



Universidad del Sureste  
Campus Tuxtla Gutiérrez

“Alteraciones Neurológicas Por Fármacos”

Farmacología I

Dr. Alfredo López

Br. Merida Ortiz Viridiana

Estudiante de Medicina

3er Semestre

04 de enero de 2020, Tuxtla Gutiérrez Chiapas

## ALTERACIONES NEUROLÓGICAS POR FÁRMACOS

### OPIÁCEOS Y FÁRMACOS ANALGÉSICOS SINTÉTICOS

Para las finalidades clínicas, el término opiáceos se refiere sólo a los alcaloides que tienen un grado elevado de actividad analgésica, es decir, morfina. Los términos opioide y narcótico analgésico aluden a los fármacos que poseen acciones similares a las de la morfina.

- Entre los compuestos que son modificaciones químicas de la morfina, están diacetilmorfina o heroína, hidromorfona, codeína, hidrocodona, oxicodona, el láudano y el elixir paregórico.
- La segunda categoría de opioides comprende los analgésicos totalmente sintéticos: meperidina (Demerol), y congéneres, en particular fentanilo, metadona, levorfanol, propoxifeno (Darvon), loperamida (el ingrediente activo del Imodium) y el difenoxilato (el componente principal del Lomotil).

Los efectos clínicos de los opioides se consideran desde dos puntos de vista: envenenamiento agudo y adicción.

### Sobredosificación de opioides

Esto sucede como resultado de la ingestión o inyección con intentos suicidas, errores de cálculo de la dosis, utilización de un producto sustitutivo o callejero contaminado o sensibilidad extraordinaria del individuo. Los niños manifiestan mayor susceptibilidad a los opioides, esto sucede también en los adultos con mixedema, enfermedad de Addison, hepatopatía crónica o neumonía.

- Manifestaciones por envenenamiento agudo: grados variables de falta de reactividad, respiraciones superficiales, frecuencia respiratoria lenta, pupilas puntiformes, bradicardia e hipotermia.}
- Manifestaciones en etapa avanzada: las pupilas se dilatan, la piel y las mucosas se vuelven cianóticas y sobreviene la falla circulatoria. La causa inmediata de la muerte suele ser la depresión respiratoria con asfixia consecuyente.

**Tratamiento de la sobredosis:** Consiste en la administración de naloxona, o el agente nalmefeno de mayor efecto, antídotos específicos de los opiáceos y también de los analgésicos sintéticos. La dosis de naloxona es de 1 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa, que se repite si es necesario una o dos veces a intervalos de 5 min. El lavado gástrico es una medida de utilidad si el fármaco se ingirió.

### Complicaciones médicas y neurológicas del uso de opioides

Aparición de vasculitis inducida por el uso crónico de heroína y que puede provocar obstrucción de las arterias cerebrales con hemiplejía u otros signos cerebrales localizados. Se han señalado casos de ambliopía y también casos de mielopatía transversa y algunos tipos de neuropatía periférica.

La alteración de la médula espinal se manifiesta desde el punto de vista clínico por un inicio súbito de paraplejía, en el tronco, por abajo del cual las funciones motora y sensitiva desaparecen o disminuyen, y retención urinaria. También se pueden encontrar algunos casos de leucoencefalopatía cerebral progresiva subaguda. También se ha notificado una mionecrosis generalizada aguda acompañada de mioglobinuria e insuficiencia renal.

El diagnóstico de toxicomanía siempre plantea la posibilidad de diversas complicaciones infecciosas: SIDA, sífilis, abscesos y celulitis en los sitios de inyección, tromboflebitis séptica, hepatitis y periarteritis por complejos inmunitarios circulantes. Con menor frecuencia también se pueden esperar tétanos, endocarditis (sobre todo por *Staphylococcus aureus*), abscesos epidurales, meningitis, absceso cerebral y tuberculosis.

## SEDANTES HIPNÓTICOS

Se constituyen en dos grupos principales:

- Primero: los barbitúricos, meprobamato e hidrato de cloral.
- Segundo: las benzodiazepinas, las más importantes de las cuales son el clordiazepóxido, lorazepam, alprazolam, clonazepam y diazepam.

### Barbitúricos

Ejemplos: pentobarbital, secobarbital, amobarbital, tiopental y fenobarbital. Los barbitúricos también son un componente de preparados combinados para el tratamiento de la migraña (p. ej., butalbital).

**Mecanismo de acción:** . La acción de los barbitúricos consiste en suprimir la transmisión neuronal, tal vez al aumentar la inhibición del GABA en los sitios receptores presinápticos y postsinápticos y reducir los potenciales excitadores postsinápticos.

