

GUÍA DE LOS PRINCIPALES CRITERIOS SOBRE LA **UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS** QUE PUEDEN AFECTAR A LA CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y A LA REALIZACIÓN DE TRABAJOS PELIGROSOS



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE TRABAJO, MIGRACIONES
Y SEGURIDAD SOCIAL

FINANCIADO POR:

COD.ACCIÓN AT2018-0079



FUNDACIÓN
ESTATAL PARA
LA PREVENCIÓN
DE RIESGOS
LABORALES, F.S.P.


Foment
del Treball Nacional

Contenido de los créditos

Edita:

Foment del Treball
oficinatecnica@foment.com

Con la financiación de:

Fundación Estatal para la Prevención de Riesgos Laborales

Código de acción:

AT2018-0079

Con la colaboración de:

Pere Sanz Gallen
Prof. Asociado de la Unidad de Medicina Legal, Laboral
y Toxicología del Departamento de Medicina y Ciencias de la
Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.
Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina del
Trabajo. Experto en Toxicología por la EUROTOX (Asociación
Europea de Toxicología)

Diseño gráfico:

Veus Veus SL.

Maquetación:

Pleca Digital, SLU

El contenido de esta publicación es responsabilidad exclusiva de la entidad ejecutante y no refleja necesariamente la opinión de la Fundación Estatal para la Prevención de Riesgos Laborales.



GUÍA DE LOS PRINCIPALES CRITERIOS SOBRE LA
UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS QUE PUEDEN AFECTAR
A LA CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y A LA REALIZACIÓN
DE TRABAJOS PELIGROSOS



GUÍA DE LOS PRINCIPALES
CRITERIOS SOBRE LA
UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS
QUE PUEDEN AFECTAR A LA
CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS
Y A LA REALIZACIÓN
DE TRABAJOS PELIGROSOS

Índice

1. Introducción	Pág. 4
2. Metodología	Pág. 6
3. Objetivos de la guía	Pág. 8
4. Justificación de la guía	Pág. 10
5. Principales cuestiones que se deben de transmitir	Pág. 12
6. Criterios de los contenidos básicos	Pág. 22
7. Población Diana	Pág. 28
8. Toxicidad de los principales medicamentos	Pág. 36
9. Referencias bibliográficas	Pág. 104



INTRODUCCIÓN

⋮



1. Introducción

La gran mayoría de los accidentes de tráfico y de los accidentes de trabajo son evitables y, por lo tanto, prevenibles. Un inciso, en España son considerados como accidentes de trabajo los accidentes de tráfico al ir al trabajo o al volver del mismo al domicilio, son los definidos legalmente como accidentes «in itinere».

Las administraciones, los profesionales sanitarios y de prevención de riesgos laborales, los empresarios y los trabajadores, y también la población general, pueden y deben intervenir para reducirlos; por ello y para ello debiera existir el compromiso de establecer pautas de prevención, apoyo, información, difusión del conocimiento y concienciación.

Aunque existen diversos factores que influyen en mayor o menor medida, en el origen de los accidentes de tráfico y de los accidentes de trabajo, el consumo de medicamentos es objeto de creciente interés. No se puede olvidar que los medicamentos tienen un triple efecto: por un lado, el efecto beneficioso buscado (terapéutico); por otro, los efectos secundarios; y, en tercer lugar, los posibles efectos adversos tanto per sé cómo si se combinan con otro tipo de sustancias (interacciones).

La prevención de los accidentes de tráfico y del trabajo requiere de la implicación de todos los protagonistas que intervienen en el proceso, en el caso de los relacionados con el consumo de medicamentos: el paciente que lo consume, el profesional que lo prescribe o dispensa, el Titular de la Autorización de Comercialización del medicamento y las Autoridades Sanitarias, de Tráfico y Laborales.

Debido a que a veces se utiliza la terminología de fármacos (principios activos), y otras veces las de medicamentos, vamos definir cada uno de los conceptos.

El **FÁRMACO** (o **PRINCIPIO ACTIVO**) es una sustancia con composición química exactamente conocida y que es capaz de producir efectos o cambios sobre una determinada propiedad fisiológica (y por ende, sobre su capacidad) de quien lo consume; un fármaco puede ser exactamente dosificado y sus efectos (tanto benéficos como perjudiciales) perfectamente conocidos.

Cuando empleamos el nombre de **MEDICAMENTO**, se refiere a la combinación de uno o más fármacos con otras sustancias farmacológicamente inactivas llamadas **excipientes**, que sirven para darle volumen a la presentación farmacéutica y que facilitan la producción, el transporte, el almacenamiento, la dispensación y la administración de los fármacos; los medicamentos se identifican por la **denominación común internacional (DCI)** o **nombre genérico** del fármaco que contienen y mediante un **nombre comercial o de marca** que escoge cada fabricante.

Desde el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, se tiene acceso a toda o, al menos, a gran parte de la población activa, por lo que es muy importante que puedan informar y formar a los trabajadores sobre los efectos de algunos medicamentos en la conducción de vehículos, en la realización de trabajos peligrosos, o en aquellas actividades que tengan una gran relevancia social.

METODOLOGÍA





2. Metodología

Para la realización de esta guía se han tenido en cuenta las siguientes fuentes:

- la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a través de su página web <https://www.aemps.gob.es/>,
- las recomendaciones del proyecto europeo DRUID (acrónimo que proviene de Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines in Europe), del European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, la agencia europea referente en la materia, en su web <http://www.emcdda.europa.eu/>,
- el documento de consenso sobre medicamentos y conducción en España, realizado por el grupo de trabajo sobre fármacos y conducción de vehículos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y publicado en 2016,
- los documentos publicados por la Organización Mundial de la Salud sobre seguridad vial,
- la normativa legal sobre prevención de riesgos laborales, sobre la realización de trabajos peligrosos y sobre las tareas que tienen una alta trascendencia social, documentos todos ellos citados en el apartado de referencias bibliográficas,
- las fichas técnicas de seguridad de los fármacos que he desarrollado en esta guía,
- el vademécum internacional a través de www.vademecum.es,
- la base de datos internacionales del banco de medicamentos a través de www.drugbank.ca,
- las bases de datos científicas como PubMed, Medline, Web of Science, Lilacs, Scopus, Cochrane Library, y
- los diferentes artículos científicos, guías, textos de libros y otras publicaciones aportadas en el apartado de las referencias bibliográficas.



OBJETIVOS DE LA **GUÍA**

⋮



3. Objetivos de la guía

- 1.** Sensibilizar a los profesionales sanitarios, a los técnicos de prevención de riesgos laborales, a los empresarios, a los trabajadores, y a la población general sobre los efectos negativos que determinados medicamentos pueden tener en la conducción de vehículos, en la realización de trabajos peligrosos y en actividades de gran trascendencia social que comporten un riesgo tanto para el propio trabajador como para terceras personas, con el fin último de prevenir las lesiones ocasionadas por este tipo de accidentes.
- 2.** Proporcionar una información adecuada tanto a los profesionales sanitarios, a los técnicos de prevención de riesgos laborales, a los empresarios y a los trabajadores, como también a la población general sobre la influencia de los medicamentos en la conducción de vehículos y en las actividades laborales peligrosas.



JUSTIFICACIÓN DE LA **GUÍA**



4. Justificación de la guía

Esta guía sobre medicamentos, conducción y actividades laborales peligrosas: surge de la necesidad que la población tenga la información adecuada sobre la influencia de los medicamentos (y en determinados casos de la patología de base) sobre la conducción de vehículos y la realización de trabajos peligrosos para que sean lo más seguros posibles.

Esta guía es una ampliación de las recomendaciones del proyecto europeo DRUID (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines), del consenso realizado entre profesionales sanitarios y la administración en los Países Bajos, de las recomendaciones de la International Pharmaceutical Federation (FIP), de la declaración de Brasilia aprobada en noviembre de 2015 en la Segunda Conferencia Mundial de Alto Nivel sobre Seguridad Vial, donde se encomienda a los Estados miembros que ya hayan adoptado medidas legislativas integrales para la utilización del cinturón de seguridad, las restricciones para niños o el uso de cascos, la conducción bajo los efectos del alcohol o la velocidad excesiva, a que presten atención a otros factores de riesgo como las condiciones médicas o medicamentos que puedan afectar a la seguridad en la conducción, y del documento de consenso publicado en España en mayo de 2016 sobre medicamentos y conducción de vehículos (https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/docs/Medicamentos_conduccion_DocConsenso.pdf).

Además se amplía la utilización de medicamentos peligrosos en el ámbito laboral para aquellas actividades que puedan ser peligrosas para el propio trabajador o para terceras personas sean otros trabajadores o la población general.

En este contexto, este documento se centra en sensibilizar y promover una información adecuada sobre los efectos de los medicamentos en la conducción de vehículos y en las actividades laborales peligrosas a los profesionales sanitarios, técnicos de prevención de riesgos laboral, empresarios, así como a la población general, lo que incluye no sólo a pacientes que utilizan medicamentos de forma ocasional y/o habitual, sino también al conjunto de la población.

Es de interés que esta información llegue tanto a aquellos pacientes que consumen medicamentos cuya dispensación precisa de receta médica (medicamentos sujetos a prescripción médica) y que, por tanto, están bajo supervisión médica, como a aquellos que toman medicamentos que no requieren receta médica (medicamentos no sujetos a prescripción médica). La venta de medicamentos de uso humano no sujetos a prescripción médica a través de internet es una nueva forma de adquirir medicamentos, y actualmente, está regulada mediante el Real Decreto 870/2013, de 8 de noviembre, por el que se regula la venta a distancia al público, a través de sitios web, de medicamentos de uso humano no sujetos a prescripción médica.

Los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales tienen acceso directo a los trabajadores y les pueden informar y formar sobre las cuestiones más relevantes que los medicamentos puedan interferir en sus actividades laborales y en la conducción de vehículos. Con esta información y/o formación los trabajadores podrán transmitir sus conocimientos a otras personas de su entorno personal o familiar.



PRINCIPALES CUESTIONES QUE SE DEBEN TRANSMITIR

⋮

5. Principales cuestiones que se deben transmitir



Figura 1. Pictograma en el envase de medicamentos



Conducción: ver prospecto

5. Principales cuestiones que se deben transmitir

Reconociendo la importancia de que tanto los profesionales sanitarios como la población general tengan acceso a una información adecuada sobre los efectos que algunos medicamentos pueden tener en la conducción, en la realización de trabajos peligrosos y en aquellas actividades en las que sus decisiones tengan una gran trascendencia social, se propone adoptar las siguientes medidas:

1. Sensibilizar sobre la importancia de que, tanto profesionales sanitarios como población general, reconozcan el siguiente pictograma en el envase de los medicamentos comercializados en España, así como su significado.

En España desde el año 2007 (Real Decreto 1345/2007, de 11 de Octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente), se exige que todos los medicamentos que afecten a la capacidad de conducir o en el manejo de maquinaria peligrosa, deben incluir en su cartón un pictograma, con el fin de alertar al paciente para que lea las advertencias relativas a los efectos sobre la conducción recogidos en el prospecto. En este sentido, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha realizado una revisión de los efectos sobre la conducción de todos los medicamentos autorizados en España, indicando aquellos que deben incluir el pictograma, así como una propuesta de redactado para su inclusión, en su caso, en la Ficha Técnica y en el Prospecto.

2. Los profesionales sanitarios deben considerar los efectos de los medicamentos en la conducción de vehículos, en la realización de trabajos peligrosos y en aquellas actividades que tengan una gran relevancia social, en el momento de la prescripción y dispensación, buscando las alternativas terapéuticas más adecuadas, y facilitando información particularmente a pacientes de edad avanzada, pacientes polimedicados o con patologías de especial riesgo, conductores profesionales, o personas que conduzcan más de 40 minutos seguidos al día.

5. Principales cuestiones que se deben transmitir



3. Dar a conocer entre los profesionales sanitarios cuáles son los medicamentos que afectan a la conducción de vehículos y/o realización de trabajos peligrosos.

Algunos tratamientos farmacológicos pueden interferir en la capacidad de conducción de manera más o menos importante y en la realización de tareas peligrosas. La relación de los fármacos autorizados en España con pictograma de la conducción se actualiza regularmente y puede encontrarse en la web de la AEMPS.

El grupo de trabajo WP-4 del proyecto DRUID ha revisado ciertos grupos de medicamentos de acuerdo con su influencia sobre la capacidad para conducir o la utilización de maquinaria peligrosa y ha propuesto una clasificación de estos en 4 categorías (ver Tabla 1).

Tabla I. Medicamentos y conducción de vehículos: Categorías DRUID*

- Categoría 0 (sin efecto sobre la capacidad de conducción).
- Categoría I (Influencia leve sobre la capacidad de conducción).
- Categoría II (Influencia moderada sobre la capacidad de conducción).
- Categoría III (Influencia muy marcada sobre la capacidad de conducción).

*Estos criterios que se aplican en la conducción de vehículos son totalmente extensibles tanto a los trabajadores que realizan trabajos peligrosos, como en aquellas tareas en las que sus decisiones tengan una gran trascendencia social.

En la tabla 2 se describen los consejos y advertencias que deben de informar los profesionales sanitarios a los pacientes según el medicamento que tomen siguiendo las categorías de la DRUID.

5. Principales cuestiones que se deben transmitir



Tabla 2. Consejos y advertencias a los pacientes por parte de los profesionales de la salud, siguiendo las categorías de la DRUID*

Información para los profesionales sanitarios	Categoría 0	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3
Consejos a los pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • La medicación es en general segura. • Asegúrese de que el paciente no está tomando otra medicación, bebe alcohol o consume sustancias psicoactivas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Informe al paciente que podrían aparecer reacciones adversas para conducir, especialmente durante los primeros días de tratamiento. • Aconseje al paciente no conducir si aparecen esas reacciones adversas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Informe al paciente sobre las posibles reacciones adversas de la medicación y su influencia sobre la capacidad de conducir. • Aconseje al paciente que no conduzca durante los primeros días del tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Informe al paciente sobre las posibles reacciones adversas de la medicación y su influencia sobre la capacidad de conducir. • Advierta al paciente que no puede conducir. • Recuerde que en sucesivas consultas debe señalar a su paciente si puede, o no, conducir. • Si es posible prescriba una medicación más segura.
Advertencias a los pacientes	No se precisa advertencia sobre la conducción.	No conduzca sin leer en el prospecto del medicamento la sección «conducción y uso de máquinas».	No conduzca sin consultar con su médico y/o farmacéutico. Lea la sección «conducción y uso de máquinas» en el prospecto del medicamento y consúlteles ante cualquier duda.	No conduzca. Su médico le informará tras la instauración y seguimiento del tratamiento, cuando pueda volver a conducir.

*Estos criterios que se aplican en la conducción de vehículos son totalmente extensibles a los trabajadores que realizan trabajos peligrosos, como aquellas tareas en las que sus decisiones tengan una gran trascendencia social.

En esta guía se prioriza la necesidad de informar siempre que se prescriban o dispensen medicamentos con el pictograma de la conducción y, en particular, aquellos medicamentos autorizados en España que tienen mayor influencia como son los ya categorizados como DRUID II (Tabla 3) y DRUID III (Tabla 4). Se describirán preferentemente los fármacos que se utilizan por vía oral y/o vía tópica. En estas tablas se describen los principales fármacos con su código ATC*

*El **código ATC** o **Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química** (ATC: acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System) es un sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco. Este sistema fue instituido por la Organización Mundial de la Salud y ha sido adoptado en Europa.

A cada fármaco le corresponde un código ATC y éste se especifica en la ficha técnica (resumen de las características del producto) del medicamento, en el apartado 5: propiedades farmacológicas. Cada código tiene 5 niveles, expresados por 7 dígitos alfanuméricos.

5. Principales cuestiones que se deben transmitir



Tabla 3. Relación de fármacos de la Categoría II de la DRUID.

Fármaco	CÓDIGO ATC	Fármaco	CÓDIGO ATC	Fármaco	CÓDIGO ATC
Acetazolamida	S01EC01	Brotizolam	N05CD09	Codeína > 20 mg.	R05DA04
Acetilcolina	S01EB09	Buclicina	R06AE01	Ciclizina	R06AE03
Acetildihidrocodeína	R05DA12	Bupivacaina	N01BB01 (Categoría del I a III, según la vía de entrada).	Ciclobenzaprina	M03BX08
Agomelatina	N06AX22	Bupropion	N07BA02	Ciproheptadina	R06AX02
Almotriptán	N02CC05	Cabergolina	N04BC06	Dantroleno	M03CA1
Amifampridina	N07XX05	Carbimida cálcica	N07BB02	Dexanfetamina	N06BA02
Amisulpride	A03AL05	Carbamazepina	N03AF01	Dexbromfeniramina	R06AB06
Antiespasmóticos en combinación con otros fármacos.	A03ED	Carbinoxamina	R06AA08	Dexclorfeniramina	R06AB02
Apomorfina	N04BC07	Carisoprodol	M03BA02	Dimetindeno	R06AB03
Apraclonidina	S01EA03	Cetirizina	R06AE07	Disulfiram	N07BB01
Aripripazol (vía oral)	N05AX12	Clordiazepóxido	N05BA02	Donepezilo	N06DA02
Atapulgita (asociado con morfina)	A07BC54	Clormezanona	M03BB02	Duloxetina	N06AX21
Azatadina	R06AX09	Clorfenamina	R06AB04	Eletriptán	N02CC06
Baclofeno	M03BX01	Clorfenoxamina	R06AA06	Entacapona	N04BX02
Biperideno	N04AA02	Clorzoxazona	M03BB03	Eslicarbazepina	N03AF04
Toxina botulínica A y B	M03AX01	Cinarazina	N07CA02	Etoxisimida	N03AD01
Brimonidina	S01EA05	Clobazam	N05BA09	Febarbamato	M03AC08
Bromocriptina	N04BC01	Clomipramina	N06AA04	Flunarizina	N07CA03
Bromoperidol	N05AD06	Clonazepam	N03AE01	Flupentixol (vía oral)	N05AF01
Bromofeniramina	R06AB01	Clonidina	C02AC01	Frovatriptán	N02CC07
		Clotiapina	AX09	Gabapentina	N03AX12
				Galantamina	N06DA04

5. Principales cuestiones que se deben transmitir



Fármaco	CÓDIGO ATC
Guanfacina	C02AC02
Haloperidol (vía oral)	N05AS01
Histapirrodina	R06AC02
Hidrocodona	R05DA03
Hidroxizina	N05BB01
Iloprost (vía inhalatoria)	B01AC11
Imipramina	N06AA02
Isotipendilo	R06AD09
Isotretinoína	D10BA01
Ketotifeno	R06AX17
Lacosamida	N03AX16
Lamotrigina	N03AX09
Levetiracetam	N03AX14
Levobupivacaína (I a III dependiendo de la vía de administración)	N01BB10
Levodopa	N04BA01
Levosulpirida	N05AL07
Lidocaína (de 0 a III dependiendo de la vía de administración)	N01BB02
Litio	N05AN01
Lofepamina	N06AA07
Maprotilina (vía oral)	N06AA21
Mebhidrolina	R06AX15

Fármaco	CÓDIGO ATC
Meclozina	R06AE05
Memantina	N06DX01
Mefenesina	M03BX06
Mepivacaína (0 a III dependiendo de la vía de administración).	N01BB03
Mepiramina	R06AC01
Mequitazina	R06AD07
Metadona (vía oral)	N07BC02
Metocarbamol	M03BA03
Metildopa	C02AB01
Metilfenidato	N06BA04
Metilescopolamina	A03cb01
Mizolastina	R06AX25
Moclobemida	N06AG02
Mosafinil	N06BA07
Moxonidina	C02LC05
Nabilona	A04AD11
Naltrexona	N07BB04
Naratriptán	N02CC02
Nefazodona	N06AX06
Nefopam	N02BG06
Neostigmina (vía oral)	N07AA01
Nortriptilina	N06AA10

Fármaco	CÓDIGO ATC
Olanzapina (vía oral)	N05AH03
Opio	A07DA02
Orfenadrina	N04AB02
Oxatomida	R06AE06
Oxcarbazepina	N03AF02
Oxomemazina	R06AD08
Ácido Pamidróico	M05BA03
Penfluridol	N05AG03
Pergolida	N04BC02
Perfenazina	N05AB03
Fenelzina	N06AF03
Feniramina	R06AB05
Fenprobamato	M03BA01
Folcodina	R05DA08
Pilocarpina	N07AX01, S01EB01
Pimitixeno	R06AX23
Pimozida	N05AG02
Pimamperona	N05AD05
Piracetam	N06BX03
Piribedilo	N04BC08, C04AX13
Pizotifeno	N02CX01
Clorazepato de potasio (vía oral)	N05ba05
Pramipexol	N04BC05

5. Principales cuestiones que se deben transmitir



Fármaco	CÓDIGO ATC
Pregabalina	N03AX16
Pridinol	M03BX03
Prilocaína (0 a III dependiendo de la vía de administración)	N01BB04
Procaína (0 a III dependiendo de la vía de administración).	N01BA02
Prociclidina	N04AA04
Piridostigmina	N07AA02
Quetiapina	N05AH04
Rilménidina	C02AC06
Risperidona (vía oral)	N05AX08
Rivastigmina	N06DA03
Rizatriptán	N02CC04
Ropinirol	N04BC04
Rotigotina	N04BC09
Rufinamida	N03AF03
Sulpirida	N05AL01
Sumatriptán	N02CC01
Tacrolimus (vía oral)	L04AD02
Tetracaina (0 a III dependiendo de la vía de administración)	N01BA03

Fármaco	CÓDIGO ATC
Tetrazepam	M03BX07
Tebacón	R05DA10
Tietilperazina	R06AD03
Tiocolchicósido	M03BX05
Tiagabina	N03AG03
Tiaprida	N05AL03
Tizanidina	M03BX02
Tolcapona	N04BX01
Topiramato	N03AX11
Tranilcipromina	N06AF04
Trihexifenidilo	N04AA01
Trimipramina	N06AA06
Ácido Valpróico (vía oral)	N03AG01
Venlafaxina	N06AX16
Vigabatrina	N03AG04
Ziprasidona (Vía oral)	N05AE04
Zolmitriptán	N02CC03
Zonisamida	N03AX15
Zuclopentixol (vía oral)	N05AF05

5. Principales cuestiones que se deben transmitir



Tabla 4. Descripción de los fármacos de la Categoría III de la DRUID.

