



FÁRMACOS DEL SISTEMA NERVIOSO. EFECTOS SOBRE LA VISIÓN.



(Septiembre 2013)

Elisa Viladés Palomar
(Grado en Óptica y Optometría)

Dirigido por:
Jorge Ares García

Lorena Fuentes Broto

INDICE

1. INTRODUCCIÓN

- 1.1. Definiciones.
 - 1.1.1. Sistema nervioso central
 - 1.1.2. Sistema visual
 - 1.1.3. Fármaco
 - 1.1.4. Psicotrópico
 - 1.1.5. Estupefaciente
- 1.2. Breve historia farmacológica.
- 1.3. Marco legal en España.

2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

3. OBJETIVOS

4. MÉTODOLOGÍA

5. RESULTADOS

- 5.1. Clasificación farmacéutica.
- 5.2. Relación fármaco/efectos adversos visuales
 - 5.3.1 Estadística

6. DISCUSIÓN

- 6.1. Progresión en el consumo de fármacos del sistema nervioso en España.
- 6.2. Efectos adversos.
 - 6.2.1 Analgésicos.
 - 6.2.2 Ansiolíticos.
 - 6.2.3 Anticonvulsivos.
 - 6.2.4 Antidemencia.
 - 6.2.5 Antidepresivos.
 - 6.2.6 Antiparkinsonianos.
 - 6.2.7 Antipsicóticos.
 - 6.2.8 Antivertiginosos.
 - 6.2.9 Psicoestimulantes.
 - 6.2.10 Sedantes e hipnóticos.
 - 6.2.11 Tratamientos de desordenes adictivos.
 - 6.2.12 Otros
- 6.3 Análisis según grupo administrativo.
- 6.4 Protocolo de exploración.

7. CONCLUSIONES

ANEXO I. Aplicaciones de los fármacos psicotrópicos en el tratamiento de afecciones visuales.

ANEXO II. Guía útil del profesional.

BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIONES

1.1.1 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El SNC comprende los centros y vías nerviosas reunidos en el encéfalo (bulbo raquídeo, protuberancia, mesencéfalo, cerebelo, diencefalo y cerebro) y la medula espinal. Está conectado con los diversos órganos a través del sistema nervioso periférico ^[1].

1.1.2 SISTEMA VISUAL.

El sistema visual es aquel formado por las estructuras que componen el globo ocular y la vía visual que parte de la retina hasta la corteza occipital, donde se hallan áreas visuales:

- de localización.
- de procesamiento dorsal y ventral.

Forman parte de este también las vías visuomotoras:

- El generador de movimientos sacádicos.
- Colículo superior con sus conexiones aferentes y eferentes.
- Pretectum (responsable del reflejo pupilar).
- Núcleo del tracto óptico.

Intervienen también partes del cortex frontal (controla los movimientos de seguimiento voluntario de los ojos y es independiente de los estímulos visuales) y el temporal (Area de Wernike, que interviene en la comprensión del lenguaje) ^[2].

1.1.3 FÁRMACO.

Se considera fármaco a aquella sustancia medicinal, o a una combinación de sustancias que son susceptibles de ser usadas en personas o animales y que se utilizan para prevenir, diagnosticar tratar o curar enfermedades ^[3].

1.1.4 PSICOTRÓPICO

Delay 1959:

“Sustancias químicas de origen natural o sintético, que poseen un tropismo psicológico, es decir, que son susceptibles de modificar la actividad mental, como la percepción, ánimo, estado de conciencia y comportamiento” ^[4].

A pesar de esta definición clásica, la acepción mas aceptada de psicotrópico es la de aquellos principios activos que se recogen en las Listas de Fiscalización ^[5].

1.1.5 ESTUPEFACIENTE

Toda sustancia psicotrópica, con alto potencial de producir una conducta abusiva y/o dependencia psíquica/física (morfina, cocaína, marihuana, etc). Los estupefacientes o narcóticos, están relacionados por lo general con el tratamiento y control del dolor. Debido a sus consecuencias sobre el sistema nervioso central su prescripción debe ser realizada exclusivamente por el profesional médico especialista, y deben ser utilizados bajo estricta vigilancia médica ^[5].

1.2 BREVE HISTORIA FARMACOLÓGICA.

A lo largo de la historia de la humanidad se han encontrado formas para combatir el dolor, el insomnio, la angustia, etc....Las antiguas civilizaciones ya conocían las aplicaciones de drogas como el opio, la coca, el cannabis o el peyote para inducir cambios en la conducta, el humor o el estado de ánimo.

El uso de estos métodos más rudimentarios evolucionó hasta convertirse en una auténtica ingeniería molecular en el s.XX ^[4].

E. antigua a Renacimiento	Plantas: cannabis, coca, opio, peyote, sarpaganda, heleboro negro. Minerales: Litio (Sorasmus de Éfeso 100 a.C.)
S.XVII Y XVIII	Plantas: belladona, datura, alcanfor, beleño, asafétida, valeriana. Animal: almizcle, castóreo. Minerales: cobre amoniacal, mercurio, cantárida.
S.XIX	Aislamiento de la morfina (Derosme, 1804). Primeros experimentos con bromuro y trional. Uso del hidrato de cloral, barbitúricos y láudano como antidepresivos.
S.XX	Síntesis de la clorpromazina (1950). Descubrimiento de los efectos de la dopamina (1957). Síntesis del haloperidol y clozapina (1958). Síntesis del diazepam (1959). Introducción de la flufenazina (1963). Descubrimiento del efecto antimaníaco del ácido valproico (1966). Descubrimiento de efecto regulador del ánimo de la carbamazepina (1971). Síntesis de la fluoxetina "Prozac" (1972). Comercialización de los Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina (1991-1993) Primeros estudios con gabapentina, topiramato y oxcarbazepina (2000)

1.3 MARCO LEGAL EN ESPAÑA ^[5,6]

Dada la peligrosidad que conlleva el consumo de sustancias psicotrópicas, pero siendo conscientes de sus usos terapéuticos y científicos, así como la preocupación por la creciente producción y demanda, es necesaria una intervención del Estado.

Así pues la legislación vigente en España se compone de una serie de tratados internacionales ratificados por el Estado español y una normativa nacional:

- Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas (suscrita por España el día 27 de Julio de 1961 y ratificada por Instrumento de 3 de Febrero de 1966). El principio rector del tratado es limitar el uso de estupefacientes a fines exclusivamente médicos y científicos, fiscalizándolos en 4 listas.
- Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 21 de Febrero de 1971 (suscrito por España mediante Instrumento de Adhesión, el 2 de febrero de 1973). Fiscaliza unas 116 sustancias, clasificadas en 4 listas anexas, de mayor a menor peligrosidad.
- Ley 17/1967, del 8 de Abril, tiene por finalidad específica la actuación de la legislación española sobre estupefacientes, adaptándola a lo establecido en la Convención de 1961.
- Real Decreto 2829/1977, del 6 de Octubre. Por el que se regula la fabricación, distribución, prescripción y dispensación de sustancias y preparados psicotrópicos
- Orden del 14 de Enero de 1981 establece en el ámbito nacional las normas a las que estarán sujetas las personas o entidades que forman el ciclo completo a controlar en relación con las sustancias psicotrópicas, en el marco de las razones y propósitos aludidos en el Convenio de 1971.