### Intoxicación aguda con barbitúricos

La mayor parte de las defunciones ocurre después de la ingestión de secobarbital, amobarbital o pentobarbital. La ingestión de más de 3 g de estos fármacos por un adulto en una sola vez resulta mortal. La dosis potencialmente mortal del fenobarbital es de 6 a 10 g. La concentración plasmática más baja que se relaciona con una sobredosis letal de fenobarbital o barbital es de 60 mg/ml y la de amobarbital y pentobarbital de 10 mg/ml.

- La intoxicación leve tiene lugar después del consumo de 0.3 g de pentobarbital (la dosis hipnótica en un paciente no habituado es de 100 mg).
- La intoxicación moderada se observa después de la ingestión de cinco a 10 veces la dosis hipnótica oral.
- La intoxicación grave sobreviene luego de la ingestión de 10 a 20 veces la dosis hipnótica oral.

**Tratamiento:** En la intoxicación leve a moderada la regla es la recuperación y no se requiere tratamiento especial, excepto para prevenir la aspiración.

## **Adicción a los barbitúricos e intoxicación crónica con barbitúricos**

La intoxicación crónica con barbitúricos suele tener como fondo algún trastorno psiquiátrico, más a menudo una enfermedad depresiva con síntomas de ansiedad e insomnio. Los signos neurológicos consisten en disartria, nistagmo e incoordinación cerebelosa. Una característica distintiva de la intoxicación crónica por ellos es el desarrollo de un grado notable de tolerancia. El adicto promedio ingiere cerca de 1.5 g de un barbitúrico potente todos los días y no manifiesta signos de intoxicación grave a menos que exceda esta cantidad.

## **Síndrome de abstinencia o supresión de barbitúricos**

Sobrevienen nuevos síntomas consistentes en nerviosismo, temblor, insomnio, hipotensión postural y debilidad. Se llegan a presentar crisis epilépticas generalizadas con pérdida del conocimiento.

## **Tratamiento de la intoxicación crónica con barbitúricos y supresión**

Si se establece el diagnóstico de adicción antes de que aparezcan los signos de abstinencia, debe determinarse en primer lugar la “dosis de estabilización”. Por lo regular basta con administrar 0.2 g de pentobarbital por vía oral cada 6 h para esta finalidad. A continuación se efectúa una supresión gradual del barbitúrico, de 0.1 g/día, y la reducción se detiene durante varios días si sobrevienen síntomas de abstinencia. De esta manera, la persona gravemente adicta puede quedar libre del barbitúrico en 14 a 21 días.

## **Hidrato de cloral**

Después de la administración oral, el hidrato de cloral se reduce con rapidez hasta tricloroetanol, que es el causante de los efectos depresivos sobre el sistema nervioso central. Sólo rara vez se desarrollan tolerancia y adicción al hidrato de cloral y por esa razón es una medicación apropiada para el tratamiento del insomnio. La muerte por intoxicación se debe a depresión respiratoria e hipotensión; los pacientes que sobreviven pueden mostrar síntomas de lesión hepática y renal.

## **Benzodiazepinas**

Se han utilizado con amplitud las benzodiazepinas para tratar la ansiedad y el insomnio y tienen eficacia especial cuando son graves los síntomas de ansiedad. Además, se han usado para controlar la hiperactividad y la conducta destructiva de los niños y los síntomas de abstinencia del alcohol en adultos. Las benzodiazepinas poseen propiedades anticonvulsivas y la administración intravenosa de diazepam, lorazepam y midazolam es un medio eficaz para controlar el estado epiléptico.

Otras benzodiazepinas importantes son lorazepam, flurazepam, triazolam, clorazepato, temazepam, oxazepam, alprazolam y otras variedades más recientes, todas ellas utilizadas con amplitud para tratar el insomnio.

Las benzodiazepinas actúan en concierto con el GABA para abrir los canales de iones de cloruro e hiperpolarizar las neuronas postsinápticas y reducir sus tasas de emisión. Los sitios primarios de su acción son la corteza cerebral y el sistema límbico, lo que explica sus efectos anticonvulsivos y ansiolíticos. A menudo producen inestabilidad de la marcha y somnolencia y, en ocasiones, hipotensión y síncope, confusión y trastornos de la memoria, sobre todo en los ancianos. Si se toman en grandes dosis, las benzodiazepinas pueden causar depresión del estado del conocimiento.

El flumazenilo, antagonista farmacológico específico de los efectos de las benzodiazepinas sobre el SNC, corrige rápida, aunque brevemente, la mayor parte de los síntomas y los signos de sobredosificación de las benzodiazepinas. Actúa al unirse a los receptores diazepínicos en el SNC y además bloquea la activación de las sinapsis inhibitoras gabaérgicas.