Fármaco	CÓDIGO ATC	Fármaco	CÓDIGO ATC	Fármaco	CÓDIGO ATC
Alcuronio	M03AA01	Diazepam	N05BA01	Isoflurano	N01AB06
Alfentanilo	N01AH02	Dibenzepina	N06AA08	Ketamina	N01AX03
Alimemazina	R06AD01	Dihidrocodeína	N02AA08	Levomepromazina	N05AA02
Alprazolam	N05BA12	Dimetiltubocuramina	M03AA04	Loprazolam	N05CD11
Amitriptilina	N06AA09	Difenhidramina	R06AA02	Lorazepam	N05BA06
Aripripazol (vía parenteral)	N05BA12	Dosulepina	N06AA16	Lormetazepam	N05CD06
Atropina	A03BA01, S01FA01	Cloruro de Doxacurio	M03AC07	Maprotilina (vía parenteral)	N06AA21
Atropina + escopolamina + fenilefrina	S01FAP1	Doxepina	N06AA12	Metadona (vía parenteral)	N07BC02
Bipirideno	N04AA02	Doxilamina	R06AA09	Mianserina	N06AX03
Bromazepam	N05BA08	Droperidol	N01AX01	Midazolam	N05CD08
Bromperidol	N05AD06	Etilmorfina	R05DA01	Mirtazapina	N06AX11
Brotizolam	N05CD09	Etomidato	N01AX07	Cloruro de Mivacurio	M03AC10
Buprenorfina	N02AE01, N07BC01	Bromuro de Fazadinio	M03AC08	Morfina	N02AA01
Clometiazol	N05CM02	Fentanilo	N01AH01, N02AB03	Neostigmina (vía parenteral)	N07AA01
Clorpromazina	N05AA01	Flunitrazepam	N05CD03	Nitrazepam	N05CD02
Clotiazepam	N05BA01	Flupentixol (vía parenteral)	N05AF01	Óxido nitroso	N01AX13
Clozapina	N05AH02	Flurazepam	N05CD01	Olanzapina (vía parenteral)	N05AH03
Clemastina	R06AA04	Galamina	M03AC02	Oxazepam	N05BA04
Clonazepam	N03AE01	Haloperidol (vía parenteral)	N05AD01	Oxicodona	N02AA05
Clotiapina (vía parenteral)	AX09	Hexafluronio	M03AC05	Pancuronio	M03BA03
Ciclopentolato	S01FA04	Homatropina	S01FA05	Pegaptanib	S01LA03
Desflurano	N01AB07	Hidromorfona	N02AA03	Periciazina	N05AC01

5. Principales cuestiones que se deben transmitir



Fármaco	CÓDIGO ATC
Petidina	N02AB02
Fenobarbital	N03AA02
Fenilefrina (a partir del 10%)	S01FB01
Fenilefrina+tetracaina	S01FBP1
Fenitoína	N03AB02
Bromuro de Pipecuronio	M03AC06
Palmitato de Pipotiazina (vía parenteral)	N05AC04
Clorazepato de potasio (vía parenteral)	N05BA05
Prazepam	N05BA11
Primidona	N03AA03
Promazina	N05AA03
Prometazina	R06AD02
Propofol	N01AX10
Pseudoefedrina+triprolidina	R01BA52
Ranibizumab	S01LA04
Remifentanilo	N01AH06
Risperidona (vía parenteral)	N05AX08
Bromuro de Rocuronio	M03AC09
Ropivacaína	N01BB09
Sevofluorano	N01AB08
Suxametonio	M03AS01
Tacrolimus (vía parenteral)	L04AD02
Temazepam	N05CD07

Fármaco	CÓDIGO ATC
Tiopental	N01AF03, N05CA19
Tramadol	N02AX02
Trazodona	N06AX05
Triazolam	N05CD05
Trifluoperazina	N05AB06
Triprolidina	R06AX07
Tropicamida	S01FA06
Tubocuramina	M03AA02
Ácido Valproico (vía parenteral)	N03AG01
Vecuronio	M03AC03
Verteporfina	S01LA01
Zaleplón	N05CF03
Ziconotida	N02BG08
Ziprasidona (vía parenteral)	N05AE04
Zolpidem	N05CF02
Zopiclona	N05CF01
Zuclopentixol (vía parenteral)	N05AF05

5. Principales cuestiones que se deben transmitir



Tabla 5. Los grupos de medicamentos más utilizados que pertenecen a las categorías II y III de la DRUID.

- Analgésicos opiáceos
- Antiepilépticos
- Benzodiazepinas: Ansiolíticos
- Hipnóticos sedantes
- Algunos antidepresivos
- Antihistamínicos de primera generación.

Los principales grupos de medicamentos que se prescriben o son más utilizados dentro de las categorías II y III de la DRUID vienen descritos en la Tabla 5.

4. Mejorar el procedimiento de prescripción de medicamentos para identificar aquellos que pueden alterar de manera importante la capacidad de conducción y en la realización de trabajos peligrosos y tareas que comporten una gran trascendencia social, resaltando los pacientes con edad avanzada, pacientes polimedicados, patologías de especial riesgo, conductores profesionales, o que conduzcan más de 40 minutos seguidos al día.

Consistiría en un aviso/información al profesional que prescriba un medicamento con efectos en la conducción y en la realización de trabajos peligrosos, a través de una alerta en la historia clínica y/o historia laboral, ofreciendo la recomendación para una prescripción más segura o informando de una alternativa si la hubiera. En estos casos, el profesional sanitario al recibir la alerta informaría al paciente y le daría la recomendación oportuna, citándole tras un periodo de tratamiento para una nueva valoración.



CRITERIOS DE LOS CONTENIDOS BÁSICOS



6. Criterios de los contenidos básicos

Se presenta a continuación una propuesta de los contenidos básicos a transmitir a la población general basada en experiencias previas en nuestro país, y una propuesta de consejos que el profesional sanitario debe transmitir al paciente conductor de vehículos y/o trabajador que está tomando medicamentos.

Información, recomendaciones y/o mensajes clave que debe conocer la población general y, fundamentalmente, aquellas personas a quienes se les prescriben medicamentos que pueden tener efecto en la conducción de vehículos:

6.1 ¿Cómo pueden afectar los medicamentos a la capacidad para conducir y en la realización de tareas peligrosas?

Algunos medicamentos, incluso los que no precisan receta médica, pueden disminuir su capacidad para conducir de forma segura.

Debe prestar atención a los siguientes efectos adversos de los medicamentos recogidos en la tabla 6.

Siempre que comience a tomar un nuevo medicamento, aunque sea sin receta, incluidos los medicamentos u otros productos a base de plantas medicinales, pregunte al profesional sanitario sobre los riesgos de conducir y/o realizar tareas peligrosas mientras dure su tratamiento y consulte el prospecto.

6.2 ¿Qué medicamentos pueden afectar a la capacidad para conducir y en la realización de trabajos de riesgo?

Entre los medicamentos que pueden disminuir la capacidad para conducir cabe destacar los que se utilizan para tratar las diferentes clínicas recogidas en la tabla 7.

Tabla 6. Principales efectos adversos de los medicamentos que pueden influir en la conducción de vehículos y/o en la realización de trabajos peligrosos.

- Somnolencia
- Dificultad de concentración o para permanecer alerta
- Visión doble o borrosa
- Sensación de vértigo
- Disminución de reflejos: lentitud de reacción
- Falta de coordinación, sensación de inestabilidad
- Desvanecimientos, mareos

6. Criterios de los contenidos básicos



Tabla 7. Principales enfermedades o alteraciones de la salud en las que se utilizan medicamentos que pueden influir en la conducción de vehículos o en la realización de trabajos peligrosos.

- Los trastornos del sueño (Hipnóticos)
- La ansiedad (Ansiolíticos)
- La psicosis (Antipsicóticos)
- La depresión (Antidepresivos)
- La epilepsia (Antiepilépticos)
- El Parkinson (Antiparkinsonianos)
- El dolor (Analgésicos)
- Las migrañas (antimigrañosos)
- Para anestesiar (Anestésicos)
- La demencia
- Las alergias (Antialérgicos)
- Gripe y catarro (Antigripales y Anticatarrales)
- Afecciones oculares

Pida siempre consejo a su médico o farmacéutico u otros profesionales sanitarios si está utilizando o va a utilizar alguno de estos medicamentos.

¿Qué medicamento toma? Así le puede afectar:

En esta tabla 8 se describen los principales medicamentos que podrían causar reacciones adversas que disminuyan la capacidad para conducir y/o en la realización de trabajos peligrosos, sin embargo, se deben tener en cuenta otros grupos de medicamentos, que, aunque no se reflejan en esta tabla, también podrían afectar.

Tabla 8. Principales medicamentos y sus efectos adversos sobre la salud de los pacientes que los consumen

- Trastornos del sueño (hipnóticos): somnolencia, disminución de la atención y disminución de la capacidad de reacción.
- Ansiedad (ansiolíticos): somnolencia, disminución de la atención y disminución de la capacidad de reacción.
- Depresión (antidepresivos): nerviosismo, ansiedad, somnolencia, alteración de la coordinación, visión borrosa.
- Gripe y catarro (antigripales y anticatarrales): Somnolencia.
- Dolor (analgésicos): somnolencia, disminución de la capacidad de concentración y de reacción, mareo.
- Alergias (antihistamínicos): somnolencia, capacidad de reacción reducida, visión borrosa (colirios).
- Migrañas (antimigrañosos): somnolencia, mareos, debilidad, afecciones oculares, visión borrosa.
- Psicosis (antipsicóticos): somnolencia, mareo, agitación, cansancio.
- Epilepsia (antiepilépticos): somnolencia, mareos, visión borrosa, fatiga, sensación de debilidad.
- Parkinson (antiparkinsonianos): somnolencia, episodios repentinos de sueño, espasmos, visión borrosa, confusión.
- Diabetes (antidiabéticos): hipoglucemia.

6. Criterios de los contenidos básicos

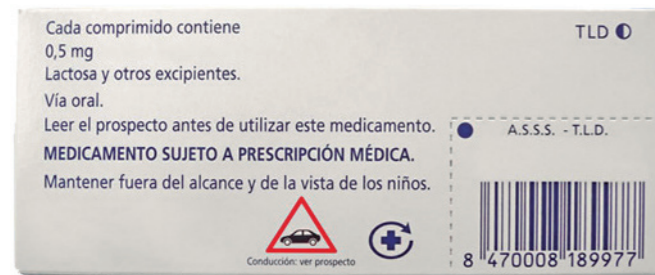


6.3. ¿Cómo podemos identificar estos medicamentos?

En sus envases aparece el pictograma de la conducción (Figura nº 1). Dicho pictograma consiste en un triángulo equilátero rojo con el vértice hacia arriba y un coche negro en el interior sobre fondo blanco, muy similar a una señal de tráfico, con la leyenda «Conducción: ver prospecto». Busque en el envase (Figura 2) de los medicamentos que esté tomando si aparece el siguiente símbolo de advertencia:



Figura 2. Ejemplo del pictograma en un envase de un medicamento



Fuente: [Ejemplo de pictograma]. Recuperado de: <http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/pictograma.htm>

Este pictograma NO prohíbe la conducción, sino que LE ADVIERTE que es recomendable leer en el prospecto donde están descritos todos los efectos adversos. Se debe leer con atención el apartado «Conducción y uso de máquinas» de la sección 2 del prospecto, donde se indican las precauciones que se deben tomar en relación con los efectos adversos.

6.4. ¿Cuándo prestar especial atención?

- Al comienzo del tratamiento o ante un cambio en la dosis
- Cuando se toman varios medicamentos a la vez: cuanto mayor sea el número de medicamentos que se consuman a la vez, mayor es la probabilidad de experimentar efectos adversos y/o interacciones.
- Si se consume alcohol: se debe evitar el consumo de alcohol mientras se toman medicamentos (y siempre evitar conducir después de haber consumido alcohol).
- Si está cansado.
- Si es una persona mayor.



6.5. ¿Qué hacer?

- Seguir las instrucciones de administración del medicamento que ha indicado el profesional sanitario. No dejar de tomar el medicamento y ante cualquier duda, consultar de nuevo.
- Observe el efecto que produce el medicamento le produce (somnolencia, debilidad, visión borrosa). Valorar cómo afecta el medicamento a la capacidad para conducir o para realizar trabajos peligrosos; no dejar de usar el medicamento, no conducir y en ámbito laboral, consultar con la unidad básica de salud, el médico del trabajo y/o diplomado de enfermería del trabajo, que son los responsables de la vigilancia de su salud.
- Según el tipo de medicación administrada, se debe evitar conducir los primeros días del tratamiento o cuando se modifique la dosis. Según la actividad laboral desarrollada se deberá consultar con el responsable de la vigilancia de la salud de la empresa.
- Evitar tomar alcohol cuando se tomen medicamentos.
- Tomar la medicación en la dosis y el horario que le haya indicado el profesional sanitario.
- No automedicarse.
- Si se tiene que conducir de forma habitual, hay que informar al profesional para que pueda valorar la posibilidad de encontrar el medicamento que menos influya sobre la capacidad para conducir. En las tareas laborales consideradas peligrosas se debe consultar al servicio de prevención de riesgos laborales.
- Todas estas recomendaciones son especialmente importantes si se trata de un conductor profesional y el trabajado habitual comporta un riesgo para si mismo o para terceras personas.

Información, recomendaciones y/o mensajes clave que deben conocer los profesionales sanitarios y cómo deben transmitir esta información a la población.

6. Criterios de los contenidos básicos



Tabla 9. Precauciones de los profesionales sanitarios que prescriben medicamentos en pacientes que deben conducir vehículos y/o realizar trabajos peligrosos o de gran trascendencia social.

- Patología o síntomas a tratar.
- Efectos del medicamento sobre la función psicomotora y la capacidad de conducir o de realizar trabajos peligrosos.
- Si el paciente conduce o no de forma habitual y especialmente si es conductor profesional, o si la actividad laboral que realiza es puntual o habitual.

Tabla 10. Principales actuaciones del personal sanitario que prescribe un medicamento que puede comportar un riesgo para el paciente.

- Seleccionar la alternativa que no presente efectos sobre la capacidad de conducción o a su actividad laboral o que estos sean los mínimos posibles. - Elegir la vía de administración que produzca menos efectos sistémicos (tópica, nasal).
- Ajustar la dosis y/o los horarios de las tomas (por ejemplo, dosis única nocturna).
- Valorar siempre la especial sensibilidad a los medicamentos en las personas mayores, los pacientes con insuficiencia renal, los diabéticos, etc.

Siempre hay que tener especial precaución al prescribir medicamentos a personas que conducen y/o realicen trabajos peligrosos. Se deben tener en cuenta los siguientes aspectos (ver Tabla 9):

Si la utilización del medicamento puede suponer un riesgo para el paciente, a ser posible, el profesional sanitario que los prescribiese debería hacer las siguientes actuaciones (ver Tabla 10).

Cuando un paciente consume medicamentos y sobre todo si conduce o realiza trabajos peligrosos, el profesional sanitario debería darle unas pautas generales:

- Indicarle que antes de conducir o utilizar maquinas peligrosas, debe conocer en qué medida el medicamento que está tomando le afecta para llevar a cabo estas actividades. Y que, si observa que el medicamento influye en sus reflejos y capacidad de concentración, le produce excesiva somnolencia, etc. debe consultárselo y evitar conducir o realizar la actividad laboral pero no dejar de tomar el medicamento.
- Explicarle que el efecto del medicamento se manifiesta de manera más intensa en los primeros días del tratamiento o en caso de cambio de dosis, en especial durante las primeras horas después de la ingesta del mismo.
- Recordarle que es importante que siga las instrucciones que se le han dado en relación con el medicamento.
- Informarle de que beber alcohol, si está tomando medicamentos, puede aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos (mayor sedación y somnolencia, pérdida de reflejos, etc.) y, además, afectar negativamente a su capacidad para conducir y de realizar su actividad laboral. Recuérdele que siempre debe evitar conducir después de haber consumido cualquier cantidad de alcohol.
- Explicarle que, si tiene que conducir de forma habitual, debe decirlo siempre, para valorar la posibilidad de encontrar el medicamento que menos influya sobre su capacidad para conducir.
- Invitarle a consultar cualquier tipo de duda sobre la medicación que está tomando, sus efectos sobre la conducción y en la realización de trabajos peligrosos.



POBLACIÓN DIANA (¿A QUIÉN VA DIRIGIDA
PRINCIPALMENTE ESTA GUÍA?)



7. Población diana (¿A quién va dirigida principalmente esta guía?)

7.1. Conductores de todo tipo de vehículos

Un aspecto en relación a las enfermedades–patologías y conducción de vehículos, es la valoración de la aptitud para conducir; los profesionales sanitarios, y en particular los médicos, ofrecerán los oportunos consejos y recomendaciones a los pacientes en relación con sus enfermedades y la posibilidad de que éstas puedan tener una influencia sobre su capacidad para conducir, si bien la valoración de la aptitud para conducir se realiza en los Centros de Reconocimiento de Conductores (CRC).

El Reglamento General de Conductores, Real Decreto 818/2009, en su Anexo IV, establece los requisitos de aptitud psicofísica requeridos para obtener o prorrogar el permiso o licencia de conducción. Es preciso señalar que dentro del apartado 11 del citado Anexo IV, en el apartado «trastornos relacionados con sustancias», se incluyen de forma conjunta las drogas y los medicamentos, y se menciona la categoría de «consumo habitual», especificándose que no se admite el consumo habitual de medicamentos que, individualmente, o en su conjunto, produzcan efectos graves en la capacidad de conducir.