Las medidas de fiscalización varían de un grupo de sustancias a otro, clasificadas en varias listas, en función de la capacidad para producir toxicomanía, de su valor terapéutico y del riesgo de su uso indebido.

1.3.1 PSICOTRÓPICOS.

Lista I:

Drogas de uso prohibido en la elaboración de especialidades farmacéuticas o fórmulas magistrales.

Lista II:

Requieren una "receta oficial" para su adquisición que será archivada por triplicado.

Lista III y IV:

Accesibles con receta común archivada.

1.3.2 ESTUPEFACIENTES.

En la práctica, el término estupefaciente se aplica a las especialidades farmacéuticas que contienen principios activos de la Lista I, y a las fórmulas magistrales con principios activos de las listas I, y de la lista II cuando superan las dosificaciones permitidas por la Lista III.

- Lista I: estupefacientes que requieren Receta Oficial de Estupefacientes para su prescripción y dispensación y que han de contabilizarse en el Libro Oficial de Contabilidad de Estupefacientes.
- Lista II: estupefacientes que solo necesitan prescripción y dispensación en Receta Oficial de Estupefacientes cuando superan las dosificaciones o no cumplen ciertas condiciones.

- Lista III: aclaración a las listas I y II.
- La lista IV contiene estupefacientes de uso prohibido en todo sus aspectos.

1.3.3 PRODUCTOS PRECURSORES.

Los denominados productos “Intermedios o Precursores”, son sustancias susceptibles de desviación hacia la fabricación clandestina de drogas ilícitas, por lo que su tráfico (fabricación, transporte o distribución) está controlado por:

- Convención de 1988 sobre Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas.
- Ley 3/1996, de 10 de Enero, sobre medidas de control de sustancias químicas catalogadas.
- Real Decreto 559/2001, de 25 de Mayo, modifica el Anexo I de la citada Ley.

En España estas sustancias pueden reconocerse mediante los símbolos en el cartónaje:

SÍMBOLO	SIGNIFICADO	SÍMBOLO	SIGNIFICADO
	Dispensación sujeta a prescripción médica		Estupefaciente
	Psicotropo incluido en el Anexo I del Real Decreto 2829/1977		Psicotropo incluido en el Anexo II del Real Decreto 2829/1977

2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

El uso de los fármacos psicotrópicos ha evolucionado desde su aplicación más tradicional en medicina psiquiátrica hasta sus nuevas aplicaciones en otras ramas de la medicina. Según datos del Observatorio del uso de medicamentos de la AEMPS (Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), desde 1994 se ha observado un notable aumento en el consumo de fármacos del sistema nervioso, de los cuales muchos son psicotrópicos, hasta situarse casi en el doble en el año 2006, así como un incremento en la concentración de las dosis.

En lo que nos concierne, el mayor problema es el desconocimiento de posibles efectos adversos tanto por parte del personal médico que prescribe estos fármacos, como aquellos a los que les son prescritos.

La prevención ha demostrado ser la mejor de las técnicas en el tratamiento actual de las patologías oftálmicas, así pues se pretende que estando al corriente de como estos fármacos afectan al órgano de la visión, tanto ópticos como oftalmólogos y todo personal involucrado en la prescripción de estos (psiquiatras, neurólogos...), trabajen de forma conjunta para mantener una calidad visual óptima de sus pacientes.

3. OBJETIVOS

- 1) Elaboración de una clasificación de los fármacos más empleados en el momento actual, tomando especial atención a aquellos que pueden producir algún efecto co-lateral sobre la visión.
- 2) Desarrollo de un análisis estadístico a cerca de los efectos adversos visuales más frecuentes para cada grupo de fármacos.
- 3) Una vez cumplido los objetivos antes expuestos, se propone el desarrollo de un protocolo de actuación optométrica para la detección de los efectos adversos oculares mas frecuentes en función del fármaco que consume un paciente.
- 4) Sinopsis de fármacos que pueden ser empleados para tratar algún tipo de condición visual.
- 5) Elaboración de una guía de consulta útil para el profesional de la visión.

4. METODOLOGIA

Se realizo una búsqueda de la literatura actual sobre: fármacos del sistema nervioso y efectos oculares.

Para ello se utilizaron las palabras clave:

“antiepileptics”, “analgesic”, “anxiolytics”, “sedative hypnotics”, “antipsychotic drugs”, “anti-dementia”, “psycotropic drugs”, “opioid drug”, “visual acuity”, “eye side effects”, “toxicity”, “glaucoma”, “nistagmus”, “myopia”, “topiramate”, “neuroprotection”, “amblyopia”.

La búsqueda se llevó a cabo mediante las bases de datos bibliográficas:

- PubMed
- Embase
- Web of Knowledge
- Índice medico español
- Índice bibliográfico español de ciencias de la salud

Acotando la búsqueda entre los años 1990-2013.

De forma complementaria se visitaron los siguientes sitios web:

- www.aemps.gob.es
- www.vademecum.es
- www.msc.es

Sesiones presencial de discusión con los tutores del trabajo a cerca del método de síntesis de la información.

Análisis estadístico:

A través de los datos obtenidos de los diferentes prospectos y las páginas citadas anteriormente, se elaboraron las tablas recogidas en el Anexo II, donde se recogen todos los principios activos usados actualmente en España en el tratamiento de patologías del sistema nervioso y los diferentes efectos adversos a nivel visual reportados hasta el momento actual.

El citado anexo es la fuente de los datos estadísticos expuestos en este trabajo, recogidos en las tablas 1 y 2, y figuras 1 a 11. Como de otros efectos adversos encontrados y que se citaran a lo largo de este trabajo.

5. RESULTADOS

5.1 CLASIFICACIÓN FARMACEÚTICA. [3,7]

Se toma como clasificación adecuada aquella que diferencia a los fármacos según su principal uso indicado.

Anestésicos:

Pueden dividirse en dos grupos dependiendo de si el efecto anestésico afecta a todo el organismo o se limita a una parte de este.

- **Locales:** sustancias químicas que bloquean la conducción nerviosa de forma específica, temporal y reversible, sin afectar a la conciencia.
- **Generales:** proporcionan un estado reversible de depresión del sistema nervioso central, caracterizado por la pérdida de conciencia (hipnosis), de la sensibilidad (analgesia), de la actividad refleja (protección neurovegetativa) y de la motilidad (relajación muscular).

