO DE PLEXO BRAQUIAL

El plexo braquial se forma por las cuatro últimas raíces cervicales y la primera torácica tiene bajo su dependencia toda interacción sensitiva y motora del miembro superior excepto la parte superior del muñon del hombro que recibe ramas del plexo cervical, y la región supero interna del brazo, inervador por los dos primeros intercostales, a través de la anastomosis del braquial cutáneo interno.

Puede bloquearse el plexo con anestésico local en cualquier punto de su trayectoria desde el cuello hasta la axila.

3.2. ANESTESIA GENERAL

Se define como una “depresión descendente y controlado de las funciones del SNC inducida farmacológicamente” o definirla en función de los objetivos que persigue, así podríamos decir que la anestesia general consiste en situar al paciente en un estado farmacológico de hipnosis (sueño) analgesia (ausencia de dolor ante el estímulo quirúrgico) relajación neuromuscular, protección neurovegetativa de los diversos órganos y sistemas del organismo.

3.3. ANESTESICOS GENERALES

Inhalatorios: Con ellos inicia la anestesia general a mediados del siglo XIX (protóxido de nitrógeno, éter, cloroformo). hoy en día se sigue empleando nuevos derivados, especialmente para el mantenimiento de la hipnosis durante la cirugía.

Líquidos volátiles: Para administrarlos se requiere un aparato especial (vaporizador) colocado en el circuito de la máquina de anestesia Éter dielitico(desuso)

Éter flurados, isoflurado, sevoflurado, desflurano, enflurano, metoxiflurado.

Hidrocarburos halogenados: Simples (en desuso): cloroformo, cloruro de etilo, tricloroetileno.

Flurados: halotano.

Gases anestésicos

Inorgánicos: protóxido de nitrógeno u óxido nitroso (N₂O)

Orgánicos (en desuso): ciclopropano.

Los agentes inhalatorios tienen unas características farmacocinéticas muy específicas que añade la dificultad a su comprensión y manejo.

Intravenosos: generalmente empleados para inducir la hipnosis algunos como el isoprofol pueden emplearse en perfusión para mantener el sueño anestésico durante toda la intervención.

Barbitúricos tiopenal sódico. Depresor cardiovascular y respiratorio contraindicado en pacientes con porfiria antiepiléptico.

Etomidato. Mínima efecto depresor respiratorio cardiovascular. Puede inducir mioclonias y náuseas.

Ketamina: tiene además efecto analgésico. No produce hipotensión ni depresión respiratoria. Induce alucinaciones.

Propofol: más empleado hoy en día. Depresor cardiovascular y respiratorio. Vida media corta (10 min.)

Benzodiacepinas: midazolam, diazepam

Relajantes musculares: provocan relajación de la musculatura estriada facilitando la intubación traqueal del paciente y a la adaptación a ventilación mecánica

Desplazantes o no competitivos: succinilcolina o cloruro suxametonio.

No desplazantes o competitivos "compiten" con la acetilcolina en sus receptores de la unión neuromuscular evitando la contracción muscular

Pancuronio, vecuronio, rocuronio, atracurio, mivacurio, cisatracurio, rapacuronio.

Analgésicos opioides: difieren fundamentalmente en su vida media

Cloruro morfina, fentanilo (el más empleado) al fentanilo, sufentanilo, remifentanilo, (vida media ultracorta sin efecto residual).

4. TIPOS DE ANESTESIA GENERAL

Según el tipo de fármaco empleado para garantizar la hipnosis, se distingue.

Monoanestesia: basada en el empleo de un fármaco. Era la característica de las anestesias con éter, cloroformo y ciclopropano.

Anestesia general balanceada: asocia generalmente un inductor hipnótico Intravenosa mantiene con un inhalatorio y asocia opioides y relajante musculares.

Anestesia Intravenosa total: (tiva) emplea propofol como inductor y en perfusión para el mantenimiento y la hipnosis preside por completo los inhalatorios aun que se mantienen la mezcla de N₂O- O₂ ó O₂- AIRE.

Anestesia con inducción y mantenimiento inhalatorio total (VIMA): emplea agente inhalatorio para la inducción anestésica. (Generalmente sevoflurano) y mantiene la hipnosis con el mismo. No utiliza propofol ni otros agentes hipnóticos intravenosos.

Neuroleptoanalgésia. Añaden neurolépticos (de hidrobenzoperidol) a altas dosis para garantizar la hipnosis. Mayor efecto antiemético, despertar más lento. (En desuso).

Anestesia analgésica: basada en efecto hipnótica colateral de los opioides cuando se emplean a muy altas dosis. Muy empleada en cirugía cardiaca.

Anestesia disociativa: emplea la quetanina como hipnótico. No tiene efecto depresor cardiorrespiratorio, y si asocia analgesia eficaz. Produce alucinaciones en alto porcentaje de casos. (29-36)

4.1 ETAPAS DE LA ANESTESIA

El proceso de la anestesia se divide en las siguientes etapas cuya amplitud depende del anestésico utilizado y de el aumento de concentración del mecanismo en el SNC.

- Etapa 1: suele denominarse etapa de analgesia, existe depresión de las funciones corticales altas, no hay pérdida de la conciencia pero hay trastorno de la percepción, persiste en todos los reflejos- el olfato y sensaciones dolorosas se pierden al final de esta etapa.
- Etapa 2: se llama de excitación o de decline ya que el paciente puede reír, cantar, y hacer movimientos sin control, se presentan inmediatamente antes de perder la conciencia, se origina aumento de tono muscular y reflejos. El un EEG, el ritmo alfa se desincroniza y es sustituido por un ritmo de bajo voltaje, y alta frecuencia. Hay midriasis, los movimientos respiratorios son intensas e irregulares, pueden presentarse arritmias cardíacas a consecuencia de la inhibición vegetal del corazón.

LAS ETAPAS 1 Y 2 CONSTITUYEN LA ETAPA DE INDUCCION DE LA ANESTESIA

- Etapa 3: etapa de anestesia quirúrgica, se divide en cuatro planos, el primero se manifiesta por la reacción de la respiración regular, pero lenta, miosis, los centros de la tos y vomito se encuentran deprimidos, el siguiente plano nuevamente hay midriasis, la respiración se vuelve superficial, y han desaparecido completamente los reflejos faríngeo y laríngeo, hay relajación completa de musculo esquelético conservándose el reflejo peritoneal, mismo que desaparece en tercer plano, permitiendo así la cirugía abdominal, hay además disminución de la tensión arterial. El en cuarto plano resulta más intensa la presión de los centros bulbares, la tensión arterial cae, el pulso

es rápido y débil, la respiración es superficial, débil e irregular, no hay reflejos y hay midriasis. Lo ideal es que la anestesia quirúrgica nunca rebase este plano.

- Etapa 4: etapa de depresión valvular o dosificación excesiva, en esta se interrumpe la respiración, falla en corazón y la circulación, la amplitud de las ondas en EEG se hacen menor, hasta que desaparece toda actividad eléctrica.

4.2 MEDICACION PREANESTESICA

La pre medicación anestésica es parte integral de plan anestésico independientemente en la técnica a utilizar. Estos fármacos proveen de sedación, amnesia y son ansiolíticos. Reduce la excitabilidad y el riesgo del efecto anestésico. El fármaco mas utilizado en pre medicación es el midazolam por su rápida acción vida corta pequeña y cualidades amnésicas. Bajo los efectos de la pre medicación los pacientes están despiertos y responden pero no recordarían el momento.

Ansiolíticos. Los ansiolíticos son medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central reduciendo la angustia y la ansiedad del paciente. Se utilizan, por lo tanto, para tratar los síntomas de nerviosismo, insomnio, ansiedad...

La gran mayoría de medicamentos usados con este fin son las denominadas benzodicepinas. Reducen la ansiedad y producen amnesia; los mas utilizados son las benzodicepinas (diazepam, midazolam y loracepam) y los que menos se usan, barbitúricos e hidroxicina.

Neurolépticos: El mecanismo de acción de las drogas neurolépticas, se relaciona posiblemente con las causas orgánicas, genéticas, gestacionales u otras, que determinan la esquizofrenia y otras Psicosis. En tal sentido, se han sugerido varias hipótesis, como factores etiológicos, sobre todo de los síndromes esquizofrénicos: Los neurolépticos potencian los anestésicos y los analgésicos, y disminuyen el vomito posoperatorio. Son ejemplos las fenotiacinas (con efecto bloqueador alfa y anticolinérgico) y el dehidrobenzoperidol.

Opiáceos: Los opiáceos, aparte de tranquilizar al paciente, reducen la dosis del anestésico debido a su efecto analgésico, modifican el curso de la anestesia y deprimen el centro de la tos. Efectos indeseables de estos fármacos son estreñimiento, bronco constricción y espasmos de vías biliares. Los de uso más común son la meperidina y el citrato de fentanilo. Requieren para su uso receta de narcóticos.

Anticolinergicos: Los anticolinergicos disminuyen las secreciones del árbol respiratorio, estimuladas por la capacidad irritante de los anestésicos, reducen la secreción salival y estimulan el centro respiratorio. El mas representativo de estos fármacos es la atropina, como sulfato o clorhidrato de aminoxido de atropina, y es con mucho el mas usado. Se pueden mencionar también la hioscina y la escopolamina⁽³⁷⁾

5. FARMACOLOGIA DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LOS SERVICIOS DE ANESTESIOLOGIA Y QUE SE RELACIONARON CON LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

5.1 FARMACOLOGIA EN ANESTESIA GENERAL

En la anestesia general son necesarios los hipnóticos, que como se ha indicado previamente, puede ser intravenoso o inhalatorios. A su vez, se debe proteger la vía aérea para evitar la aspiración del contenido gástrico. En la mayoría de las ocasiones se recurre a la intubación orotraqueal. Para esto pueda hacerse son necesarios los relajantes musculares. Los reversiones de algunos de estos fármacos son los inhibidores de la colinesterasa, que hay que suministrarlos al final de la intervención. La mayor parte de los hipnóticos no proporcionan analgesia al paciente. Hay diversos analgésicos, aunque los más utilizados en el quirófano son los derivados de la morfina. También se deben evitar ciertos efectos vagales y para ello se cuenta con los anticolinérgicos.

Acciones farmacológicas en SNC

La depresión creciente del sistema nervioso central con producción del estado de anestesia general es la propiedad fundamental de los anestésicos. Esta depresión creciente se debe a una sensibilidad diferencial de las distintas estructuras del encéfalo frente a los anestésicos. Así, por ejemplo, la analgesia que caracteriza la etapa I se debe a la marcada sensibilidad que las células del asta dorsal de la medula presentan a concentraciones bajas del anestésico; la disminución de la actividad de estas células interrumpe la transmisión sensitiva en el haz espinotalámico. La depresión del sistema de activación reticular ascendente caracteriza la etapa III. Los centros respiratorios y vasomotor del bulbo solo son afectados cuando se alcanzan concentraciones elevadas del anestésico en el SNC.

Mecanismo de acción

Los anestésicos disminuyen el nivel de actividad de las células neuronales interfiriendo con la entrada de sodio, necesario para la generación del potencial de acción. Esta disminución de la conductancia al sodio se debería a interacciones moleculares de los anestésicos con la matriz lipídica de la membrana que modificarían las características fisicoquímicas de la misma. Estos cambios podrían alterar la función de proteínas canales reduciendo la conductancia del sodio.⁽²⁰⁾

5.1.1 Anestésicos Intravenosos

5.1.2 PROPOFOL

Sedante hipnótico para administración intravenosa, que se utiliza desde fecha reciente para inducción y conducción de la anestesia general como parte de la anestesia balanceada.