Aun cuando el artículo 12 de la Ley 6/2014, de 7 de abril, por la que se modifica el texto articulado de la Ley sobre Tráfico, Circulación de Vehículos a Motor y Seguridad Vial, aprobado por el Real Decreto Legislativo 339/1990, de 2 de marzo establece la prohibición de la conducción con la presencia de drogas en el organismo, han quedado excluidas aquellas sustancias que se utilicen bajo prescripción facultativa y con una finalidad terapéutica, siempre que se esté en condiciones de utilizar el vehículo conforme a la obligación de diligencia, precaución y no distracción establecida en el artículo 9 de la ley 6/2014, dejando para el tipo penal previsto en el artículo 379.2 del Código Penal la sanción por conducción bajo la influencia de drogas. Igualmente, la ley 6/2014 establece la prueba salival, mediante dispositivo autorizado, como medio preferente para detectar in situ la presencia de drogas en el organismo y como medio electivo para su posterior análisis de confirmación.



7.2. Profesiones de Riesgo

La legislación española relaciona, en el anexo I del RD 39/1997, aquellas profesiones que pueden ser consideradas de riesgo en función de los factores laborales perjudiciales a los que los trabajadores están expuestos y que, por lo tanto, requieren especiales medidas de vigilancia, de prevención y de protección por parte de las empresas y de los servicios de prevención de riesgos laborales. Se incluyen las siguientes:

- Trabajos con exposición a radiaciones ionizantes en zonas controladas según Real Decreto 53/1992, de 24 de enero, sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes.
- Trabajos con exposición a sustancias o mezclas causantes de toxicidad aguda de categoría 1, 2 y 3, y en particular a agentes cancerígenos, mutagénicos o tóxicos para la reproducción, de categoría 1A y 1B, según el Reglamento (CE) n.º 1272/2008, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas.
- Actividades en que intervienen productos químicos de alto riesgo y son objeto de la aplicación del Real Decreto 886/1988, de 15 de julio, y sus modificaciones, sobre prevención de accidentes mayores en determinadas actividades industriales.
- Trabajos con exposición a agentes biológicos de los grupos 3 y 4, según la Directiva 90/679/CEE y sus modificaciones, sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados a agentes biológicos durante el trabajo.
- Actividades de fabricación, manipulación y utilización de explosivos, incluidos los artículos pirotécnicos y otros objetos o instrumentos que contengan explosivos.
- Trabajos propios de minería a cielo abierto y de interior, y sondeos en superficie terrestre o en plataformas marinas.
- Actividades en inmersión bajo el agua.

7. Población diana



- Actividades en obras de construcción, excavación, movimientos de tierras y túneles, con riesgo de caída de altura o sepultamiento.
- Actividades en la industria siderúrgica y en la construcción naval.
- Producción de gases comprimidos, licuados o disueltos o utilización significativa de los mismos.
- Trabajos que produzcan concentraciones elevadas de polvo silíceo.
- Trabajos con riesgos eléctricos en alta tensión.

Tabla 11. Relación de las principales profesiones de alta trascendencia social

- Los cuerpos y fuerzas de seguridad.
- Los conductores de transportes públicos.
- El personal sanitario.
- Los trabajadores que manejan materiales o maquinaria peligrosa.
- Todas las profesiones de las cuales se espera la toma de decisiones de gran trascendencia (destacamos las actividades médicas que ponen en peligro los pacientes).

7.3. Profesiones de Alta Trascendencia Social

Por otro lado, existen algunas profesiones en las cuales si los trabajadores desempeñan su trabajo sin las adecuadas capacidades psicofísicas se pone en riesgo no sólo su salud, sino esencialmente la salud (entendida como concepto amplio de bienestar físico, mental y social) de terceras personas.

Serían las llamadas profesiones de alta trascendencia social e incluyen (ver Tabla 11).

En definitiva, los dos conceptos deben ser claramente diferenciados, y así:

- profesión de riesgo es aquella cuyos factores externos son relevantes y perjudiciales para el trabajador, mientras que
- profesión de alta trascendencia social es aquella donde las inhabilidades o carencias de sus trabajadores ponen en peligro su propia seguridad y la seguridad de terceros.

7. Población diana



Tabla 12. Principales tipos de capacitaciones para los trabajadores considerados como de alta trascendencia social.

- Conducción de vehículos de transporte de mercancía peligrosa o de pasajeros.
- Uso de armas de fuego.
- Ejercicio físico intenso.
- Uso de maquinaria peligrosa.
- Uso de herramientas y procedimientos delicados.
- Toma de decisiones trascendentes.

En la mayoría de las profesiones consideradas de alta trascendencia social se puede requerir la capacitación/habilitación legal para una o más de las siguientes actividades (ver Tabla 12).

Para ello es necesario mantener la adecuada aptitud psicofísica en su vertiente médica, psicológica y, en algunos casos, también la física.

Las causas más frecuentes de disminución esta aptitud psicofísica estaría relacionadas tanto con patología orgánica (agudeza visual, capacidad auditiva, trastornos musculoesqueléticos, enfermedades cardiovasculares, alteraciones metabólicas, etc) como con trastornos del comportamiento que, a su vez, podrían ser debidos a:

- Alteraciones psicológicas (incluye los trastornos por acontecimientos vitales estresantes como separaciones y otros factores laborales y familiares).
- Patología psiquiátrica.
- Patología neurológica.
- Patología relacionada con el consumo de alcohol, de drogas ilegales o de ciertos medicamentos

A continuación, se analizan dos de las actividades anteriormente descritas: la conducción de vehículos, y la posesión y uso de armas de fuego.

7.3.1. Conducción de vehículos (Conductores Profesionales)

El mantenimiento de las aptitudes psicofísicas para la conducción de vehículos de manera profesional supone un reto de primera magnitud para las empresas y servicios médicos en todos los ámbitos. Se presupone que todos los conductores profesionales son titulares del carnet de conducir que corresponda en cada caso y que éste permanece en vigor. Para ello se requiere, tanto para la obtención del mismo como para cada renovación, un Informe de Aptitud Psicofísica expedido por un Centro de Reconocimiento de Conductores autorizado.



.....

Poseer el carnet en vigor, sin embargo, no equivale a poseer las aptitudes psicofísicas necesarias durante toda la vigencia del mismo.

Las conclusiones de la Revisión bibliográfica exploratoria sobre los criterios de aptitud en conductores profesionales con enfermedad psiquiátrica son, entre otras, las siguientes:

- No existe obligación por parte del conductor con patología mental de declarar su enfermedad a la hora de obtener o renovar el carnet de conducir, aunque sí hay una responsabilidad moral para ello, dados los riesgos que conlleva no hacerlo.
- Los conductores profesionales con patología mental requieren una vigilancia de la salud más estrecha donde es necesaria la colaboración multidisciplinar entre médico del trabajo, atención primaria y especialistas a la hora de poder detectar precozmente y controlar estos procesos.
- Queda a criterio subjetivo del especialista competente para ello (médico del trabajo, neurólogo, psiquiatra, psicólogo) la valoración de la aptitud en conductores con patología mental.

7.3.2. Utilización de armas de fuego

La normativa general relativa al uso de las armas de fuego tiene, entre otros, el objetivo de garantizar que los usuarios mantengan en todo momento la adecuada aptitud psicofísica.

Así, el Real Decreto 137/1993, de 29 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de Armas, en su artículo 98.1 se dice: «En ningún caso podrán tener ni usar armas, ni ser titulares de las licencias o autorizaciones correspondientes, las personas cuyas condiciones psíquicas o físicas les impidan su utilización, y especialmente aquellas personas para las que la posesión y el uso de armas representen un riesgo propio o ajeno.»

El punto 4, además, resalta: «De lo dispuesto en el apartado anterior (acreditación de aptitudes psíquicas y físicas) se exceptúa el personal que se encuentre en activo o en la situación que se estime reglamentariamente como tal, de las Fuerzas Armadas y de las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad.»



El artículo 147.1 también destaca que: «Los usuarios de las armas deberán estar en todo momento en condiciones de controlarlas. En la presencia o proximidad de otras personas, deberán actuar con la diligencia y precauciones necesarias y comportarse de forma que no puedan causar peligro, daños, perjuicios o molestias a terceras personas o a sus bienes.»

El 147.2: «Queda prohibido portar, exhibir o usar las armas: a) Sin necesidad o de modo negligente o temerario. b) Mientras se utilizan cascos o auriculares conectados con aparatos receptores o reproductores de sonidos. c) Bajo los efectos de bebidas alcohólicas, estupefacientes, psicotrópicos, estimulantes u otras sustancias análogas.»

El RD 2487/1998, de 20 de noviembre, por el que se regula la acreditación de la aptitud psicofísica necesaria para tener y usar armas y para prestar servicios de seguridad privada, en su artículo 6 dice: «Las pruebas y exploraciones procedentes para determinar la aptitud psicofísica necesaria para tener y usar armas y para prestar servicios de seguridad privada, como vigilantes de seguridad o como guardas particulares del campo en sus distintas modalidades, serán practicadas por un centro de reconocimiento debidamente autorizado».

Respecto a la capacidad psicofísica de los trabajadores que pertenecen a las Fuerzas Armadas quedan establecidas por el Real Decreto 944/2001, de 3 de agosto, por el que se aprueba el Reglamento para la determinación de la aptitud psicofísica del personal de las Fuerzas Armadas, en su Artículo 6. Pruebas físicas periódicas, especifica lo siguiente y que, a modo de ejemplo, constituye un posible modelo a seguir a la hora de evaluar las capacidades físicas de sus miembros:

1. Las pruebas físicas deberán permitir evaluar como mínimo la fuerza, la resistencia y, para edades inferiores a cuarenta y cinco años, la velocidad, y se ajustarán a un cuadro de condiciones que permita establecer diferentes niveles en función de la edad y del Cuerpo, escala o especialidad, empleo y, en su caso, destino.
2. Los militares de carrera de los Cuerpos Generales y de Especialistas de los Ejércitos y del Cuerpo de Infantería de Marina de la Armada y los militares profesionales de tropa y marinería con una relación



de servicios de carácter permanente deberán realizar las pruebas físicas al menos una vez cada cinco años.

3. El Ministro de Defensa, atendiendo a las necesidades específicas de cada Ejército, podrá establecer la periodicidad con la que han de realizar las pruebas físicas los militares de carrera de los Cuerpos de Intendencia e Ingenieros de los Ejércitos.
4. Los militares de complemento adscritos a los Cuerpos Específicos de los Ejércitos deberán realizar las citadas pruebas físicas, como mínimo, con anterioridad a la firma de un nuevo compromiso.
5. Los militares profesionales de tropa y marinería que mantienen una relación de servicios de carácter temporal las realizarán, como mínimo, antes de la firma de un nuevo compromiso, y con carácter previo al acceso a una relación de servicios de carácter permanente.
6. El Ministro de Defensa establecerá los cuadros de condiciones físicas a los que se refiere el apartado 1 de este artículo, podrá adecuar la frecuencia mínima establecida en los apartados anteriores del Cuerpo, Escala, especialidad, empleo y destino de los interesados y determinará la periodicidad con la que han de realizar las pruebas físicas los militares de carrera de los Cuerpos Comunes de las Fuerzas Armadas, y de los militares de complemento adscritos a los citados Cuerpos.»

Artículo 7. Reconocimientos y pruebas no periódicas.

«Las pruebas físicas, a las que hace referencia el artículo 6 de este Reglamento, también podrán realizarse en cualquier momento a propuesta del Jefe de unidad, centro u organismo o a iniciativa del interesado cuando sea necesario acreditar unas condiciones físicas especiales y su posesión no pueda deducirse del expediente de aptitud psicofísica del interesado. Estas pruebas se regularán por las normas que el Director general de Personal o los Jefes del Mando o Jefatura de Personal de cada Ejército establezcan.»



**TOXICIDAD DE LOS PRINCIPALES
MEDICAMENTOS** QUE PUEDEN
INFLUIR EN LA CONDUCCIÓN DE
VEHÍCULOS, EN LA REALIZACIÓN
DE TRABAJOS PELIGROSOS Y EN LAS
TAREAS DE ALTA TRASCENDENCIA SOCIAL





8. Toxicidad de los principales medicamentos que pueden influir en la conducción de vehículos, en la realización de trabajos peligrosos y en las tareas de alta trascendencia social

8.1. Introducción

La Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (**AEMPS**) (<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/home.htm>) publica documentos donde aportan el consumo de algunos grupos de medicamentos en España, desde la vertiente de esta guía comentaremos principalmente los opioides, ansiolíticos e hipnóticos, algunos antidepresivos, antimigrañosos, que están en las categorías II y III de la DRUID y por su elevada peligrosidad algunos antipsicóticos (neurolépticos).

La masiva utilización de los opioides principalmente para el tratamiento de dolor agudo y el dolor crónico moderado o grave, se ha convertido en un verdadero problema de Salud Pública para muchos países. Los medios de comunicación están difundiendo el aumento progresivo de miles de casos de muerte ocurridos en Estados Unidos, ya que son medicamentos adictivos tanto física como psíquicamente.

La Sociedad Española del Medicamento publicó un estudio el 21 de febrero de 2017, sobre la utilización de medicamentos opioides durante el período 2008-2015, y también se puede consultar en su página web los datos del 2010 al 2018.

El principio activo más utilizado es el **TRAMADOL (solo o asociado con analgésicos y antiinflamatorios)** representa un consumo en el año 2018, de un 62.3% de todos los analgésicos opioides (en el apar-

8. Toxicidad de los principales medicamentos



tado de fichas toxicológicas dedicaremos un extenso apartado sobre el Tramadol debido a que es uno de los fármacos más utilizados y a su importante peligrosidad para los pacientes que lo consumen y conducen vehículos, realizan trabajos peligrosos o tareas de alta trascendencia social y pertenece a la categoría III de la DRUID).

La Sociedad Española del Medicamento publicó el 27 de enero de 2014, un trabajo sobre la utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000-2012.

Aunque estos medicamentos tienen indicaciones terapéuticas diversas como son el tratamiento de las contracturas musculares, las distonías neurovegetativas o el tratamiento de las convulsiones en epilepsia, su uso principal es el tratamiento a corto plazo del insomnio y de los trastornos de ansiedad.

Los hipnóticos y sedantes más consumidos en el año 2012 fueron lormetazepam y zolpiden. Los ansiolíticos más consumidos en el año 2012 fueron lorazepam seguido de alprazolam. También el diazepam es uno de los ansiolíticos más utilizados y muchas veces se asocia su consumo con otros psicofármacos.

El 28 de junio de 2019, la AEMPS ha publicado una actualización del consumo de Ansiolíticos e Hipnóticos. En el año 2018 los cuatro más consumidos eran el Lormetazepam (25.34%), Lorazepam (25.13%), alprazolam (17.8%) y el diazepam (8.22%).

En el apartado 8.2 se describen las fichas toxicológicas específicas de los ansiolíticos e hipnóticos más utilizados y que pertenecen a la categoría III de la clasificación de la DRUID (lorazepam y lormetazepam) y el diazepam por ser uno de los más consumidos y más conocidos por población general.

Tanto el diazepam como el lorazepam y el lormetazepam pertenecen al grupo de los benzodiazepinas.

El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas o de abuso alcohol.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito síntomas tales como despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz y alucinaciones o convulsiones.

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas, aunque más acentuados, que dieron lugar a la instauración de este. Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Puesto que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada /rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva.

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deben asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria leve o moderada por el riesgo asociado de depresión respiratoria.

La Sociedad Española del Medicamento publicó el 14 de enero de 2015, los datos sobre la utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013.

Del gran consumo de antidepresivos solo algunos pueden influir en la conducción de vehículos y/o realización de trabajos peligrosos, pero muchos pacientes los suelen tomar asociados a otros psicofármacos que pueden aumentar su peligrosidad.

La base biológica de la depresión se ha explicado tradicionalmente por un déficit en las monoaminas biológicas (serotonina, noradrenalina o dopamina). Por este motivo, los medicamentos antidepresivos se han clasificado de acuerdo a sus mecanismos para mejorar la transmisión monoaminérgica. Las indicaciones principales de los antidepresivos son el tratamiento de trastornos depresivos y los

8. Toxicidad de los principales medicamentos



trastornos de ansiedad, sin embargo, existen antidepresivos que también están autorizados para el tratamiento del dolor crónico neuropático (incluyendo neuropatía diabética) o la deshabituación tabáquica.

Se clasifican en varios grupos:

- los inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas (antidepresivos tricíclicos),
- los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS),
- los inhibidores de la aminooxidasa no selectivos (IMAO NS),
- los inhibidores de la monoaminoxidasa A (IMAO A), y
- otros antidepresivos.

El consumo de antidepresivos en España desde el 2000 al 2013, ha representado un incremento de 200%.

Los ISRS y el grupo de «otros antidepresivos» han sido los antidepresivos más consumidos en todo el periodo de estudio y su consumo representa, respectivamente, el 70,4% y 29,7% del consumo total de antidepresivos en 2013.

Para la realización de las fichas toxicológicas específicas se han elegido dos antidepresivos que pertenecen a la categoría III de la DRUID (la amitriptilina y la mirtazapina).

Los antipsicóticos

Los antipsicóticos neurolépticos son medicamentos utilizados en el tratamiento de algunas psicosis orgánicas, como puede ser la esquizofrenia, y para tratar un largo número de afecciones como la enfermedad maniacodepresiva, las crisis de manía, la depresión, la enfermedad de Gilles de la Tourette, el autismo, las psicosis de los enfermos con demencia, los trastornos obsesivo-compulsivos, la agita-

8. Toxicidad de los principales medicamentos



ción de pacientes con demencia y las derivadas del consumo de drogas de abuso. La clorpromacina fue el primero de ellos, una fenotiacina derivada del antihistamínico prometacina, a la que siguió el desarrollo de numerosas subfamilias (tioxantenos, butirofenonas, etc.) caracterizadas por la acción bloqueante de los receptores dopaminérgicos D₂ y que se agrupan bajo el término de antipsicóticos típicos (tabla 13). El descubrimiento de la clozapina dio origen a una nueva era de fármacos con eficacia clínica similar, pero con menor tendencia a desarrollar reacciones extrapiramidales y son agrupados como antipsicóticos atípicos (tabla 13).

Tabla 13. Clasificación de los principales fármacos antipsicóticos*

Tipo de antipsicótico	Familia de antipsicótico	Principios activos
Típicos	Fenotiazinas	Clorpromazina, triflupromazina, levomepromazina, pipotiazina, periciazina, levomepromazina, tioridazina, flufenazina, perfenazina, trifluperazina, tioproperazina.
Típicos	Tioxantenos	Clorprotixeno, tioritixeno, zuclopentixol.
Típicos	Butirerofenonas	Haloperidol, droperidol
Típicos	Difenilbutilpiperidinas	Pimozida
Típicos	Análogos a las fenotiazinas	Loxapina, clotiapina
Atípicos	Benzamidas	Sulpirida, tiaprida, racloprida, amisulprida.
Atípicos	Derivados del indol	Sertindol, ziprasidona
Atípicos	Otros	CLOZAPINA, olanzapina, quetapina, metiapina, asenapina, clotiapina, aripiprazol, risperidona, paliperidona

* Basado en Nogué Xarau, S (2019)

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Para la realización de las fichas toxicológicas se han seleccionado antipsicóticos atípicos (los que se vienen utilizando más recientemente), el más importante es la **Clozapina**, también se aportan las fichas toxicológicas del **aripiprazol, quetapina, risperidona y de la sulpirida**.

Antimigrañosos

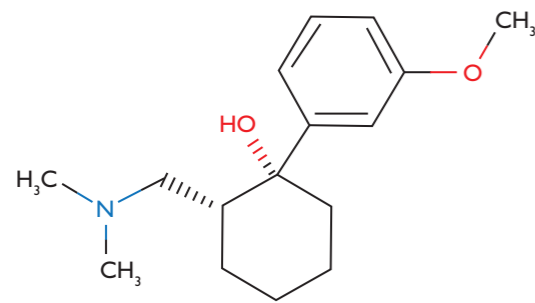
El tratamiento farmacológico de la migraña se divide en dos categorías: preventivo y agudo. El objetivo del tratamiento preventivo es reducir la frecuencia y/o intensidad de los ataques y, por tanto, mejorar el funcionamiento y la calidad de vida del paciente. El objetivo del tratamiento agudo es el tratamiento sintomático de la cefalea y otros síntomas asociados con el ataque agudo de migraña. Los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina) y los denominados comúnmente «triptanos» son, junto con los anti-inflamatorios no esteroideos, los fármacos de elección en el tratamiento agudo de la migraña. Ambos grupos son agonistas potentes de los receptores de 5-HT_{1B/1D}, pero los «triptanos» son más selectivos para estos receptores que los otros dos agentes. En dosis terapéuticas, producen la contracción de los vasos sanguíneos craneales de manera eficaz, pero sólo tiene efectos débiles de contracción sobre los vasos sanguíneos periféricos como las coronarias.