Analgésicos (*Oxycontin, Paracetamol*):

- **Opiáceos y opioides:** Los analgésicos narcóticos actúan sobre el sistema nervioso central, modulando la percepción del dolor; se utilizan para dolores intensos.
- **No opiáceos:** Los analgésicos no narcóticos actúan localmente en la zona del cuerpo causante del dolor; se utilizan para dolores leves y moderados.
- **Antimigrañosos.**

Anticonvulsivos (*Topamax, Lyrica*):

Generalmente están destinados a combatir, prevenir o interrumpir las convulsiones o los ataques epilépticos. Existen otros tipos de convulsiones no asociadas a la epilepsia como: el síndrome convulsivo febril del niño y las convulsiones producidas por la retirada brusca de tóxicos y fármacos depresores del sistema nervioso central.

Antiparkinsonianos:

Restituyen la función dopaminérgica, mediante el aumento de dopamina o estimulando los receptores dopaminérgicos.

Psicolépticos:

- **Antipsicóticos (*Meleril, Ilufren*):** usados principalmente en el tratamiento de la esquizofrenia, u otros trastornos psicóticos.
- **Ansiolíticos (*Trankimazin, Lexatin*):** reducen la tensión emocional, mejoran el rendimiento del paciente y le proporcionan un dominio de la situación. Además aportan otras cualidades como relajación muscular, efecto anticonvulsivo e hipnótico.
- **Hipnóticos y sedantes (*Dormidina, Dormodor*):** Presentan la capacidad para inducir, mantener y/o alargar el tiempo de sueño.

Psicoanalépticos:

- **Antidepresivos (*Deprelío, Besitran*):** controlan los niveles de dopamina, serotonina o noradrenalina, para tratar principalmente la depresión o incrementar el estado de ánimo en individuos normales. Además pueden ser usados en el tratamiento de la ansiedad, trastornos somáticos u otros trastornos psiquiátricos (trastorno disfórico premenstrual o bulimia nerviosa).

- **Psicoestimulantes (Strattera, Concerta):** aumentan los niveles de actividad motriz y cognitiva, refuerza la vigilia, el estado de alerta y la atención.
- **Antidemencia (Norfleban, Axura):** ralentizan el establecimiento o progresión de determinadas patologías (Alzheimer, demencia senil u otras enfermedades neurodegenerativas) que afectan a los procesos cognitivos. Aumentan la transmisión colinérgica cerebral, mediante inhibidores de la acetilcolinesterasa o de agonistas colinérgicos directos.

Tratamiento de desórdenes adictivos (Metasedin).

Antivértiginosos (Fidium, Flerudi:

Poseen la capacidad de amortiguar los síntomas producidos por una incorrecta actividad vestibular.

Otros:

Determinados principios activos pueden usarse como tratamientos:

- Antitusivo
- Antiemético
- Antihistamínico
- Anorexígeno

5.2 RELACIÓN FÁRMACO/EFECTOS ADVERSOS VISUALES.

En base a la nomenclatura encontrada en los prospectos y estudios, hemos analizado una serie de "efectos adversos" de interés optométrico que engloban tanto alteraciones de la dinámica ocular como síntomas percibidos.

- **Glaucoma de ángulo cerrado (GAC):**

Patología de curso súbito que afecta al drenaje del humor acuoso. Esto provoca una elevación rápida, intensa y dolorosa de la presión intraocular.

Se trata de una emergencia oftalmológica que difiere mucho del glaucoma de ángulo abierto, el cual daña la visión en forma lenta e indolora ^[8].

Síntomas:

- ✓ Dolor súbito e intenso en un ojo.
- ✓ Visión borrosa o disminuida, sensación de "visión nublada".
- ✓ Náuseas y vómitos
- ✓ Halos alrededor de las luces
- ✓ Enrojecimiento de los ojos
- ✓ Inflamado

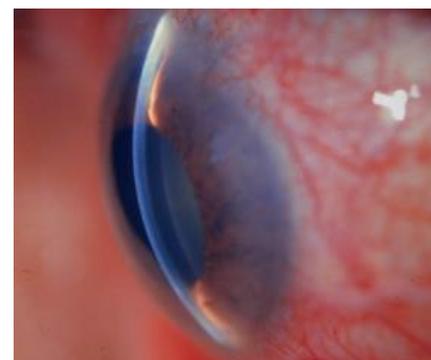


Imagen 1: Estrechamiento de la cámara anterior

- **Alteración en el campo visual (CV):**

Existen diversas alteraciones del campo visual en función de su localización anatómica y extensión. El interés de su evaluación radica en la información que ofrecen a cerca del tipo de lesión y su afectación bino o monocular, ya que puede determinar el área de la visual dañada ^[8].



Imagen 2. Escotoma



Imagen 3. Cuadrantanopsia



Imagen 4. Hemianopsia

- **Visión borrosa (VB):**

Diferentes patologías pueden afectar a la óptica o al componente neuronal del sistema visual causando variaciones o disminución de la agudeza visual ^[8].



Imagen 5. Borrosidad visual

- **Diplopía (DP):**

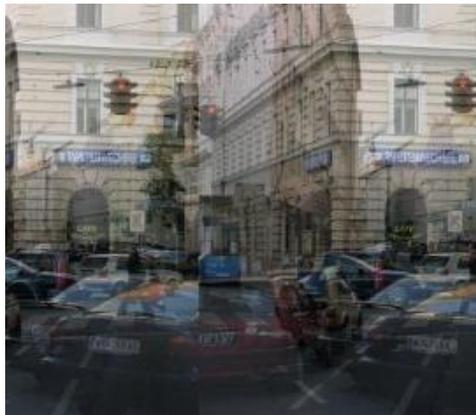


Imagen 6. Diplopía

Percepción doble de las imágenes. Puede presentarse tanto en visión monocular como en binocular.

Se asocia a múltiples causas sistémicas como traumatismos, diabetes Mellitus, hipertensión, esclerosis múltiple, aneurismas, tumores, fármacos, etc., o trastornos oculares como aniseiconía, pérdida de la fusión, tropías, forias descompensadas, parálisis o espasmo acomodativo, parálisis de los nervios III, IV y VI, oftalmoplejías, etc ^[8].

- **Trastornos acomodativos (TA):** alteraciones de la dinámica de la función acomodativa que no se asocian a la escleriosis normal del cristalino. Se presentan síntomas como visión borrosa de lejos y/o de cerca, cefaleas, fatiga ocular, molestias a la luz e hiperemia ocular. Suponen dificultad a la hora de realizar tareas en visión próxima, leer y comprender textos.

Existen varios tipos de TA en función de si se asocian a una hipofunción (insuficiencia, fatiga o parálisis acomodativa), a una hiperfunción (exceso y espasmo acomodativo) o a inflexibilidad ^[8].

- **Fotofobia (F):** intolerancia a la luz asocia a patologías oftálmicas (queratitis, uveitis, GAC...), sistémicas (migrañas, cefaleas en racimo, meningitis...) y determinados medicamentos ^[9].