Químicamente se trata del 2-6-diisopropilfenol. Mediante la administración intravenosa se pierde la conciencia en un minuto y la duración del efecto persiste tres a cinco minutos; por ello se utiliza en forma de bolo para la inducción y en goteo continuo para el mantenimiento de la anestesia. Sus efectos secundarios son mínimos y la recuperación anestésica es satisfactoria.

Igual que los barbitúricos, durante la inducción puede causar depresión cardiorrespiratoria, por lo que se debe estar presto para ventilar al paciente.

Farmacocinética

Inicio de acción: La dosis de inducción produce pérdida de conciencia en 30 – 45 s

Efecto máximo: 1 minuto después de la administración.

Duración: El despertar varía desde los 5 – 10 min tras la dosis única hasta los 15 – 20 min tras interrumpir la infusión

Metabolismo: Por glucurono conjugación hepática del compuesto original resultando propofol-glucurónido y sulfo y glucurónido conjugados del metabolito hidroxilado por el citocromo P450

Eliminación: Renal como producto inalterado (<0,3%) y el resto como sulfo y glucurónido metabolitos. La vida media de eliminación varía entre 30 y 90 minutos. Una pequeña proporción del producto se transforma en metabolitos de eliminación pulmonar.

La edad disminuye el volumen de distribución y el aclaramiento, por lo que hay que disminuir las dosis. Aumentar las dosis en el etilismo.

Toxicidad: En caso de dosis excesivamente altas o infusiones prolongadas puede presentarse el "Síndrome post-infusión de propofol", con acidosis metabólica, fallo miocárdico, hipertrigliceremia, hepatomegalia, disfunción multiorgánica y rabdomiolisis.

Interacciones: Potencia los efectos depresores circulatorios y sobre el SNC de los narcóticos, hipnóticos y anestésicos volátiles.

La eliminación pulmonar disminuye, y los niveles plasmáticos de propofol aumentan, cuando se usa al mismo tiempo que el fentanilo, remifentanilo y halotano.

Potencia el bloqueo neuromuscular de los relajantes no despolarizantes.

Efectos Secundarios

Cardiovascular. Hipotensión, arritmia (taquicardia o bradicardia), hipertensión, por lo que se desaconseja su utilización en pacientes inestables hemodinámicamente.

Respiratorio. Hipoventilación, apnea, reduce la respuesta ventilatoria a la hipercapnia e hipoxia. Broncoespasmo, laringoespasmo y tos.

SNC. Convulsiones, fenómenos excitatorios motores (sobre todo, tras inducción rápida), cefaleas (2%), inquietud (1%), alucinaciones, sueños fantásticos, ilusiones sexuales, mioclonias, confusión.

Gastrointestinales. Náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Dermatológicos. Eritema, urticaria, prurito y rash cutáneo.

Locales. Dolor en el sitio de inyección, que disminuye con la adición de una pequeña cantidad de lidocaína (0,01 %), e inyectando en vasos de grueso calibre.

Otros. Síndrome de infusión de propofol: se produce con infusiones superiores a 4 mg/kg/h, cursa con acidosis metabólica, hiperpotasemia, hiperlipidemia, rabdomiolisis y fallo cardíaco.

Farmacología del Propofol

El propofol es el disopropilfenol, inductor anestésico con recuperación rápida útil en cirugías cortas y cirugía ambulatoria, pero también en cirugías de larga duración y sedación en reanimación y cuidados intensivos.

Es un depresor del SNC por potenciación del inhibidor GABA con efectos sobre el EEG similares a los de los barbitúricos. Aumenta la latencia y disminuye la amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales y auditivos.

Disminuye la PIC (sobre todo en pacientes con hipertensión endocraneal) y el consumo de oxígeno cerebral, manteniendo la autorregulación cerebral y la respuesta vascular cerebral al CO₂, lo que lo hace especialmente útil en neurocirugía y tratamiento del traumatismo craneoencefálico. ⁽³⁹⁻⁴⁰⁾

5.1.3 BARBITURICOS

Los barbitúricos son fármacos hipno-sedantes y con propiedades anticonvulsivantes utilizados para el manejo del insomnio nervioso severo, algunas formas de epilepsias, ciertos cuadros convulsivos y determinados trastornos psicológicos. Son medicamentos que se dispensan bajo receta retenida, con acción medicamentosa y con efectos adictivos a largo plazo. El fenobarbital se utiliza en combinación con fármacos anticolinérgicos como antiespasmódico. ⁽⁴¹⁾

Propiedades químicas.

El ácido barbitúrico es la 2, 4, 6- trioxo- hexahidropirimidina. Este compuesto carece de actividad depresiva central, pero la presencia de grupos alquilo o arilo en posición 5 le confiere actividades sedantes hipnóticas. Los tiobarbitúricos son más liposolubles que los oxibarbitúricos. Los cambios estructurales que incrementan la solubilidad de los lípidos disminuyen la duración de acción y la latencia para la indicación de la actividad, aceleran la generación metabólica y en muchos casos incrementan la potencia hipnótica. ⁽⁴²⁾

Propiedades farmacológicas

Los barbitúricos deprimen con características reversibles la actividad de todos los tejidos excitables. El SNC es particularmente sensible. Sin embargo, en caso de intoxicación aguda por barbitúricos sobreviene déficit de las funciones cardiovasculares y periféricas. ⁽⁴²⁾

Sistema nervioso central

Los barbitúricos pueden producir todos los grados de depresión del SNC, que varían entre sedación leve y anestesia general. Puede tener efectos eufóricos (euforizantes). La percepción del dolor y la reacción al mismo se conservan relativamente sin cambios hasta el momento en que se pierde el conocimiento, y en dosis pequeñas incrementan la reacción a los estímulos dolorosos. En algunos

individuos y en ciertas circunstancias, como en presencia del dolor, causan excitación manifiesta en vez de sedación, este hecho sugiere que puede deberse a la depresión de centros inhibidores.⁽⁴²⁾

Mecanismo de Acción

Los barbitúricos tienen efecto depresor del sistema nervioso central que es dependiente de la dosis. Actúan uniéndose al receptor GABAA facilitando la neurotransmisión inhibitoria.⁽⁴¹⁾

Estructuras nerviosas periféricas

Deprimen de manera selectiva la transmisión de los ganglios autónomos, y reducen la excitación nicotínica por los colinesteras. Este efecto explica en parte el por que la disminución de la presión arterial. En concentraciones hipnóticas o anestésicas inhiben el paso de corriente a través de los receptores colinérgicos nicotínicos.

Respiración

Deprimen tanto el impulso respiratorio como los mecanismos encargados del aspecto rítmico de la respiración. Sin embargo cuando el grado de toxicidad es suficiente para originar depresión respiratoria grave, pueden ocurrir tos, estornudos, hipo, y laringoespasmo.

Aparato cardiovascular

Alteran los ajustes cardiovasculares reflejos a la insuflación pulmonar. Además que hay una disminución del flujo plasmático renal y del flujo sanguíneo cerebral, con reducción notable del LCR, así como también aumentada la incidencia de arritmias ventricular.

Tubo digestivo

Los oxibarbituricos tienden a disminuir el tono de la musculatura gastrointestinal y la amplitud de sus contracciones rítmicas.

Hígado

De manera aguda, se combinan con especies del citocromo P450 e interfieren competitivamente con la biotransformación de diversos fármacos de otra clase. La administración crónica produce un incremento notable en el contenido de las proteínas y lípidos del retículo endoplasmico liso hepático.

Riñón

Puede ocurrir oliguria o anuria graves en la intoxicación grave, sobre todo por efecto de hipotensión notable.

Absorción, destino, y eliminación.

Se distribuyen con amplitud y cruzan con facilidad la placenta. Su captación de estos agentes en el plasma y el cerebro.

Su excreción es renal; y su secreción renal se puede incrementar en gran medida mediante diuresis osmótica, alcalinización de la orina o ambos métodos.

La eliminación metabólica es mas rápida en jóvenes que en ancianos y en lactantes, y las vidas medias se incrementan durante el embarazo; así como con la hepatopatía crónica. (cirrosis).

Los barbitúricos empleados para la hipnosis parecen tener una vida media lo bastante breve para que el fármaco se elimine por completo en 24 h.

Efectos adversos

La somnolencia puede durar solo unas cuantas horas, pero en ocasiones se manifiesta depresión residual del SNC al día siguiente. Puede haber alteraciones del talante, del juicio y de las capacidades motoras finas. Además estos efectos residuales pueden adoptar formas de vértigos, náusea, vómito, diarrea, o manifestaciones en ocasiones como excitación franca.⁽⁴²⁾

Excitación Paradójica: en algunas personas, los barbitúricos producen de manera repetitiva excitación más que de depresión y dar impresión de encontrarse en estado de ebriedad, esto es frecuente en pacientes geriátricos y debilitados.

Dolor: puede causar inquietud, excitación e incluso delirio cuando se administran en presencia de dolor.

Hipersensibilidad: se producen reacciones alérgicas como asma, urticaria, angiodema, y trastornos semejantes, tumefacción localizada en particular en los párpados, mejillas o labios y dermatitis eritematosas, dermatitis exfoliativa; que puede ser mortal, erupción cutánea concurrente con fiebre, delirio y cambios degenerativos notables en el hígado y otros órganos parenquimatosos.⁽⁴²⁾

Cuadro Clínico

Esta intoxicación afecta principalmente al sistema nervioso central y cardiovascular. Los efectos clínicos que frecuentemente se presentan son nistagmus, disartria, ataxia, somnolencia que puede progresar hasta el coma profundo y compromiso respiratorio que puede llegar a apnea. Masiva cristaluria ha sido descrita específicamente tras la intoxicación por Primidona Efectos menos frecuentes incluyen hipotensión, colapso cardiovascular (especialmente tras una inyección endovenosa) e hipotermia la cual puede agravar el coma. Ocasionalmente ocurre insuficiencia renal secundaria a hipotensión o rabdomiólisis. Se han descrito lesiones cutáneas de aspecto buloso y signos neurológicos focales en intoxicaciones severas. El comienzo de los síntomas ocurre generalmente 1 a 2 horas después de la exposición y la co-ingesta de alcohol u otros depresores del SNC aumenta la toxicidad del medicamento.⁽⁴¹⁾

Toxicocinética

-Absorción: se absorben rápidamente con una biodisponibilidad del 80%. El peak plasmático se observa aproximadamente 6-8 horas post ingestión.

-Distribución: se une en un 20%-60% a proteínas plasmáticas y su Vd es de 0,5-1,0 L/Kg.

-Metabolismo: hepático.

-Vida media: aproximadamente 80 horas. Se ha descrito que en lactantes el Fenobarbital puede llegar a tener una vida media de 400 horas. En sobredosis el Fenobarbital puede llegar a tener una vida media de 4-7 días. Primidona es un profármaco de Fenobarbital con una vida media de 3,3-12 horas.