En el apartado de fichas toxicológicas se describe **el Sumitriptan** (Categoría II de la DRUID), que es el primer de los antimigrañosos derivados del triptófano que se aportó en tratamiento de la migraña.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Estructura química:



Número de CAS: 27203-92-5

Fórmula química: $C_{16}H_{25}NO_2$

Nombre químico: (+/-) trans-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol

8.2. Relación de las fichas toxicológicas de los principales fármacos (principios activos) que pueden influir en la conducción de vehículos, en la realización de trabajos peligrosos y en las tareas que comporten una alta trascendencia social.

8.2.1. Opiodes

8.2.1.1. Tramadol

El tramadol es el opiáceo más utilizado en asistencia médica y al ser un derivado mórfico comporta unos efectos importantes sobre la salud de los pacientes que lo toman en algunos casos puede ocasionar lesiones irreversibles e incluso, en algunos casos puede conllevar la muerte de los pacientes que lo consumen.

A continuación, se describen los principales efectos sobre la salud que puede ocasionar el Tramadol.

El Tramadol es un opiáceo sintético agonista de receptores opiáceos utilizado como analgésico narcótico para el dolor moderado o intenso.

Dosis terapéutica

La dosis inicial es de 50-100 mg de hidrocloreuro de tramadol dos veces al día, mañana y noche. Si el dolor persiste, deberá valorarse incrementar la dosis a 150 mg o 200 mg de hidrocloreuro de tramadol dos veces al día.

Propiedades farmacológicas

El Tramadol se metaboliza en el hígado, en un derivado activo el O-desmetilo y en varios metabolitos inactivos. Este derivado O-desmetilado, también llamado M1, es de dos a cuatro veces más potente que el propio Tramadol, debiéndose a él una gran parte del efecto analgésico.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



La concentración plasmática máxima de Tramadol se encuentra entre 1 a 2 horas después su administración oral, siendo las concentraciones terapéuticas en sangre entre 0.1-0.8 mg/L. El Tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica, la vida media de eliminación del Tramadol es de 5-6 horas, mientras que la del metabolito activo es de 7-8 horas. La excreción se efectúa principalmente por vía renal.

Su efecto analgésico está mediado principalmente por la inhibición de la receptación de noradrenalina y serotonina en la médula espinal.

Manifestaciones clínicas

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareo, que se producen en más del 10% de los pacientes.

Las principales alteraciones ocasionados por el *Tramadol* son neurológicas y psiquiátricas.

Alteraciones neurológicas

Las más frecuentes son el mareo, las cefaleas y la somnolencia.

De forma más excepcional también puede ocasionar: alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, anomalías de la coordinación, síncope. Tras la administración de una dosis que sobrepasa considerablemente las dosis recomendadas y administrando simultáneamente con otros medicamentos con acción depresora central, puede presentarse una depresión respiratoria.

Trastornos psiquiátricos:

Las más frecuentes son las alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño, ansiedad y pesadillas.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Tras la administración de *Tramadol* pueden presentarse diversos efectos secundarios psíquicos cuya intensidad y naturaleza varían individualmente (dependiendo de la personalidad y de la duración de la medicación) también pueden aparecer alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo, toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede ocasionar dependencia al fármaco.

Intoxicaciones Mortales por Tramadol

Hay diversas publicaciones médicas donde se aportan intoxicaciones mortales por consumo de Tramadol entre ellas destacaremos las siguientes.

Tjäderborn et al, 2007 aportan 17 casos de intoxicaciones mortales no intencionales por Tramadol. Las concentraciones de Tramadol en sangre obtenidas en las autopsias oscilan entre 1.1-12 mg/Kg.

De Decker et al, 2008 describen 8 casos de intoxicación mortal por Tramadol, en los que se encuentran únicamente el Tramadol en sangre y ausencia de otras sustancias tóxicas. Las concentraciones de Tramadol en sangre oscilan entre 1.6 a 15.1 mg/l.

Simonsen et al, 2015 aportan un estudio epidemiológico en cinco países nórdicos, evalúan durante tres décadas las muertes ocasionadas por adicción a drogas. En este estudio destaca que en Finlandia durante el periodo 2002-2012, las muertes por Tramadol oscilan entre el 9 y el 11% del total de casos.

Las concentraciones de Tramadol en sangre post-mortem son muy fiables porque prácticamente no se ocasiona el fenómeno de redistribución post-mortem, es decir hay muy poca variabilidad entre las concentraciones de Tramadol en sangre antes y después de la muerte (Costa et al, 2013; García-Repetto, 2015).

Estudios epidemiológicos sobre los efectos neurológicos ocasionados por el Tramadol.

De los diferentes estudios publicados en la literatura médica sobre los efectos neurológicos ocasionados por la sobredosificación del Tramadol destacaremos los siguientes: Marquardt et al, 2005, Shadnia et al, 2008 y Spiller et al, 1997.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Tabla 14. Estudio de los efectos neurológicos por Tramadol en 190 pacientes (Marquardt et al, 2005)

Número de casos (porcentaje)	Efectos neurológicos
52 (27.4%)	Depresión del Sistema Nervioso Central *
11 (5.8%)	Mareos
7 (3.7%)	Confusión
6 (3.2%)	Cefaleas
3 (1.6%)	Coma

*Entecimiento de la actividad cerebral que principalmente conlleva a somnolencia, letargia y pérdida de las habilidades motrices.

El más completo es el estudio de Marquardt et al, 2005, investigan un total de 190 pacientes. En la **Tabla 14** se describen los pacientes afectados con su sintomatología neurológica.

El segundo estudio a destacar es el realizado por Shadnia et al, 2008, donde investigan a 114 pacientes intoxicados por Tramadol.

De los resultados obtenidos destaca que 71 casos (62.3%) presentan vértigo, 40 (35%) tienen convulsiones, 31 (27%) ansiedad y 26 (23.4%) cursan con pérdida de la conciencia.

Finalmente comentamos el estudio de Spiller et al, 1997 que aportan 87 pacientes con sobredosificación de Tramadol. En 26 casos (30%) presentan letargia y en 4 pacientes (5%) se encuentran en estado de coma.

Efectos cancerígenos, mutagénicos, teratogénicos y de la reproducción

De estos efectos, en el tramadol se han encontrado efectos teratogénicos. El tramadol es clasificado por la FDA+ en la Categoría C.

Estudios en animales en los que se empleó tramadol a dosis muy altas, mostraron efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, el tramadol no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Para evaluar los efectos teratogénicos utilizamos la clasificación americana de la FDA (Food of Drugs Administration).

Clasifica las sustancias teratogénicas en 5 categorías (A, B, C, D y X) para indicar el potencial teratogénico de una sustancia.

Definiciones FDA de las categorías de riesgo en el embarazo:

8. Toxicidad de los principales medicamentos



.....

A: Los estudios controlados en mujeres no evidencian riesgo para el feto durante el primer trimestre y la posibilidad de daño fetal aparece remota.

B: Los estudios en animales no indican riesgo para el feto y, no existen estudios controlados en humanos o los estudios en animales sí indican un efecto adverso para el feto, pero, en estudios bien controlados con mujeres gestantes no se ha demostrado riesgo fetal.

C: Los estudios en animales han demostrado que el medicamento ejerce efectos teratogénicos o embriocidas, pero, no existen estudios controlados con mujeres o no se dispone de estudios ni en animales ni en mujeres.

D: Existe evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, pero, en ciertos casos (por ejemplo, en situaciones amenazantes o enfermedades graves en las cuales no se pueden utilizar medicamentos más seguros o los que se pueden utilizar resultan ineficaces), los beneficios pueden hacer el medicamento aceptable a pesar de sus riesgos.

X: Los estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías fetales o existe evidencia de riesgo fetal basada en la experiencia con seres humanos, o son aplicables las dos situaciones, y el riesgo supera claramente cualquier posible beneficio.

Interacción con otros medicamentos.

El Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

Se han observado interacciones potencialmente mortales y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes que habían recibido inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización de la opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO durante el tratamiento con Tramadol. La administración simultánea de Tramadol con sustancias depresoras del sistema nervioso central, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



El Tramadol puede provocar convulsiones. La asociación de Tramadol con otros agentes serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con inhibidores de la MAO pueden ocasionar un síndrome serotoninérgico grave que en algunos casos pueden ser mortales.

Hay que destacar el estudio realizado por Clarot et al, 2003, donde investigan la asociación del Tramadol con 21 fármacos, en su estudio resaltan sobre todo la peligrosidad de asociar Tramadol con benzodiazepinas.

Precauciones en la administración

El Tramadol no debería administrarse:

- En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento.
- En el tratamiento del síndrome de abstinencia.
- Hipersensibilidad al principio activo de tramadol.

Precaución en:

- Enfermedades neurológicas.
- Enfermedades respiratorias.
- Enfermedades hepáticas.
- Enfermedades renales.

Principales recomendaciones para la vigilancia de la salud

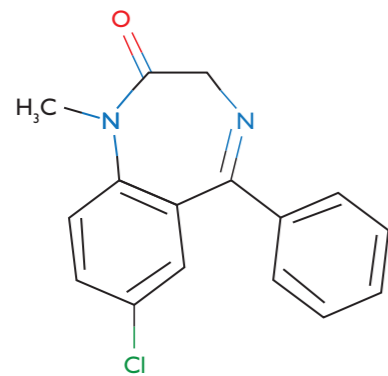
Las pruebas complementarias y analíticas serían:

- Cuestionario dirigido a afectaciones del Sistema Nervioso Central (Neurológicas y Psiquiátricas).
- En consumo crónico se podría determinar en las concentraciones de tramadol en sangre.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Estructura química:



Núm. CAS: 439-14-5

Fórmula química: $C_{16}H_{13}ClN_2O$

Nombre químico: 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona

8.2.2. Ansiolíticos e hipnóticos

8.2.2.1. Diazepam

El diazepam es un fármaco derivado de la 1,4-benzodiazepina, con propiedades ansiolíticas, miorrelejantes, anticonvulsivantes y sedantes. Es una de las benzodiazepinas estándar más frecuentemente administradas.

Dosis terapéutica

La dosis para adultos es de 1 cápsula (5 mg de diazepam) a 4 cápsulas (20 mg de diazepam al día).

La recomendación de dosis en ancianos y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática es la mitad de la dosis media.

Propiedades farmacológicas

El diazepam es una benzodiazepina ansiolítica con actividad miorrelejante, ansiolítica, sedante, hipnótica, anticonvulsivante y amnésica. Estos efectos están relacionados con una acción agonista específica sobre un receptor central, siendo parte del complejo «receptores macromoleculares Gaba-Omega» y modulando la abertura del canal cloro.

El diazepam se absorbe rápidamente. El tiempo máximo de acción del diazepam, administrado por vía oral, se alcanza a los 30-90 minutos. La biodisponibilidad es elevada entre 80-100%.

Tras administración intravenosa el descenso de las tasas plasmáticas se efectúa en dos fases: una fase de distribución rápida (30 a 60 minutos) donde las concentraciones alcanzan valores iguales a los obtenidos tras administración oral, siguiendo luego una fase de eliminación más lenta. El volumen de distribución varía entre 1-2 L/kg. El aclaramiento total plasmático calculado tras administración intra-

8. Toxicidad de los principales medicamentos



venosa es de 30 ml/min con tendencia a disminuir tras administraciones múltiples. La unión a proteínas es importante 95-98%. La vida media de eliminación plasmática oscila entre 32-47 horas. El estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas se alcanza como mínimo en una semana. No se puede establecer una relación concentración- efecto debido a la intensidad de su metabolismo y al desarrollo de una tolerancia.

Atraviesa la barrera hematoencefálica, la placenta y pasa a la leche materna.

El hígado tiene un papel destacado en el metabolismo de diazepam, lo que explica el porcentaje inapreciable (<0,1%) de producto no modificado hallado en orina. El metabolito principal de diazepam es el desmetildiazepam igualmente activo y con una vida media más larga que diazepam (30-150 h). La hidroxilación de esta molécula origina otro metabolito activo el oxazepam. La inactivación se hace por glucuroconjugación, originando dos sustancias hidrosolubles que se eliminan por la orina.

La DL₅₀ en ratas (vía oral) es de 249 – 352 mg/kg.

Manifestaciones clínicas

Los principales efectos sobre la salud del diazepam son sobre el sistema nervioso central (depresión del SNC, trastornos del habla y coma) y alteraciones cardiovasculares en forma de hipotensión y alteraciones del ritmo cardiaco.

A continuación, se describen los principales signos y síntomas clasificados por sistemas:

Sistema nervioso

El diazepam puede ocasionar ataxia, letargia, trastornos del habla y coma. El diazepam puede causar efectos crónicos de tipo confusión, desorientación y excepcionalmente alucinaciones.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Sistema cardiovascular

La sintomatología que puede presentar es en forma de hipotensión y alteraciones del ritmo cardiaco.

Alteraciones oculares

Midriasis, nistagmos y parálisis divergente (diplopía horizontal).

Alteraciones respiratorias

Las principales manifestaciones clínicas son debidas a la depresión respiratoria.

Alteraciones digestivas y hepáticas

Náuseas y vómitos, aumento de las transaminasas hepáticas e ictericia.

Alteraciones renales

Disuria, retención urinaria y hematuria.

Alteraciones dermatológicas

Se han descrito casos con presencia de bullas y excepcionalmente necrolisis epidérmica tóxica.

Alteraciones músculo-esqueléticas

Rabdomiolísis.

Efectos Carcinogénicos – Mutagénicos – Teratogénicos y sobre la fertilidad.

En niños recién nacidos se ha descrito el «floppy infant síndrome». En lo que concierne a los **efectos teratogénicos**, la FDA lo clasifica como **Categoría D**.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Efectos sensibilizantes

Puede causar reacciones alérgicas.

Síndrome de Dependencia

El diazepam puede ocasionar un síndrome de dependencia tanto físico como psíquico.

Interacción con otros medicamentos

El diazepam juntamente con la fluoxetina aumenta la concentración sérica de diazepam.

El diazepam juntamente con el omeprazol enlentece la eliminación del diazepam.

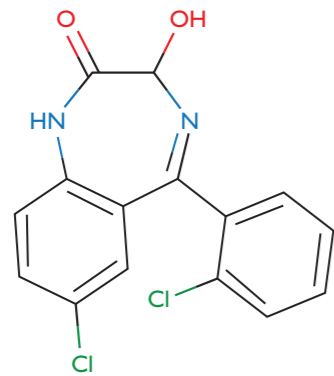
Precauciones con la administración

- Enfermedades neurológicas.
- Enfermedades cardiovasculares.
- Enfermedades respiratorias.
- Enfermedades hepáticas.
- Enfermedades renales.
- Pacientes que hayan presentado sensibilización al diazepam.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Estructura química:



Número CAS: 846-49-1

Formula Química: $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

Nombre Químico: 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-one

Principales recomendaciones para la vigilancia de la salud

Las pruebas complementarias y analíticas serían:

- Función respiratoria.
- Tensión arterial.
- Control de la CPK en sangre, transaminasas hepáticas y bilirrubina.
- Electrocardiograma.
- Creatinina sérica y control de la hematuria.

8.2.2.2. Lorazepam

Lorazepam es un benzodiazepina que está indicada en:

- Todos los estados de ansiedad, incluyendo la ansiedad ligada a los procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos, y en preanestesia.
- Neurosis.
- Tensiones psíquicas.
- Hiperemotividad.
- Trastornos del sueño.
- Trastornos psicossomáticos.

Dosis terapéutica

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada, 0,5 mg, 2-3 veces al día, aumentándola paulatinamente hasta conseguir las dosis eficaces.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Propiedades Farmacológicas

El principio activo es el lorazepam, un derivado de las benzodiazepinas cuya fórmula es 7-cloro-5 (O-clorofenil)-1,3-dihidro-3hidroxi-e-H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Su estructura es muy semejante al oxazepam, del cual difiere por poseer un átomo de cloro suplementario en el núcleo fenólico, lo cual le confiere una actividad ansiolítica superior a la de su análogo.

Las benzodiazepinas constituyen un grupo de fármacos utilizados fundamentalmente por su acción como ansiolíticos, sedantes e hipnóticos.

Actualmente se cree que el mecanismo de acción de estos compuestos consiste en el aumento o facilitación de la acción del ácido gamma-amino-butírico (GABA), que es el principal neurotransmisor cerebral que interviene en la inhibición pre- y post-sináptica en todo el Sistema Nervioso Central. Se sabe que las benzodiazepinas se fijan a receptores específicos, y que actúan como agonistas de dicho receptor, el cual ha demostrado ser un componente de una unidad supramolecular conocida como complejo ionóforo benzodiazepina-GABA-cloruro.

Este receptor se encuentra a nivel de la membrana neuronal y su función es regular la estimulación nerviosa, principalmente en relación con la apertura de los canales de iones cloro. El complejo receptor GABA es afectado directamente por las benzodiazepinas, barbitúricos, el etanol y otros fármacos. Su extensa distribución en el SNC explica los efectos relativamente amplios de estos agentes.

Propiedades farmacocinéticas

Lorazepam está considerado como un benzodiazepínico potente de acción corta o intermedia gracias a su absorción rápida y a su vida media relativamente corta.

Lorazepam se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal después de su administración por vía oral, con una biodisponibilidad de alrededor del 90%. La concentración máxima en sangre se alcanza aproximadamente 2 horas después de la administración oral.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Lorazepam se une en un 85% a las proteínas plasmáticas. Atraviesa la barrera hemato-encefálica y la placentaria. Se distribuye y puede ser excretado también por la leche materna. Lorazepam se conjuga en el hígado con el ácido glucurónico formando metabolitos inactivos que se excretan por vía renal. El 77% de la dosis se excreta como glucurónico en la orina. Lorazepam no se hidroxila de forma significativa ni es un sustrato de enzimas N-dealquilantes del sistema citocromo P450. La vida media de eliminación se sitúa en un rango entre 10 a 20 horas.

La DL50 oral en el ratón es superior a 3000 mg/kg de peso corporal y aproximadamente de 1.000 mg/Kg por vía intraperitoneal. Los valores en ratas son también elevados (5.000 y 800 mg/kg respectivamente).

Manifestaciones clínicas

Alteraciones generales

Astenia y debilidad muscular.

Alteraciones neurológicas

El Lorazepam puede ocasionar sedación, somnolencia, confusión, mareos y ataxia.

Alteraciones cardiacas y respiratorias

Disnea e hipotensión arterial.

Alteraciones gastrointestinales y hepáticas

Nauseas, estreñimiento, aumento de las transaminasas hepáticas y de la Fosfatasa alcalina.

Alteraciones hematológicas

Pancitopenia. Agranulocitosis.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Alteraciones oculares

Diplopía y visión borrosa.

Alteraciones dermatológicas

Puede causar reacciones alérgicas.

Dependencia

El Lorazepam puede causar tanto dependencia física como psíquica.

Efectos carcinógenos, mutagénicos, teratogénicos y de la fertilidad

La información disponible no permite asegurar la ausencia de riesgo con respecto al potencial mutagénico del lorazepam. Por otra parte, en un estudio realizado en ratas durante 18 meses, no se evidenció potencial carcinogénico.

El uso de benzodiazepinas parece estar relacionado con un posible aumento del riesgo congénito de malformaciones en el primer trimestre de embarazo. Se ha detectado la presencia en sangre del cordón umbilical de humanos de benzodiazepinas y metabolitos glucurónicos, indicando este hecho el paso de este fármaco a través de la placenta. Por otra parte, es también conocido que el uso crónico de benzodiazepinas durante el embarazo puede causar dependencia física con síntomas de abstinencia en el recién nacido.

Debido a que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes.

