

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE
LICENCIADO EN QUÍMICA FARMACÉUTICA**



**TÍTULO: REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS,
ASOCIADAS AL USO DE CARBAMAZEPINA TABLETA 200 mg EN
PACIENTES DE 15 A 60 AÑOS, INGRESADOS EN LOS
PABELLONES 3 Y 4 DEL HOSPITAL PSICOSOCIAL “JOSÉ
DOLORES FLETES” ENERO - AGOSTO 2016.**

AUTORES:

Bra. Wendy Denise Rojas Ríos

Bra. María Gabriela Trujillo Pérez

TUTOR:

MSc. Félix López Salgado

Managua, Mayo, 2017

Dedicatoria

Principalmente **a Dios** por permitirme poder cumplir una de mis metas en la vida, darme fuerzas en cada paso que he dado, y por poner en mi vida personas que han sido de gran ayuda y enseñanza.

A mis padres **Gloria Pérez y Alejandro Trujillo** por ser los motores en vida y enseñarme que uno debe luchar por sus metas, por darme la comprensión y el cariño que necesitaba en cada trayecto de mi existencia.

A mis amigas y amigos en especial a **Wendy Rojas, Johanna Meléndez y Gema Sotomayor**, por formar parte en cada momento que hemos pasado, en alegrías y tristezas, que hemos crecido para ser personas de bien.

A mi novio **Gustavo Méndez** por ser una persona buena y comprensible, por estar en cada momento que he necesitado un aliento para seguir adelante.

Bra. María Gabriela Trujillo Pérez

Dedicatoria

Dedico este trabajo **a Dios** por ayudarme en todo el trayecto de mi carrera, por haberme guiado en cada paso de mi vida y mis estudios, por haber provisto los recursos, la salud y las fuerzas a mi familia y a mí para llegar hasta este momento; pues todo lo que soy se lo debo a Él.

A mis padres **Denis e Hilda**, por haber sido el principal motor en mi formación, por cada consejo y apoyo incondicional.

A mis **familiares y amigos**, por sus oraciones y motivación en mi superación.

Bra. Wendy Denise Rojas Ríos

Agradecimientos

Principalmente **a Dios**, por la sabiduría y la paciencia que nos dio al llevar a cabo el presente trabajo.

A nuestro tutor **MSc. Félix López Salgado**, por su apoyo, instrucciones, paciencia y tiempo dedicado para la revisión de nuestra investigación.

A la **Dra. Elda Jirón**, sud-directora docente del Hospital Psicosocial “José Dolores Fletes”, por sus consejos, asesoría y por su disposición a aclarar nuestras dudas.

Al **personal de admisión** del hospital por su amabilidad y apoyo en la búsqueda de los expedientes revisados, así mismo a todo el personal del Hospital Psicosocial que amablemente nos extendieron su ayuda para que el presente trabajo fuera realizado.

Al **Dr. Francisco Cortez**, docente de la facultad de Ciencias Médicas de la UNAN-Managua, por brindarnos su orientación y ayuda en la culminación de nuestro estudio.

OPINIÓN DEL TUTOR

Managua 25 de Mayo de 2017

Dirección del Departamento de Química
UNAN-Managua, Nicaragua.

Presento ante ustedes el trabajo de Farmacovigilancia, presentado en defensa el día viernes 19 de Mayo del año en curso, basado en el tema: **Reacciones adversas medicamentosas asociadas al uso de Carbamazepina tableta 200 mg en pacientes de 15 a 60 años, ingresados en los pabellones 3 y 4 del Hospital Psicosocial “José Dolores Fletes” Enero-Agosto 2016.** Para optar al título de Licenciatura en Química Farmacéutica de las **Bra:** Wendy Denise Rojas Ríos y la **Bra:** María Gabriela Trujillo Pérez.

El presente trabajo, incorpora todas y cada una de las recomendaciones orientadas por el jurado calificador por lo que doy fe del trabajo realizado y considero que las habilita para optar al título propuesto.

Atentamente.

MSc. Félix B. López Salgado

Tutor

RESUMEN

La Carbamazepina es un antiepiléptico que ha demostrado eficacia en otros trastornos relacionados con el sistema nervioso central, de manera que es también utilizada como estabilizador del estado de ánimo en pacientes con trastornos psiquiátricos, sin embargo, una de las consecuencias de la administración de éste fármaco es la aparición de reacciones adversas que pueden ser idiosincráticas o bien, dependientes de las dosis administradas.

El presente trabajo tuvo por objetivo analizar las reacciones adversas medicamentosas asociadas al uso de Carbamazepina tableta 200 mg en los pacientes de 15 a 60 años ingresados en los pabellones 3 y 4 del Hospital Psicosocial "José Dolores Fletes". Se realizó un estudio de farmacovigilancia, de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo y de corte transversal. La muestra no probabilística estuvo conformada por 61 pacientes tratados con Carbamazepina tableta 200 mg en el periodo de enero - agosto 2016. Los datos fueron recopilados a través de fichas de recolección de datos, completadas al momento de la revisión de expedientes. Posterior a esto, se procesó la información a través del programa IBM SPSS STATISTICS v.20.

Se determinó que 29 de los 61 pacientes tratados presentaron reacciones adversas, de éstas las principales fueron somnolencia (31%), inestabilidad (24.1%), reacciones alérgicas cutáneas (17.2%) y leucopenia (10.3%). De las reacciones adversas identificadas un 96.6% fueron clasificadas como frecuentes y solo un 3.4% como menos frecuentes, según el Formulario Nacional de Medicamentos. De manera que se recomienda a los profesionales de la salud vigilar la evolución de los pacientes con el fin de valorar el cambio de los esquemas o la suspensión del tratamiento en dependencia de la gravedad de los efectos.

Palabras claves: Reacciones adversas, Carbamazepina, medicamentos, farmacovigilancia.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I: ASPECTOS GENERALES

| | | |
|------------|-----------------------------------|---|
| 1.1 | Introducción | 1 |
| 1.2 | Objetivos | 2 |
| 1.3 | Planteamiento del problema | 3 |
| 1.4 | Justificación | 4 |
| 1.5 | Antecedentes | 5 |

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

| | | |
|------------|---|----|
| 2.1 | Farmacovigilancia | 8 |
| 2.2 | Reacciones adversas medicamentosas | 9 |
| 2.2.1 | Concepto | 9 |
| 2.2.2 | Factores de riesgo para presentar RAM | 10 |
| 2.2.3 | Reacciones adversas según su relación con las dosis | 11 |
| 2.3 | Carbamazepina | 12 |
| 2.3.1 | Propiedades químicas | 13 |
| 2.3.2 | Mecanismo de Acción | 13 |
| 2.3.3 | Farmacocinética | 15 |
| 2.3.4 | Indicaciones | 16 |
| 2.3.5 | Contraindicaciones | 17 |
| 2.3.6 | Pauta posológica | 18 |
| 2.3.7 | Interacciones | 19 |
| 2.3.8 | Reacciones adversas medicamentosas | 20 |
| 2.4 | Patologías en las que se utiliza Carbamazepina | 22 |
| 2.4.1 | Epilepsia | 22 |
| 2.4.2 | Trastorno bipolar | 23 |
| 2.4.3 | Trastornos mentales orgánicos | 24 |
| 2.4.4 | Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos | 26 |

CAPÍTULO III: PREGUNTAS DIRECTRICES

| | |
|--|-----------|
| 3.1 Preguntas directrices | 29 |
|--|-----------|

CAPÍTULO IV: DISEÑO METODOLÓGICO

| | |
|--|-----------|
| 4.1 Descripción del ámbito de estudio | 31 |
| 4.2. Tipo de estudio..... | 31 |
| 4.3. Población y muestra | 32 |
| 4.3.1. Población..... | 32 |
| 4.3.2. Muestra | 32 |
| 4.3.2.1. Criterios de Inclusión..... | 32 |
| 4.3.2.2. Criterios de exclusión | 32 |
| 4.4. Variables y Operacionalización | 32 |
| 4.4.1. Variables Independientes | 32 |
| 4.4.2. Variables Dependientes | 32 |
| 4.4.3. Operacionalización de las variables | 33 |
| 4.5 Materiales y Métodos | 35 |
| 4.5.1 Materiales para recolectar la información..... | 35 |
| 4.5.2 Materiales para procesar la información..... | 35 |
| 4.5.3 Métodos a utilizar | 35 |

CAPÍTULO V: RESULTADOS

| | |
|---|-----------|
| 5.1 Análisis y discusión de los resultados | 37 |
|---|-----------|

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

| | |
|------------------------------|-----------|
| 6.1 Conclusiones..... | 48 |
|------------------------------|-----------|

CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES

| | |
|----------------------------------|-----------|
| 7.1 Recomendaciones | 50 |
|----------------------------------|-----------|

| | |
|---------------------------|-----------|
| BIBLIOGRAFÍA | 52 |
|---------------------------|-----------|

ANEXOS

GLOSARIO

CAPÍTULO I:

ASPECTOS GENERALES



1.1 INTRODUCCIÓN

La administración de un determinado fármaco trae consigo el riesgo de producir efectos adversos, los cuales afectan la salud de los pacientes, de manera que constituyen un problema de salud pública y una importante causa de morbimortalidad a nivel mundial. Por esta razón, la farmacovigilancia es una disciplina utilizada en la mayoría de los países para identificar los efectos no deseados que se producen tras la administración de un fármaco y evaluar así su relación riesgo-beneficio.

La Carbamazepina es un fármaco anticonvulsivante que ha demostrado eficacia en otros trastornos relacionados con el sistema nervioso central, de tal forma que es también utilizado en el tratamiento de trastornos mentales orgánicos y trastornos maniaco-depresivos, en los que actúa como estabilizador del estado de ánimo, lo que justifica su aplicación terapéutica en los pacientes ingresados en los pabellones de agudos del Hospital Psicosocial “José Dolores Fletes”.

Sin embargo, este fármaco es uno de los antiepilépticos que alcanza mayor porcentaje de notificaciones de reacciones adversas (Chávez & Quijano, 2014), las cuales, según el formulario nacional de medicamentos, están relacionadas con las dosis. Entre las reacciones adversas más frecuentes están: somnolencia, mareo, dolor de cabeza, ataxia, vómito, visión borrosa, inestabilidad, reacciones alérgicas en la piel, entre otras.

Por lo antes mencionado, el presente estudio tuvo por objetivo analizar las reacciones adversas asociadas al uso de Carbamazepina tableta 200 mg en pacientes de 15 a 60 años ingresados en los pabellones 3 y 4 del Hospital Psicosocial “José Dolores Fletes”, y de esta manera relacionarlas con las dosis administradas a los pacientes y clasificarlas según su frecuencia.



1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo General

Analizar las reacciones adversas medicamentosas asociadas al uso de Carbamazepina tableta 200 mg en los pacientes de 15 a 60 años ingresados en los pabellones 3 y 4 del Hospital Psicosocial “José Dolores Fletes”.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar a la población en estudio (edad y sexo)
- Mencionar las patologías a tratar con la prescripción de Carbamazepina
- Relacionar las reacciones adversas identificadas con las dosis de administración
- Clasificar las reacciones adversas medicamentosas según su frecuencia.



1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es conocido que los fármacos, además de producir beneficios en las patologías tratadas, pueden provocar la aparición de reacciones adversas medicamentosas, que dependiendo de cada caso, van desde reacciones leves hasta graves afectando principalmente el estado de salud de las personas. Tanto médicos, como pacientes no debieran ignorar los efectos adversos que podrían producirse tras la administración de un medicamento, valorando de esta forma, si el beneficio esperable del fármaco es mayor que sus posibles riesgos.

La Carbamazepina es uno de los antiepilépticos más utilizados en el tratamiento de diversas condiciones, incluyendo las migrañas, dolor neuropático, trastornos del estado de ánimo y epilepsia. Sin embargo, puede presentar múltiples efectos secundarios que pueden ser idiosincráticos o bien, dependientes de las dosis administradas. Según Magliano, Álvarez, & Salmentón (2009) entre los efectos adversos más comúnmente reportados a nivel internacional están las reacciones alérgicas cutáneas, las que comprenden desde erupciones leves hasta las más graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, sin descartar otras posibilidades, tales como reacciones metabólicas adversas y alteraciones hematológicas.

Por tal razón se plantea la siguiente interrogante: ¿Cuáles son las reacciones adversas medicamentosas asociadas al uso de Carbamazepina tableta 200 mg en los pacientes de 15 a 60 años ingresados en los pabellones 3 y 4 del Hospital Psicosocial “José Dolores Fletes”?



1.4 JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su preocupación por intervenir en la prevención de reacciones adversas medicamentosas, ha establecido lineamientos para el desarrollo e implantación de programas de farmacovigilancia con el fin de establecer el perfil de seguridad de los fármacos a través de la detección de señales y optimizar el manejo de los medicamentos mediante la identificación de problemas relacionados con el uso (OMS, 2017). En Nicaragua, muy pocas veces se notifican y evalúan las reacciones adversas por lo que se ignoran los factores de riesgo asociados a la utilización de los medicamentos.

La Carbamazepina es uno de los fármacos mayoritariamente prescritos no solo como anticonvulsivante o en el tratamiento de neuralgias como las del trigémino y del glossofaríngeo, sino que ha demostrado también efectividad en determinados desórdenes afectivos y psicosis, por tal razón se emplea en pacientes con trastornos psiquiátricos.