- **Nistagmo (N):** movimientos oculares involuntarios, causados por anomalías de funcionamiento en las áreas del cerebro que controlan los movimientos de los ojos. La parte del oído interno que percibe el movimiento y la posición (el laberinto) ayuda a controlar los movimientos oculares.

Puede estar presente desde el nacimiento o adquirirse tras enfermedades o lesiones (traumatismo craneal a raíz de accidentes automovilísticos, trastornos del oído interno como laberintitis o Síndrome de Meniere, accidente cerebrovascular, deficiencia de tiamina o vitamina B12...) o con el consumo de fármacos como la fenitoina ^[9].

- **Crisis oculógiras (CO):** se consideran una forma de distonía focal, pueden verse como reacciones secundarias a fármacos, particularmente bloqueadores de los receptores de dopamina. Se trata de desviaciones oculares involuntarias, que se caracterizan por una desviación paroxística de los ojos hacia arriba, y ocasionalmente lateral, hacia abajo u oblicua ^[10].



Imagen 7 .Crisis oculogira

5.2.1 PREDOMINANCIA PORCENTUAL TOTAL DE PRINCIPIOS ACTIVOS SEGÚN GRUPO DE FÁRMACOS PARA CADA EFECTO ADVERSO.

No todos los principios activos han sido considerados, se han excluido aquellos que son:

- Ilícitos
- De uso veterinario
- Los anestésicos de uso hospitalario
- Determinados analgésicos por tener un uso estrictamente hospitalario y/o puntual
- Principios activos que no estén siendo comercializados en este momento

Así pues obtuvimos un total de 181 principios activos, de los que 68 eran psicotrópicos, 12 estupefacientes y 101 no estaban sujetos a fiscalización.

Clasificados por grupo terapéutico según datos del Ministerio de Sanidad y Vademecum contamos con: 22 analgésicos, 33 ansiolíticos, 22 anticonvulsivos, 15 antiparkinsonianos, 5 antidemencia, 29 antidepresivos, 26 antipsicóticos, 3 antivertiginosos, 9 psicoestimulantes, 20 sedantes, 8 principios activos usados en el tratamiento de adicciones, y otros 12.

Basándonos en la observación de los datos recogidos en las tablas del anexo II ^[5,6,7], donde se registran todas estas sustancias, se elaboró una estadística para establecer la relación entre los grupos de fármacos y sus efectos adversos visuales.

La tabla 1 recoge los datos extraídos de dicho anexo, muestra los porcentajes de principios activos, clasificados según su grupo de acción terapéutica, que presentan los efectos adversos de interés citados anteriormente.

Para obtener la tabla expuesta a continuación se ha hecho un recuento del número de principios activos dentro de cada grupo terapéutico, que presentaba cada uno de los efectos adversos.

(Ejemplo: 3 de los 33 principios activos con indicación ansiolítica presentaban GAC → $[3 \cdot 100] / 33 = 9.09 \%$)

	GAC [%]	CV[%]	VB[%]	DP[%]	TA[%]	F[%]	N[%]	CO[%]
Analgésicos	7,69	4,54	72,22	33,33	5,55	11,11	11,11	0
Ansiolíticos	9,09	-	30,30	36,36	15,15	-	6,06	15,15
Anticonvulsivos	22,72	18,18	59,09	59,09	9,09	13,63	50	-
Antidemencia	-	-	20	-	-	-	-	-
Antidepresivos	22,58	9,67	45,16	16,12	16,12	3,22	6,45	3,22
Antiparkinsonianos	6,6	6,66	40	13,33	-	-	-	13,33
Antipsicóticos	7,69	7,69	42,30	0	15,38	7,69	11,53	38,46
Antivertiginosos	-	-	-	-	-	-	-	-
Psicoestimulantes	-	-	28,57	12,5	-	-	-	-
Sedantes	10	-	30	40	-	-	-	-
Desórdenes aditivos	-	-	50	-	12,5	25	-	-
Otros	7,69	7,69	30,76	7,69	15,38	15,38	7,69	7,69

Tabla 1. Porcentaje total de principios activos para cada efecto adverso.

5.2.2 PREDOMINANCIA PORCENTUAL RELATIVA DE EFECTOS ADVERSOS VISUALES PARA CADA GRUPO DE FÁRMACOS.

Las siguientes figuras muestran el valor porcentual de cada uno de los efectos adversos ya mencionados, dentro de cada grupo terapéutico. Partiendo de los mismos datos de la tabla 1, se valora cual es el efecto adverso predominante en cada grupo y se compara cual es el peso porcentual entre ellos.

El procedimiento para la extracción de porcentajes en este caso, no difiere mucho del apartado anterior, se hizo un recuento del número de veces que aparecía cada efecto adverso dentro de cada grupo terapéutico.