Está Clasificado por la FDA en la Categoría D.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Interacción con otros medicamentos

El efecto sedante puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Otras posibles interacciones a tener en cuenta son:

- Combinación con depresores del sistema nervioso central (SNC):

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes y barbitúricos.

- En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.
- Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P450) pueden potenciar la actividad de las benzodiazepinas. En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación.
- El uso concomitante de lorazepam y clozapina puede producir un marcado estado de sedación, salivación excesiva y ataxia.
- La asociación de lorazepam y valproato puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas y una disminución del aclaramiento de lorazepam. Por ello, la dosis de lorazepam debe ser reducida al 50% cuando se administre juntamente con valproato.
- La administración conjunta de lorazepam y probenecid puede resultar en una mayor rapidez de acción y prolongación del efecto de lorazepam, debido a un aumento de la vida media y una disminución del aclaramiento total. Será necesario reducir aproximadamente hasta un 50% la dosis de lorazepam en este caso.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



- Se debe tener en cuenta que en la administración conjunta de benzodiazepinas incluido lorazepam y teofilina o aminofilina, se puede producir una disminución de los efectos sedantes de las benzodiazepinas.

Precauciones en la administración

- Enfermedades neurológicas
- Enfermedades respiratorias.
- Enfermedades cardio-vasculares.
- Enfermedades hepáticas.
- Enfermedades renales.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipersensibilidad al principio activo lorazepam, a cualquier benzodiazepina.

Principales recomendaciones para la vigilancia de la salud

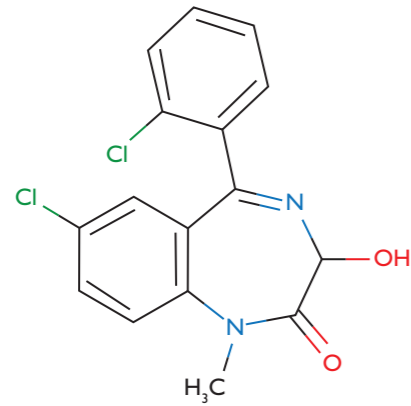
Las principales pruebas complementarias y analíticas serían:

- Función respiratoria.
- Control de la Tensión Arterial.
- Electrocardiograma.
- Hemograma completo.
- Determinación de las transaminasas hepáticas y de la fosfatasa alcalina.
- Función renal (creatinina sérica).

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Estructura química:



Número de CAS: 848-75-9

Formula Química: $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$

Nombre Químico: 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1-methyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-one

8.2.2.3. Lormetazepam

El lormetazepam está indicado principalmente para:

- Tratamiento de corta duración del insomnio.
- Inducción del sueño en períodos pre y post- operatorios.

Dosis terapéutica

Adultos: De 0,5 mg a 1,5 mg antes de acostarse. La dosis inicial puede incrementarse con posterioridad hasta 2 mg en caso de que sea necesario.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Lormetazepam tiene una estrecha relación funcional con los receptores del neurotransmisor inhibidor del ácido gamma amino butírico (GABA). Como agonista de los receptores de las benzodiazepinas, lormetazepam refuerza la inhibición gabaérgica de la actividad de las neuronas distales. Este efecto se manifiesta farmacológicamente en forma de estado ansiolítico, antiepiléptico, relajante muscular e hipnótico sedante.

Lormetazepam acorta el período de latencia del sueño, reduce la frecuencia de los despertares nocturnos y prolonga la duración del sueño. Los efectos ansiolíticos y relajantes musculares pueden ser de utilidad durante los períodos pre y post- operatorios.

Propiedades farmacocinéticas

El lormetazepam se absorbe completamente por vía oral. La absorción se produce con una vida media de 0,5 a 0,9 horas. Después de la administración por vía oral de 1 mg de lormetazepam, el nivel plasmá-

8. Toxicidad de los principales medicamentos



.....

tico máximo del fármaco, 6 ng/ml, se alcanza en 1,5 horas. Una vez alcanzada la concentración plasmática máxima (C_{max}), se produce un descenso de esta en dos fases que se caracterizan por unas vidas medias de 2 a 2,5 horas para la primera fase y de alrededor de 10 horas para la segunda fase.

Lormetazepam se une ampliamente a la albúmina plasmática. Independientemente de la concentración, el 8,6% de la concentración plasmática total está presente en forma libre. La tasa de aclaramiento metabólico es de 3,6 ml/ minuto/ kg. Lormetazepam se metaboliza de forma casi exclusiva por glucuronización. El glucurónido de lormetazepam no se une a los receptores de las benzodiazepinas, siendo el principal y único metabolito encontrado en el plasma, el cual es excretado casi exclusivamente por la orina.

Manifestaciones clínicas

Alteraciones Inmunológicas

Se han descrito casos de **Angioedema**.

Alteraciones neurológicas

El Lormetazepam puede ocasionar: cefaleas, sedación, somnolencia, confusión, mareos, debilidad muscular y ataxia.

Alteraciones psiquiátricas

Ansiedad, alucinaciones, dependencia, depresión e intentos de suicidio.

Alteraciones cardiacas

Taquicardia.

Alteraciones gastrointestinales

Náuseas, vómitos, estreñimiento, dolores abdominales.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Alteraciones renales y urológicas

Puede ocasionar trastornos de la micción.

Dependencia

El Lormetazepam puede causar tanto dependencia física como psíquica.

Efectos carcinógenos, mutagénicos, teratogénicos y de la fertilidad

En los estudios cancerígenos, no se observó ningún efecto de este tipo en el loemetazepam.

Los estudios «in vitro» e «in vivo» sobre los efectos genotóxicos, no indicaron un potencial mutagénico para las células somáticas o germinales en humanos.

El uso de benzodiazepinas parece estar relacionado con un posible aumento del riesgo congénito de malformaciones en el primer trimestre de embarazo. Se ha detectado la presencia en sangre del cordón umbilical de humanos de benzodiazepinas y metabolitos glucurónicos, indicando este hecho el paso de este fármaco a través de la placenta. Por otra parte, es también conocido que el uso crónico de benzodiazepinas durante el embarazo puede causar dependencia física con síntomas de abstinencia en el recién nacido.

Debido a que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes.

Está clasificado por la FDA en la Categoría D.

Interacción con otros medicamentos

Cuando se administran con alcohol u otros depresores del SNC, se produce una potenciación del efecto de las benzodiazepinas.

8. Toxicidad de los principales medicamentos

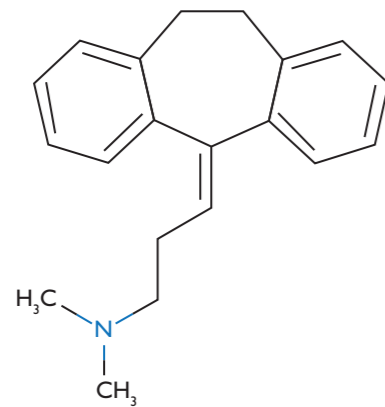


- No se recomienda la ingesta de alcohol al mismo tiempo.
- Se debe tener especial precaución con medicamentos depresores de la función respiratoria como los opioides (analgésicos, antitusivos, tratamientos substitutivos), sobre todo en pacientes de edad avanzada.
- Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, algunos antidepresivos, opioides, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos-H1 sedantes.
- En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.
- Se han notificado interacciones entre las benzodiazepinas y otras clases de medicamentos, como, por ejemplo, agentes beta-bloqueantes, glucósidos cardíacos, metilxantinas, anticonceptivos orales y varios antibióticos (p.ej., rifampicina).
- Los pacientes tratados concomitantemente con agentes betabloqueantes, glucósidos cardíacos, metilxantinas, anticonceptivos orales y antibióticos deben tratarse con precaución, especialmente al inicio del tratamiento con lormetazepam.
- La administración de teofilina o aminofilina puede reducir los efectos sedantes de las benzodiazepinas, incluyendo lormetazepam.
- La administración concomitante de clozapina puede aumentar los efectos sedantes, incrementar la salivación y producir ataxia.
- Lormetazepam no se debe utilizar durante el embarazo, el parto o la lactancia.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Estructura química:



Número de CAS: 50-48-6

Formula Química: $C_{20}H_{23}N$

Nombre Químico: 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [α,d]ciclohepteno-5-ilideno)-N, N-dimetil-1-propanamina.

Precauciones en la administración

- Enfermedades neurológicas.
- Enfermedades cardiovasculares.
- Enfermedades hepáticas
- Enfermedades renales.
- Hipersensibilidad al principio activo lormetazepam, a cualquier benzodiazepina (**se han descrito casos de angiodema**).

Principales recomendaciones para la vigilancia de la salud

Las principales pruebas complementarias y analíticas serían:

- Control de la Tensión Arterial.
- Electrocardiograma.
- Función renal (creatinina sérica) y estudio citoquímico de orina.

8.3. Antidepresivos

8.3.1. Amitriptilina

La amitriptilina está indicada para:

- El tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos.
- El tratamiento del dolor neuropático en adultos.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



- El tratamiento profiláctico de la cefalea crónica tipo tensional en los adultos.
- El tratamiento profiláctico de la migraña en adultos.
- El tratamiento de la enuresis nocturna en los niños de edad igual o superior a 6 años cuando se haya descartado patología orgánica, incluido espina bífida y alteraciones relacionadas, y no se haya logrado una respuesta con ninguno de los demás tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, incluido antiespasmódicos y productos relacionados con la vasopresina. Este medicamento sólo debe prescribirlo un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la enuresis persistente.

Dosis terapéuticas

Adultos: Inicialmente 25 mg 2 veces al día (50 mg al día). Si es necesario, la dosis se puede aumentar en 25 mg en días alternos, hasta un máximo de 150 mg al día divididos en dos tomas.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico y un analgésico. Tiene marcadas propiedades anticolinérgicas y sedantes. Evita la recaptación y, por lo tanto, la inactivación de la noradrenalina y la serotonina en las terminaciones nerviosas. El mecanismo de acción también incluye efectos bloqueantes sobre los canales iónicos del sodio, el potasio y el NMDA (N-metil-D-aspartato), tanto a nivel central como medular. Se sabe que los efectos sobre la noradrenalina, el sodio y el NMDA son mecanismos implicados en el mantenimiento del dolor neuropático, la prevención de la cefalea crónica tipo tensional y la profilaxis de la migraña. El efecto reductor del dolor de la amitriptilina no está vinculado a sus propiedades antidepresivas. Los antidepresivos tricíclicos tienen afinidad por los receptores muscarínicos e histamínicos H1 en diversos grados.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Propiedades farmacocinéticas

Absorción: tras la administración oral de comprimidos recubiertos con película de 50 mg, la amitriptilina se absorbe de forma lenta, pero completa. Debido al frecuente paso por el tracto gastrointestinal, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 5 horas. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 50 % de la inyección intravenosa.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 95 %. La amitriptilina y su principal metabolito, la nortriptilina, atraviesan la barrera placentaria.

En las madres lactantes, la amitriptilina y la nortriptilina se excretan en pequeñas cantidades con la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación: el metabolismo in vitro de la amitriptilina tiene lugar principalmente mediante desmetilación (CYP2C19, CYP3A4) e hidroxilación (CYP2D6), seguidas de conjugación con ácido glucurónico. Otras isoenzimas implicadas son CYP1A2 y CYP2C9. El metabolismo está sujeto a polimorfismo genético. El principal metabolito activo es la amina secundaria nortriptilina.

La nortriptilina es un inhibidor más potente de la captación de noradrenalina que de la de serotonina, mientras que la amitriptilina inhibe por igual la captación de noradrenalina y serotonina.

Eliminación: La vida media de eliminación de la amitriptilina tras su administración oral es de aproximadamente 25 horas. La excreción tiene lugar principalmente a través de la orina. La eliminación renal de amitriptilina inalterada es insignificante (alrededor del 2 %).

Manifestaciones clínicas

Alteraciones neurológicas

Somnolencia, temblor, mareo, cefalea, letargia, disartria, alteraciones de la atención, disgeusia, parestesias, ataxia.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Alteraciones psiquiátricas

Agresión, estado de confusión, disminución de la libido, agitación.

Alteraciones oculares

Alteraciones de la acomodación, midriasis.

Alteraciones cardiacas-vasculares

Palpitaciones, taquicardia, bloqueo auriculoventricular, hipotensión ortostática.

Alteraciones gastrointestinales

Sequedad de boca, estreñimiento, náuseas.

Alteraciones dermatológicas

Hiperhidrosis.

Alteraciones renales y urológicas

Retención urinaria.

Efectos carcinógenos, mutagénicos, teratogénicos y de la fertilidad

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Durante el uso crónico y tras la administración en las últimas semanas del embarazo, se pueden producir síntomas de abstinencia neonatal, entre los que pueden encontrarse irritabilidad, hipertonía, temblor, respiración irregular, mala succión y llanto fuerte y, posiblemente, síntomas anticolinérgicos (retención urinaria, estreñimiento). La FDA lo ha clasificado en la Categoría D.

La amitriptilina y sus metabolitos se excretan en la leche materna (en una cantidad correspondiente al 0,6 % - 1 % de la dosis materna). No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe decidir si es nece-

8. Toxicidad de los principales medicamentos



sario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

La amitriptilina redujo la tasa de gestación en ratas. No se dispone de datos sobre los efectos de la amitriptilina en la fertilidad humana.

Interacción con otros medicamentos

Combinaciones no recomendadas

Agentes simpaticomiméticos: la amitriptilina puede potenciar los efectos cardiovasculares de la adrenalina, la efedrina, la isoprenalina, la noradrenalina, la fenilefrina y la fenilpropanolamina (p. ej., como parte de la composición de anestésicos locales y generales y descongestionantes nasales).

Bloqueantes neuronales adrenérgicos: los antidepresivos tricíclicos pueden contrarrestar los efectos antihipertensivos de los antihipertensivos de acción central como la guanetidina, la betanidina, la reserpina, la clonidina y la metildopa. Es aconsejable revisar toda la terapia antihipertensiva durante el tratamiento con antidepresivos tricíclicos.

Agentes anticolinérgicos: los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos de estos fármacos sobre el ojo, el sistema nervioso central, el intestino y la vejiga; se debe evitar su uso concomitante debido a un riesgo aumentado de íleo paralítico, hiperpirexia, etc.

Los fármacos que prolongan el intervalo QT, incluidos antiarritmicos como la quinidina, los antihistamínicos astemizol y terfenadina, algunos antipsicóticos (particularmente la pimozida y el sertindol), la cisaprida, la halofantrina y el sotalol, pueden aumentar la probabilidad de arritmias ventriculares cuando se toman con antidepresivos tricíclicos.

Tomar precauciones cuando se usen amitriptilina y metadona concomitantemente debido a la posibilidad de efectos aditivos sobre el intervalo QT y el riesgo aumentado de efectos cardiovasculares

8. Toxicidad de los principales medicamentos



graves. También se aconseja precaución en la administración concomitante de amitriptilina y diuréticos inductores de hipopotasemia (p. ej., furosemida).

Tioridazina: se debe evitar la administración concomitante de amitriptilina y tioridazina (sustrato de CYP2D6) debido a la inhibición del metabolismo de la tioridazina y el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos cardíacos.

Tramadol: el uso concomitante de tramadol (un sustrato de CYP2D6) y antidepresivos tricíclicos (ATC), como la amitriptilina, aumenta el riesgo de convulsiones y síndrome serotoninérgico. Además, esta combinación puede inhibir el metabolismo del tramadol a su metabolito activo, con el consiguiente aumento de las concentraciones de tramadol y la posibilidad de causar toxicidad por opiáceos.

Los antifúngicos como el fluconazol y la terbinafina aumentan las concentraciones séricas de los tricíclicos y la toxicidad derivada de ellos. Se han producido síncope y torsade de pointes.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Depresores del SNC: la amitriptilina puede potenciar los efectos sedantes del alcohol, los barbitúricos y otros depresores del SNC.

Potencial de otros medicamentos para afectar a la amitriptilina: los antidepresivos tricíclicos (ATC), incluida la amitriptilina, se metabolizan fundamentalmente a través de las isoenzimas hepáticas del citocromo P450 CYP2D6 y CYP2C19, que son polimórficas en la población. Otras isoenzimas implicadas en el metabolismo de la amitriptilina son CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9.

Inhibidores de CYP2D6: diversos fármacos como, p. ej., los neurolépticos, los inhibidores de la recaptación de serotonina, los betabloqueantes y los antiarrítmicos, pueden inhibir a la isoenzima CYP2D6. Algunos ejemplos de inhibidores potentes de CYP2D6 son el bupropion, la fluoxetina, la paroxetina y la quinidina. Estos fármacos pueden producir una sustancial disminución del metabolismo de los ATC

8. Toxicidad de los principales medicamentos



y un marcado aumento de sus concentraciones plasmáticas. Siempre que se administre un ATC concomitantemente con otro fármaco que es un inhibidor conocido de CYP2D6, se debe considerar la monitorización de las concentraciones plasmáticas del ATC. Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina.

Otros inhibidores del citocromo P450: la cimetidina, el metilfenidato y los antagonistas de los canales del calcio (p. ej., diltiazem y verapamilo) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos y la toxicidad derivada de ellos. Se ha observado que los antifúngicos como el fluconazol (inhibidor de CYP2C9) y la terbinafina (inhibidor de CYP2D6) aumentan las concentraciones séricas de amitriptilina y nortriptilina.

Las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 metabolizan la amitriptilina en menor grado. No obstante, se ha constatado que la fluvoxamina (inhibidor potente de CYP1A2) aumenta las concentraciones plasmáticas de amitriptilina y esta combinación debe evitarse. Es previsible que el uso concomitante de amitriptilina con inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol y ritonavir, dé lugar a interacciones clínicamente relevantes.

Los antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos producen una inhibición mutua de sus respectivos metabolismos, lo que puede generar un umbral convulsivo más bajo y convulsiones. Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos.

Inductores del citocromo P450: los anticonceptivos orales, la rifampicina, la fenitoína, los barbitúricos, la carbamazepina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden aumentar el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos, con la consiguiente reducción de sus concentraciones plasmáticas y de la respuesta antidepresiva.

En presencia de etanol, aumentaron las concentraciones plasmáticas libres de amitriptilina y las concentraciones de nortriptilina.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



.....

Valproato de sodio y valpromida pueden aumentar la concentración plasmática de amitriptilina. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento clínico.

Precauciones en la administración

- Enfermedades cardiovasculares.
- Enfermedades neurológicas y psiquiátricas.
- Enfermedades hepáticas.
- Enfermedades renales.
- Hipersensibilidad a la amitriptilina.

PRINCIPALES RECOMENDACIONES PARA LA VIGILANCIA DE LA SALUD

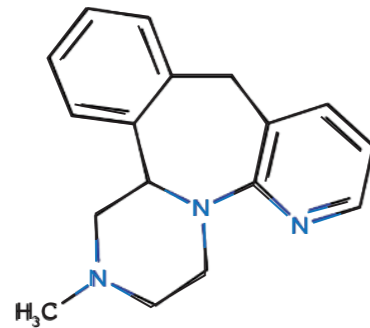
Las principales pruebas complementarias y analíticas serían:

- Electrocardiograma.
- Control de la Tensión Arterial.
- Control de electrolitos (sodio, potasio, calcio y magnesio).
- Función hepática (transaminasas hepáticas)
- Función renal (creatinina sérica).

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Estructura química:



Número de CAS: 85650-52-8

Fórmula Química: $C_{17}H_{19}N_3$

Nombre Químico: 1,2,3,4,10,14b-Hexahidro-2-metilpirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepina

8.2.3.2. Mirtazapina

La mirtazapina es un fármaco antidepresivo que pertenece al grupo piperazina-azepina. Posee una estructura química tetracíclica no relacionada con los inhibidores selectivos de la serotonina o con los inhibidores tricíclicos o monoamina oxidasa.

Dosis terapéutica

La mirtazapina se administra oralmente en forma de tabletas, oscilando la dosis terapéutica entre los 15 y los 45 mg/día. Normalmente, se inicia el tratamiento con una dosis única de 15 mg/día, preferiblemente administrada antes de acostarse. Sin embargo, algunos pacientes no responden a esta dosis tan baja y necesitan dosis superiores de 45 mg/día. La mirtazapina tiene una vida media de aproximadamente 20-40 horas, por lo que no se deberían realizar cambios en la dosis a intervalos inferiores de entre una y dos semanas a fin de disponer de un intervalo suficiente que permita la evaluación de la respuesta terapéutica a la dosis prescrita.