A pesar de ello, el Hospital Psicosocial no cuenta con un estudio actualizado que analice las reacciones adversas asociadas al uso de Carbamazepina, por tanto, es importante investigar acerca de los efectos adversos que pueden presentarse al momento de utilizar este fármaco, de manera que el médico pueda evaluar la relación beneficio-riesgo al momento de prescribirlo.

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Psicosocial “José Dolores Fletes” con el objetivo de analizar las reacciones adversas asociadas al uso de Carbamazepina, de tal forma que con los resultados se puede aportar a los conocimientos de los prescriptores y de esta manera, optimizar el uso de Carbamazepina al reducir los problemas relacionados con la medicación y la aparición de reacciones adversas. De igual modo, se espera que este trabajo sirva de motivación para futuras investigaciones de farmacovigilancia.



1.5 ANTECEDENTES

Las reacciones adversas que pueden presentar los pacientes tras la administración de Carbamazepina son conocidas de manera general en la literatura consultada. A nivel nacional, solamente existe un estudio acerca de las reacciones adversas medicamentosas por el uso de Carbamazepina en pacientes pediátricos, realizado en el Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, sin embargo no fue considerado como antecedente dada la diferencia entre ambas poblaciones.

Por otra parte, al realizar la búsqueda bibliográfica se encontró un estudio acerca del uso de Carbamazepina tableta 200 mg en el Hospital Psicosocial, no obstante, el mismo no detalla las reacciones adversas que presentaron los pacientes, esto debido a que no es un estudio de farmacovigilancia, de manera que tampoco fue incluido como antecedente.

La Dra. Elda Jirón, llevó a cabo en el año 2005, un estudio descriptivo, de corte transversal acerca del cumplimiento de las indicaciones de uso de la Carbamazepina en pacientes hospitalizados en los pabellones de agudos del Hospital docente de atención psicosocial “José Dolores Fletes” en el que se obtuvo los siguientes resultados:

Los pacientes a los cuales se les prescribió más Carbamazepina estaban comprendidos entre las edades de 21-30 años (30%); respecto al sexo, los pacientes eran mayoritariamente hombres (60.76%). Se indicó la Carbamazepina para tratar principalmente el trastorno afectivo bipolar (40%), seguido por la esquizofrenia paranoide (20%).



Un 47% de los pacientes en estudio presentaron reacciones adversas, siendo las más frecuentes: extrapiramidalismo (19.23%), somnolencia (14.72%), anemia (7.69%) y dermatitis (4.60%). De esta manera, la Dra. Jirón, concluyó en que se cumple con las indicaciones de uso de Carbamazepina en los pacientes hospitalizados en los pabellones de agudos del Hospital Psicosocial “José Dolores Fletes”.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO



2.1 Farmacovigilancia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la farmacovigilancia como “la ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos” (Pérez, 2012), los cuales pueden ser la falta de efectividad, mal uso y abuso de fármacos. El objetivo de la farmacovigilancia es la evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos, y la comunicación de esta evaluación a médicos y a pacientes.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2010), la observación clínica y la notificación de sospechas de reacciones adversas suelen ser los métodos más rápidos y eficaces para generar alertas o establecer relaciones causa-efecto, y también para diseñar estudios específicos de farmacovigilancia activa que permitirán conocer el perfil de seguridad de los medicamentos utilizados por la población general y de los destinados a subpoblaciones específicas.

La importancia de la farmacovigilancia está en asegurar que los prescriptores cuenten con suficiente información sobre las reacciones adversas de los medicamentos para tomar una decisión cuando se trata de elegir el tratamiento para una determinada condición o enfermedad. Existen variaciones epidemiológicas, que pueden ser analizadas en modelos de distribución de ciertas patologías incluyendo el estudio de las tasas de morbilidad y mortalidad, con lo que se puede construir la posible relación de una reacción adversa y su repercusión en la salud; además, se puede analizar la relación de cada notificación con factores predisponentes (Pérez, 2012).

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) que motivan el ingreso o la prolongación de la estancia hospitalaria tienen mayor impacto sanitario y económico; sin embargo, en Nicaragua existe una escasa participación de los profesionales de la salud en las tareas de notificación de las reacciones adversas.



A pesar que en el año 2011 se elaboró una guía para la notificación de reacciones adversas asociadas al uso de insumos médicos (Mendieta & Rodríguez, 2011), existe muy poco cumplimiento de ella, debido a la falta de supervisión por parte de las autoridades superiores tanto de los centros como a nivel nacional, esto propicia la falta de interés por parte de los médicos, los cuales no analizan las RAM, ni describen su imputabilidad, y a veces ni siquiera se reporta en los expedientes clínicos, por lo que la mayoría de las reacciones adversas conocidas son producto de la literatura, de manera que no existen estadísticas en la población nicaragüense (ver anexo 2).

2.2 Reacciones adversas medicamentosas

2.2.1 Concepto

La OMS define reacción adversa a medicamentos como “una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis habitualmente utilizadas para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica” (MINSA/ DGIM, 2013). Por tanto, las RAM son efectos no deseados o no intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado y difieren de la dosificación excesiva accidental o intencionada y de la mala administración de un fármaco.

Lara, et al (2008) describen que para conocer el impacto sanitario de los efectos indeseables producidos por medicamentos, puede ser útil examinar su gravedad y su frecuencia. Aunque en general las reacciones adversas suelen ser de carácter leve o moderado, no se debe olvidar que también pueden producir la muerte como es el caso de la anemia aplásica y tromboembolismo pulmonar, o pueden ser responsables de lesiones irreversibles, por ejemplo: malformaciones congénitas, sordera, entre otros.



Diversos estudios hospitalarios han puesto de manifiesto que entre un 3 y un 6% de los ingresos al hospital serían debido a efectos indeseables y que, entre los enfermos hospitalizados, un 10 a 20% padecería alguna reacción adversa. Las reacciones adversas a medicamentos, además de influir negativamente en la evolución de los pacientes, también generan un aumento significativo en los costos de los servicios de salud, principalmente en términos de estancia hospitalaria, exámenes paraclínicos, medicamentos y costos indirectos (Gil & Amell, 2008).

2.2.2 Factores de riesgo para presentar reacciones adversas medicamentosas

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAM, diversos factores pueden influir sobre la frecuencia de aparición de los efectos indeseables. Pueden ser factores fisiológicos o bien patológicos, aparte de los condicionantes medioambientales y socioculturales.

- *Edad*: El más conocido entre los factores fisiológicos. Los fetos, los niños y los ancianos son más susceptibles de padecer reacciones adversas, debido en el primer caso a que el proceso de maduración no se ha concluido y en el segundo a modificaciones fisiológicas que acompañan el proceso de envejecimiento y que también producen cambios en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (Gil & Amell, 2008).
- *Sexo*: También se han registrado diferencias sexuales no sólo en la incidencia de las reacciones adversas que muy probablemente se debe a una exposición mayor de las mujeres sino también en la susceptibilidad intrínseca. Así por ejemplo, las mujeres de edad más avanzada serían más susceptibles que los hombres de presentar complicaciones hemorrágicas por anticoagulantes orales y por heparina (Gil & Amell, 2008)



- *Patologías asociadas:* la existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos. La presencia de ciertas enfermedades tales como: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, algunos cuadros endocrinos, entre otros, puede alterar los efectos de los fármacos sobre el organismo, con lo que en ciertos casos puede aumentar la posibilidad de reacciones adversas (Gil & Amell, 2008).
- *Poli medicación:* El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de reacciones adversas por interacciones medicamentosas. Las interacciones más típicas entre medicamentos dependen de la capacidad que tienen algunos de ellos de modificar la velocidad de metabolismo de algunas enzimas del citocromo P450. Sin embargo, existen otras interacciones que también pueden tener significación clínica, tanto por modificaciones en el proceso de absorción, distribución, o en la eliminación renal (El Médico interactivo, s.f.).

2.2.3 Reacciones adversas según su relación con las dosis

- *Dosis Dependiente:* También llamadas tipo A o aumentadas, son consecuencia de la propia acción farmacológica de un medicamento, y por tanto, dependen de la dosis y son predecibles. Esta clasificación comprende alrededor del 80% de todas las RAM. Generalmente no revisten gravedad y son de baja mortalidad. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción medicamentosa, a un efecto citotóxico o simplemente la extensión de un efecto farmacológico por una sobredosis relativa, debido a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinámicas. (Gil & Amell, 2008).



- *Dosis Independiente:* También se denominan tipo B o raras. Se caracterizan por no estar relacionadas con la acción farmacológica y ser imprevisibles, solo aparecen en individuos susceptibles, algunos ejemplo pueden ser la idiosincrasia, la intolerancia, o las alergias. Este tipo de reacciones adversas pueden aparecer incluso a dosis muy bajas. Aunque suelen ser más graves que las anteriores, representan solamente el 10-20% de todas las RAM (El Médico interactivo, s.f.).

2.3 Carbamazepina

Fue descubierta por el químico Walter Schindler de J.R Geigy AG (en la actualidad Novartis) en Basilea, Suiza, en 1953. En la actualidad, se considera un medicamento primario para la terapéutica de las convulsiones parciales y tónico-clónicas (Montaño, 2011), de igual manera, es utilizado como analgésico específico para la neuralgia del trigémino, inicialmente utilizado para ésta última.

Schindler logró sintetizar la droga en 1960, antes que sus efectos antiepilépticos fuesen descubiertos. Se comercializó inicialmente para tratar la neuralgia del trigémino en 1962, comenzó a utilizarse como antiepiléptico en el Reino Unido en el año 1965, y fue tan sólo en 1974 que fue aprobado para esta indicación en los Estados Unidos. En psiquiatría, comenzó a emplearse en 1969 en pacientes diagnosticados de trastornos afectivos que además presentan anomalías electroencefalográficas, poco tiempo después fue contrastada su eficacia en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar (TAB) (EcuRed, s.f.).



2.3.1 Propiedades químicas

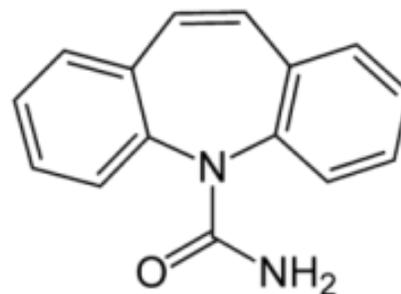
Su nombre químico es 5H-dibenzo-[b,f]-azepina-5-carboxamida, con un peso molecular de 236.27 g/mol. Es un derivado del iminoestilbeno, con un grupo carbamilo en la posición 5, a como se puede observar en la figura 2.1.

De manera estructural, la Carbamazepina se relaciona con los antidepresivos tricíclicos, lo que le hace efectivo en el tratamiento de ciertas patologías para las cuáles éstos también son prescritos como es el caso del dolor neuropático y los trastornos bipolares. La porción ureido (-N-CO-NH₂) en el anillo heterocíclico es esencial para la actividad anticonvulsiva, la cual es común en casi todos los fármacos de este grupo terapéutico (Katzung, Masters, & Trevor, 2010).

2.3.2 Mecanismo de Acción

Se han sugerido varios mecanismos para explicar el efecto antiepiléptico de la Carbamazepina, de ellos el más probable es que produce un bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje y un bloqueo de la frecuencia de apertura de los mismos, impidiendo de esta forma las descargas repetitivas de potenciales de acción dependientes del sodio, de manera que estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitatorios (VADEMECUM, 2007).

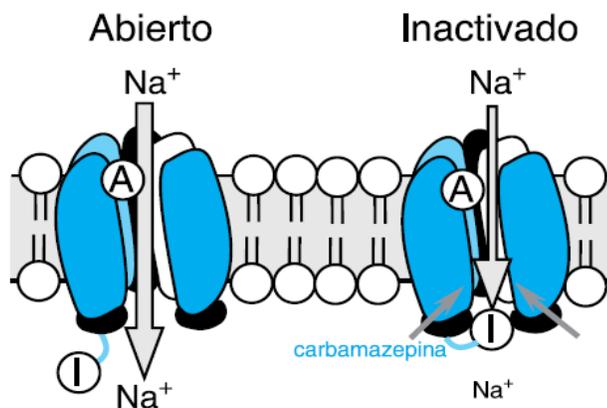
Figura 2.1 Estructura química de la Carbamazepina



Fuente: (Montaño, 2011)



Figura 2.2 Inactivación de los canales de Na^+ provocado por la Carbamazepina



El mecanismo de acción consiste en prolongar la inactivación de los canales de Na^+ , y por tanto, se reduce la capacidad de las neuronas para efectuar activación a frecuencias altas. Como se observa, el propio canal inactivado parece conservarse abierto, pero está bloqueado por la compuerta de inactivación (I).

Fuente: (Goodman & Gilman, 2007)

Como anticonvulsivo realiza una depresión del núcleo ventral anterior del tálamo; como antineurálgico, se cree que actúa sobre el sistema nervioso central, disminuyendo la transmisión sináptica, la cual da lugar a la descarga neuronal. No se conoce con exactitud su mecanismo de acción en lo que a su actividad anti maníaca se refiere: Se cree que su efecto está relacionado con la disminución de las concentraciones de adenosín monofosfato cíclico (AMPC), el cual aumenta con este trastorno, además también actúa disminuyendo la disponibilidad del glutamato a través del bloqueo de los canales de sodio y aumentando la disponibilidad de GABA. Es conocido que la Carbamazepina estimula la liberación de la hormona antidiurética (ADH) y potencia su acción favorecedora de la reabsorción de agua en los túmulos distales renales (EcuRed, s.f.).