-Eliminación: se excretan por la orina de forma inalterada y conjugados como glucurónido. ⁽²²⁾

Dosis Tóxica

Dosis de 8 mg/Kg de Fenobarbital puede producir toxicidad. Se ha visto que adictos utilizan hasta 1000 mg/día. Concentraciones de Fenobarbital de 80 mcg/mL se asocian con depresión significativa del SNC. Concentraciones sobre 30-40 mcg/mL se asocian con letargia y ataxia en individuos que no utilizan de forma crónica el medicamento. Las muertes por ingestas puras de Fenobarbital son raras, usualmente se deben a complicaciones secundarias a la alteración del estado mental, como trauma o neumonía aspirativa. ⁽⁴¹⁾

5.1.4 BENZODIACEPINAS

Tienen efectos sedantes hipnóticos, relajantes musculares, ansiolíticos y anticonvulsivos. ⁽⁴²⁾

Son útiles para tranquilizar al enfermo como pre anestésicos, así como para generar, mantener o completar la anestesia. Carecen de actividad analgésica y antiemética. Administrados solo no afectan en grado apreciable las funciones respiratorias y circulatorias, aunque en administración rápida pueden deprimir el volumen de corriente respiratoria y la respuesta del CO₂, y se ha descrito casos de apnea. Potencian las acciones depresoras de los opioides sobre la respiración y la circulación, pero no suprimen la respuesta hipertensora provocada, por ej.- por la maniobra laringoscopia y la intubación. ⁽⁴³⁾

Las benzodiazepinas son agentes depresores del sistema nervioso más selectivos que otras drogas como los barbitúricos, actuando, en particular, sobre el sistema límbico. Las benzodiazepinas comparten estructura química similar y tienen gran afinidad con el complejo de receptores benzodiazepínicos en el sistema nervioso central (SNC). Estructuralmente, las benzodiazepinas presentan un anillo de benceno con seis elementos, unido a otro anillo de diazepina con siete elementos. Cada benzodiazepina específica surgirá por sustitución de radicales en diferentes posiciones.

En cuanto a los receptores específicos en el SNC para las benzodiazepinas, éstos forman parte del complejo ácido gamma-aminobutírico (GABA). El GABA es un neurotransmisor con prolífica acción inhibitoria, y sus receptores forman parte de un sistema bidireccional inhibitorio conectado entre diversas áreas del SNC. Las benzodiazepinas potencian la acción inhibitoria mediada por el GABA. Los receptores de las benzodiazepinas se distribuyen por todo el cerebro y la médula espinal; también se encuentran en las glándulas adrenales, riñones, glándula pineal y plaquetas.

Las benzodiazepinas se unen en la interfase de las subunidades α y γ del receptor GABA_A, el cual tiene un total de 14 variantes de sus 4 subunidades. La unión de una benzodiazepina al receptor GABA requiere también que las unidades α del receptor GABA_A (es decir, α_1 , α_2 , α_3 y α_5) contengan un residuo aminoácido de histidina. Por esta razón las benzodiazepinas no muestran afinidad por las subunidades α_4 y α_6 del receptor GABA_A que contienen arginina en vez de histidina. Otras regiones del receptor GABA_A liga a neuroesteroides, barbitúricos y ciertos anestésicos.⁽⁴⁴⁾ Los receptores GABA_B asociados a proteína G no son alteradas por las benzodiazepinas.⁽⁴²⁾

Para que los receptores GABA_A respondan a la acción de las benzodiazepinas, necesitan tener tanto una subunidad α como una subunidad γ , puesto que las benzodiazepinas se unen en la interfase de ambas subunidades. Una vez ligadas, las benzodiazepinas cierran al receptor en una configuración que le da al neurotransmisor GABA una mayor afinidad por el receptor, aumentando la frecuencia de apertura del asociado canal iónico de cloro e hiperpolarizando la membrana celular. Esto potencia el efecto inhibitorio del GABA, produciendo efectos sedativos y ansiolíticos. Cada benzodiazepina tiene una afinidad diferente por el receptor GABA_A con sus subunidades. Por ejemplo, las benzodiazepinas con alta afinidad a nivel de la subunidad α_1 se asocian con sedación, mientras que los que tienen una mayor afinidad por los receptores que contengan la subunidad α_2 y/o α_3 tienen una buena actividad ansiolítica.⁽⁴⁵⁾ Las benzodiazepinas también se unen a la membrana de las células gliales.⁽⁴⁶⁾ A dosis hipnóticas, las benzodiazepinas no tienen efectos sobre la respiración en individuos sanos. En pacientes con enfermedades pulmonares como las enfermedades obstructivas, a grandes dosis de benzodiazepinas, como las usadas para las endoscopias, se nota una leve depresión de la ventilación alveolar produciendo acidosis respiratoria a expensas de una hipoxia y no una hipercapnia.⁽⁴²⁾ Más aún, las dosis leves de benzodiazepinas a menudo empeoran trastornos respiratorios nocturnos.

Las benzodiazepinas son agonistas completos a nivel de su receptor celular en la producción de propiedades sedantes y ansiolíticos. Los compuestos que se unen a los receptores benzodiazepínicos y potencian la función del receptor GABA se denominan agonistas de los receptores benzodiazepínicos y, por ende, tienen propiedades sedativas e hipnóticas. Los compuestos que, en ausencia del agonista, no tienen acción aparente pero que inhiben competitivamente la unión del agonista a su receptor se denominan antagonistas del receptor benzodiazepínico. Los ligandos que disminuyen la función del GABA al unirse al receptor reciben el nombre de agonistas inversos del receptor benzodiazepínico.

Algunos compuestos tienen acciones intermedias entre un agonista completo y un antagonista completo y se denominan agonistas o antagonistas parciales. El interés en los agonistas parciales del receptor benzodiazepínico radica en evidencias de que con ellos no ocurre un efecto completo de tolerancia con el uso crónico, es decir, los agonistas parciales muestran propiedades ansiolíticas con una reducida cantidad de sedación y menores problemas con dependencia y trastornos de abstinencia.⁽⁴⁷⁾

Las propiedades anticonvulsivos de las benzodiazepinas puede que se deba en parte o enteramente a la unión con canales de sodio dependientes de voltaje, en vez de los receptores benzodiazepínicos. La continua generación de potenciales de acción a nivel de las neuronas parece verse limitado por el efecto de las benzodiazepinas al lograr recobrar lentamente de la inactivación a los canales de sodio

Propiedades químicas

El termino benzodicepinas se refiere a la parte de la estructura, compuesta por un anillo benceno (A) fusionado con un anillo de diacepina de siete miembros (B) al igual que contiene un sustitutivo 5-aril (anillo C).⁽⁴²⁾

Propiedades farmacológicas

Entre los efectos mas relevantes que se producen en el SNC son: sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada y anticonvulsiva. Solo dos efectos de estos de estos fármacos parecen resultar de acciones en los tejidos periféricos: vasodilatación coronaria, que se observa después de la administración intravenosa a dosis terapéuticas de ciertas benzodicepinas, y bloqueo neuromuscular, que ocurren solo con las dosis muy altas.

Sistema nervioso central

Conforme se incrementa la dosis la sedación progresa hasta hipnosis y, a continuación, a estupor.

Tolerancia

La mayoría de los pacientes que ingieren de manera crónica Benzodicepinas dicen que la somnolencia desaparece en unos cuantos días, ocurre tolerancia tanto a los efectos relajantes musculares como a los atáxicos de estos fármacos. Inhiben la actividad convulsiva inducida por Pentilenotetrazol y Picrotocina, per se suprimen las convulsiones inducidas por estricnina y por electrochoque máximo, solo con dosis que también alteran con un grado importante la actividad locomotora. Existe una analgesia transitoria después de administración intravenosa: pueden producir amnesia.

Efectos en el EEG y las etapas del sueño

Disminución de la actividad α , así como hay una tolerancia a estos efectos. Reduce la latencia del sueño, cuando se emplean por primera vez y disminuye el número de veces que despierta el receptor y el tiempo dedicado a la etapa 0 (etapa de vigilia). El tiempo dedicado al sueño suele acortarse e incrementarse el número de ciclos de sueño; sobre todo en la parte tardía del periodo que duerme el individuo. Cabe señalar que no se ven afectadas las concentraciones nocturnas de hormona de crecimiento, prolactina y hormona luteinizante en el plasma. Disminuye el sueño solo unas cuantas noches; si la dosis no es excesiva los pacientes suelen observar que duermen un poco menos, en vez de experimentar exacerbación del insomnio.

Respiración

Puede disminuir el tono muscular en las vías respiratorias superiores e intensificar el impacto de la crisis apneas en la hipoxia alveolar, la hipertensión pulmonar y la carga ventricular cardiaca.

Aparato cardiovascular

Disminuye la presión arterial e incrementan la frecuencia cardiaca.

Tubo digestivo

Algunos gastroenterólogos consideran diversos trastornos gastrointestinales "relacionados con la ansiedad"

Absorción, destino y eliminación.

En su forma no ionizada tiene coeficientes altos de distribución en lípidos y agua; su lipofilidad varia más de 50 veces, según la polaridad y la electronegatividad de los diversos sustituyentes. Se absorben por completo, otros se descarboxilan primero en el jugo gástrico; y algunas llegan a la circulación en forma de metabolitos activos. A nivel del receptor se pueden clasificar en cuatro categorías, según su vida media: 1) las de acción ultra breves; 2) de acción breve con $t_{1/2}$ mayor de 24 h. sus metabolitos activos se fijan en proteínas plasmáticas, la fijación se relaciona con su solubilidad en lípidos. Ocurre captación rápida el cerebro y otros órganos con gran perfusión después de la administración intravenosa, u oral de compuestos de absorción rápida; la captación rápida va seguida de la redistribución hacia los tejidos que están bien perfundidos como musculo tejido adiposo. La redistribución es rápida para los fármacos con solubilidad en lípidos. Los volúmenes de estas son grandes, y el muchos casos se incrementan en ancianos; en mujeres embarazadas atraviesan la barrera placentaria y secretan a través de la leche materna.

Se metabolizan por diversos sistemas enzimáticos microsómicos en el hígado. La vida media de estos fármacos va de 2 a 3 h y de 50 h o mas dependiendo de la estructura del mismo.

Efectos adversos

Puede haber somnolencia residual durante el día, debilidad, cefalea, visión borrosa, vértigo, nauseas, vomito, malestar epigástrico y diarrea; al igual que artralgias, dolor de tórax e incontinencia. Y en ocasiones, la frecuencia de las convulsiones en pacientes epilépticos incrementan. Debido a los efectos que produce el fármaco como tal puede presentarse trastornos a las capacidades para conducir un vehiculo y efectuar otras tareas psicomotoras; ya que hay aturdimiento, lexitud, incremento del tiempo de reacción, incoordinación motora, trastornos de las funciones mentales y motoras, confusión y amnesia anterógrada. Y la cognición se afecta en menor grado que el rendimiento motor.

Efectos psicóticos adversos

Puede producir efectos paradójicos, amnesia, euforia, inquietud, alucinaciones, y conducta hipomaniaca; conducta extraña no inhibida, hostilidad y furia; a lo cual se la llama reacciones de desinhibición o descontrol. Además de otros efectos tales como paranoia, depresión e ideación suicida, disforia, irritabilidad, exudación, sueños desagradables, temblores, anorexia y desmayos o

mareos; dependencia leve. Así como reacciones alérgicas, hepatotóxicas y hematológicas; antes o durante el trabajo de parto, puede haber hipotermia, hipotonía, y depresión respiratoria leve en el neonato. El abuso de este fármaco en las embarazadas conlleva a síndrome de abstinencia en el neonato. Cuando se interrumpe el fármaco se presenta agitación, depresión, pánico, paranoia, mialgias, fasciculaciones musculares e incluso convulsiones y delirio.

Aplicaciones terapéuticas

Las benzodiazepinas funciona como hipnótico, sedantes, relajantes musculares, anticonvulsivos que tienen una vida media prolongada y se requiere que entren con rapidez en el cerebro para que sean eficaces en el tratamiento del estado epiléptico; y combaten la ansiedad.⁽⁴²⁾

5.1.5 OPIOIDES

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva para los receptores opioides. Como consecuencia la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el SNC, así como otros efectos subjetivos que tienden a favorecer la instauración de una conducta de auto administración denominada farmacodependencia. Su representante principal es la morfina, alcaloide pentacíclico existe en el apio, jugo extraído de la adormidera *Papaver somniferum*.