Propiedades farmacológicas

Farmacodinámica

Las evidencias en estudios preclínicos sugieren que la mirtazapina intensifica la actividad central noradrenérgica y serotoninérgica. Además, la mirtazapina también es un potente antagonista de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃, aunque no tiene afinidad significativa por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}.

La mirtazapina es un potente antagonista de los receptores H₁ de la histamina, lo cual explica los potentes efectos sedantes que presenta.

Por otro lado, también es un moderado antagonista de los receptores α_1 adrenérgicos periféricos, lo cual explica la hipotensión ocasional que se describe en asociación con su utilización.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Finalmente, la mirtazapina también es un antagonista moderado de los receptores muscarínicos, lo cual explica la relativa baja incidencia de los efectos secundarios anticolinérgicos asociados con su uso.

Farmacocinética

La mirtazapina se metaboliza extensamente después de la administración oral. Las vías principales de biotransformación son la desmetilación y la hidroxilación seguida por la conjugación glucorónida. Se elimina, principalmente por la orina (75%) y por las heces (15%). Un 85% de la mirtazapina se une a las proteínas plasmáticas.

La vida media de eliminación de la mirtazapina después de la administración oral está entre las 20 y las 40 horas.

La DL_{50} en ratas macho tras 24 horas y 7 días es de 490 mg/kg (427-534 mg/kg) y de 320 mg/kg (240-430 mg/kg) en ratas hembra.

Manifestaciones clínicas

A continuación, se describen los principales signos y síntomas clasificados por sistemas.

Alteraciones del Sistema Cardiovascular

Tras el uso terapéutico de la mirtazapina se han producido casos de hipotensión y taquicardia. Así mismo, algunos pacientes a los que se les ha subministrado la mirtazapina han mostrado hipotensión ortostática clínicamente significativa. El encefalograma también se mostró anormal.

Alteraciones del Sistema Nervioso

La somnolencia es el efecto adverso más común de la mirtazapina. Aproximadamente en un 1% de los casos, se produjeron temblores, confusión, pensamientos y sueños anormales.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Alteraciones del Sistema Digestivo

Sequedad de boca y constipación son efectos adversos comunes. Asimismo, aunque infrecuente, se han dado casos de vómitos y/o diarreas tras la administración de mirtazapina, así como también está descrito un caso de pancreatitis en un paciente con un historial de abuso de alcohol.

Por otro lado, se han descrito alteraciones clínicas significativas en las enzimas hepáticas con la utilización de mirtazapina.

Alteraciones Hematológicas

La agranulocitosis y la leucopenia son efectos adversos muy raros asociados a la mirtazapina. Así mismo, también se han descrito efectos adversos en muy pocas ocasiones asociados a la pancitopenia, anemia, trombocitopenia, linfocitosis, linfadenopatía y petequias.

Alteraciones Músculo-Esqueléticas

Se han descrito casos con artralgia y mialgia en la administración de la mirtazapina. Asimismo, también se ha descrito un síndrome serotoninérgico en la terapia de la mirtazapina, aunque el uso de ciproheptadina dio como resultado una rápida reversión de la midriasis.

Alteraciones del Metabolismo

Se ha detectado un incremento del colesterol y los triglicéridos en un número importante de pacientes siguiendo las dosis terapéuticas de la mirtazapina.

Alteraciones Psiquiátricas

Algunos autores han descrito caos de delirio en pacientes con desórdenes orgánicos del cerebro siguiendo las dosis terapéuticas. Tras el inicio del tratamiento con mirtazapina, los pacientes mostraron alucinaciones, agitación psicomotora y cambios cognitivos.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Efectos Carcinogénicos – Mutagénicos y teratogénicos sobre la Fertilidad

Se ha descrito un **aumento en la incidencia de adenomas hepatocelulares y carcinomas en ratones macho** que recibieron dosis elevadas de mirtazapina (200 mg/kg/día). Por otro lado, las hembras de rata que recibieron dosis que oscilaron entre los 20 y los 60 mg/kg/día experimentaron una elevada incidencia de adenomas hepatocelulares, mientras que en los machos se observó un incremento de tumores hepatocelulares y carcinomas de tiroides a elevadas dosis de mirtazapina.

Los datos sugieren que estos efectos podrían estar mediados por mecanismos no-genotóxicos, la relevancia de los cuales se desconoce en humanos.

La mirtazapina no es mutagénica ni clastogénica y no induce daños generales en el ADN durante los tests *in vitro* con hamsters, conejos y ratas y en los tests *in vivo* con ratas y en estudios celulares.

Por otro lado, hasta este momento **no se atribuyen efectos teratogénicos a la mirtazapina** en los estudios sobre reproducción llevados a cabo con ratas y conejos. **La mirtazapina está considerada categoría C para la reproducción.**

La seguridad de la mirtazapina durante el embarazo o la lactancia no se encuentra establecida, por lo que se recomienda no administrar el fármaco.

Efectos Adversos

De la gran variabilidad de efectos adversos descritos, se relacionan los más frecuentes.

Afectación del estado general: malestar, dolor abdominal y síndrome abdominal agudo.

Sistema cardiovascular: cefaleas, hipertensión y vasodilatación.

Sistema Digestivo: vómitos y anorexia.

Sistema Endocrino: se han descrito casos de hipotiroidismo.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



.....

Sistema Hemático y Linfático: linfadenopatía, leucopenia, petequias, anemia, trombocitopenia, linfocitosis y pancitopenia.

Desórdenes Metabólicos y Nutricionales: sequedad, deshidratación y pérdida de peso.

Sistema Músculoesquelético: miastenia y artralgias.

Sistema Nervioso: hipestesia, apatía, depresión, hipoquinesia, vértigo, agitación, ansiedad, amnesia, hiperquinesia y parestesia.

Sistema Respiratorio: tos y sinusitis.

Sistema Dérmico: prurito, rash cutáneo, acné y dermatitis exfoliativa.

Sistema Urogenital: infección en el tracto urinario.

Reacciones Adversas tras la Interrupción o Disminución de la Dosis de Mirtazapina: vértigos, sueños anormales, trastornos sensoriales, agitación, ansiedad, fatiga, confusión, dolor de cabeza, temblores, náuseas, vómitos y sudores u otros síntomas que pueden ser de importancia clínica.

Interacciones de la mirtazapina con otros fármacos

De los diferentes fármacos y sustancias químicas que interactúan con la mirtazapina cabe destacar los siguientes:

Fármacos antidepresores en combinación con el inhibidor de la monoamina oxidasa: se han aportado reacciones severas, e incluso mortales, que incluyen náuseas, vómitos, vértigo, temblores, mioclonias, rigidez, diaforesis, hipertemia, inestabilidad autonómica con rápidas fluctuaciones de los signos vitales, ataques y cambios en el estado mental que van desde la agitación hasta el coma. Por tanto, se recomienda que la mirtazapina no se emplee en combinación con el inhibidor de la monoamina oxidasa.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Alcohol: se incrementa el riesgo de los efectos de la mirtazapina sobre las habilidades mentales y motoras se han mostrado aditivas con las que se producen bajo los efectos del alcohol.

Diazepam: se incrementa el riesgo de los efectos de la mirtazapina sobre las habilidades motoras se ha mostrado aditiva con las que se producen bajo los efectos del diazepam

Hypericum perforatum: las interacciones farmacodinámicas de esta hierba con la mirtazapina pueden dar lugar a efectos no deseados. Se debe ajustar la dosis de la mirtazapina si está indicado clínicamente la administración del *Hypericum*.

Precauciones con la administración de la mirtazapina

- Enfermedades neurológicas.
- Enfermedades hematológicas.
- Enfermedades cardiovasculares.
- Enfermedades hepáticas.
- Enfermedades renales.

Principales recomendaciones para la vigilancia de la salud

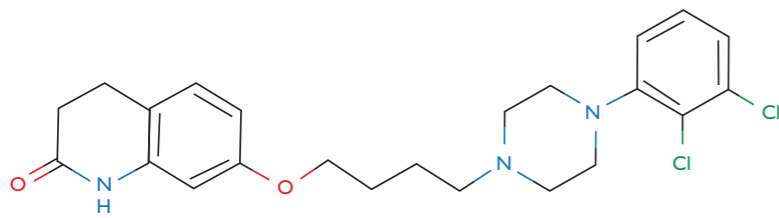
Las pruebas complementarias y analíticas serían:

- Control del hemograma completo.
- Control de la función renal y hepática.
- Función cardiovascular (ECG, TA, FC).

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Estructura química:



Número de CAS: 129722-12-9

Fórmula Química: $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$

Nombre Químico: 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl) piperazin-1-yl]butoxy}-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-one

8.2.4. Antipsicóticos (neurolepticos)

8.2.4.1. Aripiprazol

El Aripiprazol es un nuevo antipsicótico perteneciente a las drogas antipsicóticas atípicas. El perfil de afinidad *in vitro* del aripiprazol por los receptores de la dopamina y serotonina es similar a algunos de los llamados antipsicóticos atípicos. Se postula que el mecanismo de acción del aripiprazol es novedoso, ya que implica una combinación de la acción agonista parcial (agonismo/antagonismo) en los receptores D2 de la dopamina y 5-HT_{1A} de la serotonina, con una acción antagonista sobre los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina.

Dosis terapéutica

Se emplea en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia y en pacientes con episodios maníacos agudos y episodios mixtos asociados a desórdenes bipolares.

La dosis terapéutica, generalmente, oscila entre los 2 y los 30 mg (en cápsulas), o bien como solución oral (1 mg/ml).

Propiedades farmacológicas

El mecanismo de acción del aripiprazol, como con otras drogas eficaces frente a la esquizofrenia y los desórdenes bipolares, es desconocido. Sin embargo, se ha propuesto que la eficacia del aripiprazol está mediada a través de la combinación de la actividad agonista parcial de los receptores D2 y 5-HT_{1A} y de la actividad antagonista de los receptores 5-HT_{2A}. Las acciones sobre otros receptores distintos a los mencionados anteriormente pueden explicar algunos de los otros efectos clínicos del aripiprazol, como, por ejemplo, la hipotensión ortostática debida a la actividad antagonista de los receptores α_1 -adrenérgicos.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



La vida media del aripiprazol oscila entre las 75 y las 146 horas. Para el metabolito dehidro-aripiprazol, la vida media es de 94 horas.

La DL_{50} en ratas (vía oral) oscila entre los 200 y los 2000 mg/kg.

Manifestaciones clínicas

Sistema Nervioso

Síntomas extrapiramidales, dificultad en el habla, babeo, temblores musculares, sacudidas, agarrotamiento de las extremidades, inquietud, movimientos corporales, movimientos incontrolados, especialmente de la cara, cuello y espalda, pérdida de conciencia, somnolencia, insomnio.

El aripiprazol puede ocasionar el **síndrome neuroléptico maligno**. Las manifestaciones clínicas de este síndrome son la hiperpirexia, la rigidez muscular, estado de alteración mental, pulso irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca. También puede ocasionar una elevación de la creatin fosfoquinasa (CPK), mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Sistema Digestivo

Náuseas, diarreas, vómitos, dispepsia y constipación.

Sistema Respiratorio

Neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada. También se han observado casos de rinitis y tos.

Alteraciones Generales

Cefaleas y astenia.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Sistema Cardiovascular

Taquicardia.

Efectos Dermatológicos

Rash cutáneos.

Efectos Carcinogénicos – Genotóxicos –y sobre la Reproducción

Lo más relevante sobre la carcinogenicidad es un incremento en la incidencia de tumores adrenocorticales en ratas. **Sin embargo, la relevancia clínica de estos hallazgos en humanos es cuestionable.**

En los estudios de genotoxicidad, **no se considera que el aripiprazol presente un riesgo genotóxico en humanos a las dosis terapéuticas.**

En ratas hembra tratadas con dosis orales de 2, 6 y 20 mg/kg/día de aripiprazol durante 2 semanas se observaron irregularidades en el ciclo estrogénico, aunque no se observó una reducción de la fertilidad.

Asimismo, a los machos de ratas tratados con dosis orales de 20, 40 y 60 mg/kg/día de aripiprazol, se les detectaron problemas en la espermatogénesis a la dosis de 60 mg/kg/día y atrofia de la próstata a 40 y 60 mg/kg/día, pero no se observó una reducción de la fertilidad.

Los estudios en animales demostraron que el aripiprazol es tóxico para el desarrollo, incluyendo posibles efectos teratogénicos en ratas y ratones. **El aripiprazol está considerado categoría C para la reproducción.**

El aripiprazol sólo debería ser utilizado durante el embarazo si los beneficios potenciales superan el potencial daño sobre el feto.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



El aripiprazol se excreta en la leche de las ratas durante la lactancia. No se sabe si el aripiprazol o sus metabolitos son excretados en la leche materna de humanos. **Se recomienda a las mujeres que reciban aripiprazol que no amamenten a sus hijos.**

Reacciones Adversas

Las principales reacciones adversas son: náuseas, vómitos, fiebre, rigidez, hipotensión, taquicardia, alteraciones de la función endocrina, anemia, pérdida de peso, aumento de la CPK, deshidratación, depresión, confusión, alucinaciones, cuadros psicóticos, disnea, asma, neumonías, úlceras dérmicas, incontinencia urinaria e infecciones de orina.

Interacciones del aripiprazol con otros fármacos y sustancias químicas

De los diferentes fármacos y sustancias químicas que interaccionan con el aripiprazol se destacan los siguientes:

Quetoconazol: la administración conjunta de ambos fármacos implica la reducción a la mitad de la dosis del aripiprazol.

Quinidina: la administración conjunta de ambos fármacos implica la reducción a la mitad de la dosis del aripiprazole. Efectos similares se han observado para el fluoxetine o el paroxetine, con la consiguiente reducción de la dosis del aripiprazole, en caso de administrarse conjuntamente.

Carbamazepina: cuando se administra conjuntamente la carbamazepina con el aripiprazol, la dosis del aripiprazol debe ser doblada. Incrementos adicionales de la dosis deberán estar basados en la evaluación clínica.

No se han observado efectos clínicos significativos de la famotidina, valproato o del litio sobre la farmacocinética del aripiprazol.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



No es probable que el aripiprazol cause interacciones farmacocinéticas clínicas de importancia con drogas metabolizadas por los enzimas P450 del citocromo: dextrometorfano, warfarina y omeprazol.

Alcohol: No existen diferencias significativas cuando se administra alcohol o un placebo juntamente con etanol. Sin embargo, como con cualquier medicación psicoactiva, los pacientes deben ser advertidos para que eviten tomar alcohol mientras se administra aripiprazol.

Precauciones con la administración del aripiprazol

- Enfermedades neurológicas.
- Enfermedades cardiovasculares.
- Diabetes mellitus (controlar glucemia).

Principales recomendaciones para la vigilancia de la salud

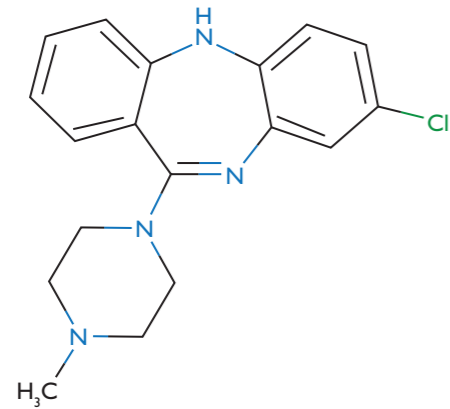
Las pruebas complementarias serían:

- Monitorización regular de los signos vitales.
- Función cardíaca. Electrocardiograma.
- Exploración neurológica (cuadros extrapiramidales).
- Transaminasas hepáticas y CPK.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Estructura química:



Número de CAS: 5786-21-0

Fórmula Química: $C_{18}H_{19}ClN_4$

Nombre Químico: 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinilo)-5 H- dibenzo (b,e) (1,4) diazepina

8.2.4.2. Clozapina

La clozapina es un fármaco antipsicótico que pertenece al grupo de las dibenzodiazepinas tricíclicas. Es principalmente un antiserotoninérgico y también bloquea a los receptores dopaminérgicos.

Dosis terapéutica

La dosis terapéutica oscila entre los 300 y 900 mg/día.

Propiedades farmacológicas

Farmacocinética y farmacodinámica

La principal vía de entrada en el organismo es la oral, aunque también se puede administrar por vía intramuscular.

La clozapina se absorbe rápidamente alrededor de entre una y dos horas después de la ingesta. Se une a proteínas (alrededor del 97%) y a través del sistema enzimático de la citocromo P-450 a nivel hepático se forman diversos metabolitos, siendo los mayoritarios la N-desmetilclozapina (metabolito activo) y la N-óxido-clozapina (metabolito inactivo). La N-desmetilclozapina es un potente antagonista de los receptores 5-HT.

La principal vía de eliminación es la renal a través de la orina (alrededor del 50%), por la vía intestinal a través de las heces se elimina alrededor del 30%, no se conoce con exactitud la eliminación de la clozapina y sus metabolitos por la leche materna, aunque se desaconseja que la mujer en período de lactancia se le administre clozapina.

La vida media de una única dosis de un comprimido de 25 mg de clozapina es de unas 8 horas siendo su rango (4-12 horas) mientras que la administración de una única dosis de 100 mg de clozapina tiene una vida media de 12 horas, siendo su rango (4-66 horas).

8. Toxicidad de los principales medicamentos



La DL₅₀ en ratas (vía oral) es de 251 mg/kg.

El rango de toxicidad es el siguiente:

- Se consideran dosis potencialmente mortales las ingestas por encima de los 2500 mg.
- Se han descrito pacientes que se han recuperado con una dosis de 4000 mg de clozapina y hay un caso descrito de recuperación de un paciente que tomó 12.500 mg de clozapina.

Manifestaciones clínicas

Los principales efectos sobre la salud de la clozapina son de tipo anticolinérgicos y antimuscarínicos centrales, pudiendo ocasionar convulsiones, delirio, fasciculaciones, mioclonias, temblores, coma, visión borrosa, taquicardia, hipotensión, constipación y **agranulocitosis**.

A continuación, se describen los principales signos y síntomas clasificados por sistemas.

Sistema Nervioso

La clozapina puede ocasionar somnolencia, agitación, cefaleas, vértigos, convulsiones, ataxia, coma y **síndrome neuroléptico maligno**. También puede presentar **cuadros extrapiramidales** que conlleven a una amplia sintomatología que se engloban dentro de los **cuadros parkinsonianos**. A la sintomatología neurológica se le pueden añadir trastornos de tipo psiquiátrico como serían la irritabilidad, insomnio, amnesia, delirios y alucinaciones.

Sistema Cardiovascular

La sintomatología que presenta mayor prevalencia es la **taquicardia** (se ha observado en un 25% de pacientes a los que se les ha administrado clozapina). También se han descrito alteraciones de la tensión arterial, principalmente hipotensiones, aunque hay casos de hipertensión arterial, síncope, dolor torácico y anginas de pecho.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Otros síntomas más excepcionales son: cardiomiopatías, **miocarditis**, edema, palpitaciones, cianosis, bradicardia, flebitis, tromboembolismo pulmonar, alteraciones electrocardiográficas (aumento de la prolongación del espacio QT e inversión de la onda T, extrasístoles, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilaciones), **infarto de miocardio y muerte**.

Se han descrito que pacientes con deficiencia de selenio en sangre presentan un mayor riesgo de padecer cardiomiopatías y miocarditis cuando se les administra clozapina, respecto a los pacientes que presentan concentraciones de selenio en sangre dentro de los límites de la normalidad.

Alteraciones Hematológicas

A la clozapina se le asocia la presencia de neutropenia, **agranulocitosis**, neutrofilia y, excepcionalmente, eosinofilia.

El metabolito activo de la clozapina, la N-desmetilclozapina, actúa inhibiendo la médula ósea afectando, esencialmente, a las series eritroide y mieloide.

Se han detectado poblaciones étnicas (judíos y asiáticos) más susceptibles de padecer una agranulocitosis cuando se les administra clozapina.