### **Derivados del ácido carbónico**

Pueden tener una pequeña acción depresora y son eficaces para aliviar grados leves de nerviosismo, angustia y tensión muscular. El meprobamato con las dosis promedio (400 mg tres o cuatro veces al día), el paciente es capaz de funcionar con bastante eficacia; las dosis mayores producen ataxia, somnolencia, estupor, coma y colapso vasomotor.

## **ANTIPSICÓTICOS**

### **Fenotiazinas**

Los agentes de este grupo son : clorpromazina, promazina, triflupromazina, proclorperazina, perfenazina, flufenazina, tioridazina, mesoridazina y trifluoperazina. Todas estas sustancias provocan un tipo colestásico de ictericia, agranulocitosis, crisis epilépticas, hipotensión ortostática, reacciones de sensibilidad cutánea, depresión mental y, lo que es más importante, trastornos motores extrapiramidales inmediatos o tardíos. La complicación más extrema es el síndrome neuroléptico maligno.

- La principal complicación es un síndrome parkinsoniano: facies de máscara, temblor simétrico ligero, disminución del reflejo corneal, rigidez generalizada, marcha pesada y lentitud del movimiento.
- Reacciones discinéticas y distónicas agudas, que se presentan como movimientos involuntarios de los músculos inferiores de la cara y protrusión de la lengua, disfagia, tortícolis y retrocolis, crisis oculogiras y espasmos tónicos de una extremidad.
- Acatisia: es una inquietud interna indicada por cambios persistentes del cuerpo y los pies e incapacidad para permanecer sentado inmóvil, de tal manera que el paciente marca el paso en el piso o mueve las piernas constantemente.
- Discinesias tardías: es un grupo de complicaciones tardías y persistentes de la terapéutica neuroléptica, que pueden continuar después de suspender el fármaco agresor, y comprende discinesias linguales-faciales-bucuales-cervicales,

movimientos coreoatetósicos y distónicos del tronco y las extremidades, mioclono difuso (raro), temblor peribucal (síndrome de “conejo”) y disartria o anartria.

- El síndrome neuroléptico maligno

### **Butirofenonas**

Tiene efectos terapéuticos muy similares a los de las fenotiazinas en el tratamiento de psicosis agudas y comparte los mismos efectos secundarios que las fenotiazinas, pero sin acción bloqueadora adrenérgica o muy ligera. Es también uno de los fármacos más adecuados para tratar el síndrome de Gilles de la Tourette y los padecimientos de los movimientos de la corea de Huntington.

### **Tratamiento de los efectos secundarios neuroléptico**

La administración de antiparkinsonianos del tipo anticolinérgico (trihexifenidilo, prociclidina y bengtropina) puede acelerar la recuperación de algunos de los síntomas agudos. En casos graves y resistentes, en particular los que incluyen distonías axiales y características incapacitantes similares, se recomienda administrar el fármaco que reduce la dopamina, tetrabenazina (con acción similar a la reserpina pero más rápida y menos tóxica). Este medicamento se administra en dosis de 75 a 300 mg/día.

### **Síndrome neuroléptico maligno**

El síndrome consiste en hipertermia, rigidez, estupor, inestabilidad de la tensión arterial, diaforesis y otros signos de hiperactividad simpática, niveles séricos altos de creatinina. El síndrome se observó por primera vez en pacientes tratados con haloperidol y desde entonces se ha atribuido a otros fármacos neurolépticos, en particular los derivados muy potentes de la tioxantina y las fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina y tioridazina).

## **ANTIDEPRESIVOS**

Existen cuatro clases de fármacos: inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), compuestos tricíclicos, fármacos serotoninérgicos y litio que tienen utilidad particular para tratar las enfermedades depresivas.

### **Inhibidores de la monoaminoxidasa**

El efecto adverso más común de todos los inhibidores de la MAO es la hipotensión postural. En ocasiones los resultados de su administración son excitación, inquietud, agitación, insomnio y ansiedad con la dosis ordinaria, pero más a menudo en caso de sobredosis. Surgen manía y convulsiones (sobre todo en sujetos epilépticos). Otros efectos adversos son fasciculaciones musculares y movimientos involuntarios, retención urinaria, erupciones cutáneas, taquicardia, ictericia, trastornos visuales, incremento del glaucoma, impotencia, sudación, espasmos musculares, parestesias e hipotensión ortostática de grado grave.

