

“ALTERACIONES NEUROLÓGICAS QUE PROVOCAN LOS FÁRMACOS”.

1.- BENZODIACEPINAS:

Las benzodiazepinas se utilizan ampliamente en la práctica clínica diaria, para el tratamiento de trastornos de ansiedad, insomnio, trastornos fóbicos, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos por estrés postraumático, así como en algunos casos de cefalea, temblor, crisis comiciales o como relajantes musculares. Existen benzodiazepinas de vida media corta (alprazolam p.e.), y de vida media larga (clonazepam p.e.), que junto a la ruta metabólica y la presencia o no de metabolitos activos, marcarán el criterio de elección del fármaco.

Sus principales efectos adversos a nivel del sistema nervioso son disminución del nivel de conciencia, alteración de la coordinación motora y confusión con disminución de la capacidad de atención. En algunos casos, sobre todo en la población anciana, se han descrito reacciones paradójicas con el uso de estos fármacos, en forma de agitación psicomotriz y ansiedad. Se recomienda disminuir su dosis en ancianos o polimedicados, ante el riesgo de aumento de los efectos adversos. La retirada del fármaco debe ser gradual para evitar la aparición de un síndrome de abstinencia, el cual cursa en forma de insomnio, agitación, temblor, inquietud psicomotriz, parestesias, sonofobia, disforia, y que incluso puede llegar a producir crisis comiciales, disminución del nivel de conciencia, alteraciones psicóticas y trastornos disociativos. En caso de intoxicación o sobredosis se pueden emplear el lavado gástrico, la diuresis forzada y el flumazenilo.

2.- ANTIDEPRESIVOS Y LITIO:

Los dos grupos farmacológicos más empleados en neurología, dentro del ámbito de los antidepresivos, son los **tricíclicos** y los **inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)**. En el caso de los **antidepresivos tricíclicos**, su principal uso en el momento actual es en el tratamiento de cefalea, dolor neuropático y trastornos del movimiento como la distonía, habiendo pasado los trastornos depresivos a un segundo plano.

Deben emplearse con precaución en ancianos, con inicio y retirada paulatina, ya que poseen muchos efectos adversos, potencialmente letales. El más grave de ellos es la alteración de la conducción cardíaca a nivel del nodo AV. También poseen efectos anticolinérgicos, lo que provoca alteraciones del ritmo intestinal en forma de estreñimiento, sequedad de boca, borrosidad visual y retención urinaria.

Los principales efectos tóxicos a nivel del sistema nervioso son en forma de somnolencia, sedación, alteraciones de memoria, alucinaciones y síndromes confusionales. Disminuyen el umbral convulsivo.

Los **ISRS** tienen pocos efectos tóxicos a nivel del sistema nervioso a las dosis habitualmente empleadas. Los principales efectos tóxicos son cefalea, insomnio o somnolencia, temblor y trastorno en la esfera sexual (impotencia o anorgasmia). Muy raramente pueden producir un síndrome serotoninérgico (taquicardia, hipertensión, hipertermia, agitación, clonus ocular, temblor, acatisia, hiperreflexia, rigidez y disautonomía), o un síndrome neuroléptico maligno, en especial cuando se administran con otros fármacos serotoninérgicos como el L- triptófano o con neurolépticos.

El **carbonato de litio** es un fármaco empleado habitualmente en el tratamiento de episodios maníacos y como tratamiento de mantenimiento en los trastornos afectivos recurrentes, con un estrecho margen de uso, y cuya dosis se ajusta en función de los niveles plasmáticos del fármaco (rango terapéutico entre 0.6- 1.2

mmol/L). Presenta numerosas interacciones farmacológicas y alimentarias, por lo que su uso ha de ser monitorizado. Puede dar lugar a un cuadro de encefalopatía aguda con alteración del nivel de conciencia, crisis comiciales, hiperexcitabilidad neuromuscular, temblor, mioclonias, ataxia, rigidez, hiperreflexia y discinesias. Puede evolucionar, en los casos más graves, hacia un estado de coma, con secuelas importantes en algunos casos en forma de alteraciones de la conducta, síntomas extrapiramidales y ataxia. En otras ocasiones, se produce una intoxicación crónica con aparición gradual de la misma sintomatología, aunque de forma insidiosa.

3.- NEUROLÉPTICOS:

Debido a la acción bloqueante de los receptores dopaminérgicos, los neurolépticos presentan numerosos efectos adversos a nivel del sistema nervioso central, muchos de los cuales han disminuido en la práctica clínica en cuanto a su frecuencia e intensidad, debido a la introducción de los neurolépticos atípicos más modernos.

Los principales efectos adversos son la sedación, somnolencia, síndrome parkinsoniano, distonías agudas, crisis comiciales, temblor, acatisia, discinesias y mioclonias, principalmente derivados de su efecto a nivel del circuito nigroestriado.