2.3.3 Farmacocinética

Las características farmacocinéticas de la Carbamazepina son complejas y dependen de su solubilidad acuosa limitada y de la eficacia de muchos anticonvulsivos, entre ellos la propia Carbamazepina, para incrementar su conversión en metabolitos activos por las enzimas oxidativas hepáticas.

Administrada por vía oral se absorbe con lentitud y de manera errática, suelen observarse cifras plasmáticas máximas en plazo de 4 a 8 h después de la ingestión, pero éstas se pueden retrasar hasta 24 h, sobre todo después de proporcionar una dosis grande. La absorción lenta del fármaco después de las comidas ayuda al paciente a tolerar dosis diarias totales mayores (Katzung et al, 2010).

El volumen de distribución es lento y es de casi 1L/Kg aunque éste se distribuye con rapidez por todos los tejidos. En promedio, un 75% del fármaco se liga a proteínas plasmáticas y sus concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) al parecer, corresponden a la concentración del fármaco libre en el plasma.

Su vía de transformación principal es a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 en el hígado. La CYP3A4 induce la actividad de CYP2C, CYP3A y UGT y así estimula el metabolismo de fármacos degradados por tales enzimas. Tiene importancia particular en tal situación el caso de los anticonceptivos orales que también son metabolizados por citocromo P450 3A4 (Goodman & Gilman, 2007).

Aunque se han descrito más de 30 metabolitos, el principal es el 10,11-epóxido, el cual ha mostrado actividad anticonvulsiva y es también el responsable de la neurotoxicidad y hepatotoxicidad. El 10,11-epóxido se metaboliza en mayor grado aún hasta compuestos inactivos, que se excretan por la orina principalmente, como conjugados del ácido glucurónico.



La Carbamazepina tiene una eliminación sistémica muy baja, de casi 1L/Kg/día al inicio del tratamiento; el 1-3% se elimina sin modificar por la orina. Por lo general, la vida media de 36 h observadas en los sujetos después de una dosis inicial única disminuye hasta tan poco como 8 a 12 h en aquellos que reciben tratamiento continuo, por tanto, son de esperar ajustes considerables de las dosis durante las primeras semanas de tratamiento (Katzung et al, 2010).

2.3.4 Indicaciones

Carbamazepina es utilizada en crisis epilépticas primarias y secundariamente generalizadas con componente tónico-clónico y crisis parciales tanto simples como complejas, sin embargo cuando se proporciona, deben vigilarse las funciones renales y hepáticas, y los datos hematológicos.

Originalmente fue introducida y es en la actualidad el compuesto primario para el tratamiento de las neuralgias del trigémino y glossofaríngea. También se emplea como profiláctico para la migraña, además, en algunos casos, puede ser usado en neuropatía diabética, dolor post-infarto, neuralgia post-herpética y dolor fantasma de extremidades (Palazuelos, López, & Peña, 2010)

Según el Formulario Nacional de Medicamentos (MINSA/ DGIM, 2013), está indicada para:

- Convulsiones tónico clónicas generalizadas y convulsiones parciales
- Neuralgia del trigémino
- Como alternativa al litio en la profilaxis del trastorno bipolar

Respecto a esta última, el empleo de antiepilépticos está íntimamente relacionado con el desarrollo terapéutico en diversas patologías psiquiátricas, de manera que se ha encontrado aplicación para este fármaco en el tratamiento de las enfermedades reales bipolares (Goodman & Gilman, 2007), según Hales, Yudofsky, & Gabbard, (2009) es eficaz tanto en el tratamiento agudo como en el profiláctico de la manía.



Aparte del trastorno bipolar, se ha empleado en psiquiatría para el tratamiento del consumo de tóxicos, los trastornos de personalidad, trastornos orgánicos, cuadros de agitación relacionados con la demencia y en el tratamiento coadyuvante de las depresiones unipolares y la esquizofrenia, en la que actúa como potenciador del tratamiento antipsicótico (Salazar, Peralta, & Pastor, 2009).

2.3.5 Contraindicaciones

Debido a la posible toxicidad hepática y hematológica, no debe administrarse Carbamazepina a pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea, hepatopatía, trombocitopenia o riesgos de agranulocitosis, por esta razón está estrictamente contraindicada en los pacientes que reciben Clozapina, la cual también produce reacciones adversas hematológicas (Hales et al, 2009).

Así mismo está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o sensibilidad conocida a cualquiera de los compuestos tricíclicos, tales como Amitriptilina, Desipramina, Imipramina, Protriptilina, Nortriptilina, entre otros. Adicionalmente, debido a que presenta una estructura tricíclica, existen dudas sobre la administración concomitante con inhibidores de la Monoamino oxidasa (MAO); antes de su administración, éstos deben suspenderse durante un mínimo de 14 días, o más tiempo si la situación clínica lo permite.

La coadministración de Carbamazepina y Nefazodona puede dar lugar a concentraciones plasmáticas insuficientes de ésta última y su metabolito activo para lograr un efecto terapéutico, por tanto, está contraindicada (NOVARTIS, 2009). Así mismo en caso de glaucoma, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca o renal. Respecto al embarazo se clasifica dentro de la categoría D y debe ser administrada con precaución debido a que atraviesa la barrera placentaria pudiendo inducir un cierto número de malformaciones, incluyendo espina bífida y alteraciones craneoencefálicas (VADEMECUM, 2007).



2.3.6 Pauta posológica

Anticonvulsivante:

➤ **ADULTOS:**

Iniciar con 100 o 200 mg por vía oral, 2 veces al día, aumentar gradualmente de 100 a 200 mg cada dos semanas según la respuesta, hasta dosis de mantenimiento de 800 mg a 1.2 g/d. (1.6 g hasta 2 g pueden ser necesarios en algunos casos). Se debe reducir las dosis iniciales en personas mayores.

➤ **NIÑOS**

>1 año: 100 - 200 mg,

1 a 5 años: 200 - 400 mg,

5 a 10 años: 400–600 mg,

10 a 15 años: 0.6–1 g.

Neuralgia del trigémino y neuropatía diabética:

➤ **ADULTOS:** Iniciar con 100 mg por vía oral una vez al día o dos veces al día (algunos pacientes pueden necesitar dosis más altas), aumentar gradualmente, hasta aliviar el dolor a una dosis de mantenimiento de 600 mg a 1.6 g/d en 3 tomas al día (MINSA/ DGIM, 2013).

Manía:

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 200 mg dos veces al día, e incrementar 200 mg/d cada 3-5 días (Hales et al, 2009) hasta llegar a dosis de mantenimiento de 800-1,200 mg/d en dosis fraccionadas (Brust, 2008), ésto con el propósito de alcanzar la respuesta clínica y minimizar los efectos adversos



2.3.7 Interacciones

Las interacciones farmacológicas que involucran a la Carbamazepina tienen una relación casi exclusiva con las propiedades de inducción de enzimas del fármaco, dado que posee un margen terapéutico estrecho, y que a su vez, es un potente inductor del metabolismo de numerosos fármacos, de manera que produce una disminución de los niveles plasmáticos y de la actividad de los mismos, entre los que se destacan antipsicóticos, antidepresivos, otros anticonvulsivos, opiáceos (metadona), benzodiacepinas y anticonceptivos orales.

Dado que el metabolismo de la Carbamazepina se produce a través de la isoenzima CYP3A4, los inhibidores de dicha enzima aumentan sus niveles plasmáticos, como es el caso de los inhibidores de la recaptación de serotonina. En cambio, los inductores de la CYP3A4 producen un descenso en los niveles plasmáticos de CBZ, efecto desfavorable puesto que, al inducir dicha enzima se acelera el metabolismo del fármaco y se reduce de manera considerable su biodisponibilidad al acelerar su metabolismo de primer paso en el hígado, de manera que pierde su eficacia terapéutica (Goodman & Gilman, 2007) (Ver anexo 3).

De igual manera, debe evitarse la administración con Clozapina por la potenciación de sus efectos hematológicos y no administrar con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) hasta 14 días después de la suspensión del tratamiento. El uso de Carbamazepina con diuréticos incrementa el riesgo de hiponatremia (Salazar et al, 2009). La administración concomitante de Carbamazepina y litio puede aumentar el riesgo de efectos secundarios neurotóxicos.

Se han reportado alteraciones de la función tiroidea en la terapia de combinación con otros medicamentos antiepilépticos, de igual forma, se han registrado casos de hemorragias en pacientes que reciben de manera concomitante anticonceptivos orales, además, la Carbamazepina puede reducir la efectividad de ellos (Facultad de Medicina, UNAM México, s.f.).



2.3.8 Reacciones adversas medicamentosas asociadas al uso de Carbamazepina

El anticonvulsivo ideal suprimiría todas las convulsiones, sin generar efectos adversos de ninguna clase. Los medicamentos de uso actual logran el control de la actividad convulsiva en algunos pacientes, no sin causar, en muchos casos, efectos no deseados que varían en gravedad desde trastornos mínimos del sistema nervioso central hasta muerte por anemia aplásica o insuficiencia hepática (Goodman & Gilman, 2007).

Los efectos adversos dosis-dependientes suelen remitir a los pocos días, espontáneamente o tras una reducción transitoria de la dosis. La aparición de reacciones adversas sobre el SNC puede ser indicativa de una relativa sobredosis o de fluctuaciones significativas en los niveles plasmáticos, razón por la cual se recomienda monitorizar las concentraciones de fármaco en plasma (Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría, 2016)

Algunos de los efectos relacionados con las dosis pueden ser: dolor de cabeza, ataxia, somnolencia, náuseas, vómitos, visión borrosa, mareos, inestabilidad, y reacciones alérgicas en la piel, los cuales, a como se mencionó anteriormente, son más comunes al comienzo del tratamiento y en los ancianos y se vuelven mínimos mediante el incremento gradual del esquema de dosificación o al usar una preparación de liberación modificada (MINSA/ DGIM, 2013).

Otro efecto adverso que puede presentarse es la diplopía, la cual puede durar menos de 1h en un periodo particular del día. El reajuste de la dosis diaria dividida, a menudo puede remediar esa alteración (Katzung et al, 2010). Otras reacciones adversas relacionadas con las dosis incluyen hiponatremia e intoxicación por agua. En el anexo 4 se muestra la clasificación descrita en el Formulario Nacional de medicamentos de las reacciones adversas que pueden presentar los pacientes tratados con Carbamazepina según la frecuencia.



Respecto a las reacciones alérgicas en la piel, el exantema es un evento adverso frecuente que se observa en el 3-17% de los pacientes y se presenta clásicamente entre las 2-20 semanas después del inicio del tratamiento. Generalmente, si aparece un exantema se abandona el tratamiento debido al riesgo de progresión a una dermatitis exfoliativa o al síndrome de Stevens-Johnson, una forma bullosa grave de eritema multiforme (Hales et al, 2009).

Es de esperar, al inicio del tratamiento, un incremento transitorio de las enzimas hepáticas. Se debe valorar la suspensión del tratamiento si la transaminasas alcanza valores muy elevados, aunque raramente, pueden producirse complicaciones graves como ictericia colestásica o hepatitis tóxica metabólica, en este último caso existe una elevada mortalidad asociada a esta patología, aproximadamente el 25% de los casos (Salazar et al, 2009).

Son frecuentes los cambios menores hematológicos, que suelen producirse en los primeros 3 meses del tratamiento. Los pacientes pueden desarrollar leucopenia clínicamente irrelevante (el 12% de los niños y el 7% de los adultos), también se ha observado que cerca de un 2% de pacientes presentan leucopenia persistente.

En un estudio realizado por Hómez, Jiménez, Luna, & Salazar (2004) se encontró que un 8.33% de pacientes tratados con CBZ presentaban niveles bajos de leucocitos, a pesar que el periodo de tratamiento era mayor a un año, lo que clasifica a estos casos como leucopenia persistente. Además se observó una asociación estadísticamente significativa entre la leucopenia en pacientes que utilizaban Carbamazepina con las dosis y el tiempo de tratamiento.

El riesgo de desarrollar anemia aplásica o agranulocitosis, aunque bajo (1/125.000 personas en tratamiento por año), es 5-8 veces mayor entre las personas en tratamiento que en la población normal y en el 81% de los casos se presenta durante los primeros 3 meses de tratamiento. La mayor parte de los casos letales de anemia aplásica y agranulocitosis se han presentado en pacientes ancianos con neuralgia



del trigémino y casi todas en los primeros cuatro meses del tratamiento (Katzung et al, 2010).

La mayoría de los casos de leucopenia leve no evolucionan a anemia aplásica ni agranulocitosis. Sin embargo, es necesario estudiar la función hematológica antes de iniciar el tratamiento y realizar controles posteriores. Cuando se detecten niveles bajos iniciales o cambios, será necesaria una monitorización más estrecha. Se plantea suspender el tratamiento si el recuento leucocitario es inferior a 3.000/ μ l o los neutrófilos están por debajo de 1.500/ μ l (Salazar et al, 2009).