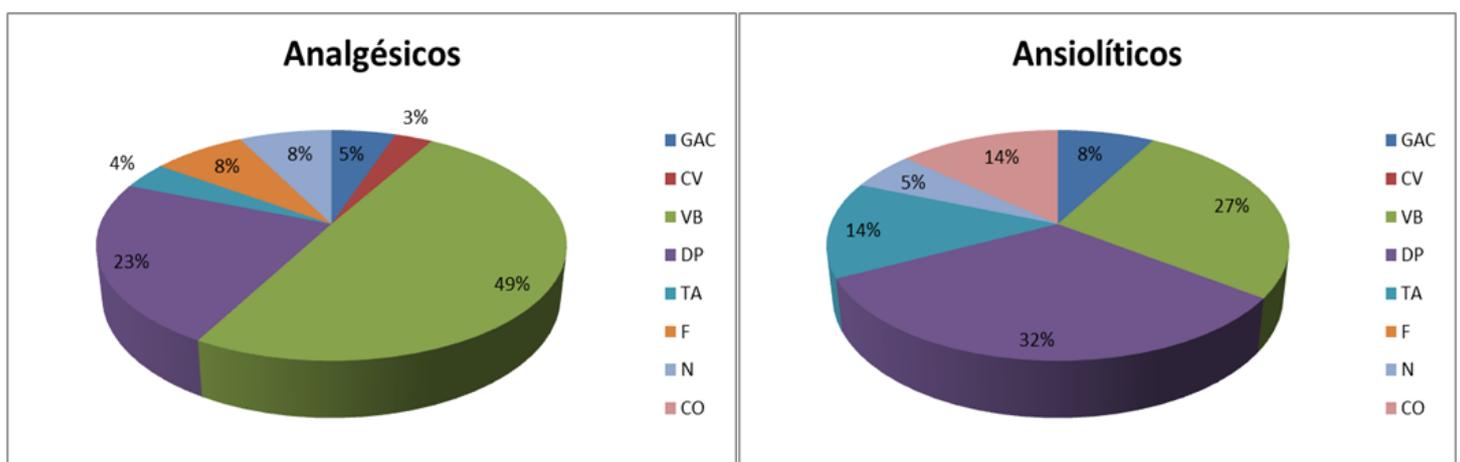


Figura 1. Analgésicos

Figura 2. Ansiolíticos

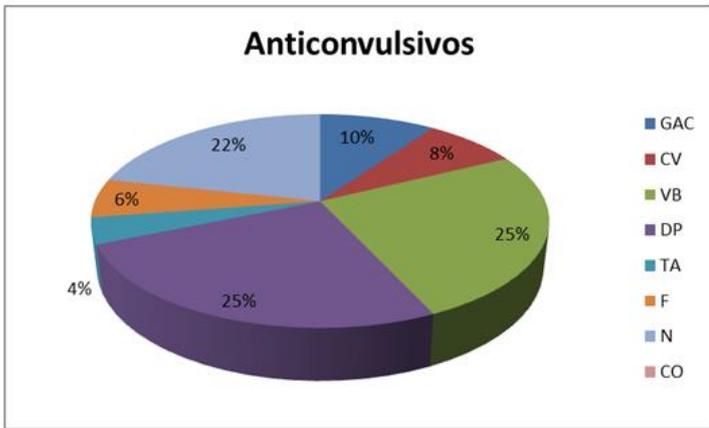


Figura 3. Anticonvulsivos

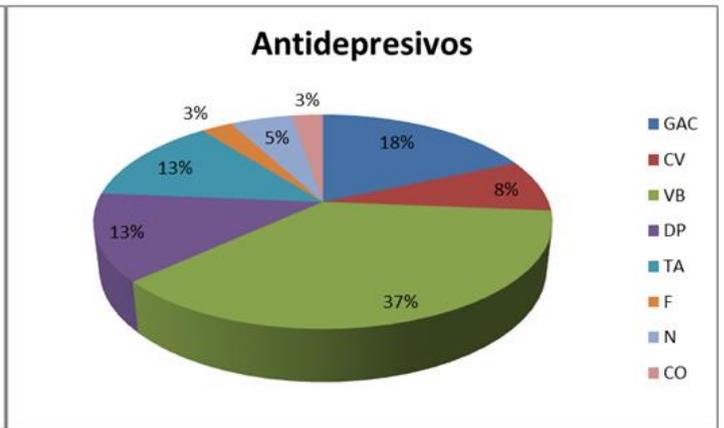


Figura 4. Antidepresivos

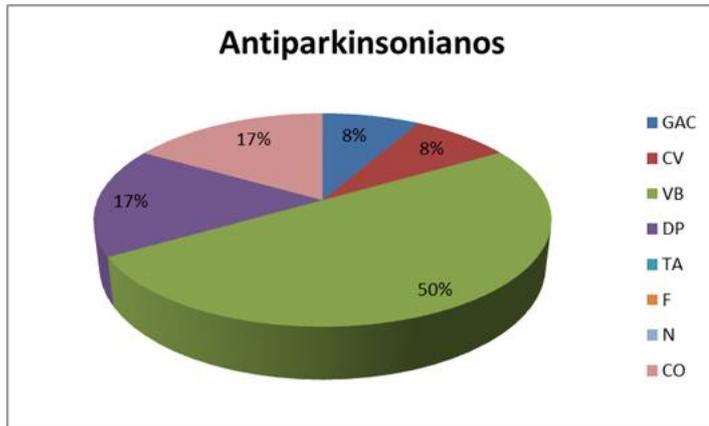


Figura 5. Antiparkinsonianos

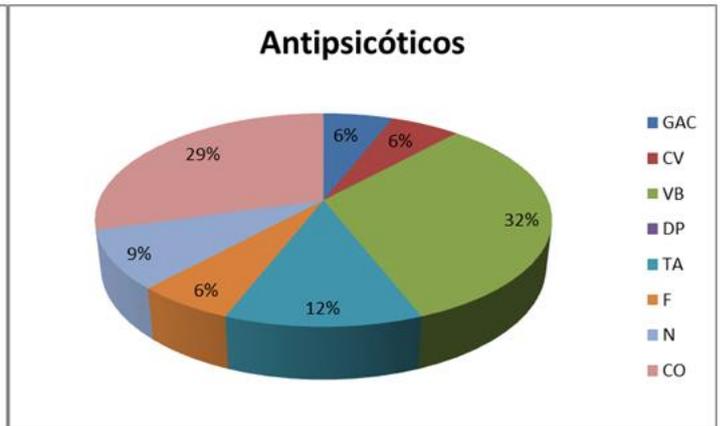


Figura 6. Antipsicóticos

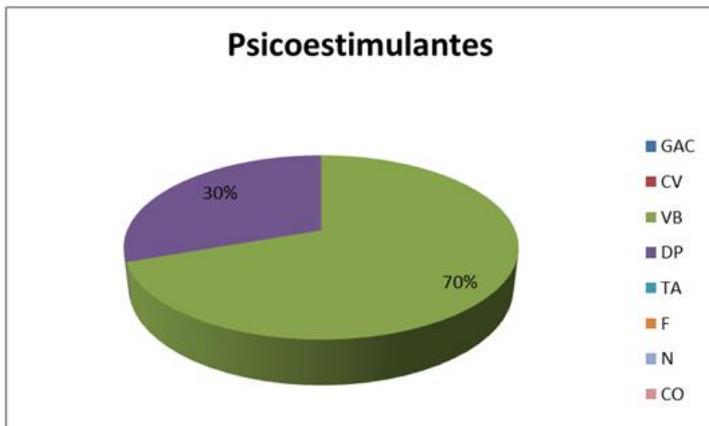


Figura 7. Psicoestimulantes

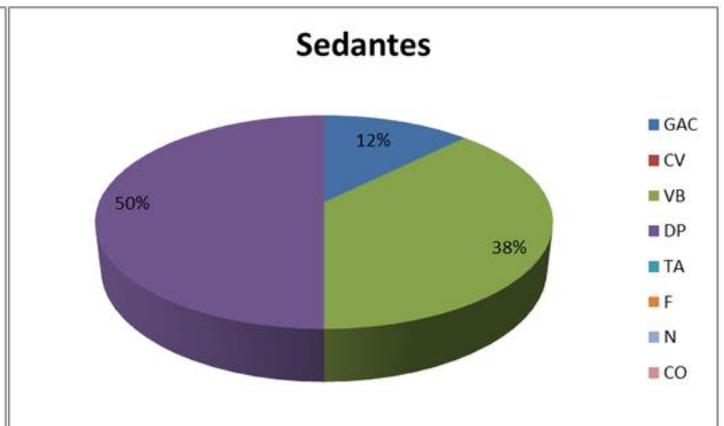


Figura 8. Sedantes e hipnóticos

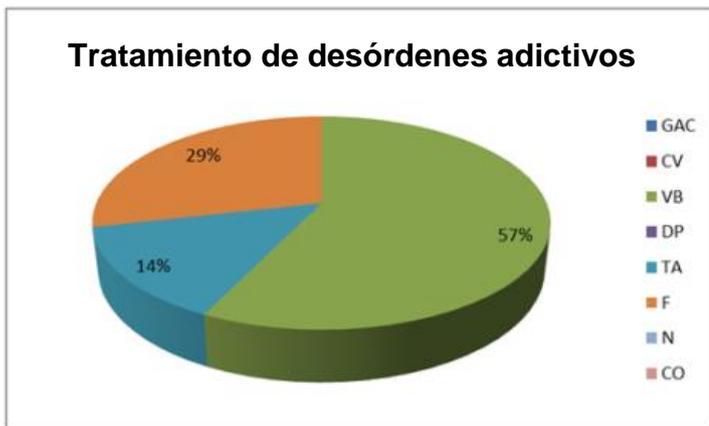


Figura 9. Tratamiento de las adicciones

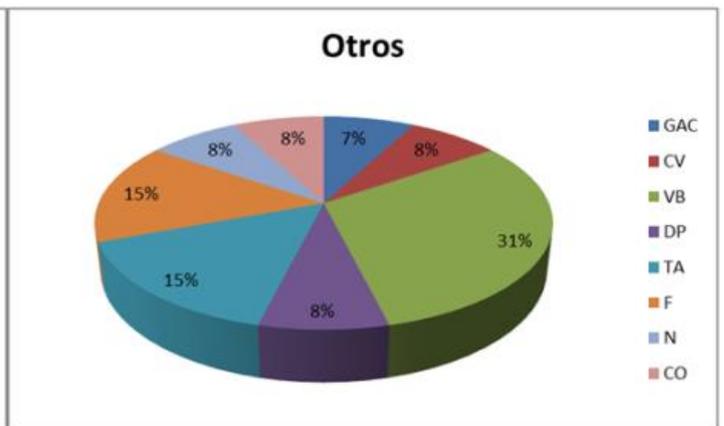


Figura 10. Otros

5.2.3 PREDOMINANCIA DE EFECTOS ADVERSOS VISUALES PARA CADA GRUPO ADMINISTRATIVO DE FÁRMACOS.

La figura 11 representa la gráfica porcentual obtenida de los datos expuestos en la tabla 2. Esta muestra el número de principios activos clasificados según su grupo administrativo, que presentan los ya citados efectos adversos.