El **síndrome neuroléptico maligno (SNM)**, es una emergencia neurológica que se produce en el contexto del uso de neurolépticos o de la retirada de dopamina. Se debe sospechar ante la evidencia clínica de dos de los cuatro signos clásicos: fiebre, rigidez, alteración del estado mental y disautonomía. El manejo de estos pacientes se realiza en función al grado de gravedad (inestabilidad hemodinámica, hiperCPKemia, etc...), pudiendo requerir ingreso en la unidad de cuidados intensivos en los casos más severos. Los fármacos empleados en el tratamiento de este síndrome son el dantronele, la bromocriptina o la amantadina, pudiendo llegar a requerirse en los casos más severos TEC (Davis, 1991).

4.- ANTIEPILÉPTICOS:

Se trata de un grupo heterogéneo de fármacos con distintos mecanismos de acción, muchos de ellos desconocidos. Se emplean principalmente en el tratamiento y prevención de las crisis epilépticas, si bien sus indicaciones están aumentando en los últimos tiempos (dolor crónico, cefalea, alteraciones del ánimo,...).

Los principales efectos tóxicos de este grupo de fármacos a nivel del sistema nervioso son sedación, mareo, diplopía, nistagmus y ataxia (fenitoina, primidona y barbitúricos), neuropatía periférica (carbamacepina), temblor, inquietud psicomotora, alteraciones campimétricas (vigabatrina), cambios del comportamiento, confusión, convulsiones y agitación. Muchos de estos fármacos deben ser monitorizados en sangre para evitar dosis tóxicas.

5.- ANTINEOPLÁSICOS:

Los fármacos pertenecientes a este grupo pueden originar cuatro síndromes clínicos principalmente: leucoencefalopatía necrotizante; degeneración cerebelosa; encefalopatías reversibles y polineuropatía. De los cuatro, el más frecuente es la polineuropatía (Félix Bermejo, J.A. Molina, 2012).

a) Leuco encefalopatía necrotizante: Esta entidad se ha descrito característicamente con el uso del metrotexate (Mtx), más frecuentemente cuando se utiliza de forma intratecal. En esta entidad existen focos de necrosis de sustancia blanca y necrosis fibrinoide de las paredes del vaso, con escasa respuesta inflamatoria. Clínicamente se puede observar en adultos un síndrome confusional asociado a demencia, mientras que en niños es característica la presencia de alteraciones a nivel del aprendizaje o del nivel de alerta junto con tetraparesia espástica. Las crisis son raras. En los estudios mediante neuroimagen craneal (TC), se pueden observar hipodensidades bilaterales de sustancia blanca. No existe

tratamiento conocido por lo que se debe evitar el uso concomitante de radioterapia y Mtx intratecal que elevan hasta un 45% la probabilidad de sufrir esta patología de forma grave.

b) Síndrome cerebeloso: Producido principalmente por el 5-fluorouracilo y el arabinósido de citosina. En el primer caso se puede asociar además a un cuadro confusional con rasgos parkinsonianos, y en el segundo con fiebre y conjuntivitis. Se han descrito casos asociados al tratamiento con procarbicina. En este cuadro se aprecia clínicamente inestabilidad, disartria, nistagmo, ataxia, dismetría y temblor de acción. No existe un tratamiento eficaz una vez instaurado el cuadro, con escasa mejoría tras la retirada del fármaco.

c) Encefalopatía: Se produce una afectación difusa del sistema nervioso central, pudiendo dar lugar a un cuadro clínico muy variable, desde alteraciones neuropsiquiátricas, trastorno de la marcha, alteraciones cognitivas o fallos de memoria, hasta en ocasiones, disminución del nivel de conciencia y crisis comiciales. Los casos más frecuentes se han descrito con el uso de asparriginasa y L- procarbicina.

d) Polineuropatía: Es el síndrome neurológico más frecuente derivado del uso de fármacos antineoplásicos. La lista de agentes productores aumenta continuamente. Clínicamente comienza de forma habitual con trastornos sensitivos de predominio distal en miembros (parestias e hipoestesia), junto con hallazgos en la exploración de hiporreflexia o arreflexia, asociados a diferentes signos sensitivo- motores. Se debe suspender la administración del tóxico de forma precoz antes de que se produzcan daños irreversibles sobre el nervio.

6.- OTROS FÁRMACOS. VACUNAS:

Las vacunas pueden producir efectos tóxicos, bien a nivel del sistema nervioso central en forma de encefalopatía, encefalitis, mielitis o neuritis óptica; o bien a nivel del sistema nervioso periférico, en forma de plexitis, polirradiculopatías o mononeuropatías. El mecanismo de acción por el cual se produce esta toxicidad no es del todo conocido en muchos casos, y se cree debido a una acción inmunológica mediada a través del depósito de inmunocomplejos, o bien a una acción directa de la inmunidad celular sobre la sustancia blanca. En algunos casos se cree que es debido a un efecto directo del virus empleado en la vacunación, en aquellos casos en los que se utilizan virus neurotrópicos.