2.4 Patologías en las que se utiliza Carbamazepina

2.4.1 Epilepsia

El término epilepsia denota convulsiones recurrentes, que desde hace más de cien años fueron reconocidas por su carácter intermitente, repentino, con descarga excesiva de las neuronas de la corteza cerebral (Víctor & Ropper, 2003). Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) y a veces se acompañan de pérdida de la consciencia y del control de los esfínteres.

Las convulsiones asumen muchas formas y varían con la causa, el sitio de la lesión, correlaciones electroencefalográficas y nivel de madurez del sistema nervioso en el momento de su aparición. Según su origen, la epilepsia puede ser idiopática, lo que implica que no tiene una causa identificable y es el tipo más frecuente de epilepsia, o bien, la epilepsia con causas, también llamada secundaria o sintomática, cuyas causas pueden consistir en:



- daño cerebral por lesiones prenatales o perinatales
- malformaciones congénitas o alteraciones genéticas con malformaciones cerebrales asociadas
- un traumatismo craneoencefálico grave
- un accidente cerebrovascular que limita la llegada del oxígeno al cerebro
- infecciones cerebrales como las meningitis y encefalitis o la neurocisticercosis
- algunos síndromes genéticos
- neoplasia (OMS, 2017).

De igual manera Víctor & Ropper (2003) manifiestan que otras causas probables de la epilepsia en la fase temprana y media de la vida adulta (18-60 años) pueden la abstención al alcohol u otras drogas, abstención de fármacos hipnóticos-sedantes y eclampsia.

2.4.2 Trastorno bipolar

El Trastorno Bipolar (antes denominado enfermedad maniaco depresiva) es una enfermedad psiquiátrica que consiste en la alteración cíclica y recurrente del estado del ánimo, entre episodios de depresión y manía ó mixtos. El episodio depresivo puede presentarse sin un factor desencadenante, pero a menudo existe un antecedente de situaciones de estrés o pérdida en los meses anteriores. La persona se siente con poco ánimo, triste o deprimida, y expresa sentimientos de pesimismo e inermidad profundos.

El ataque maniaco se expresa intrínsecamente por intensificación del ánimo e hiperactividad (exceso de cantidad o rapidez del habla y también de todas las actividades psicomotoras). Con la euforia el sujeto duerme poco, y cuando el problema es grave, sus ideas pueden tornarse incoherentes.



Respecto a la causa de la enfermedad, Víctor & Ropper (2003) refieren que el estrés y otros cambios ambientales pueden actuar como elementos desencadenantes; también existe una estrecha relación con el origen genético. Los cálculos epidemiológicos establecen que la prevalencia de la depresión mayor se encuentra entre el 2% al 4% para los hombres y el 4 al 9% para las mujeres.

Jara, Lana, & Schneider (2008) reportan que la mayor frecuencia de presentación de la enfermedad se encuentra entre los 20 y 30 años de vida, con un pico menor en la adolescencia; la mayor frecuencia de brotes ocurre en los cambios estacionales, principalmente verano y que en las mujeres es más frecuente la ciclación rápida y las hospitalizaciones psiquiátricas.

En un estudio publicado por Eaton et al (2011), se demuestra que las mujeres tienen más probabilidades de padecer trastornos del estado del ánimo y que a su vez son más propensas a interiorizar las emociones. Así mismo, se muestra que las mujeres experimentan más neurosis y situaciones estresantes que los hombres antes de la aparición del trastorno, lo que indica que los factores ambientales de estrés también puede contribuir a la interiorización del problema.

Otro factor que contribuye a que las mujeres padezcan más que los hombres de trastorno afectivo bipolar son los cambios hormonales durante su ciclo de vida, tales como la menarquía, la menopausia y las etapas de preparto y post parto, sumado a los antecedentes de familiares con trastornos depresivos (Montecinos, s.f.).

2.4.4 Trastornos mentales orgánicos

El trastorno mental orgánico, también llamado síndrome orgánico cerebral, consiste en un deterioro de la función cognitiva que tiene causas orgánicas o fisiológicas, es decir, la persona posee alguna afectación física que provoca un daño en su funcionamiento mental.



Según López-Illbor & Valdés (2003) este concepto está prácticamente en desuso, pues aunque su objetivo era distinguir entre los trastornos psiquiátricos que surgen por algún problema mental (que se denominaban “funcionales”), de aquellos que aparecen por causas físicas (considerados “orgánicos”), implicaba de manera incorrecta que los trastornos mentales “no orgánicos” carecen de una base biológica.

Los trastornos orgánicos incluyen demencia, delirium y trastornos amnésicos. El delirium se caracteriza por alteración de la conciencia y cambio de las cogniciones y se desarrollan durante un breve periodo de tiempo; por otro lado, la demencia se caracteriza por déficit cognoscitivos múltiples que implican un deterioro de la memoria. Los trastornos amnésicos se caracterizan por el deterioro de la memoria en ausencia de otros deterioros cognoscitivos significativos.

Se considera el síndrome orgánico cerebral como un estado de deterioro mental que puede estar asociado a retardo mental u otras neuropatías, o que puede ser consecuencia de:

- Abuso de drogas o fármacos que producen dependencia: a largo plazo pueden provocar efectos tóxicos en las funciones cognitivas, perjudicando de diversas formas las estructuras cerebrales y su actividad. De igual manera el síndrome de abstinencia puede provocar síndromes mentales orgánicos agudos.
- Trastornos cardiovasculares, falta de oxígeno al cerebro: como accidentes cerebrovasculares, infecciones del corazón, ictus, hipoxia, hematoma subdural, etc.
- Intoxicación: sobreexponerse a ciertas sustancias como el metanol, plomo o monóxido de carbono puede producir lesiones cerebrales directas.



- Infecciones que afecten al sistema nervioso a través de la intrusión de virus y bacterias que el sistema inmunitario ha sido incapaz de vencer, las cuales provocan inflamación de estructuras cerebrales, lo que se conoce como encefalitis (Silván, 2016).

2.4.5 Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

El término psicótico se refiere a las ideas delirantes y alucinaciones presentadas por el sujeto ya sea en ausencia de conciencia de su naturaleza patológica, o bien reconocidas por él mismo como experiencias alucinatorias (López-Illbor & Valdés, 2003).

La esquizofrenia es una alteración que persiste por lo menos durante 6 meses, e incluye 1 mes de la fase activa (dos o más de los siguientes síntomas: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento desorganizado o catatónico y síntomas negativos); el trastorno esquizofreniforme, por su parte, está caracterizado por una presentación sintomática equivalente a la esquizofrenia, excepto por la duración (menor a 6 meses) y por la ausencia del requerimiento de que exista un deterioro funcional.

La esquizofrenia se presenta como una enfermedad heterogénea y de evolución en brotes, con discapacidades que afectan a la percepción, la cognición, el lenguaje, la memoria, la emoción, la volición y los comportamientos adaptativos. La formulación actual, con respecto a su fisiopatología postula la existencia de anomalías neuroanatómicas y neuroquímicas que pueden ser inducidas por la genética o el ambiente (Gabbard, 2010).

El comienzo de la esquizofrenia ocurre típicamente entre los últimos años de la segunda década de la vida y la mitad de la cuarta, siendo raro el inicio anterior a la adolescencia (aunque se han referido casos de inicio en menores). Se ha reportado que las mujeres tienen, por lo general, un inicio tardío de la enfermedad en comparación con los hombres, según Víctor & Ropper (2003) la edad más frecuente



de inicio en los hombres se sitúa entre los 18-25 años, en las mujeres está entre los 25 hasta la mitad de la cuarta década de la vida.

En cuanto al curso de la enfermedad, las mujeres presentan un mejor pronóstico que los hombres según los datos como el número de re hospitalizaciones, tiempo de permanencia en el hospital, duración global de la enfermedad, tiempo de recaídas, respuesta a neurolépticos y actividad social y laboral. Se ha observado una incidencia ligeramente superior de esquizofrenia en hombres que en mujeres (Víctor & Ropper, 2003).

Algunos factores de riesgo para presentar esta enfermedad son:

- El componente genético: Las personas que tienen un pariente cercano con esquizofrenia son más propensas a desarrollar el trastorno. El gemelo monocigoto de una persona con esquizofrenia tiene un riesgo del 50% de desarrollar la enfermedad, mientras que en gemelos dicigotos es del 14%. Un hijo cuyo padre tiene esquizofrenia tiene una probabilidad del 10% aproximadamente siendo el riesgo en la población en general del 0,7%.
- Respecto al sexo, la tasa de esta patología en miembros de la familia de mujeres que padecen esta enfermedad son más elevadas que la de los miembros de la familia de hombres afectados.
- Anormalidades cerebrales (anomalías estructurales y funcionales del cerebro)
- Factores ambientales, como complicaciones durante el embarazo, pérdida de padres durante la infancia y factores socio económicos y culturales

**CAPÍTULO III:
PREGUNTAS
DIRECTRICES**



3.1 PREGUNTAS DIRECTRICES

- ¿Qué características presenta la población en estudio respecto a edad y sexo?
- ¿Cuáles son las patologías tratadas con la prescripción de Carbamazepina?
- ¿Cuál es la relación entre las reacciones adversas identificadas y las dosis de administración?
- ¿En qué frecuencia podrían clasificarse las reacciones adversas presentadas?

CAPÍTULO IV: DISEÑO METODOLÓGICO



4.1 Descripción del ámbito de estudio

El presente estudio fue realizado en el Hospital Psicosocial “Dr. José Dolores Fletes Valle” ubicado en el Km 5 carretera sur de la ciudad de Managua.

El cual presta las siguientes especialidades:

- Consulta externa
- Consulta interna
- Psiquiatría
- Hospitalización
- Psicología
- Laboratorio clínico
- Electroencefalograma
- Electrocardiograma
- Farmacia
- Nutrición
- Emergencia.

4.2. Tipo de estudio

Este estudio está dentro de la línea de investigación de farmacovigilancia y es de tipo no experimental, debido a que no se interviene en ninguna de las variables medidas, así mismo es descriptivo puesto que se caracteriza a los pacientes en estudio respecto a variables tales como edad, sexo, patologías a tratar y dosis como factores asociados a las reacciones adversas presentadas por los pacientes (Piura, 2008).

También se afirma que es de corte transversal porque la recolección de datos se dio en un tiempo determinado, es decir las variables fueron medidas una sola vez y no se realizó seguimiento a través del tiempo (Piura, 2008). De igual manera, es retrospectivo, porque se investiga los hechos ocurridos en un periodo de tiempo pasado.



4.3. Población y muestra

4.3.1. Población

La población en estudio está constituida por 76 pacientes ingresados en los pabellones 3 y 4 del Hospital Psicosocial “José Dolores Fletes”, a los cuales se les prescribió Carbamazepina.

4.3.2. Muestra

La muestra no probabilística está conformada por 61 pacientes ingresados en los pabellones 3 y 4 del Hospital Psicosocial “José Dolores Fletes”, entre las edades de 15 a 60 años tratados con Carbamazepina tableta 200 mg, en el periodo Enero - Agosto 2016.

4.3.2.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes ingresados en los pabellones 3 y 4 del Hospital psicosocial “José Dolores Fletes”
- Pacientes entre 15 a 60 años
- Pacientes tratados con Carbamazepina tableta 200 mg.

4.3.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que no completaron el tratamiento con Carbamazepina.

4.4. Variables y Operacionalización

4.4.1. Variables Independientes

- Edad
- Sexo
- Patologías tratadas

4.4.2. Variables Dependientes

- Dosis
- Reacciones adversas medicamentosas



4.4.3. Operacionalización de las variables

| Variable | Definición operacional | Indicador | Valores | Escala |
|---------------------|---|----------------|---|--------------------|
| Edad | Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento hasta el momento del estudio | Años cumplidos | <ul style="list-style-type: none">➤ 15 a 30 años➤ 31 a 45 años➤ 46 a 60 años | Intervalo |
| Sexo | Clasificación del género humano según sus características anatómicas | Género | <ul style="list-style-type: none">➤ Femenino➤ Masculino | Nominal Dicotómica |
| Patologías tratadas | Enfermedades tratadas con la prescripción de Carbamazepina | Diagnóstico | <ul style="list-style-type: none">➤ Epilepsia➤ Trastorno bipolar afectivo➤ Trastorno mental orgánico➤ Trastorno mental y de comportamiento➤ Esquizofrenia paranoide➤ Otros | Nominal Politómica |



| Variable | Definición operacional | Indicadores | Valores | Escala |
|---------------------|---|--|---|--------------------------------------|
| Posología | Intervalo de dosificación expresado en tiempo | Dosis | <ul style="list-style-type: none">➤ 400 mg/d➤ 600 mg/d➤ 800 mg/d➤ 1.2 g/d➤ 1.6 g/6➤ 2 g/d | Proposición |
| Reacciones adversas | Respuesta nociva y no intencionada ante la administración de un medicamento | Evaluación negativa del comportamiento del fármaco | <ul style="list-style-type: none">➤ Cefalea➤ Mareos➤ Vértigo➤ Inestabilidad➤ Somnolencia➤ Visión borrosa➤ Vómito➤ Disnea➤ Reacciones alérgicas cutáneas➤ Leucopenia➤ Anemia aplásica➤ Hepatitis inflamatoria➤ Otros | Cualitativa Nominal Politómica |