De manera análoga a los apartados anteriores se ha calculado el valor porcentual de principios activos en relación a cada efecto adverso, solo que esta vez el recuento no se ha establecido en base a los grupos terapéuticos, sino al grupo de fiscalización, como se puede observar en el Anexo II a través de la columna 4, Estatus legal.

	GAC	CV	VB	DP	TA	F	N	CO
No fiscalizados	11	6	30	15	10	10	10	7
Psicotrópicos	8	1	28	24	7	0	5	8
Estupefacientes	0	0	7	5	1	0	2	0

Tabla 2. Numero de principios activos según grupo administrativo

Una vez realizado el recuento de principios activos (Tabla 2), pasamos a calcular los porcentajes sabiendo que contamos con 68 psicotrópicos, 12 estupefacientes y 101 no sujetos a fiscalización.

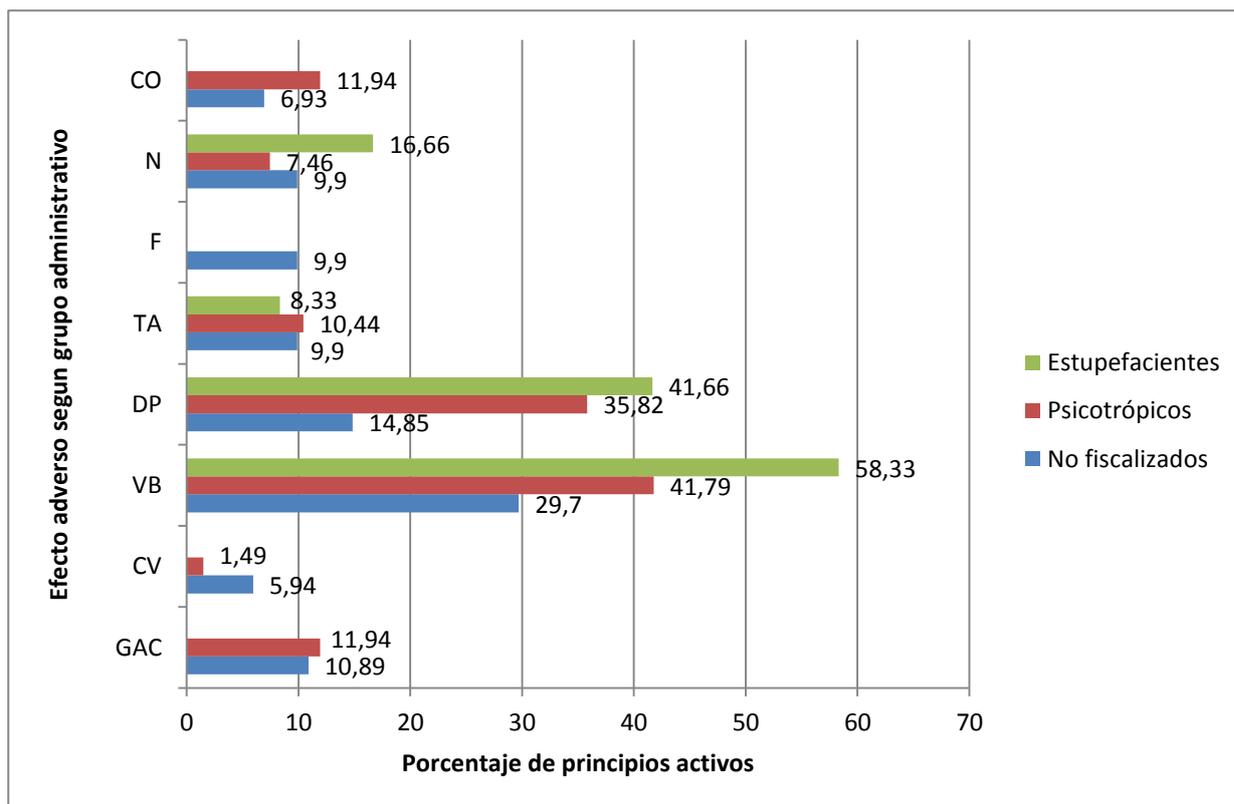


Figura 11. Relación porcentual de efectos adversos según grupo administrativo

6. DISCUSIÓN

6.1 PROGRESIÓN EN EL CONSUMO DE FÁRMACOS DEL SISTEMA NERVIOSO EN ESPAÑA.

De entre las familias farmacéuticas, los fármacos del Sistema nervioso suponen un 15,79% del consumo farmacéutico en España, siendo el tercer grupo más consumido, solo por detrás de los fármacos del aparato circulatorio y del digestivo.

La prescripción y consumo de estos fármacos se asocia claramente a mujeres entre 15-44 años.