La estructura de la morfina es rígida, en forma de T; puede ser considerada un derivado del fenantreno o un derivado de la 4- fenilpiperidina.⁽⁴³⁾

Producen sedación, analgesia (es lo que hace que sean tan usados) e hipnosis

Relación entre estructura y actividad de los opioides del tipo de la morfina

Entre las propiedades importantes están su actividad como agonista, su solubilidad en lípidos y su resistencia a la desintegración metabólica.⁽⁴²⁾

Propiedades farmacológicas

El efecto principal se produce en el SNC y el intestino por medio de los receptores μ . Produce analgesia, somnolencia, cambios del humor, depresión respiratoria, disminución de la motilidad gastrointestinal, náuseas, vómito y alteraciones de los sistemas endocrinos y nervioso autónomo.⁽⁴²⁾

Sistema nervioso central

Produce analgesia, somnolencia, cambios en el estado de ánimo y embotamiento mental. Un aspecto importante en la analgesia es que se produce sin que se pierda el conocimiento; algunos pacientes experimentan euforia, náuseas, vómito, dificultad para pensar, apatía y disminución de la actividad física. Y si se aumenta la dosis se vuelven más pronunciados los efectos subjetivos, analgésicos y tóxicos, incluso la depresión respiratoria. Los Analgésicos no solo alteran la sensación del dolor sino también cambian la reacción efectiva. En el caso de la administración intrarraquídea produce

analgesia segmentaria profunda, sin cambios importantes en las funciones motoras o sensoriales o efectos subjetivos.

Mecanismos y sitios de la analgesia inducida por los opioides

Se produce sobre diversos sitios del SNC; tanto raquídeos como suprarraquídeos múltiples, se instalan localmente en el asta dorsal de la médula espinal, incluso antagonizan también los efectos de la sustancia administrada de manera hexógena al ejercer acciones inhibitorias posipnápicas sobre las interneuronas y sobre las neuronas de salida del haz espinotalámico que transmiten la información nociceptiva hacia los centros superiores del cerebro. Produce analgesia profunda mediante la instalación de Morfina en el tercer ventrículo o en diversos sitios del mesencéfalo y el bulbo raquídeo, en particular la sustancia gris periacueductal, el núcleo del rafe magno y el locus ceruleus.

Mecanismos de otros efectos en el SNC.

Las dosis altas pueden producir rigidez muscular; no ha podido aclararse el mecanismo por medio del cual se produce euforia, tranquilidad y otros cambios de ánimo.

Efectos en el hipotálamo.

Alteran los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor, de modo que la temperatura corporal suele disminuir un poco; así como una dosificación alta puede incrementar la temperatura corporal.

Efectos neuroendocrinos.

La morfina actúa a nivel del hipotálamo, inhibiendo la descarga de hormona liberadora de gonotropina (GnRH) y de factor liberador de corticotropina (CRF), con lo que disminuye las concentraciones circulantes de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo; disminuye las concentraciones de testosterona y cortisol en el plasma. Se normalizan los ciclos menstruales que se hubieran trastornado; en el varón se encuentran en los límites normales las concentraciones de LH y testosterona. Tiende a producir efectos antidiuréticos.

Miosis.

Los agonistas μ y κ produce constricción de la pupila por acción excitatoria en el nervio parasimpático que inerva la pupila.

Convulsiones.

Los fármacos del tipo de la morfina excitan ciertos grupos de neuronas, en especial las células piramidales del hipocampo; estos efectos excitadores son resultado probable de inhibición de la descarga de ácido γ -aminobutirico (GABA) por las interneuronas.

Respiración.

La depresión respiratoria se presenta en un plazo de 5 a 10 minutos de la aplicación intravenosa o de 30 a 90 minutos después de la administración intramuscular o subcutánea. Es evidente incluso que a

dosis pequeñas se produce un estado de alerta, y se incrementa progresivamente al aumentar la dosis. Después de la administración de dosis terapéuticas, el volumen respiratorio por minuto puede reducirse hasta 4 a 5 h.

Efectos nauseoso y emético.

Las náuseas y el vómito son efectos adversos desagradables causados por estimulación directa de la zona quimiorreceptora desencadenante de la emesis, situada en el área postrema del bulbo.

Aparato cardiovascular.

En posición supina, no tiene efectos importantes en la presión arterial ni en la frecuencia o ritmo cardiacos.

Tubo digestivo.

A dosis bajas la morfina disminuye la motilidad gástrica, por tanto prolonga el tiempo de vaciamiento del estómago; esto puede incrementar la posibilidad de reflujo esofágico. Puede retrasar el paso del contenido gástrico por el duodeno hasta 12 h y la absorción de los fármacos administrados por vía oral.

Intestino delgado.

La morfina disminuye las secreciones biliares, pancreáticas e intestinales y retrasa la digestión de alimentos en el intestino delgado.

Absorción, distribución, biotransformación y eliminación

Se absorbe por tubo digestivo; mucosa rectal, mucosa nasal y bucal. Tienen mayor solubilidad en lípidos y se absorben también por vía transdérmica. Cabe señalar que se absorben con facilidad después de la inyección subcutánea o intramuscular, y pueden penetrar lo suficiente en la médula espinal después de la administración epidural o intrarraquídea.

Distribución y biotransformación

En el caso de la morfina el 33% del fármaco está fijo en proteínas; no persiste en los tejidos, y sus concentraciones tisulares son bajas a las 24 h después de la última dosis. El sitio primario de acción es el SNC, en el adulto solo pasan pequeñas cantidades por la barrera hematoencefálica; en comparación con otros opioides más liposolubles. Su metabolismo consiste en conjugación con ácido glucurónico para formar productos tanto activos como inactivos. En adultos jóvenes, la vida media es de 2 a 3 h; los niños alcanzan valores del adulto a los 6 meses de edad. En pacientes de mayor edad se recomienda dosis más bajas; esto se basa en su volumen más pequeño de distribución y en la disminución general de la función renal en los ancianos.

Eliminación

Por filtrado, produciendo una circulación enterohepática; lo que explica la presencia de cantidades pequeñas del fármaco en el excremento y la orina durante varios días después de administrada la última dosis. ⁽⁴²⁾

Efectos adversos y precaución

Producen depresión respiratoria, náuseas, vómito, mareos, embotamiento, disforia, prurito, estreñimiento, incremento de la presión en las vías biliares, retención urinaria, hipotensión, delirio; incremento al dolor después de haberse disipado la analgesia. Puede desencadenar ataques de asma en pacientes anestesiados, pero el riesgo no parece alto; además provoca la descarga de histamina, que puede agravar la broncoconstricción, al igual que ocurren fenómenos alérgicos; pero no son frecuentes como urticaria y otros tipos de erupciones cutáneas, dermatitis y ronchas en el sitio de la inyección, y reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa. ⁽⁴⁸⁾

Cabe señalar que como se metabolizan en hígado debe administrarse con precaución en pacientes hepatópatas. ⁽⁴²⁾

Interacciones con otros fármacos

5.1.6 FENOTIAZINAS

Inhibidores de la monoaminoxidasa y anti depresores tricíclicos pueden intensificar y prolongar los efectos depresores de los opioides. Pueden alterar la velocidad de transformación metabólica o en los neurotransmisores que participan en las acciones de estos. ⁽⁴²⁾

Intoxicación aguda por opioides

Pueden causar intoxicación aguda a consecuencia de sobredosificación clínica, ya sea accidental en adictos o intentos de suicidio; por inyección superficial cutánea o en pacientes con presión arterial baja y choque. Es difícil definir la cantidad que resulta tóxica o letal para el ser humano.

Síntomas y diagnósticos

Suele mostrarse estupor o coma profundo, su frecuencia respiratoria será muy baja y quizá experimente cianosis. Descenderá progresivamente la presión arterial, si se restaura la oxigenación mejorará la presión arterial; y si la hipoxia persiste el peligro será lesión capilar hasta un choque. Las pupilas se dilatan; disminuye la formación de orina, baja la temperatura corporal y la piel se vuelve fría y húmeda. En ocasiones hay convulsiones en lactantes y niños. La muerte se debe casi siempre a insuficiencia respiratoria; aun cuando se restablece. También puede ocurrir la muerte a consecuencia de complicaciones que se presentan durante el periodo de coma, como neumonía o choque. Se observa edema pulmonar no cardiogeno.

Tratamiento

En la que es primera etapa se establece la permeabilidad respiratoria y ventilar al paciente.

Morfina "medicina de los Dioses". Los fármacos del tipo de la morfina siguen siendo importantes para tratar el dolor intenso y el dolor de las enfermedades que son terminales.

Principios generales

Cuando el dolor se debe a una enfermedad crónica no maligna, deberá recurrirse a otras medidas distintas a los fármacos opioides para aliviar el dolor crónico. Estas medidas incluye empleos de agentes antiinflamatorios no esteroideos, bloqueo nervioso local, fármacos anti depresores, estimulación eléctrica, acupuntura, hipnosis o modificaciones de la conducta. Lactantes y niños están, probablemente más expuestos a recibir tratamiento insuficiente para el dolor que los adultos.

La morfina es útil para aliviar el dolor postoperatorio; cabe señalar que esta es 2 a 6 veces menos potente por vía oral que por la parenteral.

Dolor en las enfermedades terminales y dolor del cáncer

Aunque puede presentarse dependencia física y tolerancia, esta posibilidad no debe impedir que los médicos satisfagan su obligación primaria de aliviar el sufrimiento del paciente. Cabe señalar que la dependencia física no satisface, por si misma los criterios de drogadicción.

Se requiere menor cantidad de fármaco para prevenir la recurrencia del dolor que para aliviarlo. El estreñimiento es un problema frecuente cuando se administran opioides y debe iniciarse pronto el empleo de ablandadores del excremento y de laxantes.

Efectos astringentes

La morfina es eficaz para producir estreñimiento o tratar la diarrea; este efecto es valioso en especial para tratar la diarrea profusa y las disenterías de diversos orígenes.⁽⁴²⁾

5.1.7 FENTANILO

El fentanilo es de 50 a 150 veces más potente que la morfina. Se caracteriza por tener una liposolubilidad muy elevada, que condiciona su cinética y utilización, y muy escasa cardiotoxicidad. La gran potencia y la baja toxicidad lo dotan de un índice terapéutico muy favorable, por lo que es el fármaco de elección para las modernas técnicas de anestesia con opioides en cirugía cardiovascular y en las unidades de vigilancia intensiva.

La cinética del fentanilo sigue un patrón tricompartmental, en que el compartimiento central está formado por los órganos más vascularizados (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón) y el más periférico, por los tejidos muscular y adiposo. Tras la administración IV, penetra con gran rapidez en el SNC, alcanzándose el máximo de acción central en 4-5 min; enseguida se redistribuye a plasma, tejidos muscular y adiposo, donde se acumula, constituyendo órganos de depósito desde los cuales irá de nuevo difundiendo en función de los gradientes. Todo ello condiciona que la analgesia y demás acciones centrales desaparezcan en 30 min; pero al administrar dosis elevadas o sucesivas, la

semivida de eliminación aumenta, los efectos son más duraderos e incluso puede haber acumulación, con signos de depresión central diferida (p. ej., en postoperatorios).⁽⁴³⁾

5.2 FARMACOLOGIA DE LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

Los bloqueantes neuromusculares son un grupo de drogas que producen parálisis muscular reversible. Actúan a nivel de la placa neuromuscular interfiriendo con la transmisión del impulso nervioso. Su utilidad en la práctica diaria fundamentalmente radica en su utilización como coadyuvante en la anestesia general.

Estas drogas derivan del curare, veneno utilizado por los indios del Amazonas en sus flechas para matar animales que les servían de alimento.