4.5 Materiales y Métodos

4.5.1 Materiales para recolectar la información

- Fichas de recolección de datos
- Expedientes clínicos

4.5.2 Materiales para procesar la información

- Microsoft Word 2013
- Microsoft Excel 2013
- IBM SPSS STATISTICS v. 20

4.5.3 Métodos a utilizar

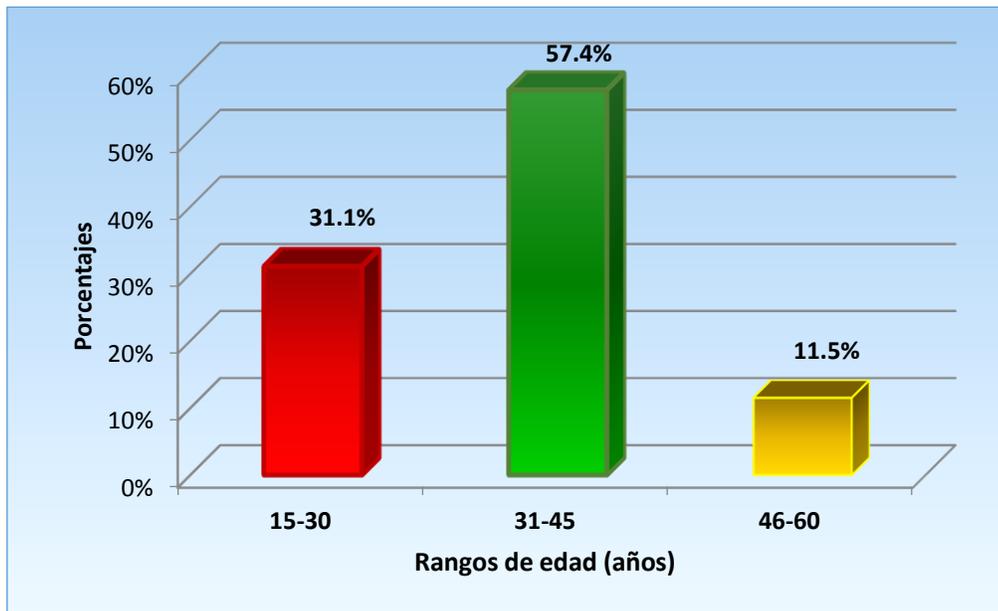
En la presente investigación se utilizó el método inductivo, en el cual se emplearon técnicas cualitativas (fichas de recolección de datos) para la observación y análisis de las variables de interés registradas en los expedientes clínicos de los pacientes tomados como muestra, según los criterios de inclusión y exclusión, y las relaciones entre éstas, con el fin de obtener conclusiones, de manera que va de lo particular a lo general.

**CAPÍTULO V:
ORGANIZACIÓN Y
ANÁLISIS DE
RESULTADOS**



5.1 Análisis y discusión de los resultados

Gráfico N° 1. Edad de los pacientes



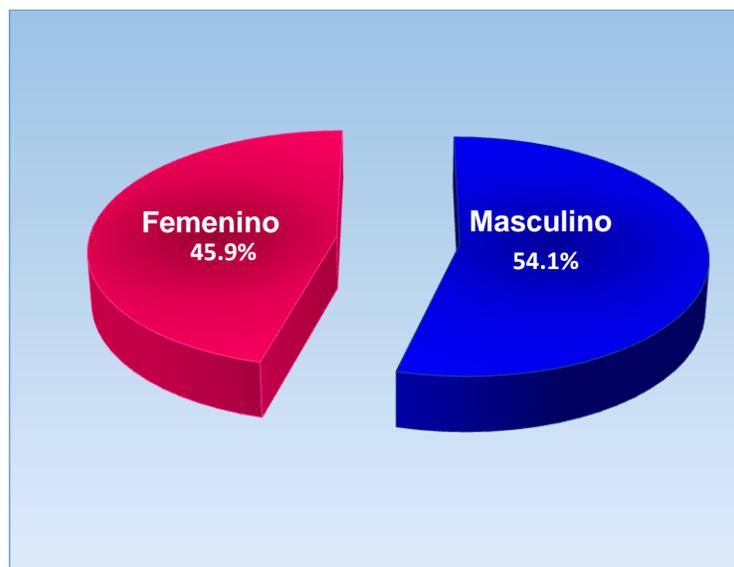
Fuente: Fichas de recolección de datos, expedientes clínicos.

Según los datos obtenidos para la variable edad, el grupo etario predominante fue de 31 a 45 años con 35 pacientes, lo que representa un 57.4% de la muestra. En el rango de edad de 15-30 años se estudió a 19 pacientes, esto representa un 31.1% de la muestra; y finalmente en el rango de 46-60 años, 7 pacientes con un 11.5% de la muestra.

Si bien es cierto, la mayoría de las enfermedades psiquiátricas en las que se utiliza la Carbamazepina, como son los trastornos depresivos, trastornos orgánicos y la esquizofrenia, suelen presentarse en la juventud o al inicio de la edad adulta (López-Illbor & Valdés, 2003); sin embargo la ausencia o descontrol del tratamiento ambulatorio o la evolución misma de la enfermedad hace que los pacientes entre las edades de 31-45 años recaigan en crisis y requieran ser re hospitalizados.



Gráfico N° 2. Sexo de los pacientes



Fuente: Fichas de recolección de datos, expedientes clínicos.

De los 61 pacientes a los cuales se les prescribió Carbamazepina, un poco más de la mitad (54.1%) corresponden al sexo masculino, este resultado concuerda con los obtenidos por la Dra. Jirón (2005) cuyo trabajo fue realizado de igual manera en el hospital psicosocial, en el que el sexo masculino predominaba respecto a la utilización de Carbamazepina (60.76%).

No se puede confirmar que el sexo es un factor predisponente para presentar problemas psiquiátricos, sin embargo las mujeres padecían más de trastorno afectivo bipolar, lo que concuerda con un estudio realizado por Eaton et al (2011) donde se demuestra que las mujeres tienen más probabilidades de padecer trastornos del estado del ánimo, lo que se debe, según Montecinos (s.f.) a factores como los cambios hormonales y factores ambientales que afectan a las mujeres.

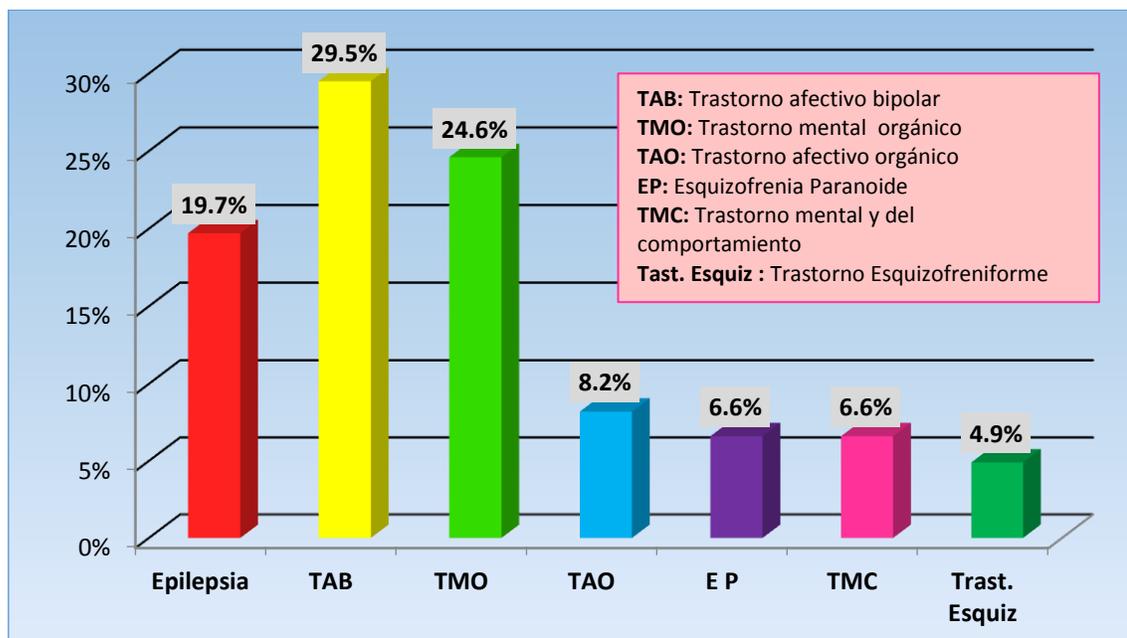
Por otra parte, patologías como la epilepsia, trastorno mental orgánico, trastorno afectivo orgánico, trastorno mental y de comportamiento y el trastorno esquizofreniforme fueron presentadas principalmente por los hombres, hecho que contribuye a que en la caracterización por sexo los hombres predominen en la prescripción de Carbamazepina.



Tanto la epilepsia secundaria o sintomática, que es el tipo más frecuente de esta enfermedad, al igual que los trastornos mentales orgánicos, tienen causas similares tales como el abuso de drogas y efectos de intoxicaciones por sustancias químicas, que son más comunes en el sexo masculino. Así mismo, los hombres, son más propensos a exteriorizar las emociones, lo que conduce a la agresividad, comportamientos impulsivos, coactivos y nada obedientes, lo que hace necesario el internamiento psiquiátrico (Eaton et al, 2011).



Gráfico N° 3. Patologías a tratar con la prescripción de Carbamazepina



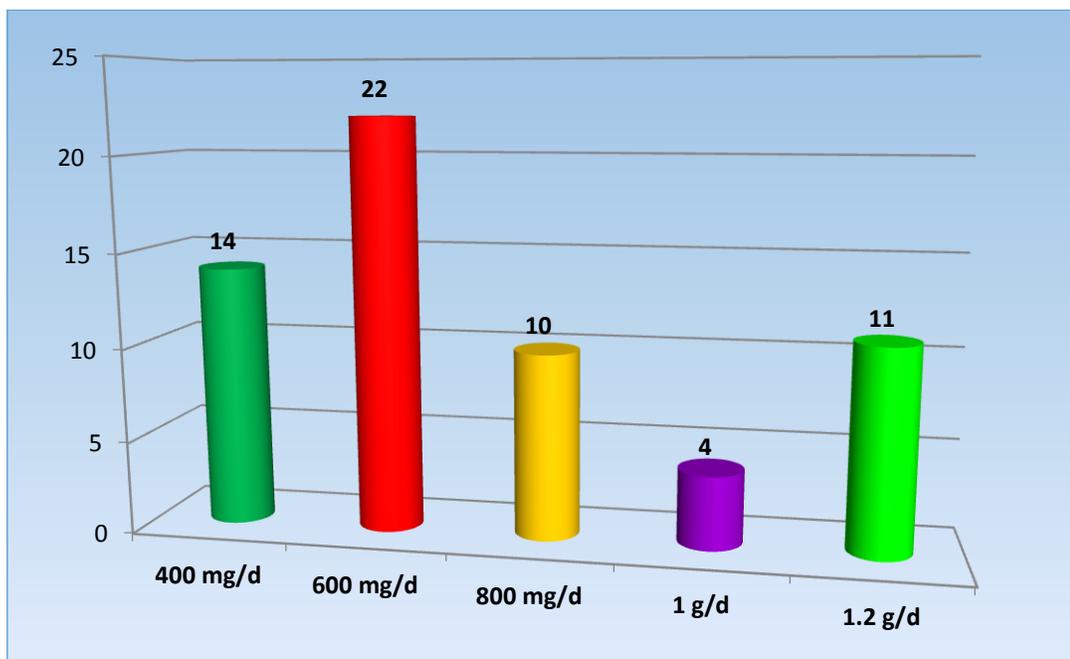
Fuente: Fichas de recolección de datos, expedientes clínicos.

En cuanto a las patologías a tratar, Carbamazepina fue utilizada en primer lugar en pacientes con trastorno afectivo bipolar (29.5%), este resultado es similar a los obtenidos por la Dra. Jirón (2005) en donde se utilizó principalmente Carbamazepina para el tratamiento de esta enfermedad (40%); esto se debe a que los trastornos maniaco depresivos en conjunto constituyen una de las enfermedades mentales más frecuentes y son una de las causas principales de internamientos psiquiátricos (Víctor & Ropper, 2003), además está comprobada la eficacia de la Carbamazepina en el tratamiento agudo y profiláctico de este trastorno (Hales et al, 2009), en el que actúa disminuyendo las concentraciones aumentadas de AMPc que lo caracterizan.

Carbamazepina fue utilizada, en segundo lugar, para el trastorno mental orgánico (24.6%); en el que actúa como coadyuvante de los antipsicóticos y como estabilizador del estado de ánimo. El tercer lugar lo ocupa la epilepsia (19.7%), esto se debe a que los pacientes epilépticos no necesariamente son tratados en el hospital, a menos que tengan un trastorno psiquiátrico asociado.