A pesar de ser el tercer grupo farmacéutico más consumido, al valorar la venta de envases estos fármacos pasan a suponer un 25% de la venta farmacéutica en España, ocupando el primer puesto. Analizando el parámetro de Dosis Diaria, el género femenino conforma el 66,05 % de los consumidores, frente al 33,96 % de hombres.

Por tramos de edad el pico de prescripción se produce en el tramo de 15 a 44 años tanto en hombres como en mujeres, siendo los fármacos más prescritos en nuestro país, desciende en los tramos de 45-54 años, 55-64, 64-74 y vuelve a aumentar en los mayores de 75 años. Durante la edad pediátrica 0-14 años su prescripción es muy inferior a la del resto de tramos ^[5,6].

6.2 EFECTOS ADVERSOS.

Todos los efectos adversos citados a continuación son aquellos recogidos en el Anexo II, que como se mencionó anteriormente reúne todos los datos extraídos de los diferentes prospectos ^[5,6,7], y los estudios recopilados.

6.2.1 ANALGÉSICOS.

El efecto adverso predominante en este grupo es la visión borrosa (49%), seguido de la diplopía (23%). En menor medida se presentan el resto de alteraciones: GAC (5%), afectación del campo visual (3%), trastornos acomodativos (4%), fotofobia (8%) y nistagmo (8%) (Figura 1).

Como hallazgos morfológicos encontramos:

- Blefaritis
- Conjuntiva con coloración amarilla (ictericia)
- Conjuntivitis infecciosa (eleptriptán y fentanilo)
- Hiperemia conjuntival (fentanilo y frovatriptán)
- Estrechamiento de la cámara anterior (eleptriptán)
- Cataratas (carbamazepina).

Otros hallazgos:

- Fosfenos (fentanilo)
- Dolor ocular (sumatriptán y frovatriptán)
- Aumento del parpadeo (sumatriptán)
- Escotomas (sumatriptán)

La sequedad ocular (asociada a alteración lagrimal) es más analgésicos opiáceos respecto a los otros grupos.



Imagen 8. Ictericia conjuntival

Dentro de este grupo cabe destacar la reacción pupilar, encontrando con mayor frecuencia miosis que midriasis (amitriptilina).

No está de mostrado que la aparición de escotomas en el caso de los antimigrañosos se deba al fármaco en sí, sino que se asocia a la propia migraña ^[6].

En comparación al resto de grupos, la visión borrosa es más frecuente entre los principios activos de este grupo (72,22%). Como caso particular encontramos la oxicodona, en la que se ha descrito un posible aumento de la AV.

6.2.2 ANSIOLÍTICOS.

Los problemas más frecuentes son la diplopía (32%), visión borrosa (27%) y los trastornos acomodativos (14%). Les siguen los trastornos de motilidad, siendo más frecuente la crisis oculogira (14%) que el nistagmo (5%). (Figura2)

En ocasiones pueden encontrarse hallazgos leves como:

- Conjuntiva con coloración amarillenta (ictericia).
- Conjuntivitis y neovasos (hidroxizina)

De forma poco frecuente se han observado otros trastornos más graves como:

- Glaucoma de ángulo cerrado (8%) (diazepam y alprazolam).
- Retinosis pigmentaria (levomepromazina y trifluopromazina).
- Hipotonía: desconso de la PIO (levomepromazina).



Imagen 9. Neovasos en cornea

A pesar de tener porcentajes significativos de principios activos que asocian alguno de los efectos adversos, tales como un 30,30% en VB y 36,36% para DP, son superados por otros grupos como los analgésicos que cuentan con un 72,22% de principios activos que asocian VB y un 59,09% de anticonvulsivos que asocian DP.

6.2.3 ANTICONVULSIVOS.

Tanto la VB como la DP representan cada una el 25 % de los efectos adversos de interés. Les siguen N (22%), GAC (10%), CV (8%), F (6%) y TA (4%). (Figura 3)

Como hallazgos a nivel del polo anterior y párpados:

- Conjuntiva con coloración amarillenta (ictericia).
- Conjuntivitis (lamotrigina y carbamazepina)
- Blefaritis y ampollas en los párpados (carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina y pregabalina)
- Ojo seco (pregabalina y topiramato)
- Queratitis (pregabalina)
- Engrosamiento de los párpados (fenitoína)
- Dolor (lamotrigina)

Trastornos graves:

- GAC (diazepam, suxametonio cloruro, topiramato y carbamazepina)

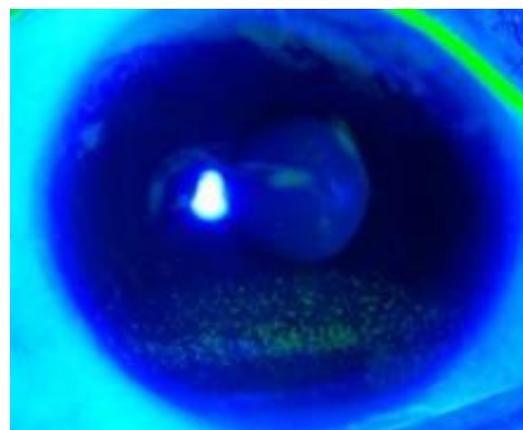


Imagen 10. Queratitis por ojo seco

- Estrechamiento del campo visual (vigabatrina)
- Pérdida de la visión (pregabalina)

Aunque GAC, CV y N, no son los hallazgos más significativos de este grupo, si lo son con respecto al resto de grupos, suponiendo un 22,72 %, 18,18 % y un 50 % respectivamente, de los principios activos.

TOPIRAMATO

Merece especial atención este principio activo por ser el que más efectos adversos y más graves reporta:

Polo anterior:

- Ojo seco
- Epifora
- Sensación de cuerpo extraño
- Blefarospasmo
- Blefaritis
- Edema conjuntival
- Estrechamiento de la cámara anterior (GAC)
- Uveítis ^[11]
- Hipopión ^[11]

Visión:

- Fotofobia y fosfenos
- Hemianopsias
- Escotomas y escotomas centelleantes
- Ceguera transitoria y nocturna
- Trastornos acomodativos
- Disminución de la percepción de la profundidad
- Miopía
- Ambliopía

Hallazgos en fondo de ojo

- Estrías retinianas
- Vitritis ^[11]