Son compuestos del amonio cuaternario poco liposolubles, se absorben escasamente por vía oral y no atraviesan la barrera hematoencefálica.

Acciones farmacológicas

Sobre músculo esquelético: la única acción farmacológica de utilidad que tienen estas drogas es la capacidad de producir parálisis muscular que afecta a todos los músculos estriados del organismo. Comienza con los pequeños músculos de la cabeza y termina con la parálisis del diafragma. Como consecuencia de la parálisis de los músculos respiratorios desaparece la respiración espontánea, por ello estos pacientes deben ser asistidos mediante ventilación mecánica. La relajación muscular que producen permiten la realización de todo tipo de intervenciones quirúrgicas, siendo este el motivo fundamental de su uso en la anestesia general, ya que proporciona un campo operatorio adecuado, se facilita la intubación traqueal para mantener una buena oxigenación y evita la aparición de reflejos potencialmente peligrosos.

Mecanismo de acción:

Agentes competitivos o antidespolarizantes: estas drogas se unen al receptor nicotínico en la placa neuromuscular antagonizando la acción de la acetilcolina liberada por la terminal nerviosa (bloqueo competitivo). La incapacidad de la acetilcolina de generar la despolarización de la membrana pos sináptica lleva a la pérdida del fenómeno de excitación-contracción y a la parálisis del músculo. Estos agentes producen un bloqueo competitivo del receptor nicotínico que es superable si la concentración de acetilcolina en la placa neuromuscular es suficiente. Este hecho determina la utilización de drogas colinérgicas para acelerar la desaparición de los efectos curarizantes. Habitualmente se utiliza la neostigmina agente anticolinesterasa, que al bloquear la enzima permite la acumulación de acetilcolina en la placa motora terminal.

Algunas de estas drogas pueden producir cierto grado de bloqueo ganglionar autónomo y liberación de histamina. La hipotensión arterial, el broncoespasmo y la taquicardia pueden ser manifestaciones de estos efectos.

Farmacocinética:

Debido a sus características químicas se absorben escasamente en el tracto digestivo.

La vía más adecuada en la práctica a utilizar es la vía endovenosa (IV) ya que es la más rápida y permite controlar su acción y dosificación.

Los distintos compuestos se diferencian entre sí por la duración de su acción y por la vía de eliminación. El vecuronio se metaboliza totalmente no dependiendo del riñón para la terminación de sus efectos, es antagonizado por drogas colinérgicas (neostigmina), tiene una duración de la acción prolongada y se elimina por vía renal o por biotransformación orgánica.

Efectos indeseables:

La hipo ventilación postoperatoria secundaria a la persistencia de los efectos farmacológicos (relajación de la musculatura esquelética) es una condición que debe ser particularmente evitada. El broncoespasmo y la hipotensión por liberación de histamina producida por algunos agentes deben tenerse en cuenta en pacientes de riesgo (asmáticos, bronquíticos crónicos, etc.).

6. ANESTESIA LOCAL, TIPOS DE ANESTESIA LOCAL

Los anestésicos locales, se utilizan para la obtención de diversos tipos de anestesia local como se señala a continuación:

ANESTESIA SUPERFICIAL O TOPICA

La droga se aplica sobre las mucosas o piel, obteniéndose una anestesia superficial por bloqueo de las terminaciones nerviosas de la zona. Ej: la aplicación de un anestésico local en la mucosa nasal o uretral, previo a la colocación de una sonda nasogástrica o vesical respectivamente.

ANESTESIA INFILTRATIVA

La droga se inyecta debajo de la piel en el tejido subcutáneo de la zona que se desea anestesiar, bloqueando la conducción de los filetes nerviosos terminales y pequeños nervios. Por ej: es el caso de una herida cortante superficial, cuyos bordes se infiltran con el anestésico local para la realización de una sutura.

ANESTESIA TRONCULAR

La inyección del anestésico en la vecindad de los troncos o plexos nerviosos, puede producir la pérdida de la sensibilidad e incluso la motilidad de toda la zona por ellos inervada. En este caso una pequeña cantidad del agente anestésico, aplicado en un sitio específico es capaz de producir una amplia zona de anestesia. Por ej: la infiltración del plexo braquial, que permite la realización de importantes procedimientos quirúrgicos, en todo el miembro superior.

ANESTESIA PERIDURAL O EPIDURAL

La inyección de un anestésico local en el espacio peridural, en la región lumbar por ejemplo, produce la anestesia de toda la zona por debajo de la misma. En este caso, se bloquean además la conducción motora y neurovegetativa. Este tipo de bloqueo permite la realización de todo tipo de cirugía de abdomen y miembros inferiores.

ANESTESIA RAQUIDEA O ESPINAL

La inyección del anestésico local, se realiza en el espacio subaracnoideo lumbar, por debajo de la terminación de la médula espinal. También aquí se produce un bloqueo motor, sensitivo, y neurovegetativo, que en términos generales permiten procedimientos quirúrgicos similares a la anestesia epidural.

6.1 FARMACOLOGIA DE LOS ANESTESICOS LOCALES

Estas drogas tienen la facultad de interrumpir temporalmente la transmisión de los impulsos nerviosos produciendo de esta manera interrupción de la sensibilidad (especialmente la dolorosa) en una región determinada del organismo.

Los nervios pueden ser sensitivos, motores o mixtos y están formados por un conjunto de fibras nerviosas mielínicas o amielínicas. La membrana del nervio es la estructura más importante para la conducción, separa el axoplasma, rico en potasio, del medio extracelular, rico en sodio. A causa de este gradiente iónico existe un potencial electroquímico de transmembra de -90mV (potencial de reposo) con electronegatividad en el interior celular. En esta situación el nervio está polarizado. Cuando la fibra nerviosa es estimulada se produce un brusco cambio de la permeabilidad al sodio, que ingresa rápidamente despolarizando la fibra con inversión del potencial que se hace positivo, potencial de acción. Esta despolarización de la membrana se transporta a lo largo del nervio y es la responsable de la conducción del impulso nervioso. ^{(48) (49) (30)}

6.1.1 ACCION ANESTESICA LOCAL

Los anestésicos locales cuando son colocados en la vecindad de los nervios impiden la generación y conducción del impulso nervioso. Los anestésicos locales previenen o alivian el dolor al interrumpir la conducción nerviosa. Se fijan en algún sitio receptor específico dentro del poro de los canales de Na⁺ en los nervios, e impiden el paso de este ion a través de este poro; en general su acción se restringe al sitio de aplicación y se revierte con rapidez al difundirse desde el sitio de acción en el nervio. Los anestésicos locales se pueden administrar por diversas vías, entre ellas tópica, por infiltración, por bloqueo de campo o de nervio o bien por vías intravenosas regional, raquídea o epidural, según las circunstancias clínicas.

Un anestésico local en contacto con un tronco nervioso puede producir parálisis tanto sensorial como motora en la región inervada. La recuperación es completa sin pruebas de lesión de las fibras o las células nerviosas. ⁽⁴²⁾

6.1.2 ANESTÉSICOS DEL GRUPO TERAPEÚTICO AMIDAS

Propiedades químicas y relaciones entre estructura y actividad

El grupo hidrófilo suele ser una amina terciaria, puede ser también una amida secundaria; el dominio hidrófobo debe ser una mitad aromática; esta cualidad incrementa tanto la potencia como la duración de la acción.⁽⁴²⁾

Mecanismo de acción

Previenen la generación y la conducción de impulso nervioso; su sitio es la membrana celular. Bloquean la conducción al disminuir o prevenir el gran incremento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al Na⁺ que normalmente se producen por una despolarización leve de la membrana. Puede fijarse también en otras proteínas de membrana. También puede bloquear a los canales del K⁺ en ese caso requiere concentraciones más altas. El bloqueo de la conducción no conlleva cambio mayor ni sostenido en el potencial de membrana en reposo a causa del bloqueo de estos canales.

Dependencia de la acción de los anestésicos locales respecto de la frecuencia y el voltaje

El grado del bloqueo depende de la manera en que se estimula al nervio.

Sensibilidad diferencial de las fibras nerviosas a los anestésicos locales

Las fibras nerviosas pequeñas son más susceptibles a la acción de los anestésicos locales que las fibras grandes; las fibras nerviosas más pequeñas se bloquean preferencialmente, porque la longitud crítica sobre la que se puede propagar un impulso de manera pasiva es más corta. La sensación de dolor es la primera modalidad en desaparecer; le siguen las sensaciones de frío, calor, tacto, presión profunda y por último, función motora, aunque es variable en cada individuo.

Efecto del pH

Las amidas no protonadas, tienden a ser ligeramente solubles, debido a que son bases débiles; sus clorhidratos son levemente ácidos. Lo que incrementa la sensibilidad de los anestésicos locales de tipo éster y de cualquier otra sustancia vasoconstrictora concurrente.

Prolongación por los vasoconstrictores

La duración de la acción es proporcional al tiempo durante el cual se encuentra en contacto con el nervio. Los preparados de anestésicos locales suelen contener un vasoconstrictor (Adrenalina), el cual efectúa una función doble. Al disminuir el ritmo de absorción, no solo localiza al anestésico a nivel del sitio deseado sino que permite que el ritmo al que se destruye en el cuerpo se conserva paralelo al ritmo al cual se absorbe en la circulación; esto disminuye su toxicidad general. Pero cabe señalar que la adrenalina dilata los lechos vasculares del músculo estriado por acciones en los receptores β_2 y por tanto entraña el potencial de incrementar la toxicidad general del anestésico depositado en el tejido muscular. Puede haber cicatrización retrasada de las heridas, edema tisular o necrosis después de la

anestesia local. Esto parece deberse a que las aminas simpacomimétricas incrementan el consumo de oxígeno de los tejidos; aunado a la vasoconstricción produce hipoxia y lesión tisular local. En caso de intervenciones quirúrgicas de dedos, manos o pies que existe constricción prolongada de las arterias principales en presencia de circulación colateral limitada, podría producir lesión hipoxia irreversible, necrosis tisular y gangrena.

Efectos adversos de los anestésicos locales

Además de bloquear la conducción en los axones en el sistema nervioso periférico, también interfieren con la función de todos los órganos en los que ocurre conducción o transmisión de los impulsos.

Sistema nervioso central

Pueden producir inquietud y temblor que pueden llegar hasta convulsiones clónicas; cuando más potente sea más fácil será que produzca convulsiones. La estimulación central va seguida de depresión y suele sobrevenir la muerte por insuficiencia respiratoria. Los efectos más frecuentes con la lidocaína es la somnolencia, así como disforia o euforia y fasciculaciones musculares; al igual que esta como la procaína pueden causar pérdida del conocimiento precedida solo por síntomas de sedición. La cocaína altera particularmente el talante y la conducta.

Unión neuromuscular y sinapsis ganglionar: Afecta la transmisión neuromuscular.

Aparato cardiovascular

El miocardio disminuye la excitabilidad eléctrica, la frecuencia de conducción y la fuerza de contracción; además la mayoría produce dilatación arterial, o colapso cardiovascular y muerte. Debe señalarse que estos efectos pueden ser resultado de su administración intravascular inadvertida, sobre todo si también hay adrenalina.

Músculo liso

En la cavidad peritoneal, produce parálisis del sistema nervioso simpático que puede dar por resultado aumento del tono de la musculatura gastrointestinal. Rara vez se deprimen las contracciones uterinas durante la anestesia regional que se administra durante el trabajo de parto.

Hipersensibilidad a los anestésicos locales

Hay dermatitis alérgica o ataque asmático característico. Por lo regular se presenta con los ésteres pero no se descarta las amidas ya que en sus soluciones pueden contener algún conservador como el Metilparabén que los puede ocasionar.