Alteraciones Digestivas

Gastrointestinales: destacan en caso de intoxicación, la constipación, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas y sialorrea.

Como efectos adversos a la clozapina se pueden ocasionar: gastroenteritis, rectorragias, hematemesis, úlceras gástricas, sequedad de boca, disfagia, obstrucción intestinal, íleo paralítico, colitis necrotizante, peritonitis, sepsis y pancreatitis.

Hepáticas: las alteraciones hepáticas que puede ocasionar la clozapina van desde la insuficiencia hepática, hepatitis, colostasis, ictericia, hasta un aumento de las transaminasas hepáticas.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Páncreas: se han descrito casos de **pancreatitis** cursando con aumento de las concentraciones en sangre de la amilasa y lipasa (estos aumentos se han normalizada entre 2 y 3 semanas posteriores a la intoxicación por clozapina).

Alteraciones Respiratorias

Las principales manifestaciones clínicas de tipo respiratorio son la disnea, congestión nasal, rinorrea, bronquitis, laringitis y neumonía. También se han descrito casos que han cursado con derrame pleural, embolismo pulmonar y neumonía por broncoaspiración.

Alteraciones Renales y Genitourinarias

Las principales alteraciones renales y genitourinarias son: la incontinencia urinaria, alteraciones de la libido, dismenorrea y nefritis intersticial.

Alteraciones Endocrinas y Metabólicas

La clozapina puede ocasionar acidosis metabólica y cetoacidosis diabética. Se han descrito alteraciones de la temperatura corporal, principalmente hipotermias, aunque entre el 4 y el 6% de los casos han cursado con fiebre, hiperglucemia, hiperprolactemia, hiperuricemia, hiponatremia y pérdida de peso.

Alteraciones Músculo-Esqueléticas

Las alteraciones músculo-esqueléticas que se han detectado más frecuentemente son: debilidad muscular, espasmos musculares, mialgias, lumbalgia, cervicalgia y dolor en las extremidades.

Son excepcionales los casos que cursan con: rabdomiolísis, cuadro similar al lupus eritematoso, síndrome miasténico y elevación de las concentraciones en sangre de la CPK.

Alteraciones Dermatológicas

La clozapina puede ocasionar alteraciones dermatológicas en forma de: rash cutáneo, palidez, eczema, dermatitis, petequias y urticaria.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Efectos adversos muy excepcionales relacionados con la clozapina son: el síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, fotosensibilidad y vasculitis.

Alteraciones Oculares

La clozapina puede producir alteraciones de la visión, midriasis, dificultad en la acomodación de la visión e hiperemia conjuntival.

Otras Alteraciones

Se han descrito alteraciones de la audición y casos de reacciones de hipersensibilidad a la clozapina.

Efectos Carcinogénicos – Mutagénicos – Teratogénicos y sobre la Fertilidad

No se conocen efectos cancerígenos, ni alteraciones mutagénicas ni sobre la fertilidad para la clozapina.

En lo que concierne a los efectos teratogénicos, la FDA la clasifica como **Categoría B**.

Interacciones de la clozapina con otros fármacos y sustancias químicas

Del amplio número de fármacos y sustancias químicas que interaccionan con la clozapina se destacan los siguientes:

- Benzotropina (aumenta los efectos anticolinérgicos).
- Carbamazepina y Zidovudina (aumentan la supresión de la médula ósea).
- Cimetidina y la Eritromicina (aumentan las concentraciones de clozapina en sangre, aumento del riesgo de intoxicación).
- Litio (aumenta los efectos neuromotores y la supresión medular).

8. Toxicidad de los principales medicamentos



- Ritonavir (aumenta las alteraciones hematológicas, aumenta la sedación, convulsiones e hipotensión).
- Zotepirina y Tramadol (aumenta el riesgo de convulsiones).
- Venlafaxina, Benzodiazepinas, Fluvoxamina y Tabaco (aumentan las concentraciones sanguíneas de ambos).
- Fluoxetina (se ha descrito un caso mortal).
- Modenafinilo (aumenta el riesgo cardiovascular).

Precauciones con la administración de la clozapina

- Agranulocitosis.
- Enfermedades cardíacas y/o respiratorias.
- Si se administra con anestésicos.
- Si se administra juntamente con benzodiazepinas u otros psicotrópos.
- Diabetes mellitus.
- Eosinofilia.
- Enfermedades hepáticas.
- Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno.
- Antecedentes de convulsiones (epilepsia, enfermedades neurológicas que cursan con movimientos anómalos).
- Hiperglucemia.
- Miocarditis.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



- Glaucoma.
- Fenilcetonuria.
- Prostatitis.
- Enfermedades renales y pancreáticas.

Principales recomendaciones para la vigilancia de la salud

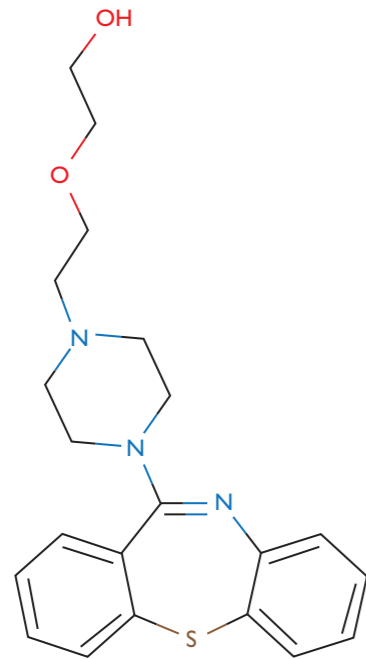
Las pruebas complementarias y analíticas serían:

- Función respiratoria.
- Tensión arterial.
- Hemograma completo.
- Glucemia.
- Transaminasas hepáticas.
- CPK.
- Amilasa y lipasa.
- Electrocardiograma.
- Control de convulsiones y síndromes extrapiramidales.
- La determinación de clozapina en plasma no es recomendable debido a la elevada variabilidad interindividual.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Estructura química:



Núm. CAS: 111974-69-7

Fórmula química: $C_{21}H_{25}N_3O_2S$

Nombre químico: 2-(2-(4-Dibenzo(b,f)(1,4)thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy)ethanol

3.4.3. Quetiapina

La quetiapina está indicada en el tratamiento de:

- La esquizofrenia.
- Del episodio maníaco moderado a grave.

Dosis terapéutica

Por vía oral: entre 150-750 mgrs/día.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción: Quetiapina es un agente antipsicótico atípico que interacciona con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina muestra afinidad por la serotonina cerebral ($5HT_2$) y los receptores D_1 y D_2 de la dopamina. Se cree que esta combinación del antagonismo del receptor con una mayor selectividad para $5HT_2$ relativa a los receptores D_2 contribuye a las propiedades antipsicóticas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de Quetiapina. Quetiapina también posee una alta afinidad por los receptores α_1 adrenérgicos e histaminérgicos y una baja por los α_2 adrenérgicos, pero sin una afinidad apreciable por los receptores muscarin-colinérgicos o benzodiazepínicos.

Quetiapina es activa en los tests de actividad antipsicótica. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Propiedades farmacocinéticas

Quetiapina, administrada oralmente, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. Los principales metabolitos plasmáticos humanos no poseen actividad farmacológica significativa. La biodisponibilidad de la quetiapina no está significativamente afectada por la administración de alimentos. La vida media de eliminación de quetiapina es de aproximadamente 7 horas y se une en un 83% aproximadamente a las proteínas plasmáticas.

La farmacocinética de quetiapina es lineal, y no difiere entre varones y mujeres.

Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada. Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en orina y el 21% en heces. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en sujetos con alteración hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Ya que la quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, se esperan concentraciones plasmáticas elevadas en la población con alteración hepática, pudiéndose requerir un ajuste posológico en estos pacientes. Las investigaciones «in vitro» establecieron que CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450.

Se detectó que quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. En base a estos resultados «in vitro», no es probable que la co-administración de quetiapina con otros fármacos dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro fármaco mediado por el citocromo P450.

La DL_{50} en ratas (vía oral) es de 500 mg/kg.

Manifestaciones clínicas

Los principales efectos sobre la salud de la quetiapina son sobre el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. A continuación, se describen los principales signos y síntomas clasificados por sistemas:

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Alteraciones de sistema nervioso central

Delirio, ataxia, somnolencia, mioclonías y convulsiones. Excepcionalmente puede ocasionar un síndrome neuroléptico maligno.

Sistema cardiovascular

Hipotensión, taquicardia y prolongación del espacio QT del ECG.

Metabólicas

Hipokalemia.

Alteraciones gastrointestinales y hepáticas

Sequedad bucal, constipación y aumento de las transaminasas.

Respiratorias

Edema agudo de pulmón de origen no cardiogénico.

Sistema renal

Rabdomiolísis con insuficiencia renal aguda.

Efectos Carcinogénicos – Mutagénicos – Teratogénicos y sobre la fertilidad

Categoría C de la clasificación de la FDA.

Interacción con otros medicamentos

La administración de la quetiapina puede interactuar con otros medicamentos:

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Interacciones con fármacos de acción central y alcohol

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, Quetiapina será empleado con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol.

Fármacos responsables de la prolongación del intervalo QT e inhibidores metabólicos.

Debe actuarse con precaución en caso de prescribir quetiapina junto con fármacos que provoquen prolongación del intervalo QT, fármacos causantes de desequilibrios electrolíticos y aquellos fármacos conocidos por ser inhibidores metabólicos (citocromo P450).

Inductores de enzimas hepáticas.

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es la enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces el aclaramiento de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4. Tampoco está recomendado tomar quetiapina con zumo de pomelo.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la administración sistémica a quetiapina hasta un 13% en comparación a la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor.

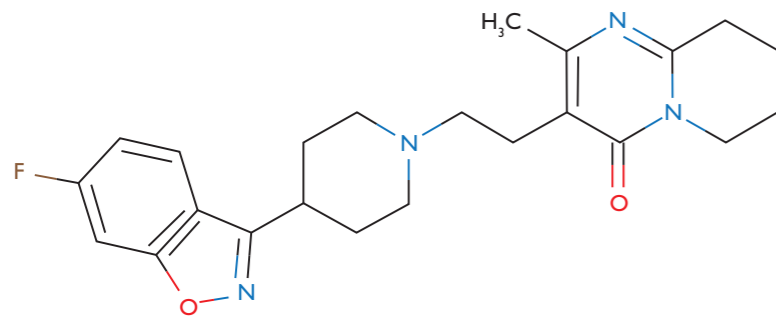
Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina.

La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Estructura química:



Núm. CAS: 106266-06-2

Fórmula química: $C_{23}H_{27}FN_4O_2$

Nombre químico: 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[2,1- α]pyrimidin-4-one.

Precauciones con la administración

- Enfermedades cardio-vasculares.
- Enfermedades neurológicas.
- Hipersensibilidad a la quetiapina.

Principales recomendaciones para la vigilancia de la salud

Las pruebas complementarias y analíticas serían:

- Tensión arterial.
- Electrocardiograma.
- Función hepática y renal.
- CPK.
- Sodio y Potasio.

8.2.4.4. Risperidona

La **Risperidona** es un agente psicótropo perteneciente al grupo químico de los derivados del benzisoxazol. Actúa como antagonista de los receptores de la serotonina y de la dopamina.

Dosis terapéutica

Se administra en comprimidos recubiertos con película de 1, 3 y 6 mg.

En la mayoría de los casos la dosis terapéutica varía entre 4 – 6 mg /día. Las dosis por encima de 10 mg / día, no han demostrado ser más eficaces que las dosis más bajas. No se deben utilizar dosis por encima de 16 mg / día, dado que no se ha evaluado la seguridad por encima de esta dosis.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Propiedades farmacológicas

La risperidona es un antagonista de los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos.

La principal vía de entrada en el organismo es la oral. La risperidona se absorbe completamente tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas. Se distribuye rápidamente y se une a proteínas plasmáticas. Esta unión es del 88 % en el caso de la risperidona y del 77 % en el caso de la 9-hidroxi-risperidona (su principal metabolito). Se metaboliza en el hígado vía citocromo P-450 2D6 a 9-hidroxi-risperidona, la cual tiene una actividad farmacológica similar a la risperidona. La principal vía de eliminación es la renal, a través de la orina, alrededor del 70 %, y por vía intestinal, a través de las heces, alrededor del 14 %, después de una semana de su administración. La vida media de la risperidona es de unas 3 horas y la de su metabolito es de 24 horas.

La DL_{50} en ratas (vía oral) es de 56,6 mg/kg.

Rango de toxicidad: se han descrito manifestaciones clínicas de tipo cardiológico y neurológico central, en caso de sobredosis entre 100 y 270 mg en adultos.

Manifestaciones clínicas

Los principales efectos sobre la salud de risperidona son sobre el sistema nervioso central (depresión, miosis, síndromes extrapiramidales) y alteraciones cardiovasculares en forma de taquicardia y alteraciones de la tensión arterial. Los efectos más frecuentes son: astenia, sedación, hipotensión ortostática y aumento de la prolactina en plasma.

A continuación, se describen los principales signos y síntomas clasificados por sistemas:

Sistema nervioso

La risperidona puede ocasionar insomnio, agitación, ansiedad, jaqueca, episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia, somnolencia, fatiga, mareos, falta de concentración, discinesia tardía,

8. Toxicidad de los principales medicamentos



.....

síndrome neuroléptico maligno, alteración de la regulación de la temperatura corporal y convulsiones. También pueden presentarse **cuadros extrapiramidales** que conllevan una amplia gama de sintomatología que se engloban dentro de los cuadros parkinsonianos y de tipo coreico.

Sistema cardiovascular

La sintomatología que presenta mayor prevalencia es la taquicardia y también se han descrito cambios de la tensión arterial.

Alteraciones hematológicas

Disminución ligera del recuento de neutrófilos y/o trombocitos.

Alteraciones digestivas y hepáticas

Estreñimiento, dispepsia, náuseas/vómitos, dolor abdominal. Aumento de los niveles de enzimas hepáticas. Excepcionalmente, se han descrito casos de pancreatitis.

Alteraciones respiratorias

Las principales manifestaciones clínicas descritas son la rinitis y la disminución de la función respiratoria.

Alteraciones renales y urinarias

Incontinencia urinaria.

Alteraciones endocrinas y metabólicas

La risperidona puede ocasionar hiperglucemia o exacerbación de una diabetes *mellitus* preexistente y galactorrea (debido al aumento de dosis-dependiente de las concentraciones plasmáticas de prolactina), ginecomastia, alteraciones del ciclo mensual, amenorreas y polidipsia.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Alteraciones dermatológicas

Edema, rash, y otras reacciones alérgicas.

Alteraciones oculares

La risperidona puede producir alteraciones de la visión en forma de miosis y trastornos de la acomodación visual.

Efectos Carcinogénicos – Mutagénicos – Teratogénicos y sobre la fertilidad.

En animales de experimentación, risperidona no ha mostrado toxicidad directa sobre la función reproductora. En lo que concierne a los **efectos teratogénicos**, la FDA lo clasifica como **Categoría C**.

Interacción con otros medicamentos

De los diferentes fármacos que interaccionan con la risperidona se destaca la carbamacepina que se ha demostrado que disminuye los niveles plasmáticos de la risperidona y su metabolito activo 9-hidroxi-risperidona y la paroxetina, que aumenta la concentración plasmática de risperidona en un 45% y de la fracción antipsicótica activa en un 65 %.

Precauciones con la administración

- Enfermedades cerebrovasculares.
- Enfermedades cardíacas y/o respiratorias.
- Diabetes *mellitus*.
- Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno.
- Antecedentes de convulsiones (epilepsia, enfermedades neurológicas que cursan con movimientos anómalos).

8. Toxicidad de los principales medicamentos



- Alteraciones de la tensión arterial.
- Hiperprolactemia.
- Alteraciones de la temperatura corporal.
- Púrpura trombocítica trombocitopénica.
- Enfermedades pancreáticas.

Principales recomendaciones para la vigilancia de la salud

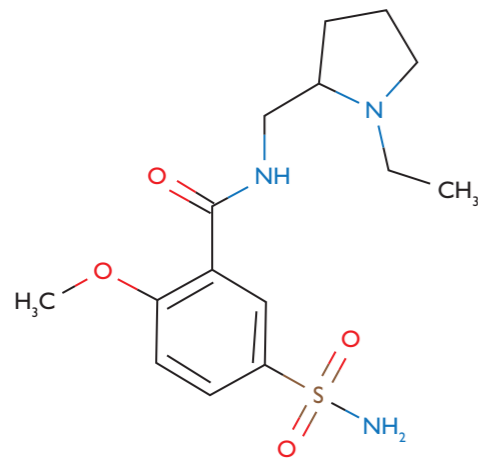
Las pruebas complementarias y analíticas serían:

- Determinación en sangre de sodio y potasio.
- Glucemia.
- Función respiratoria.
- Tensión arterial.
- Transaminasas hepáticas.
- Electrocardiograma.
- Control de convulsiones y síndromes extrapiramidales.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Estructura química:



Núm. CAS: 15676-16-1

Fórmula química: C₁₅H₂₃N₃O₄S

Nombre químico: N-((1-etilpirolidin-2-ilo)metilo)-2-metoxi-5-sulfamoilo benzamido

8.2.4.5. Sulpirida

La sulpirida es un neuroléptico que interfiere en las transmisiones nerviosas dopaminérgicas del cerebro y a las dosis propuestas ejerce una acción activadora simulando un efecto dopaminérgico.

Dosis terapéutica

La dosis terapéutica por vía oral es de 200 a 400 mg cada 12 horas.

La dosis terapéutica por vía intramuscular es de 200 a 800 mg/día.

Propiedades farmacológicas

La sulpirida es un antipsicótico del grupo de las benzamidas. Está indicado para el tratamiento de las psicosis (tipo esquizofrenia), en el síndrome de Tourette, cuadros de ansiedad, vértigo y en la úlcera péptica benigna.

La sulpirida se absorbe por vía oral en 4,5 h. El pico plasmático tras administración de una dosis oral de 50 mg es de 0,25 mg/L. La biodisponibilidad de las formas orales es baja (25-35%), presenta variación entre sujetos y las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas. Se distribuye rápidamente por los tejidos, principalmente hígado y riñón, en cerebro la difusión es débil y en hipófisis es donde se localiza más intensamente. Se fija a las proteínas en un porcentaje inferior al 40%.

Pasa a la leche materna en una proporción de 1/1000 de la dosis diaria. Las medidas efectuadas en experimentación animal con sulpirida marcada demuestran que ésta atraviesa la barrera placentaria, de forma débil.

La sulpirida se metaboliza poco en el hombre, un 92% de la dosis administrada por vía intramuscular se encuentra en orina en forma no modificada. La vida media de eliminación plasmática es de 7 horas,

8. Toxicidad de los principales medicamentos



el volumen de distribución en equilibrio es de 0,94 L/kg. El aclaramiento total es de 126 ml/min. Se elimina por vía renal por filtración glomerular. El aclaramiento renal es a menudo igual al aclaramiento total.

La DL₅₀ en ratas (vía oral) es de 9800 mg/kg.

Manifestaciones clínicas

Los principales efectos sobre la salud de la sulpirida son sobre el sistema nervioso central (depresión del SNC, agitación, alucinaciones, síndromes extrapiramidales) y alteraciones cardiovasculares en forma de alteraciones del ritmo cardiaco y alteraciones de la tensión arterial. A continuación, se describen los principales signos y síntomas clasificados por sistemas:

Sistema nervioso

La sulpirida puede ocasionar un cuadro de depresión del sistema nervioso central, agitación, alucinaciones, cuadros de tipo extrapiramidal y excepcionalmente un síndrome neuroléptico maligno.

Sistema cardiovascular

La sintomatología más frecuente es la taquicardia y también se han descrito casos de disritmias y de hipotensión arterial.

Alteraciones digestivas y hepáticas

En forma de náuseas, vómitos, sequedad de mucosas, anorexia y constipación. Se ha descrito un caso de ictericia colestática.

Alteraciones renales y urinarias

Se han descrito casos de amenorrea.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Alteraciones endocrinas

La sulpirida puede ocasionar galactorrea.