Gráfico N° 4. Dosis por día utilizadas

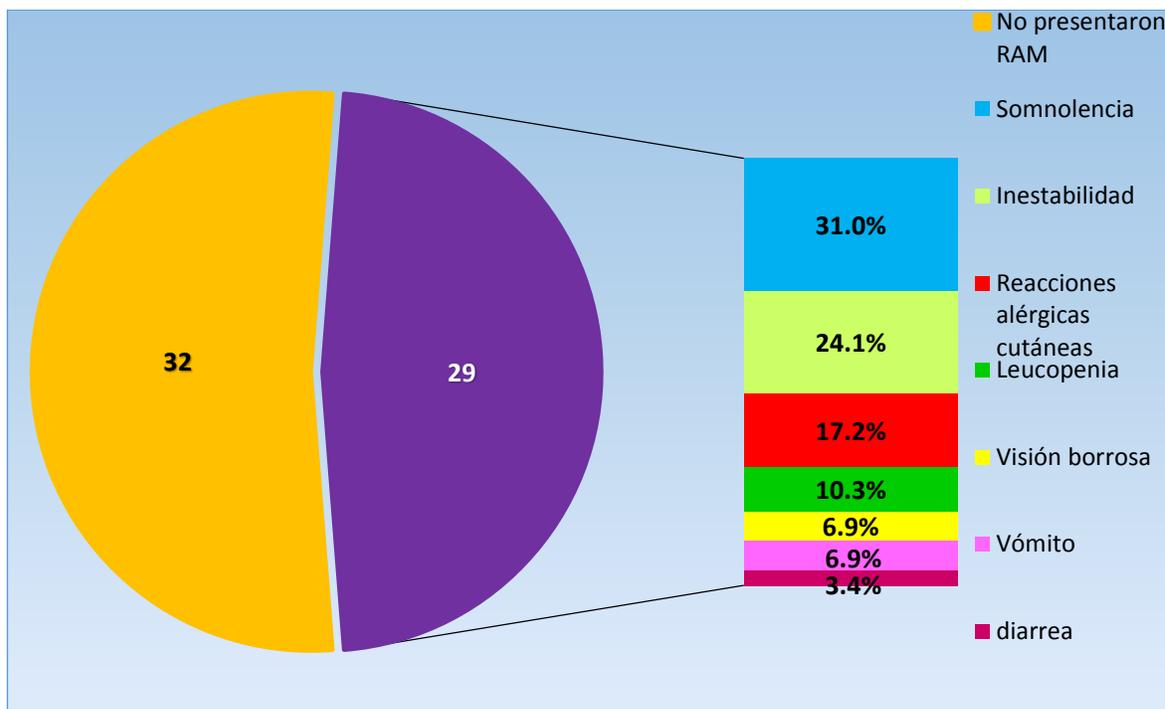


Fuente: Fichas de recolección de datos, expedientes clínicos.

En lo que respecta a las dosis, los intervalos en los que se utilizó Carbamazepina están dentro del margen terapéutico reportado por la literatura; siendo el principal, el esquema de 600 mg/d, el cual se prescribió a 22 pacientes (36.1% de la muestra) seguido por 400 mg/d, prescrito a 14 pacientes (23.0%), puesto que está recomendado iniciar la terapia con dosis bajas y aumentarlas gradualmente hasta llegar a dosis de mantenimiento (Hales et al, 2009), sin embargo los médicos prefieren utilizar 600 mg/d debido a que es un intervalo de dosis intermedio, de manera que no es una dosis alta de administración pero se acerca a la dosis óptima.



Gráfico N° 5. Reacciones adversas



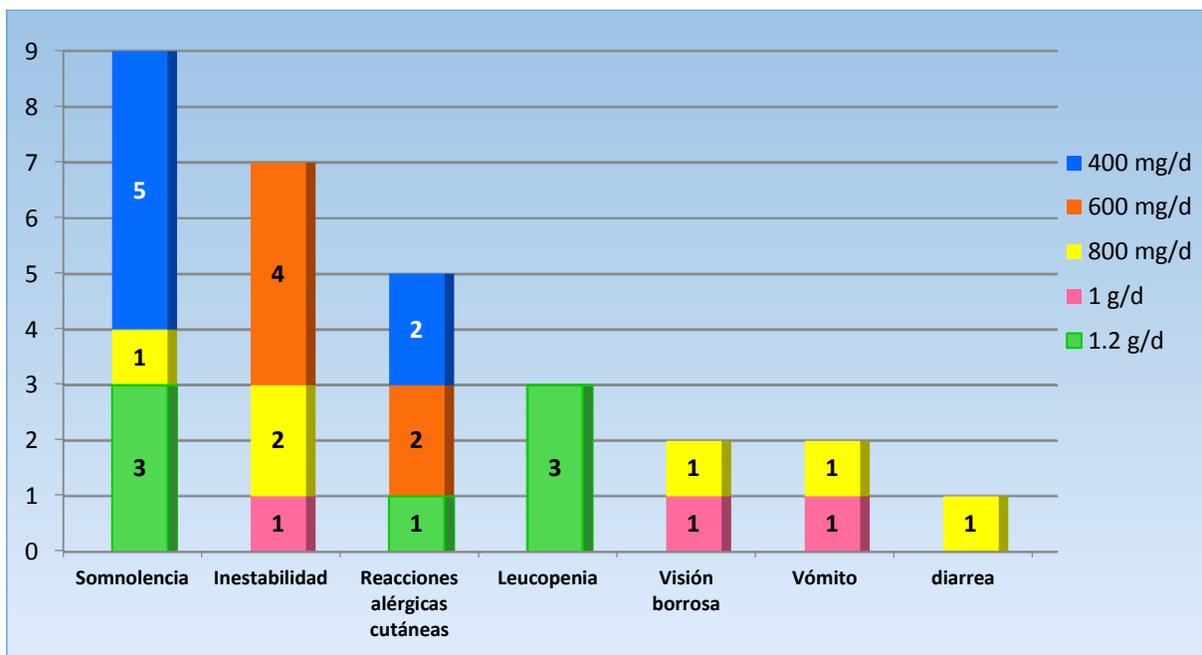
Fuente: Fichas de recolección de datos, expedientes clínicos.

A como se muestra en el gráfico N° 5, de los 61 pacientes estudiados, 29 presentaron reacciones adversas (47.5%), resultado que va de la mano con los obtenidos por la Dra. Jirón (2005), donde se encontró que un 47% de pacientes presentaron reacciones adversas ante la administración de Carbamazepina. Como se mencionó anteriormente, más de la mitad de los pacientes utilizaron dosis bajas de tratamiento (400 y 600 mg/d), de manera que se disminuye la posibilidad de aparición de las reacciones adversas más frecuentes, las cuales dependen de las dosis (MINSA/ DGIM, 2013).



En cuanto a las reacciones adversas presentadas por los 29 pacientes, estas fueron somnolencia, inestabilidad y reacciones alérgicas cutáneas, principalmente (31.0%, 24.1% y 17.2% respectivamente), efectos que, según la bibliografía consultada, son muy frecuentes, sobre todo al inicio del tratamiento (Salazar et al, 2009). Cabe destacar que en la investigación realizada por la Dra. Jirón (2005), la somnolencia fue la segunda reacción adversa más frecuente, solamente superada por el extrapiramidalismo.

Se observa en menor proporción leucopenia, vómito, visión borrosa y diarrea (10.3%, 6.9%, 6.9%, 3.4% respectivamente), lo que en comparación con la literatura, la leucopenia y el vómito son registrados como efectos adversos muy frecuentes (>10%), sin embargo este último no se presentó en un porcentaje alto y la diarrea es una de las reacciones adversas poco frecuentes, pues está clasificada con un rango entre el 1-10% (Salazar et al, 2009).

**Gráfico N° 6. Reacciones adversas según las dosis**

Fuente: Fichas de recolección de datos, expedientes clínicos.

El gráfico N° 6 muestra la relación entre las reacciones adversas identificadas y las dosis. Como se puede apreciar, la somnolencia se presenta a dosis de 400 mg/d y 1.2 g/d principalmente; la inestabilidad se presenta a dosis de 600 mg/d y en menor proporción a dosis mayores, de 800 y 1 g/d. Esto es debido a que tanto la somnolencia como la inestabilidad son reacciones adversas dosis dependientes o aumentadas e influyen en su aparición tanto las dosis altas de administración, como la presencia de tratamiento concomitante que potencialice su efecto, o la sensibilidad del individuo (Gil & Amell, 2008).

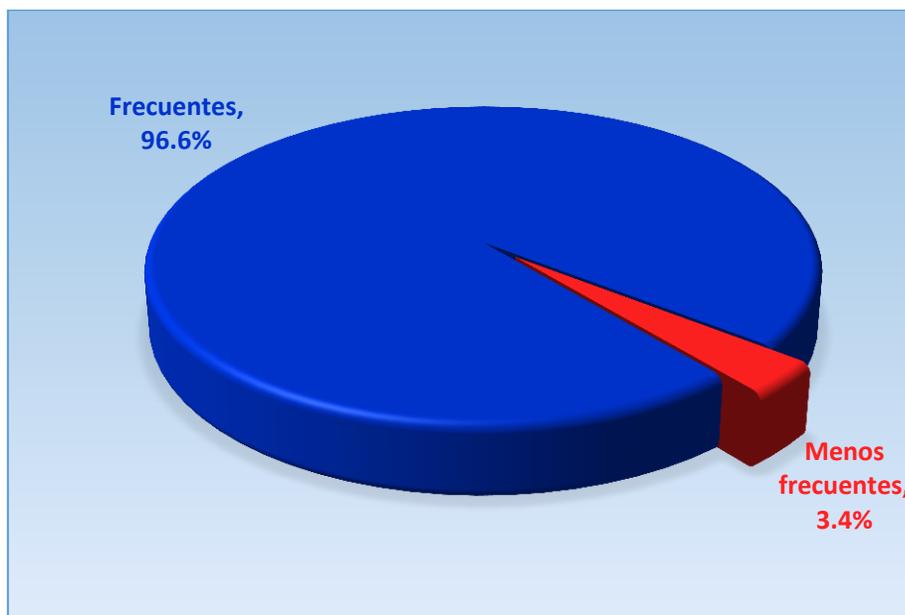
Las reacciones alérgicas cutáneas se presentan a dosis bajas de 400 y 600 mg/d puesto que éstas son independientes de las dosis y se deben a la idiosincrasia de individuos susceptibles (El Médico interactivo, s.f.). Los dos casos de visión borrosa y vómito respectivamente se presentaron a dosis de 800 mg/d y 1g/d cada uno y el único caso de diarrea se presentó a dosis de 800 mg/d, dado que según el Formulario nacional de medicamentos (MINSA/ DGIM, 2013) estos efectos adversos suelen presentarse a dosis altas y al inicio del tratamiento.



Los tres casos de Leucopenia se presentaron a dosis de 1.2 g/d lo que indica que la aparición de este tipo de reacción adversa es característica en dosis altas de administración. Este resultado es consistente con los resultados obtenidos por Hómez et al (2004) en donde se encontró una asociación significativa entre la leucopenia en pacientes que utilizaban Carbamazepina con las dosis altas de administración y el tiempo de tratamiento.



Gráfico N° 7. Clasificación de las RAM según la frecuencia



Fuente: Fichas de recolección de datos, expedientes clínicos.

De acuerdo con la clasificación según la frecuencia descrita en el Formulario Nacional de Medicamentos (MINSA/ DGIM, 2013), un 96.6% de las reacciones adversas presentadas fueron clasificadas como frecuentes, las cuales son somnolencia, inestabilidad, reacciones alérgicas cutáneas, leucopenia, visión borrosa y vómito.

La única reacción adversa considerada como menos frecuente es la diarrea y solamente uno de los pacientes presentó esta reacción adversa, lo que equivale a un 3.4% de los 29 pacientes. No se presentaron reacciones adversas raras o muy raras, lo que indica que las RAM manifestadas por los pacientes son las más comúnmente reportadas por la literatura.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES



6.1 Conclusiones

1. Carbamazepina tableta 200 mg fue administrada principalmente a pacientes entre las edades de 31 a 45 años (57.4%), ésto es debido a factores como el descontrol del tratamiento ambulatorio, o la evolución de la enfermedad, los cuales propician las re hospitalizaciones en pacientes entre estas edades. En cuanto al sexo, se medicó más a hombres, aunque con poca diferencia, de las mujeres (54.1%).
2. Las patologías a tratar con la prescripción de Carbamazepina fueron mayoritariamente el trastorno afectivo bipolar (29.5%), trastorno mental orgánico (24.6%), y la epilepsia (19.7%), lo que coincide con el uso de Carbamazepina no sólo como anticonvulsivante sino también como estabilizador del estado de ánimo.
3. Respecto a la relación entre las reacciones adversas identificadas y las dosis, a pesar que la somnolencia y la inestabilidad son reacciones dosis dependientes, éstas se manifestaron tanto a dosis bajas como a dosis altas debido a factores como la sensibilidad del individuo o la presencia de tratamiento concomitante que potencializa el efecto del fármaco. En cambio, las reacciones alérgicas cutáneas se presentaron a dosis bajas, puesto que dependen directamente de la idiosincrasia de individuos susceptibles. La leucopenia es característica a dosis altas de administración.
4. De las reacciones adversas identificadas un 96.6% fueron clasificadas como frecuentes, las cuales son la somnolencia, inestabilidad, reacciones alérgicas cutáneas, leucopenia, vómito y visión borrosa. Solamente un 3.4% de ellas (la diarrea) fueron clasificadas como menos frecuentes. No se presentaron reacciones adversas raras o muy raras.

CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES



7.1 Recomendaciones

1. Se recomienda a los médicos prescribir Carbamazepina sólo en las enfermedades psiquiátricas en las que está confirmada su eficacia terapéutica cumpliendo con los esquemas de tratamiento normados por el hospital.
2. Es necesario que los prescriptores inicien la terapia con Carbamazepina a dosis bajas de tratamiento, de manera que éstas aumenten gradualmente hasta llegar a dosis de mantenimiento, de tal forma que se disminuya la posibilidad de aparición de reacciones adversas más frecuentes, las cuales dependen de las dosis.
3. Se recomienda a los médicos y personal de enfermería que se vigile la evolución de los pacientes que presentan reacciones adversas de manera que se valore el cambio o suspensión del tratamiento en dependencia de la gravedad de los efectos.
4. Los médicos deben utilizar el formulario de notificaciones de reacciones adversas para reportar los eventos adversos de la Carbamazepina y de los medicamentos en general, de manera que se facilite la identificación y el control de las mismas en la población Nicaragüense.

BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

1. Avendaño, I., & Rodriguez, T. (2011). *Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina en Niños y Niñas con crisis convulsivas de 6-12 años en el área de neurología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” Marzo – Julio del 2011*. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Managua.
2. Brust, J. C. (2008). *Diagnóstico y tratamiento en Neurología*. Madrid: McGraw-Hill.
3. Chávez, N., & Quijano, J. (2014). Notificación de las reacciones adversas a los medicamentos antiepilépticos en Bogotá, Colombia. *Revista cubana de neurología y neurocirugía*, 4(2), 117-123.
4. Eaton, N., Keyes, K., Krueger, R., Balsis, S., Skodol, A., Markon, K., . . . Hasin, D. (15 de Agosto de 2011). An invariant dimensional liability model of gender differences in mental disorder prevalence: Evidence from a national sample. *Journal of Abnormal Psychology*. doi: 10.1037/a0024780
5. Gabbard, G. (2010). *Tratamiento de los trastornos psiquiátricos*. Texas: Lexus.
6. Gil, P., & Amell, A. (2008). *La farmacovigilancia: aspectos generales y metodológicos*. Medellín.
7. Goodman, & Gilman. (2007). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México D.F: McGraw Hill.
8. Hales, R., Yudofsky, S., & Gabbard, G. (2009). *Tratado de Psiquiatría clínica*. Barcelona: Elsevier Masson.
9. Hauser, S. (2007). *Neurología en medicina clínica*. Madrid: McGraw Hill.
10. Hómez, A., Jiménez, M., Luna, J., & Salazar, J. (2004). Trastornos hematológicos en pacientes que reciben tratamiento con Carbamazepina, que acuden al Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela. *Revista de la Facultad de Farmacia*, 46(1), 22-26.
11. Jara, M., Lana, K., & Schneider, L. (Enero de 2008). Trastornos bipolares. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*, 177, 22-24.



12. Jirón, E. (2005). *Cumplimiento de las indicaciones de uso de Carbamazepina en pacientes hospitalizados en los pabellones de agudos del Hospital docente de atención psicosocial "José Dolores Fletes" de Enero a Diciembre de 2005*. Managua.
13. Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. (2010). *Farmacología básica y clínica. 11a. edición*. México D.F: Mc Graw Hill.
14. Lara, H., Miranda, O., Casamayor, Z., Nápoles, M., Calzadilla, V., & Sotolongo, T. (2008). Sospechas de reacciones adversas a medicamentos en servicios de terapia. *Revista Cubana de medicina militar*, 1561-1572.
15. López-Illbor, J., & Valdés, M. (2003). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos psiquiátricos*. Barcelona: Masson.
16. Magliano, J., Álvarez, M., & Salmentón, M. (2009). Síndrome DRESS por carbamazepina. *Archivos de pediatría Uruguay*, 80(4), 291-295.
17. Mendieta, R., & Rodríguez, A. (2011). *Norma y guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos médicos*. Managua: MINSA.
18. MINSA/ DGIM. (2013). *Formulario Nacional de Medicamentos 7ed*. Managua, Nicaragua.
19. Montaña, L. (2011). *Desarrollo de un comprimido de Carbamazepina con matriz hidrofílica mediante compresión directa*. Escuela superior politecnica de Chimborazo. Riobamba.
20. Montenegro, B., Medal, L., & Reyes, C. (2013). *Uso de carbamazepina tableta 200 mg en el tratamiento de manía aguda en pacientes de 19-53 años ingresados en los pabellones 3 y 4, Hospital Psicosocial "Dr. José Dolores Fletes Valle" Mayo – Octubre 2013*. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Managua.
21. OPS. (2010). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Red panamericana de armonización de la reglamentación farmacéutica. Washington D.C: OPS.



22. Palazuelos, C., López, F., & Peña, L. (2010). Relación de los niveles séricos de la Carbamazepina con la presencia del dolor y los efectos colaterales, en pacientes con neuralgia trigeminal de la consulta externa del HECMN «La Raza» de enero 2003 a junio del 2004. *Revista odontológica Mexicana*, 14(2), 107-116.
23. Pérez, M. (2012). Reporte de Reacciones Adversas a los Medicamentos: estudio piloto de los conocimientos y actitudes de médicos venezolanos. *Medicina Interna (Caracas)*, 168-177.
24. Piura, J. (2008). *Metodología de la investigación científica: Un enfoque integrador* (6ta ed.). Managua, Nicaragua: Xerox.
25. Salazar, M., Peralta, C., & Pastor, F. (2009). *Tratado de psicofarmacología: base y aplicación clínica* (Segunda ed.). Madrid: Editorial Medica Panamericana.
26. Santiago, M. (2015). *Interacciones y reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con Carbamazepina*. Ferrol: Universidade da Coruña.
27. The Cochrane Collaboration. (2011). *Carbamazepine for acute and chronic pain in adults*. The Cochrane Library.
28. Víctor, M., & Ropper, A. (2003). *Manual de Neurología* (Séptima ed.). México: McGraw-Hill Interamericana.
29. Young Kim, J., Lee, J., Ko, Y.-J., Shin, J.-Y., Jung, S.-Y., Choi, N.-K., & Park, B.-J. (2013). Multiindicaciones de Carbamazepina y el riesgo de reacciones adversas medicamentosas cutáneas graves en pacientes mayores de Corea: Un estudio basado en datos del seguro de salud de Corea. *Plos One*, 1-9.



WEBGRAFÍA

1. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. (Febrero de 2016). *Piademécum* . Recuperado el 19 de Abril de 2017, de <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Carbamacepina.pdf//>
2. EcuRed. (s.f.). *www.ecured.cu*. Recuperado el 20 de Septiembre de 2016, de <https://www.ecured.cu/Carbamazepina>
3. *El Médico interactivo*. (s.f.). Recuperado el 3 de Septiembre de 2016, de <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema3-4/rea2.htm?botsearch>
4. Facultad de Medicina, UNAM México. (s.f.). *facmed.unam.mx*. Recuperado el 12 de Septiembre de 2016, de http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Carbamazepina.htm
5. Montecinos, G. (s.f.). *www.u-cursos.cl/medicina*. Recuperado el 17 de Abril de 2017, de https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:a73PC4TRtMMJ:https://www.u-cursos.cl/medicina/2008/1/MPSIQUI5/2/material_docente/bajar%3Fid_material%3D160652+%&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ni
6. NOVARTIS. (Febrero de 2009). *Acces data FDA*. Recuperado el 4 de Noviembre de 2016, de http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/016608s101,018281s048lbl.pdf
7. OMS. (Febrero de 2017). *www.who.int*. Recuperado el 27 de Febrero de 2017, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
8. Silván, C. (2016). *www.lifeder.com*. Recuperado el 19 de Febrero de 2017, de <https://www.lifeder.com/trastorno-mental-organico/>



9. VADEMECUM. (19 de Marzo de 2007). *VADEMECUM*. Recuperado el 21 de Octubre de 2016, de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c015.htm>

10. Valsecia, M., & Malgor, L. (2003). *med.unne.edu.ar*. Recuperado el 5 de Diciembre de 2016, de http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/4_convulsi_v.pdf

ANEXOS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
UNAN-MANAGUA



RECINTO UNIVERSITARIO RUBEN DARIO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERIA
DEPARTAMENTO DE QUIMICA
CARRERA: QUIMICA FARMACÉUTICA

Ficha de recolección de datos

Frecuencia de reacciones adversas medicamentosas asociadas al uso de Carbamazepina tableta 200mg en pacientes de 15 a 60 años atendidos en hospitalización y consulta externa del hospital psicosocial "José Dolores Fletes".

Enero - Agosto 2016.

1. Datos Generales:

Nombre del paciente:

Edad: _____ **Sexo:** _____ **Número de expedientes:** _____

2. Enfermedades por las cuales se prescribe Carbamazepina:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Crisis epilépticas parciales | <input type="checkbox"/> Neuralgia del glossofaríngeo |
| <input type="checkbox"/> Crisis epilépticas generalizadas | <input type="checkbox"/> Migraña |
| <input type="checkbox"/> Neuralgia el trigémino | <input type="checkbox"/> Neuropatía diabética |
| <input type="checkbox"/> Otros _____ | <input type="checkbox"/> Trastorno bipolar afectivo |

3. Dosis :

- | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 400 mg/d | <input type="checkbox"/> 800 mg/d | <input type="checkbox"/> 1.6 g/6 |
| <input type="checkbox"/> 600 mg/d | <input type="checkbox"/> 1.2 g/d | <input type="checkbox"/> 2 g/d |
| <input type="checkbox"/> Otros: _____ | | |

4. Periodo de tratamiento:

- 1-3 días
- De 4 días a una semana
- Mayor a una semana
- Mayor a un mes de tratamiento

5. Patologías asociadas

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Depresión | <input type="checkbox"/> Trastorno maniaco- |
| <input type="checkbox"/> Esquizoides | depresivo |
| <input type="checkbox"/> Retardo mental | <input type="checkbox"/> Demencia |
| <input type="checkbox"/> Esquizofrenia | |
| <input type="checkbox"/> Otros: _____ | |

6. Reacciones adversas:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Cefalea | <input type="checkbox"/> Disnea |
| <input type="checkbox"/> Mareos | <input type="checkbox"/> Reacciones alérgicas cutáneas |
| <input type="checkbox"/> Vértigo | <input type="checkbox"/> Leucopenia |
| <input type="checkbox"/> Inestabilidad | <input type="checkbox"/> Anemia aplásica |
| <input type="checkbox"/> Somnolencia | <input type="checkbox"/> Hepatitis inflamatoria |
| <input type="checkbox"/> Visión borrosa | |
| <input type="checkbox"/> Vómito | |
| <input type="checkbox"/> Otro: _____ | |

**MINISTERIO DE SALUD
CONFIDENCIAL**

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A INSUMOS MÉDICOS

1. NOMBRE DEL PACIENTE: _____ Sexo _____ Edad _____ Peso (Kg) _____
 Masculino
 Femenino

No. Expediente: _____ Establecimiento de Salud _____ Departamento/Municipio _____

| 2. INSUMO (S) MÉDICO (S) (Indique nombre genérico o comercial) | Fecha de Vencimiento, No. de Lote, Fabricante | Dosis diaria y Vía de admón. | Fecha | | Motivo de la prescripción |
|---|---|------------------------------|----------|-------|---------------------------|
| | | | Comienzo | Final | |
| | | | / / | / / | |
| | | | / / | / / | |
| | | | / / | / / | |
| | | | / / | / / | |
| | | | / / | / / | |
| | | | / / | / / | |

| 3. REACCIONES (Naturaleza, localización, intensidad) | Fecha | | Desenlace (recuperado, secuelas, mortal, otro) |
|---|----------|-------|---|
| | Comienzo | Final | |
| | / / | / / | |
| | / / | / / | |
| | / / | / / | |
| | / / | / / | |

Requirió Ingreso: Sí No

| 4. MEDICAMENTO (S) CONCOMITANTE (S) (Incluir automedicados) | Dosis diaria y Vía de admón. | Fecha | | Motivo de la medicación |
|--|------------------------------|----------|-------|-------------------------|
| | | Comienzo | Final | |
| | | / / | / / | |
| | | / / | / / | |
| | | / / | / / | |
| | | / / | / / | |

5. Comorbilidades

6. Antecedentes Familiares

7. Factores de Riesgo

8. OBSERVACIONES ADICIONALES
(Emplee hojas adicionales si lo requiere)

9. NOTIFICADOR

Nombre: _____ Profesión: _____ Especialidad: _____

Teléfono (s) de contacto: _____ Correo Electrónico: _____

10. Marque si necesita más formularios

_____ / _____ / _____

11. Marque si requiere informe

_____ Fecha _____ Firma _____

Ver instructivo de llenado al reverso de la hoja

Interacciones clínicamente relevantes de la Carbamazepina con otras sustancias

| | | |
|---|--|--|
| Fármacos que aumentan los niveles de Carbamazepina | <ul style="list-style-type: none"> • Cimetidina • Acetazolamida • Claritromicina • Dextropropoxifeno • Díltiazem • Eritromicina • Claritromicina • Fluvoxamina • fluoxetina • loratadina | <ul style="list-style-type: none"> • terfenadina • isoniacida • propoxifeno • fluconazol • miconazol • ketoconazol • bloqueadores de los canales de calcio. |
| Fármacos que disminuyen los niveles de Carbamazepina | <ul style="list-style-type: none"> • Isotretinoína • Felbamato • Fenobarbital • Fenitoína • Primidona • Rifampicina | <ul style="list-style-type: none"> • Isoniazida • Valproato • Verapamilo • Viloxacina • Teofilina • Antineoplásicos |
| Carbamazepina aumenta los niveles de: | <ul style="list-style-type: none"> • Clorhidrato de Clomipramina • Fenitoína • Primidona | |
| Carbamazepina disminuye los niveles de: | <ul style="list-style-type: none"> • Alprazolam • Anticonceptivos orales • Antidepresivos tricíclicos • Clozapina • Clonazepam • Dexametasona • Dicumarol • Doxiciclina • Felbamato • fenitoína • Valproato | <ul style="list-style-type: none"> • Haloperidol • Lamotrigina • Metadona • Pancuronio • Teofilina • Warfarina • Paracetamol • Anticoagulantes • Levotiroxina |

Fuente: (Facultad de Medicina, UNAM México, s.f.)