Metabolismo de los anestésicos locales

La toxicidad se relaciona con la concentración del fármaco libre, la fijación del anestésico a proteínas en el suero y en los tejidos reduce la concentración del fármaco libre en la circulación general y por

tanto, reduce su toxicidad. Los pulmones fijan grandes cantidades de estos. Algunos ésteres se hidrolizan e inactivan primordialmente por acción de una esterasa plasmática, probablemente colinesterasa plasmática; el hígado participa en la hidrólisis de éste. El retículo endoplásmico hepático degrada las amidas, y deberá tenerse cuidado con éstas en los pacientes que experimentan hepatopatía grave. Los anestésicos locales enlazados con amidas se fijan en grado extenso con proteínas plasmáticas, en particular la glicoproteína α 1-ácida. El líquido cefalorraquídeo contiene poco o ninguna esterasa, por tal el anestésico persistirá hasta que este se haya absorbido en la sangre. El neonato es relativamente deficiente en proteínas plasmáticas que se fijan a los anestésicos locales y por tanto, manifiesta mayor susceptibilidad a la toxicidad.⁽⁴²⁾

6.1.3 JUSTIFICACION

La necesaria implementación de la farmacovigilancia ayuda a mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas, mejorar la salud y seguridad públicas en lo tocante al uso de medicamentos, contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más, fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.

Esta evolución exige un cambio de rumbo en la forma de ejercer la farmacovigilancia, y concretamente un funcionamiento más ligado a las modalidades de uso de los medicamentos que se están imponiendo en la sociedad, y por ende más capaz de responder a esas nuevas tendencias.

6.2 OBJETIVO GENERAL

Determinar reacciones adversas a medicamentos (RAM'S) empleados en el servicio anestesia del Hospital General Dr. Miguel Silva, como parte del programa de Farmacovigilancia.

6.2.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar la presencia de RAMs de los anestésicos empleados en el área de anestesiología durante el trasoperatorio y recuperación de pacientes en el turno matutino.
- Identificar la presencia de RAMs de los anestésicos empleados en el área de recuperación en turno matutino-
- Conocer el número de RAMs identificadas.
- Identificar y evaluar la presencia y características de factores asociados a la aparición de reacciones adversas.
- Determinar el tipo de RAM

6.2.2 MATERIAL Y METODO

POBLACION

Se incluyo una población de 179 pacientes que recibieron un tratamiento farmacológico durante su estancia hospitalaria, en servicio de anestesiología y recuperación durante el periodo Junio del 2012 – Mayo 2013.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Es un estudio exploratorio, observacional, prospectivo y trasversal.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes que desarrollen una RAM durante su estancia en el área de quirófano
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes mayores de 15 años

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes de los cuales no esté completo su expediente.
- se nieguen a la entrevista.
- Que se presente reacción adversa presente por enfermedad o padecimiento del paciente

6.3 PROCEDIMIENTO

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DURANTE LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANESTESICO

El paciente al ingresar al Hospital civil "Dr. Miguel Silva" se captura de datos del paciente tales como fecha, nombre completo, procedencia, sexo, edad, fecha de nacimiento, peso, talla, diagnóstico, hora y fecha de cirugía. Esto antes de la intervención quirúrgica o preparación del paciente, este se recibe por el personal del hospital para pasarlo a sala de recuperación, con el médico anesthesiologo quien valora las condiciones para ser sometido a cirugía esto llamado "Valoración anestésica preparatoria"

Posteriormente se lleva a la sala donde se llevara a cabo el procedimiento anestésico para proseguir con la cirugía. En la sala se monitoriza al paciente donde este permanece acostado sobre la cama de quirófano, se prosigue con el medicamento anestésico, ya sea endovenoso, subaracnoideo, etc., estas serán algunas de las vías de administración del anestésico. Siguiendo con datos de pre anestésico y anestésico como dosis, laboratorio productor, numero de lote, caducidad, vía de administración.

Después de la administración del medicamento anestésico se invita verbalmente al paciente a participar en el estudio, en caso de aceptar se le pidió que indicara cualquier tipo de molestia o síntoma que presente durante la cirugía.

Durante la cirugía se observa detenidamente las posibles RAMs de cada medicamento administrado, en caso de aparecer alguna de estas reacciones se anotan en bitácora, siguiendo en la cirugía hasta su

término, si el paciente esta consiente y en condiciones de responder a la entrevista también se redacta y toma en cuenta para la evaluación del tipo de reacción.

El resultado de la evaluación se especifica en formato de **informe de reacciones adversas de los medicamentos**, expedida por la SSA, ya que esta constituye el sistema de notificación de reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF)

VARIABLES CLINICAS DE ESTUDIO

- Reacción Adversa
- Fármacos responsables de las reacciones adversas

METODOS Y TECNICAS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

La información recopilada se obtuvo de: expedientes clínicos de los pacientes de la entrevista realizada de acuerdo con la hoja de **informe de reacciones adversas de los medicamentos 144**. La información obtenida se sometió a evaluación para clasificar el tipo de RAMs la clasificación se hizo de acuerdo a criterios tales como: la reacción casual y severidad de esta.

Para establecer la reacción casual se utilizo ALOGARITMO KARCH Y LASAGUNA MODIFICADO POR NARANJO Y COLABORADORES

Que contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico. Para valorar la casualidad del fármaco asociado con el evento adverso se clasifica en cuatro categorías.

Reacción adversa:

Probada o Definida: Relación temporal entre la administración del fármaco y el signo o síntoma. El síntoma o signo desaparece al suspender el fármaco y reaparece al administrarlo nuevamente. El signo o síntoma se ha asociado con anterioridad y no puede ser explicado por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otras drogas o tratamientos.

Probable: Igual que la anterior pero no hubo readministración del fármaco.

Posible: Igual que la anterior pero el síntoma o signo puede explicarse por la enfermedad del paciente enfermedades asociadas o por otros fármacos o tratamientos concomitantes.

No relacionada o dudosa: Carece de reportes previos y no cumple con los criterios anteriores para establecer una relación de causalidad

Clasificación de RAMs con base a su severidad

Leve: con signos y síntomas fácilmente tolerables, es de corta duración, no interfiere sustancialmente en la vida paciente, ni prolonga su hospitalización.

Moderada: interfieren con las actividades habituales puede producir hospitalización, ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente.

Grave: la reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización.

Letal: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente

ANALISIS ESTADISTICO

Estadística Descriptiva, con medidas de tendencia central, medidas de dispersión y porcentajes.

6.3.1 RESULTADOS

Se revisaron 179 pacientes en área de quirófano de los cuales se presentaron 237 reacciones adversas a medicamentos (RAMs) 88 hombres y 91 mujeres con edades de entre 83 y 16 en ambos sexos.

Los fármacos relacionados con la aparición de reacciones adversas mas frecuentes son fentanil, midazolam, clonidina, propofol, morfina, sevoflurano.

TABLA Nº 1

ANESTESICOS GENERALES Y NUMERO DE RAMs EN SERVICIO DE ANESTESIA

	Nº DE RAMs por informe de sospecha
FARMACOS	ANESTESIOLOGIA
Clonidina	9
Ketorolaco	3
Fentanil	129
Midazolam	27
Morfina	20
Efedrina	8
Atropina	2
Sevoflurano	8
Propofol	17
Ranitidina	1
Bupivaciana pesada	4
Ondansetron	1

Bupivacaina hiperbarica	2
Metoclopramida	3
Vecuronio	1
Mefodopramida	1
Lidocaína	1
Total	237

Nota: la mayoría de reacciones adversas detectadas se relacionan directamente con el fentanil, por ineficiencia.

TABLA Nº 2

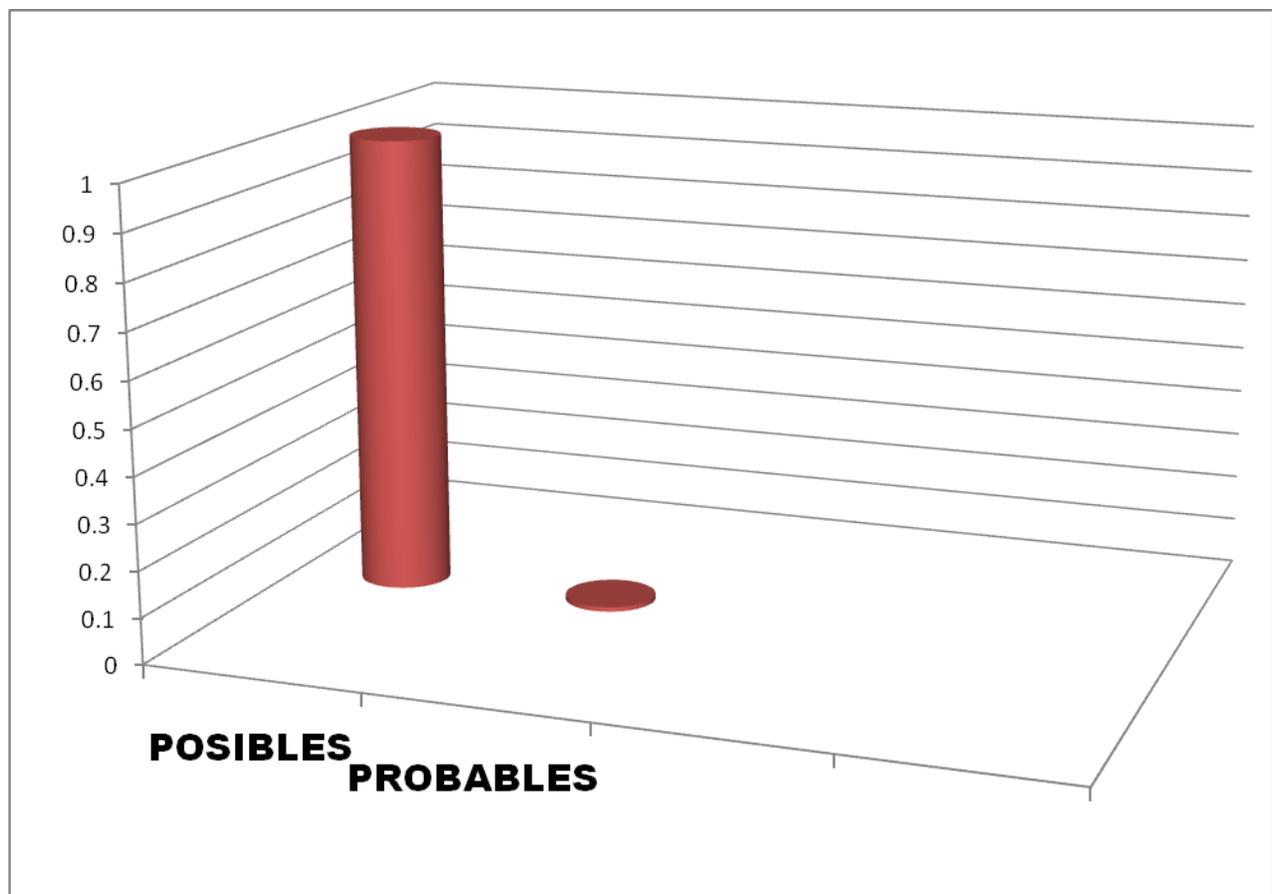
RAM`S IDENTIFICADOS POR SISTEMA – ORGANO EN SERVICIOS DE ANESTESIOLOGIA

Clasificación sistema – órgano	Termino de la Ram	Nº de reportes Anestesiologica
Piel	Plurito	2
	Rash	6
	Dolor en el lugar de aplicación	7
SNC	Cefalea	44
	Somnolencia	44
	Mareos	20
	Visión borrosa	1
	Vértigo	1
Respiratorio	Shock anafiláctico	1
	Sequedad de boca	7
	Mialgia	1
	Rinorrea	1
	Dolor de pecho	2
Gastrointestinal	Estreñimiento	10
	Nauseas	42
	Vomito	18
	Dolor abdominal	3
	Diarrea	1
Trastornos de sueño	Fatiga	2
	Insomio	7
	Bostezos	1
Sistema muscular	Parestesias	6
	Contracciones musculares	1