Alteraciones músculo-esqueléticas

Se han descrito casos que presentan hiperreflexia.

Alteraciones dermatológica

Excepcionalmente se han descrito casos de fotosensibilización.

Efectos Carcinogénicos – Mutagénicos – Teratogénicos y sobre la fertilidad.

En los estudios de experimentación en animales no se ha detectado efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos ni alteraciones en la fertilidad.

Interacción con otros medicamentos

De los diferentes fármacos que interaccionan con la sulpirida, destaca: la **fluoxetina** que potencia la acción depresora del sistema nervioso central, que ocasiona la sulpirida y el **pramipexol** que puede aumentar los efectos adversos de tipo neurológico cuando se administra juntamente con la sulpirida.

Precauciones con la administración

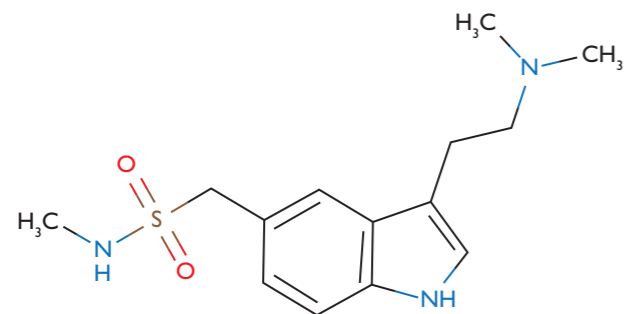
Entre las precauciones más relevantes se destacan las siguientes:

- Enfermedades neurológicas.
- Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno.
- Enfermedades cardíacas.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Estructura química:



Núm. CAS: 103628-48-4

Fórmula química: $C_{18}H_{27}N_3O_6S$

Nombre químico: Sal de butanodiato de 3-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-1H-indol-5-metanosulfonamida.

Principales recomendaciones para la vigilancia de la salud

Las pruebas complementarias y analíticas serían:

- Tensión arterial.
- Electrocardiograma.
- Control de convulsiones y síndromes extrapiramidales.

8.2.5. Los antimigrañosos

8.2.5.1. Sumatriptán

El Sumatriptán es un agonista específico y selectivo de los receptores vasculares 5-hidroxitriptamina_{1d}. Los receptores vasculares 5-hidroxitriptamina_{1d} se encuentran principalmente en los vasos sanguíneos craneales y tienen un efecto vasoconstrictor.

Dosis terapéutica

La dosis por vía oral en adultos está comprendida entre 50-100 mg/día.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

El Sumatriptán es un agonista específico y selectivo de los receptores vasculares 5-hidroxitriptamina_{1d}. Los receptores vasculares 5-hidroxitriptamina_{1d} se encuentran principalmente en los vasos sanguíneos craneales y tienen un efecto vasoconstrictor.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Propiedades farmacocinéticas

El Sumatriptán se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza su concentración máxima a las 2 horas. La biodisponibilidad es del 14%. La unión a proteínas plasmáticas es baja (entre el 14 y el 21%), su vida media es de unas 2 horas, se metaboliza en el hígado, su principal metabolito es el ácido indolacético, se elimina principalmente por la vía renal.

La DL₅₀ en ratas (vía oral) es de 2939 mg/kg.

Manifestaciones clínicas

Los principales efectos sobre la salud del Sumatriptán son sobre el sistema cardiovascular. A continuación, se describen los principales signos y síntomas clasificados por sistemas:

Alteraciones del sistema nervioso central

Fatiga, somnolencia, mareos, vértigos, temblores y excepcionalmente convulsiones.

Alteraciones oculares

Diplopía, parpadeo, visión reducida.

Alteraciones cardiovasculares

Infarto de miocárdio, arritmias cardíacas, aumento de la tensión arterial, vasoespasmo coronario y angor pectoris.

Alteraciones dermatológicas

Hipersensibilidad cutánea y casos excepcionales de anafilaxia.

Alteraciones gastrointestinales y hepáticas

Náuseas, vómitos, colitis isquémica y ligero aumento de las transaminasas.

8. Toxicidad de los principales medicamentos



Efectos Carcinogénicos – Mutagénicos – Teratogénicos y sobre la fertilidad.

No se ha encontrado evidencia de genotoxicidad en una serie de estudios de genotoxicidad «*in vitro*» e «*in vivo*». El Sumitriptan está clasificada en la categoría C según la FDA.

Interacción con otros medicamentos

La administración de Sumitriptán puede interaccionar con otros medicamentos:

- Está contraindicado la administración concomitante con la ergotomina o preparados que la contengan (pueden aumentar el riesgo de vasoespasmo).
- Pueden interaccionar con el sumitriptán los inhibidores de la MAO.
- Puede producirse un aumento de la sobreestimulación serotoninérgica si se administra juntamente con sales de litio.
- Pueden producirse reacciones adversas si se ingiere conjuntamente sumitriptán con triptanos o con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Precauciones con la administración

- Enfermedades neurológicas.
- Enfermedades cardio-vasculares.
- Enfermedades hepáticas.
- Hipersensibilidad al sumitriptán.

Principales recomendaciones para la vigilancia de la salud

Las pruebas complementarias y analíticas serían:

- Tensión arterial.
- Electrocardiograma.
- Transaminasas hepáticas.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

⋮



9. Referencias bibliograficas

AEMPS,2015.Medicamentos.y.conducción. <http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/home.htm>

AEMPS, 2015. La incorporación del pictograma de conducción en los envases de medicamentos. <http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/grupoTrabajo.htm>

AEMPS, 2015. Listados de principios activos por grupos ATC y decisiones relativas a la incorporación del pictograma de la conducción. <http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm>

Álava C, Huerta I, Noval M. Revisión bibliográfica exploratoria sobre los criterios de aptitud en conductores profesionales con enfermedad psiquiátrica. *Med.Seg.Trab (Internet)*. 2011; 57(222):41-62.

Álvarez FJ, del Río MC. Drugs and driving. *Lancet* 1994; 344:282.

Álvarez FJ, Del Río MC. Medicinal drugs and driving: from research to clinical practice. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23:441-445.

Álvarez FJ, González-Luque JC, Seguí-Gómez M. Drugs, Substance Use Disorder and Driving: Intervention of Health Professionals in the Treatment of Addictions. *Adicciones*, 2015; 27: 161-167.

Aripipazol. Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid.. Junio 2019..

Barbera N, Fischella M, Bosco A, Indorato F, Spadaro G, Romano G. A suicidal poisoning due to Tramadol. A metabolic approach to death investigation. *Journal of Forensic and Legal Medicine* 2013; 20: 555-558.

Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacDonald TM. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet*. 1998; 352: 1331-1336.

Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112.

Clarot F, Goullé JP, Vaz E, Proust B. Fatal overdoses of Tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality? *Forensic Science International* 2003; 134: 57-61.

Clozapina.. Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid.. Mayo 2018.

Costa I, Oliveira A, Guedes de Pinho P et al. Postmortem Redistribution of Tramadol and O-DesmethylTramadol. *Journal of Analytical Toxicology* 2013; 37:670-675.

De Decker K, Cordonnier J, Jacobs W, Coucke V, Schepens P, Jorens PG. Fatal intoxication due to Tramadol alone. Case report and review of the literature. *Forensic Science International* 2008; 175:79-82.

Decret 312/1998, d'1 de desembre, pel qual es creen els serveis de Prevenció de Riscos Laborals per al personal al servei de l'Administració de la Generalitat. DOGC N°. 2784/1998 (11 dic1998).

9. Referencias bibliograficas



Decret 320/2011 de 19 de abril, de reestructuració del Departament d'Interior. DOGC N°. 5864/2011 (21 abr 2011).

Decret 57/2012, de 29 de maig, de modificació del Decret 320/2011, de 19 d'abril, de reestructuració del Departament d'Interior. DOGC N°. 6139/2012 (31 may 2012).

Decret 67/2014, de modificació del Decret 320/2011, de 19 d'abril, de reestructuració del Departament d'Interior. D. DOGC N° 6628/2014 (22 May 2014).

Decreto 219/1996, por el que se aprueba el reglamento de armamento de las policías locales de Catalunya. D. DOGC N° 2219/1996 (17 Jun 1996).

Decreto 19/2003, de 4 de marzo, del Consell de la Generalitat, por el que se regula la Norma-Marco sobre Estructura, Organización y Funcionamiento de los Cuerpos de Policía Local de la Comunidad Valenciana. DOCV N° 4455/2003 (7 mar 2003).

Diazepam. Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid. 2010.

Dogmatil. Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid. Febrero 2018.

Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. MMWR Recomm Rep. 2016 Mar 18; 65(1):1-49.

DRUID Deliverable 4.3.1. Establishment of framework for classification/categorisation and labelling of medicinal drugs and driving. Cologne: BAST, 2011.

http://www.bast.de/Druid/EN/deliveraleslist/downloads/Deliverable_4_3.pdf?__blob=publicationFile

DRUID Deliverable 4.4.1. Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. Cologne: BAST, 2011.
http://www.druid-project.eu/Druid/EN/deliveraleslist/downloads/Deliverable_4_4_1.pdf?__blob=publicationFile&v=1

DRUID Final Report (Authors: Horst Schulze, Markus Schumacher, Raschid Urmeew, Kerstin Auerbach): Work performed, main results and recommendations. Cologne: BAST, 2012.
<http://www.druidproject.eu/Druid/EN/Dissemination/disseminationnode.html?jsessionid=A284174C84A9718DA8EE6CA09B4C7757.live2051>

Elvik R. Risk of road accident associated with the use of drugs: a systematic review and meta-analysis of evidence from epidemiological studies. Accident Analysis & Prevention, 2013; 60: 254-267.

García del Pozo J, De Abajo F.J, Carvajal A, Montero D, Madurga M, García del Pozo V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995–2002). Rev. Esp. Salud Publica 2004;78 (3): 379-387.

García-Repetto R. Interpretación de resultados toxicológicos post-mòrtem: criterios de garantía de calidad. Rev Esp Med Legal 2015; 41:9-18.

Gordi M. Notas sobre el marco legal de la evaluación de las condiciones psicológicas para el uso de armas de fuego en el ámbito civil y policial. Revista Catalana de Seguridad Pública. 2004; 14.

9. Referencias bibliograficas



Grupo de trabajo sobre fármacos y conducción de vehículos. Documento de consenso sobre medicamentos y conducción en España: información a la población general y papel de los profesionales sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016.

Hetland A, Carr DB. Medications and impaired driving. *Ann Pharmacother*. 2014; 48: 494-506.

Legrand SA, Boets S, Meesmann U, Verstraete AG. Medicines and driving: evaluation of training and software support for patient counselling by pharmacists. *Int J Clin Pharm*. 2012; 34: 633-643.

Llei 16/1991, de 10 de juliol de les policies locals. DOGC 1469/1991 (19 jul 1991).

Llei 10/1994, d'11 de juliol, de la policia de la Generalitat Mossos d'Esquadra. DOGC. N° 1923/1994 (20 jul 1994).

Llei 4/2013, de 17 de juliol, de coordinació de les policies locals de les Illes Balears BOIB. N° 106/2013 (30 jul 2013).

Llei 2/2017, del 9 de febrer, qualificada de modificació de la Llei 8/2004, de 27 de maig, qualificada del Cos de Policia. BOPA. N° 15/2017 (1 mar 2017).

Ley Foral 8/2007, de 23 de marzo, de las Policías de Navarra. BOE N° 100/2007 (26 abr 2007).

Lorazepam. Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid.2019.

Lormetazepam. Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid.2018.

Marquardt KA, Alsop JA, Albertson TE. Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1039-1044.

Ministère de la Santé et des Solidarités. Direction Generale de la Santé. Arrêté du 18 Juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relative à l'opposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certain médicaments et produits. *Journal Officiel de la République Française*. Août 2005 (SAN/P0522726A).

Ministerio de Política Territorial y Función Pública. Actualizadas las causas médicas de exclusión en el acceso al empleo público. Disponible en: http://www.seat.mpr.gob.es/portal/prensa/actualidad/noticias/2018/11/20181130_3.html

Mirtazapina. Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid. Marzo 2013

Monteiro SP, Van Dijk L, Verstraete AG, Alvarez F.J., Heissing M, de Gier JJ. Predictors for patient knowledge and reported behaviour regarding driving under the influence of medicines: a multi-country Surrey. *BMC Public Health* 2012, 12: 59
<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/59>

Musshoff F, Madea B. Fatality due to ingestion of Tramadol alone. *Forensic Science International* 2001;116: 197-199.

Nogué Xarau S. Toxicología Clínica. Elsevier. Barcelona.2019.

OMS. Día Mundial de la Salud: La seguridad vial no es accidental! Ginebra: OMS, 2004.

9. Referencias bibliográficas



<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr24/es/> http://www.who.int/world-healthday/previous/2004/infomaterials/en/brochure_feb23_es.pdf

Orden SCO/1526/2005, de 5 de mayo, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Medicina del Trabajo. BOE N°127/2005 (8 may 2005).

Orden FOM/1267/2008, de 28 de abril, por la que se modifican la Orden de 21 de marzo de 2000, y la Orden FOM/2157/2003, de 18 de julio, que regulan diversos requisitos de las licencias de la tripulación de vuelo de aviones y helicópteros civiles, relativos a la organización médico-aeronáutica y la autorización de los centros médicos-aeronáuticos y médicos examinadores. O. N° 110/2008 (6 may 2008).

Organización Mundial de la Salud (OMS). Declaración de Brasilia sobre la Seguridad Vial. Segunda Conferencia Mundial de Alto Nivel sobre Seguridad Vial. Brasilia, 18-19 de noviembre de 2015. http://www.who.int/violence_injury_prevention/road_traffic/Brasilia_Declaration/es/

Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B, Tricotel A, Contrand B, Laumon B, Salmi LR, Lagarde E; CESIR research group. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: a French registry-based study. *PLoS Med.* 2010; 7: e1000366.

Padrós J. El metge malalt. Com diagnosticar-lo, com tractar-lo i rehabilitat-lo, i com intervenir per garantir la bona praxi. L'experiència del Programa d'Atenció Integral al Metge Malalt (PAIMM) [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2012. 243 p. <http://www.fgalatea.org/doc/Tesi.pdf>

Pérez de la Paz J, Valdés Rodríguez E. Lesiones relacionadas con el tráfico y papel de los centros de reconocimiento de conductores. *Medicina y Seguridad del Trabajo (Internet)* 2014; Suplemento extraordinario n.º 1: 196-204.

Pou, R, Sanz, P., Oubina, A. y Dalmau, E. Exposición ocupacional, pongamos límites. Guía de higiene industrial avanzada para el control en la industria farmacéutica de la exposición a principios activos sin valor LEO. Fundación para la prevención de riesgos laborales. 2007.

Quetiapina. Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid. Marzo 2013.

Ravera S, Monteiro SP, de Gier JJ, Van der Linden T, Gómez-Talegón T, Alvarez FJ; DRUID Project WP4 Partners. A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: outcomes of the DRUID project. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2012; 74: 920-931.

Rayón P, Montero D, Santamaría B, Madurga M, De Abajo FJ. Benzodiazepines consumption in Spain. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 321-3.

Real Decreto 137/1993, por el que se aprueba el Reglamento de Armas. RD. N° 55/1993 (5 Mar 1993).

Real Decreto 2487/1998, por el que se regula la acreditación de la aptitud psicofísica necesaria para tener y usar armas y para prestar servicios de seguridad privada. RD. N° 289/1998 (3 Dic 1998).

9. Referencias bibliograficas



Real Decreto 944/2001, de 3 de agosto, por el que se aprueba el Reglamento para la determinación de la aptitud psicofísica del personal de las Fuerzas Armadas. RD. N° 186/2001 (4 ago 2001).

Real Decreto 179/2005, de 18 de febrero, sobre prevención de riesgos laborales en la Guardia Civil. RD. N° 49/2005 (26 feb 2006).

Real Decreto 2/2006, de 16 de enero, por el que se establecen normas sobre prevención de riesgos laborales en la actividad de los funcionarios del Cuerpo Nacional de Policía. RD. N° 14/2006 (17 ene 2006).

Real Decreto Legislativo 2/2011, de 5 de septiembre, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de Puertos del Estado y de la Marina Mercante. RDL. N° 253/2011 (20 nov 2011).

Reglament de segona activitat de la guardia urbana de Barcelona. BOPB. N° 61/2002 (12 mar 2002).

Resolución IRP/154/2010, por la que se da publicidad al protocolo por el cual se establecen los criterios orientativos de evaluación para la valoración de las condiciones psicológicas para el uso del arma de fuego de los miembros de los cuerpos de policía local de Catalunya. DOGC N° 5557/2010 (1 Feb 2010).

Resolución de 11 de abril de 2011, de Puertos del Estado, por la que se publica el Acuerdo del Consejo Rector por el que se aprueba el contenido mínimo de las pruebas de aptitud psicofísica para acreditar la idoneidad de los trabajadores que deseen desarrollar actividades que integren el servicio de manipulación de mercancías. R. N° 104/2011 (2 may 2011).

Risperidone INKE Material Safety Data Sheet (April 2002).

Risperidone. **POISINDEX® Managements.Denver (USA).2018.**

Reason J. Human error: models and management. BMJ 2000; 320:768-770.

Ryan NM, Isbister GK. Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression, but serotonin toxicity appears unlikely. Clinical Toxicology 2015; 53: 545-550.

Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: Seizures, Serotonin Syndrome, and Coadministered Antidepressants. Psychiatry (Edgemont) 2009; 6: 17-21.

Santaularia A, Schlaghecke J. La aptitud laboral y la aptitud psicofísica en las profesiones de riesgo. Arch Prev Riesgos Labor. 2017; 20(1):26-29.

Schulze H, Schumacher M, Urmeew R, Auerbach K, Álvarez FJ, Bernhoft IM, de Gier H, Hagenzieker M, Houwing S, Knoche A, Pilgerstorfer M, Zlender B. Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines in Europe findings from the DRUID project. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2012.

http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_192773_EN_TDXA12006ENN.pdf

Shadnia S, Soltaninejad K, Heydari K, Sasanian G, Abdollahi M. Tramadol intoxication: a review 114 cases. Human & Experimental Toxicology 2008; 27: 201-205.

9. Referencias bibliograficas



Simó Miñana J. Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Aten Primaria*. 2012; 44(6):335-47.

Simonsen KW, Edvarson HME, Thelander G et al. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2012. *Forensic Science International* 2015; 248:172-180.

Serna C, Cruz I, Galván L, Real J, Gascó E, Soler-González J. Evolution of the prevalence and incidence of consumption of antidepressants in a Spanish region (2002–2007). *Ment Health Fam Med*. 2010; 7(1):9-15.

Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D. Prospective multicenter evaluation of Tramadol exposure. *Clinical Toxicology* 1997; 35: 361-364.

Sulpirida. Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid. Marzo 2012.

SUMATRIPTAN AND RELATED AGENTS. POISINDEX® Managements

SUMATRIPTÁN. Vademecum Internacional.

SUMATRIPTÁN AUROBINDO. Ficha técnica. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid. Abril 2016.

Tjäderborn M, Jönsson AK, Hägg S, Ahlner J. Fatal unintentional intoxications with Tramadol during 1995-2005. *Forensic Science International* 2007; 173:107-111.

Tramadol. Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social. Madrid. 2010.

Tramadol. Poisindex. Denver (USA).2017.

Tryptizol (amitriptilina). Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid.2018.

Valium® Tablets (5 mg). Material Data Sheet. ROCHE. (20/12/05).

Vicente Sánchez MP, Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, González Bermejo D, Montero Corominas D, Catalá López F. Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2011. *Rev Esp Salud Publica*. 2013;87(3):247-255.
www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/home.htm

Wingen M, Ramaekers JG, Schmitt JA. Driving impairment in depressed patients receiving long-term antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 188: 84-91.

Zaldiar. Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid.2017.

www.aemps.gob.es
www.drugbank.ca
www.vademecum.es



FINANCIADO POR:

COD.ACCIÓN AT2018-0079



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE TRABAJO, MIGRACIONES
Y SEGURIDAD SOCIAL



FUNDACIÓN
ESTATAL PARA
LA PREVENCIÓN
DE RIESGOS
LABORALES, F.S.P.