Clasificación de las reacciones adversas medicamentosas presentadas ante la administración de Carbamazepina según el Formulario Nacional de Medicamentos

| Frecuentes | Menos frecuente: | Raras veces | Muy raras veces |
|---|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de cabeza • Somnolencia • Náuseas • Vómito • Visión borrosa • Mareo • Inestabilidad • Reacciones alérgicas cutáneas • Sequedad de boca • Edema • Ataxia • Fatiga • Hiponatremia (que lleva en casos raros a intoxicación por agua), • Trastornos de la sangre (eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica y anemia aplásica). | <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Estreñimiento • Movimientos involuntarios (incluyendo nistagmo) • Dolor abdominal. | <ul style="list-style-type: none"> • Anorexia • Hepatitis • Ictericia • Trastornos de la conducción cardíaca • Hipertensión • Hipotensión • Neuropatía periférica • Disartria • Agresión • Agitación • Confusión • Depresión • Alucinaciones • Parestesia • Aumento de los ganglios linfáticos • Debilidad muscular • Lupus eritematoso sistémico. | <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis • Estomatitis • Insuficiencia hepática • Alteración del gusto • Exacerbación de enfermedad coronaria • Bloqueo AV con síncope • Colapso circulatorio • Hipercolesterolemia • Tromboflebitis • Tromboembolia • Hipersensibilidad pulmonar (con disnea, neumonitis o neumonía) • Psicosis • Síndrome neuroléptico maligno • Osteomalacia • Osteoporosis • Galactorrea • Ginecomastia • Alteraciones de la fertilidad masculina • Nefritis intersticial • Insuficiencia renal • Disfunción sexual • Frecuencia urinaria • Retención urinaria |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none">• Artralgia• Dolor muscular• Espasmos musculares• Conjuntivitis• Glaucoma de ángulo cerrado• Trastornos de la audición• Acné• Alteraciones en la pigmentación de la piel• Alopecia• Hirsutismo• Sudoración• Fotosensibilidad• Púrpura• Síndrome de Stevens-Johnson• Necrólisis epidérmica tóxica• Meningitis aséptica• Ideación suicida. |
|--|--|--|--|

Fuente: (MINSA/ DGIM, 2013)

Tablas de Resultados

Tabla N° 1. Rangos de edad

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|---------|--------------|-------------------|-------------------|
| Válidos | 15-30 | 19 | 31.1 |
| | 31-45 | 35 | 57.4 |
| | 46-60 | 7 | 11.5 |
| | Total | 61 | 100 |

Fuente: Ficha de recolección de datos, expedientes clínicos.

Tabla N° 2. Sexo

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|---------|------------------|-------------------|-------------------|
| Válidos | Masculino | 33 | 54.1 |
| | Femenino | 28 | 45.9 |
| | Total | 61 | 100.0 |

Fuente: Ficha de recolección de datos, expedientes clínicos.

Tabla N° 3. Patologías

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Válidos | Epilepsia | 12 | 19.7 |
| | Trastorno Bipolar Afectivo | 18 | 29.5 |
| | Trastorno Mental Orgánico | 15 | 24.6 |
| | Trastorno Afectivo Orgánico | 5 | 8.2 |
| | Esquizofrenia Paranoide | 4 | 6.6 |
| | Trastorno mental y de comportamiento | 4 | 6.6 |
| | Trastorno Esquizofreniforme | 3 | 4.9 |
| Total | | 61 | 100.0 |

Fuente: Ficha de recolección de datos, expedientes clínicos.

Tabla N° 4. Dosis por día

| | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------|-------------------|-------------------|
| Válidos | 400 mg/d | 23.0 |
| | 600 mg/d | 36.1 |
| | 800 mg/d | 16.4 |
| | 1 g/d | 6.6 |
| | 1.2 g/d | 18.0 |
| Total | 61 | 100.0 |

Fuente: Ficha de recolección de datos, expedientes clínicos.

Tabla N° 5. Reacciones adversas

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|---------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Válidos | Presentaron RAM | 29 | 47.5 |
| | No presentaron RAM | 32 | 52.5 |
| Total | | 61 | 100.0 |

Fuente: Ficha de recolección de datos, expedientes clínicos.

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|---------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Válidos | Somnolencia | 9 | 31.0 |
| | Inestabilidad | 7 | 24.1 |
| | Reacciones alérgicas cutáneas | 5 | 17.2 |
| | Leucopenia | 3 | 10.3 |
| | Visión borrosa | 2 | 6.9 |
| | Vómito | 2 | 6.9 |
| | Diarrea | 1 | 3.4 |
| | Total | 29 | 100.0 |

Fuente: Ficha de recolección de datos, expedientes clínicos.

Tabla N° 6. RAM vs dosis

| RAM | DOSIS | | | | | |
|--------------------------------------|---------|---------|---------|------|--------|----------|
| | 400mg/d | 600mg/d | 800mg/d | 1g/d | 1.2g/d | TOTAL |
| Somnolencia | 5 | 0 | 1 | 0 | 3 | 9 |
| Inestabilidad | 0 | 4 | 2 | 1 | 0 | 7 |
| Reacciones alérgicas cutáneas | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| Leucopenia | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| Visión borrosa | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Vómito | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Diarrea | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |

Fuente: Ficha de recolección de datos, expedientes clínicos.

Tabla N° 7. Clasificación de las RAM según su frecuencia

| | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------|-------------------|-------------------|
| Válidos Frecuentes | 28 | 96.6 |
| Válidos Menos frecuentes | 1 | 3.4 |
| Total | 29 | 100.0 |

Fuente: Ficha de recolección de datos, expedientes clínicos.

GLOSARIO

A

Agranulocitosis: es la ausencia de ciertos glóbulos blancos en la sangre (los granulocitos neutrófilos), que forman parte del sistema de defensa del organismo contra las enfermedades.

Anemia: La anemia es una afección en la cual el cuerpo no tiene suficientes glóbulos rojos sanos. Los glóbulos rojos proporcionan el oxígeno a los tejidos del cuerpo.

Anemia aplásica: es el desarrollo incompleto o defectuoso de las líneas celulares de la médula ósea.

Anemia hemolítica: se presenta cuando la médula ósea no está produciendo suficientes glóbulos rojos para reemplazar a los que se están destruyendo.

Antidepresivo: es un medicamento psicotrópico utilizado para tratar los trastornos depresivos mayores, que pueden aparecer en forma de uno o más episodios a lo largo de la vida, diversos trastornos de ansiedad, ciertos desórdenes de la conducta alimentaria y alteraciones del control de los impulsos.

Ataxia: es un signo clínico que se caracteriza por provocar la descoordinación en el movimiento de las partes del cuerpo. Esta descoordinación puede afectar a los dedos y manos, a los brazos y piernas, al cuerpo, al habla, a los movimientos oculares, al mecanismo de deglución, etc.

D

Dermatitis exfoliativa: Es una descamación, despellejamiento generalizados de la piel, a menudo acompañados de picazón, enrojecimiento cutáneo (eritrodermia) y caída del cabello.

Diplopía: es una enfermedad en la que las imágenes que perciben el ojo izquierdo y el derecho no se procesan en el cerebro formando una única imagen espacial. La consecuencia es la visión doble.

E

Eosinofilia: es la presencia de una cantidad anormalmente alta de eosinófilos (glóbulos blancos, encargados de la defensa inmunitaria) en la sangre.

Eritema: es un término médico dermatológico para un enrojecimiento de la piel condicionado por una inflamación debida a un exceso de riego sanguíneo mediante vasodilatación.

Eritema multiforme: es una enfermedad de la piel de presentación aguda o crónica recurrente, de naturaleza inmunológica, que se caracteriza por lesiones eritematosas de la piel y vesículas o ampollas de las mucosas. Se puede desencadenar después de una infección o de la exposición a fármacos.

Exantema: es una erupción cutánea, como enrojecimiento, protuberancias, y a veces pústulas, que cubre un área grande del cuerpo.

G

Glaucoma: Enfermedad del ojo caracterizada por un aumento de la presión dentro del globo ocular que causa un daño progresivo en la retina y a veces pérdida de la visión.

Glutamato: media la mayor parte de sinapsis excitatorias del Sistema Nervioso Central (SNC). Es el principal mediador de la información sensorial, motora, cognitiva, emocional e interviene en la formación de memorias y en su recuperación, estando presente en el 80-90% de sinapsis del cerebro.

H

Hematoma: es la acumulación de sangre causada por una hemorragia interna (rotura de vasos capilares, sin que la sangre llegue a la superficie corporal) que aparece generalmente como respuesta corporal resultante de un golpe, una contusión o una magulladura.

Hematoma subdural: es una acumulación de sangre en la superficie del cerebro, por debajo del cráneo, estos pueden ser mortales y suelen desencadenarse como consecuencia de un traumatismo craneal.

Hepatitis: es una inflamación del hígado causada generalmente por una infección vírica.

Hepatitis toxico metabólica: Inflamación del hígado atribuida al consumo de un fármaco o por la exposición a sustancias tóxicas industriales o de la naturaleza (setas, productos de herboristería).

Hepatopatía: Enfermedades que impiden el funcionamiento o el trabajo normal del hígado.

Hiponatremia: es el trastorno hidroelectrolítico definido como una concentración de sodio en sangre por debajo de 135 mmol/L.

Hipoxia: es un estado de deficiencia de oxígeno en la sangre, células y tejidos del organismo, con compromiso de la función de los mismos.

I

Ictericia: es la coloración amarilla de la piel, las mucosas y la esclerótica de los ojos causada por la mayor cantidad de bilirrubina en la sangre.

Ictericia colestásica: es una condición que hace que la piel y los ojos desarrollan una ictericia, debido a la colestasis (obstrucción del flujo de bilis en el hígado).

Ictus: es una enfermedad cerebrovascular que afecta a los vasos sanguíneos que suministran sangre al cerebro. También se le conoce como accidente cerebrovascular (ACV), embolia o trombosis.

Iminoestilbeno: amina terciaria tricíclica con una estructura parecida a la de los antidepresivos tricíclicos, este término denota una clase de anticonvulsivos que presenta dicha estructura y que son empleado en tratamiento de la epilepsia.

L

Leucopenia: Disminución del número de leucocitos en la sangre, por debajo de 4,000 por milímetro cúbico

M

Morbilidad: es un dato demográfico y sanitario que cumple la función de informar la proporción de personas que sufren una enfermedad en un espacio y tiempo acotados.

Mortalidad: Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población

N

Necrólisis: Enfermedad que produce la separación de los tejidos por necrosis.

Necrolisis epidérmica toxica: es una enfermedad cutánea grave caracterizada por la aparición de ampollas y lesiones exfoliativas de la piel, por lo general provocado por la reacción a un medicamento, frecuentemente antibióticos o anticonvulsivantes.

Nefritis: La nefritis se refiere a la inflamación de uno o ambos riñones.

Nefritis intersticial alérgica: es un trastorno renal en el cual los espacios entre los túbulos renales resultan hinchados (inflamados). La inflamación puede afectar el funcionamiento de los riñones, incluyendo su capacidad para filtrar los desechos.

Neuralgia: es un síntoma provocado por un fallo del sistema nervioso consistente en un trastorno sensitivo o dolor sin que la función motora se vea afectada.

Neuralgia del trigémino: El dolor de la neuralgia del trigémino es del nervio trigémino. El nervio trigémino es un nervio craneal que tiene tres ramas principales: el nervio oftálmico, el nervio maxilar y el nervio mandibular. Una, dos o las tres ramas del nervio pueden ser afectadas.

S

Síndrome de Stevens Johnson: es el eritema multiforme mayor, o sea, la más grave de sus manifestaciones y es causada generalmente por reacciones a medicamentos, en lugar de infecciones.

T

Trombocitopenia: es cualquier situación de disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales, es decir, con un recuento plaquetario inferior a $100.000/\text{mm}^3$.

V

Volición: en un sentido general, un acto de la voluntad o una acción voluntaria.

ABREVIATURAS

ADH: Hormona Antidiurética

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

CBZ: Carbamazepina

DRESS: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (síndrome de hipersensibilidad a los fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos)

DGIM: División General de Insumo Médico

g/d: Gramos por Día

GABA: ácido γ - aminobutírico

LCR: Líquido Céfalo Raquídeo

MAO: Monoamino oxidasa

MINSA: Ministerio de Salud

mg/d: miligramos por día

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

RAM: Reacciones Adversas Medicamentosas

UGT: Glucuroniltransferasa