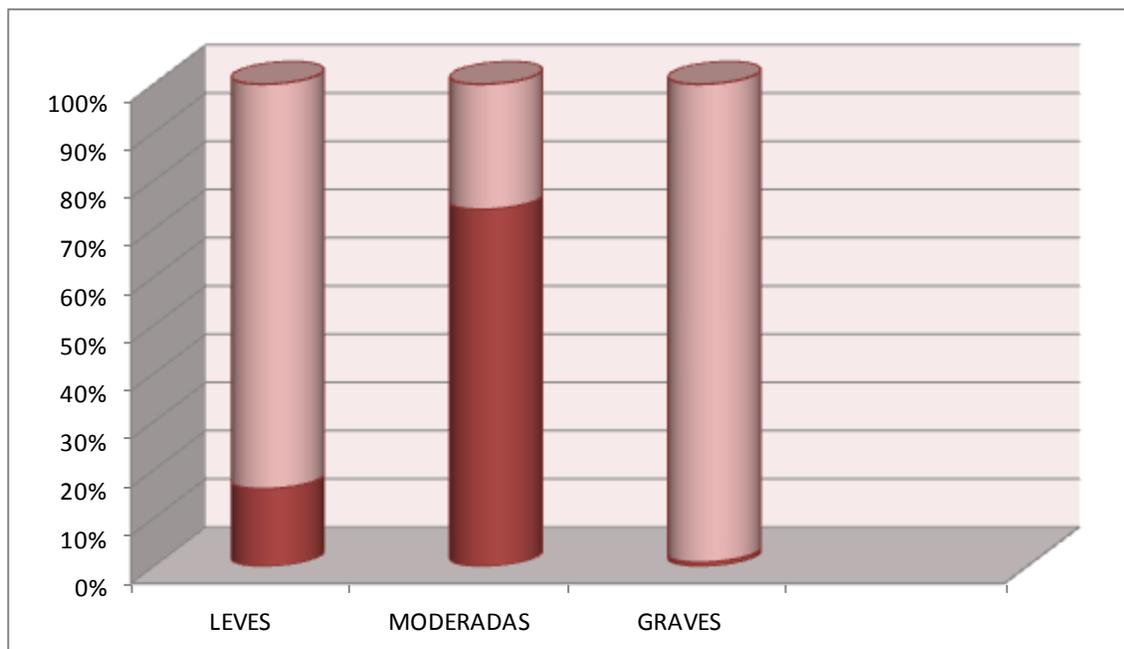
Sistema CV	Dolor de espalda	1
	Febriculo hipertermia	1
	Sudoración excesiva	2
	Rubor y sofocos	1
	Escalofríos	1
Sistema urinario	Retención urinaria	3

Se estableció la relación de logaritmo Naranjo entre probabilidad y posibilidad dando como resultado 100% posibles y 0% probables para el servicio de Anestesiología.

FIGURA Nº 1 Porcentaje de RAMs de acuerdo a su relación de casualidad.



SEGÚN SU GRAVEDAD: Un 19.19% leves, 79.94% moderadas, 0.87% graves en el área de



Anestesiología.

FIGURA Nº 2 Porcentaje de RAMs de acuerdo a su gravedad.

Los presentes anestésicos se clasifican de acuerdo al grupo terapéutico y el número de RAM's correspondiente a cada fármaco.

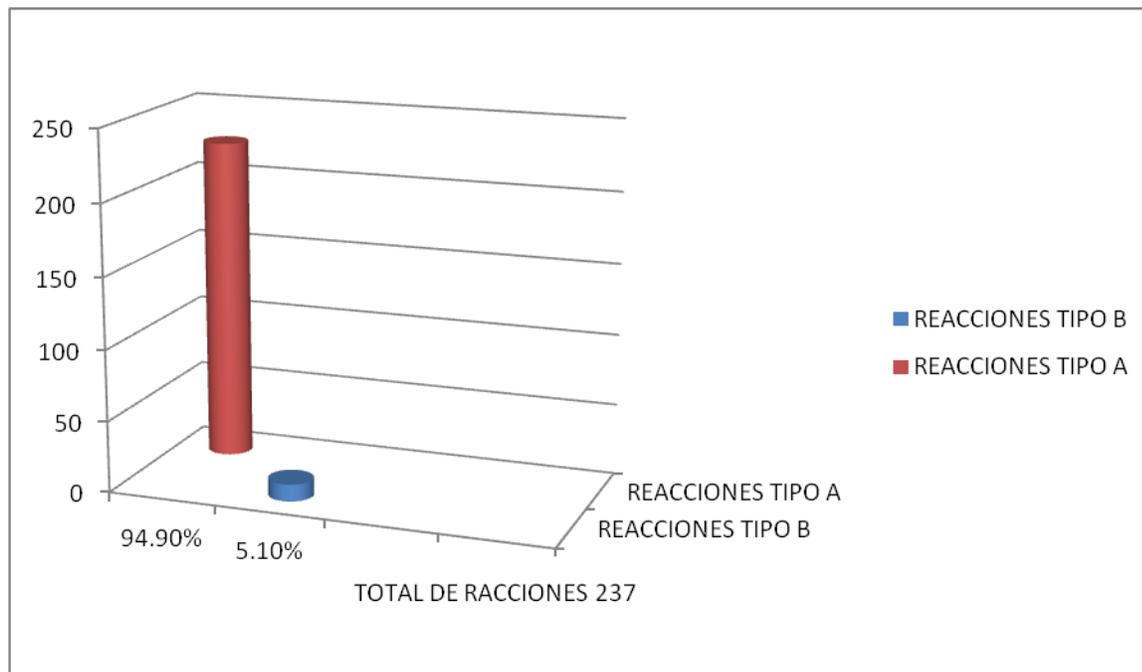


FIGURA Nº 3 Porcentaje de reacciones en base a su clasificación

6.3.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Es conocida, la gran variabilidad interindividual en la respuesta a los tratamientos farmacológicos debida a muchos factores que pueden influir en el fenotipo de la respuesta a fármacos, entre ellos la edad, el sexo y las enfermedades subyacentes, sin embargo la variabilidad genética tiene un papel relevante; las diferencias interindividuales en los genes que codifican las dianas de la droga o las enzimas que catalizan el metabolismo de fármacos pueden influir de manera importante en la eficacia ó ineficacia de un tratamiento farmacológico, así como también están relacionadas estrechamente e incluso, pueden ser responsables de las reacciones adversas a medicamentos.⁽⁵⁰⁾

De ahí la importancia de detectar oportunamente mediante los programas de farmacovigilancia, éstas respuestas atípicas que se pueden presentar en cualquier paciente, hay que considerar que en ciertas áreas de la medicina, como lo es la Anestesiología, se incrementa el riesgo de desarrollar RAMs debido principalmente a la práctica de la polifarmacia lo que conlleva a interacciones farmacológicas ya sean farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Existen múltiples estudios que abordan la Farmacovigilancia en diversas unidades hospitalarias, en las unidades de cuidados intensivos⁽⁵¹⁾, en el área pediátrica, etc. y pocos estudios enfocados en la Farmacovigilancia Intensiva, y de ellos se han realizado en diversas áreas hospitalarias, como en el servicio de medicina interna⁽⁵²⁾, de odontología, etc.,

Por lo que el presente trabajo se llevó a cabo con el objetivo de detectar las reacciones adversas en el servicio de anestesia; se presentaron 237 reacciones, presentándose un mayor porcentaje en mujeres que en hombres y las RAMs que se presentaron con más frecuencia fueron relacionadas a la administración de Fentanil, Midazolam, Morfina y Propofol, lo cual se ha reportado en estudios previos.⁽⁵³⁾

Las manifestaciones referidas por los pacientes fueron principalmente cefalea, somnolencia, mareo, náusea y vómito; a diferencia de lo reportado en estudios anteriores, donde se observó una mayor frecuencia de prurito, hipotensión y náusea⁽⁵³⁾. Por otro lado Fuzier R y cols reportan reacciones adversas serias de tipo neurológico y cardiovascular, relacionadas con bupivacainala⁽⁵⁴⁾ las cuales no se han reportado en los estudios realizados anteriormente en éste hospital.

En cuanto a la relación de casualidad, se observó un 100% de posibles, como se reporta en la mayoría de los estudios de farmacovigilancia.⁽⁵⁵⁾

Un 79.94 de las reacciones adversas se clasificaron como moderadas, lo cual implica baja molestia para el paciente, puede no modificar su actividad laboral con el impacto que ello implica y principalmente que es sobre éste tipo de reacciones en las que el profesional de salud puede incidir al detectarlas oportunamente, y sólo un 0.87 % se reportaron como graves

En el presente trabajo se observó un 5.10% de reacciones tipo B y un 94.90 de reacciones tipo A lo cual se reafirma con lo señalado por la literatura que nos habla de que éste tipo de reacciones pueden ser prevenibles y que están relacionadas con las características farmacológicas del medicamento involucrado; así mismo es acorde con los resultados arrojados por otros estudios.⁽⁵¹⁾

6.4 CONCLUSIONES

- El número de reacciones adversas a los medicamentos reportados en el presente trabajo se acata directamente al turno matutino, en el área de quirófano del Hospital Civil "Dr Miguel Silva" y se desconoce el número de reacciones de otros turnos.
- Las reacciones mas frecuentes fueron Somnolencia, Cefalea, Nauseas, Vomito, Mareos, todas ellas clasificadas como leves y con un elevado porcentaje de 94.9%.
- Los anestésicos mas relacionados con las reacciones adversas fueron Fentanil, Midazolam y Morfina.
- La mayoría de las RAMs identificadas fueron de tipo A (somnolencia, cefalea, nauseas, vomito) además una pequeña cantidad de tipo B (rash, shock anafilactico...) con porcentaje de 5.1%.
- Las RAMs detectadas corresponden a efectos conocidos de los medicamentos sospechosos.
- Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas, solo un grave y no se detectaron casos letales.