### **Antidepresivos tricíclicos**

Se han dividido en clases de aminas terciarias (imipramina, amitriptilina y doxepina, trimipramina), que muestran actividad como inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, y las aminas secundarias (desipramina, amoxapina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina), que muestran un efecto preferente en la recaptación de noradrenalina.

Los compuestos tricíclicos también son anticolinérgicos potentes, lo cual explica sus efectos secundarios más importantes y molestos (hipotensión ortostática, flacidez vesical, somnolencia, confusión, visión borrosa y boca seca). Pueden inducir también excitación del SNC, lo que tiene como efecto insomnio, agitación e inquietud. Los compuestos tricíclicos son una causa de envenenamiento accidental y suicida de los pacientes deprimidos. La muerte por sobredosis más bien es consecuencia de perturbaciones del ritmo cardiaco, en particular taquicardias y trastornos de la conducción. La muerte por sobredosis más bien es consecuencia de perturbaciones del ritmo cardiaco, en particular taquicardias y trastornos de la conducción.

### **Inhibidores de la recaptación de serotonina y fármacos similares**

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina constituyen una nueva clase de antidepresivos: paroxetina, fluoxetina y sertralina. Se ha discutido en extenso el riesgo de convulsiones relacionadas con el uso de algunos de estos medicamentos. El bupropión se ha acompañado en particular de convulsiones en casi 0.5% de los sujetos tratados con las dosis más altas (más de 400 mg/día) y este medicamento no debe utilizarse en individuos con antecedentes de convulsiones.

### **Síndrome por serotonina**

Entre los síntomas están confusión e inquietud, temblor, taquicardia, hipertensión, clono e hiperreflexia, escalofríos y diaforesis, como han resumido Boyer y Shannon. El tratamiento obliga a interrumpir el uso del fármaco, a disminuir la temperatura y aplacar la hipertensión, el uso de benzodiazepinas para controlar la agitación y, en casos graves, la adición de ciproheptadina, bloqueador de receptores 5-HT.

### **Litio**

El fármaco ha resultado relativamente seguro y se vigilan sus concentraciones sanguíneas con facilidad. Su valor es mucho más claro para tratar la fase maniaca del trastorno bipolar y prevenir las recurrencias de los cambios cíclicos del humor, no tanto para el tratamiento de la ansiedad y la depresión. Cuando las concentraciones sanguíneas de litio se encuentran en los límites terapéuticos superiores (los terapéuticos se ubican entre 0.6 y 1.2 meq/L), observar un temblor de acción de frecuencia rápida o asterixis, junto con náusea, evacuaciones sueltas, fatiga, polidipsia y poliuria.

### **ESTIMULANTES**

Se emplean para tratar insomnios y el trastorno con déficit de la atención. Se produce un abuso mayor de los integrantes de este grupo, como las anfetaminas, y otros son causas

frecuentes de intoxicación. Su mecanismo principal de acción incluye la liberación de las catecolaminas endógenas desde las vesículas de las terminaciones presinápticas.

### **Anfetaminas y agentes similares**

Las anfetaminas (d-anfetamina, d,l-anfetamina, pemolina, metanfetamina, metilfenidato), son analépticos (estimulantes del SNC), y además tienen notables efectos de hipertensión, estimulación de la respiración y apacadores del apetito. Son eficaces para tratar la narcolepsia, pero su empleo ha sido más amplio y a veces indiscriminado para controlar la obesidad, abolir la fatiga y tratar la hiperactividad de niños.

Los signos tóxicos son, en esencia, una exacerbación de los efectos analépticos, como inquietud, locuacidad y actividad motora excesiva, temblor e insomnio. La intoxicación grave puede inducir alucinaciones, delirios y cambios en el afecto y los procesos del pensamiento, estado que puede llegar a ser indistinguible de la esquizofrenia paranoide. Están reconocidas con claridad la vasculitis y las hemorragias intracerebral y subaracnoidea por anfetaminas, pero son complicaciones raras de la intoxicación crónica. El tratamiento consiste en suspender el uso de la anfetamina y suministrar antipsicóticos.

### **Cocaína**

Se cree que, desde el punto de vista farmacológico, la cocaína actúa como los antidepresivos tricíclicos, es decir, bloquea la recaptación presináptica de aminas biógenas y por tanto produce vasoconstricción, hipertensión y taquicardia y predispone al temblor generalizado, mioclono, convulsiones y conducta psicótica. Los síntomas de intoxicación grave (sobredosis), señalados con anterioridad, pueden culminar en coma y muerte y requieren tratamiento urgente en una unidad de cuidados intensivos. Otros fenómenos que pueden sobrevenir en plazo de varias horas después del consumo de cocaína son ansiedad, paranoia y diversas manifestaciones de psicosis.