6.4.1 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.-"La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos – Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 09, octubre de 2004
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6166s/5.html>
- 2.-"Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Mapping of the WHO-ART terminology on SNOMED-CT to improve grouping of related adverse drug reactions.
- 3.-"NOM- 220- SSA-1- 2004 instalación y operación de la farmacovigilancia. Publicada 15/nov/2004 en el DOF y entro en vigor 15/ene/2005.
- 4.-" [www. Cedimcat.info./htm/es/dir2456/doc26583.html](http://www.Cedimcat.info./htm/es/dir2456/doc26583.html). Uso seguro de los medicamentos.
- 5.-" Mapping of the who –art terminology on snomed- ct to.
- 6.-" Norma oficial mexicana NOM-220-SSAI-2002 instalación y operación de la farmacovigilancia.
- 7.-"OMS/MEDICAMENTOS: seguridad y reacción adversa
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html>
- 8.-"Artículo 58, fracción V bis de la ley general de salud.
- 9.-"El Médico Interactivo Diario Electrónico de la Salud. 2011.
Elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/temas/tema3-4/rea2.thm?
- 10.-" Davis D.M., History and epidemiology, En: DM Davis (eds). Textbook of adverse drug reactions. 4th edit. Oxford University press. 1991: 1-15
- 11.-" Laporte J-R,. Métodos aplicados a los estudios de utilización de medicamentos. En JR Laporte, G Tognoni (eds) Principios de epidemiología del medicamento, 2ª ed. Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 67-93.
- 12.-" Laporte J-R, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En JR Laporte, G Tognoni (eds) Principios de epidemiología del medicamento, 2ª ed. Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 1-24
- 13.- JR Laporte, La evaluación del efecto de los Medicamentos, En: Laporte JR (ed) Principios Básicos de investigación Clínica Valsecia M, Malgor L.,Gerometta R, Verges E.,Cardozo Iñiguez L. Reacciones adversas a Medicamentos en Combinaciones Fijas de valor Inaceptable. Investigaciones en América latina.
- 14.- Argentina. Boletín Electrónico Fármacos Vol 1. (1), pag. 1-2 Feb. 1998
www.lanic.utexas.edu/project/farmacos

- 15.-Mabel Valsecia. Report On The Pharmacovigilance Programe For The Northeast Of Argentina. Uppsala Reports. Issue 7 . Sep. 1998.
- 16.- Laporte JR, Carné X, Porta M. La evaluación de los medicamentos tras su comercial ización. Med Clin (Barc) 1983; 81:772-774
- 17.-Edwards, I.R. What Can Be Done With A Signal From Spontaneous Adr Reports. Acta Physiол. Pharmacol. Therap. Latinoam. (Vol. Esp. CPT/96) 249:48, 1996.
- 18.-Conforti A.;Leone R.;Moretti U.; Guglielmo L.; Velo G. P. Italian Spontaneous Reporting System. Thérapie. Suppl. Abstracts of EACPT 1995 : 137.
- 19.- Davis D.M., History and epidemiology, En: DM Davis (eds). Textbook of adverse drug reactions. 4th edit. Oxford University press. 1991: 1-15
- 20.-“ Davis D.M., History and epidemiology, En: DM Davis (eds). Textbook of adverse drug reactions. 4th edit. Oxford University press. 1991: 1-15
- 21.-Valsecia M, Malgor L.,Gerometta R, Verges E., Cardozo Iñiguez L. Reacciones adversas a Medicamentos en Combinaciones Fijas de valor Inaceptable. Investigaciones en América latina. Argentina. Boletín Electrónico Fármacos Vol 1. (1), pag. 1-2 Feb. 1998
www.lanic.utexas.edu/project/farmacos
- 22.- Laporte JR, Carné X, Porta M. La evaluación de los medicamentos tras su comercial ización. Med Clin (Barc) 1983; 81:772-774
- 23.- Meyboom RH Funcionamiento y Exp eriencias de la notificación espontánea de reacciones adversas en Holanda. En: Laporte JR, Arnau JM, Capellá D, Carné X. (eds) Avances en terapéutica. Masson –Salvat. Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 178-189.
- 24.-“ Valsecia, M. E.;Verges E.;Wandelow M.; Malgor L. Pharmacovigilance In The Northeast Region Of Argentina. Acta Physiол. Pharmacol. Therap. Latinoam. (Vol. Esp. CPT/96) 249: 107-148, 1996.
- 25.-http://www.biologia.edu.ar/farmacologia/temas_farma/volumen5/13_farmacovigi.pdf pag 140-141.
- 26.-“ Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981, 30:239-32.
- 27.-“ Revista platense de anestesia. Historia de la anestesia. [Http://revistaplatensedeanestesia.bbgspot.mx/2009/02/historia-de-la-anestesia.html](http://revistaplatensedeanestesia.bbgspot.mx/2009/02/historia-de-la-anestesia.html) jueves 26 febrero 09.
- 28.-“ FEDERACION MEXICANA DE COLEGIO DE ANESTESIOLOGOS A.C
<http://www.fmcaac.com/portal/?s=anestesia>
<http://www.fmcaac.com/portal/informacion-para-pacientes/>

- 29.-“ López – Timonea, F y Gasco García, M.C “Anestésicos Generales” Velázquez Farmacología
16 Ed: Interamericana M.C Graw – Hill Madrid 25:395,1993.
- 30.-López – Timonea, F y Gasco García, M.C “Anestesia Locorregional” Tammes Escobar, Martínez Ramos
: Cirugía Fisiopatologica General, Aspectos Básicos, Manejo del paciente Quirurgico. Ed Medica
Panamericana. Madrid 37:321,1997
- 31.- Lullman, H Mohr, K Ziegler, A Y Bieger D: Color Atlas of pharmacology thime medical, Stuttgart New
Yorck 1993.
- 32.- Ross, A.F y Tinker J. H.: “ Riesgo Anestesico” Miller, R D.: Anestesia Harcourt Brace. Madrid
1:767,1998
- 33.-Samii, K.: “Aduances in topical anesthesia” Research and clinical Forums, Kent6:2,1994.
- 34.-Scott D,B.:” Tecnicas de anesthesia regional” Ed panamericana Madrid 1990.
- 35.-Strichartz G.R Berde, CH,B.:”Anestésicos locales”. Miller, R, D.: Anestesia Harcourt Brace
Madrid,1:475,1998
- 36.-Stoelting, R,K y Miller, R,D.: Principios farmacológicos básicos en “ Bases de la Anestesia” 3ª Ed. M
Graw- Hill- interamericana Mexico1:15,1997.
- 37.-“ <http://www.farmaceuticonline.com/es/el-medicamento/619-medicamentos-ansioliticos>
- 38.-“ Mendoza Patiño, Nicandro (2008) Farmacología Medica 1º Ed. Editorial Medica Panamericana 339.
39. Anestesia quirúrgica Dr. Salvador Martínez Dubois
[http://highered.mcgraw-
hill.com/sites/dl/free/9701068734/786175/martinez_cirugia_4e_cap_muestra_08.pdf](http://highered.mcgraw-hill.com/sites/dl/free/9701068734/786175/martinez_cirugia_4e_cap_muestra_08.pdf)
- 40.- Libros de anestesia.
www.librosdeanestesia.com/guiafarmacos/Propofol.htm
- 41.- Guía de Intoxicaciones Cituc Marcela Pérez enfermera; Juan José Mieres Químico farmacéutico; Juan
Carlos Rios PhD. <http://escuela.med.puc.cl/publ/guiaintoxicaciones/Barbituricos.html>
- 42.- Goodman & Gilman (1996). “las bases farmacologicas de la terapeutica”. Editorial Mc Graw Hill. 9ª
edición, Vol. I (189, 192, 194 a 202, 327, 353 a 360, 364, 366,369, 387, a 389, 392 a 393, 395 a396, 398,
401 a 405, 557, 563 a 568, 570 a 577, 661 a 669)
- 43.- Flores, Jesús (1998). Farmacología humana 3ª edición. Editorial Masson. 435 – 452.
- 44.- Pym LJ, Cook SM, Rosahl T, McKernan RM, Atack JR (2005). Selective labelling of diazepam-
insensitive GABA_A receptors in vivo using [³H]Ro 15-4513. Br. J. Pharmacol. **146** (6): pp. 817-25.
- 45.- Hevers W, Lüddens H (1998). The diversity of GABAA receptors. Pharmacological and
electrophysiological properties of GABAA channel subtypes. Mol. Neurobiol. **18** (1): pp. 35-86.

46.- Tardy M; Costa MF, Rolland B, Fages C, Gonnard P (Apr 1981). Benzodiazepine receptors on primary cultures of mouse astrocytes. J Neurochem **36** (4): pp. 1587-9.

47.- Atack JR (2003). Anxiolytic compounds acting at the GABA(A) receptor benzodiazepine binding site. Current drug targets. CNS and neurological disorders 2 (4): pp. 213-32.

48.- Velazquez (1993). Farmacología 16ª Edición. Interamericana. Madrid.

49.- Roizen, MF.(1990) anesthesiology. JAMA. 263:2625.

50.- Principios de Farmacología: Bases Fisiopatológicas del Tratamiento Farmacológico. David E. Golan, Jr. Armen H Tashjian, Ehrin J Armstrong. 3a Edición: 2012; 165-166

Estudio de Farmacovigilancia en el Servicio de Anestesiología y Recuperación del Hospital General "Dr Miguel Silva" de Morelia, Michoacán.

51.- Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital.
Reis AM, Cassiani SH.

Faculty of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.
amreis@farmacia.ufmg.br

52.- Intensive Pharmacovigilance in the internal medicine ward of the Regional Hospital No.1 of the Mexican Institute of Social Security in Tijuana, B.C.

Fecha de recepción: 19 de agosto de 2012

Fecha de recepción de modificaciones:

04 de noviembre de 2012

Fecha de aceptación: 27 de noviembre de 2012

53.- Tesis para obtener el grado de Lic. en Químico farmacobiólogo de la alumna López Sánchez Sheyla Vanessa, Asesora: M.C Ma. Sandra Huape Arreola.

Junio 2010

Tesis para obtener el grado de Lic. en Químico farmacobiólogo de la alumno Corona Lagunas Humberto, Asesora: M.C Ma. Sandra Huape Arreola.

Junio 2011

54.- Drug Saf. 2009;32(4):345-56. doi: 10.2165/00002018-200932040-00008. Adverse drug reactions to local anaesthetics: a review of the French pharmacovigilance database.

Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Samii K, Montastruc JL; French Association of Regional pharmacovigilance Centres.),

55.- (Gesundheitswesen. 2012 Oct;74(10):639-44. doi: 10.1055/s-0031-1286275. Epub 2011 Oct 20. [Hospital admission due to adverse drug events (ADE): an analysis of German routine hospital data of 2006]. Amann C, Hasford J, Stausberg J.)

56.- Eur J Clin Pharmacol. 2011 Jun;67(6):625-32. doi: 10.1007/s00228-010-0987-y. Epub 2011 Jan 19.

ANEXOS



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

Nombre 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 reaccion Día Mes Año	Descripción de (los) 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	Origen
Vía de Administración	Fecha de la Administración Inicio DIA MES AÑO	Término DIA MES AÑO
¿Se retiró el medicamento sospechoso? <input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No ¿Dispareció la reacción al suspender el medicamento? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe ¿Se determinó la dosis? <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> A cuánto?		¿Se cambió la farmacoterapia? <input type="checkbox"/> Si ¿A cuál? <input type="checkbox"/> No ¿Repareció la reacción al readministrar el medicamento? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe ¿Se reanudó el medicamento? ¿Peristió la reacción? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe

4. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

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

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SE PUEDE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANA (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 01-800-051-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1-888-594-3372 O AL TELEFONO 5-553-7096 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.



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

SSA-03-021

GLOSARIO

- 1.- CNF. Centro Nacional de Farmacovigilancia
- 2.- FV. Farmacovigilancia
- 3.- IV. Intravenosa
- 4.- NOM. Norma Oficial Mexicana
- 5.- OMS. Organización Mundial de la Salud
- 6.- RAM. Reacción Adversa a Medicamentos
- 7.- SNC. Sistema Nervioso Central
- 8.- SSA. Secretaria de Salud
- 9.- β_2 . Receptor adrenérgico beta 2.
- 10.- GABA. Acido Gama Aminobutirico.
- 11.-GABA_A. Receptor de ácido Gama Aminobutirico.
- 12.-H₂. Receptores de histamina.
- 13.-IgE. Inmunoglobulina E.
- 14.-IgG. Inmunoglobulina G.
- 15.-IV. Intrvenosa.
- 16.- κ . Receptor opioide kappa.
- 17.-LCR. Líquido Cefaloraquídeo.
- 18.- μ . Receptor opioide mu.
- 19.-pH. Potencial de Hidrógeno.
- 20.- β_2 . Receptor adrenérgico beta 2.