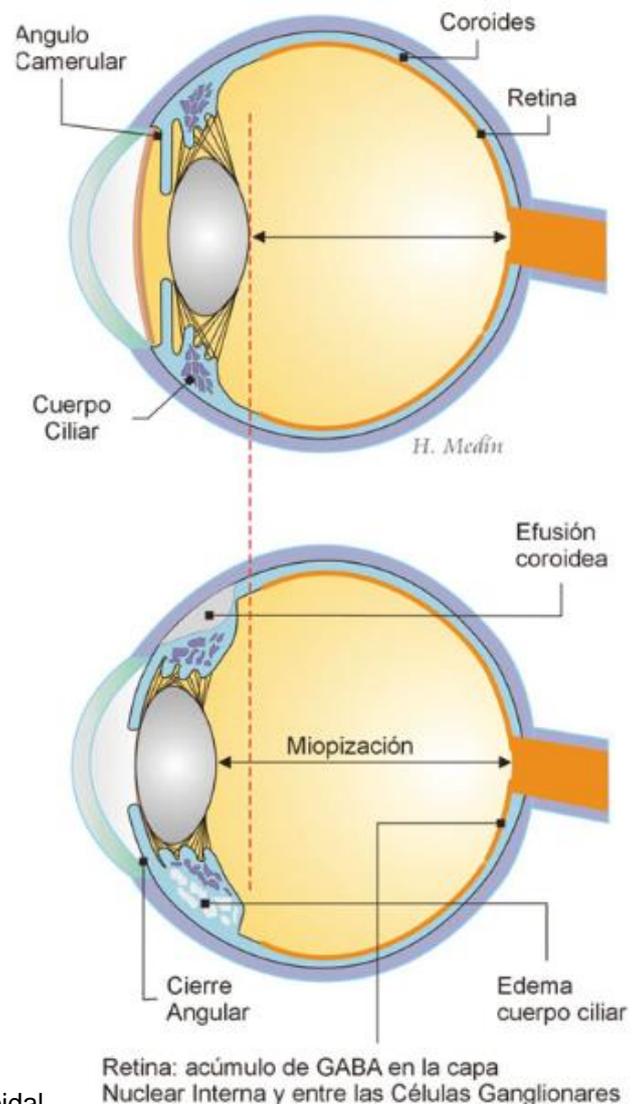


Imagen 11. Efusión ciliocoroidal

El topiramato desencadena una efusión ciliocoroidal, que está detrás de muchos de los trastornos descritos anteriormente, esta efusión aparece días o semanas después de iniciar su consumo, pero desaparece tras su cese.

La teoría de la efusión ciliocoroidal presupone que la inflamación provoca un desplazamiento anterior de los procesos ciliares que secundariamente induce un estrechamiento del sulcus, lo que lleva a un desplazamiento del iris hacia delante, con el consecuente estrechamiento del ángulo ^[11]. El aumento de la presión intraocular suele ser más frecuente en las primeras semanas del tratamiento y en el sexo femenino ^[12].

Respecto a la miopía inducida por topiramato han surgido muchas teorías, desde cambios en el espesor y curvatura del cristalino, disminución de la cámara anterior, que por separado son incapaces de inducir las dioptrías que se llegan a observar en los pacientes.

De los estudios analizados podemos establecer un rango de crecimiento miópico de entre -2.50D hasta -8.25D ^[11,12,13,14].

CASO CLINICO:

Mujer de 23 años que acudió al oftalmólogo por disminución brusca de la agudeza visual (AV) en AO. En su historia oftalmológica solo destaca la presencia de miopía de -0,75 en AO. Refería haber iniciado el día anterior un tratamiento prescrito por su neurólogo con topiramato 25mg vía oral Topamax® (Topiramato, Janssen-Cilag) cada 12 horas como profilaxis para la migraña.

En el examen inicial presentaba una AV con su corrección (AV CC) de 0,2 en AO que mejoraba a 0,4 con estenopeico. La motilidad pupilar era normal, la presión intraocular (PIO) de 18mm Hg en AO y no presentaba alteraciones en la biomicroscopia anterior (BMA). La refracción bajo cicloplejía (RBC) era de -4,50 en AO. En el fondo de ojo (FO) se apreciaban estrías retinianas en la mácula de AO ^[13].



Imagen 12. Estrías retinianas

Se interrumpió el tratamiento con topiramato y examinamos a la paciente a las 24 horas. La AV CC era de 0,6 en AO y la RBC de -1,75 en AO. En el FO no se apreciaban estrías y en la angiofluoresceíngrafía no aparecían alteraciones. En la campimetría presentaba un defecto arciforme más marcado en el OI.

A la semana la AV CC era unidad, la RBC de -0,75 y los defectos del campo visual habían desaparecido ^[12].

VIGABATRINA Y CARBAMAZEPINA:

La visión del color es un buen indicador del grado de toxicidad retiniana inducido por fármacos. Tanto la carbamazepina (CB) como la vigabatrina (VG) inducen trastornos del color adquiridos.

En el caso de la CB la alteración en la percepción parece guardar relación con la duración del tratamiento. Sin embargo la VG se caracteriza por asociar pérdidas del campo periférico, por lo que el deterioro en la percepción del color es similar al de los pacientes con glaucoma, es decir, son más frecuentes los trastornos en el eje azul-amarillo ^[15].

6.2.4 ANTIDEMENCIA.

A excepción de la galantamina que puede asociar visión borrosa, este tipo de fármacos parece no reportar ningún otro tipo de efecto adverso.

6.2.5 ANTIDEPRESIVOS.

Entre los antidepresivos VB y GAC son los efectos mayoritarios representando un 37 % y 18% respectivamente. Como caso particular se han observado la pérdida de visión tras el consumo de litio. Los siguientes efectos más observados han sido TA (13%) y DP (13%), N (5%), CO (3%), F (3%). (Figura 4)

De nuevo los hallazgos más comunes en polo anterior son la ictericia, blefaritis y ampollas en los párpados.

SERTRALINA:

Presenta efectos que no se describen en el resto de este grupo farmacológico, como son:

- Pérdida de campo visual (observamos que este principio activo asocia GAC)
- Hemorragia en cámara anterior
- Dolor de ojos
- Sequedad ocular y/o xeroftalmia

LITIO:

Los síntomas particulares del litio son la exoftalmía y el edema de papila.



Imagen 13. Exoftalmía

Con respecto al resto de grupos TA se presenta en un porcentaje superior (16,12%), aunque muy seguido de los antipsicóticos (15,38%) y ansiolíticos (15,15%).

6.2.6 ANTIPARKINSONIANOS.

El hallazgo principal de este grupo es la VB, que supone un 50% de la sintomatología. En la misma medida se encuentran DP (17%) y CO (17%), el resto se reparten por igual entre el GAC (8%) y CV (8%). (Figura 5)

Un caso a destacar es la cabergolina, de la que se han descrito casos de hemianopsia homónima.

Con el respecto a los demás grupos, ninguno de los efectos adversos se encuentra en mayor medida.

6.2.7 ANTIPSICÓTICOS.

En mayor medida encontramos VB (32%) Y CO (29%), seguidos de N (9%), CV (6%), F (6%), TA (6%). El GAC (6%) no parecer ser un problema relevante entre los antipsicóticos, ya que solo se asocia a dos principios activos (paliperidona y risperidona). (Figura 6)

Hallazgos particulares:

- Retinosis pigmentaria (levomepromazina, periciazina, y pipotiazina)
- Disminución del tono muscular (pipotiazina y periciazina)
- Exoftalmo (litio)
- Hipotonía (levomepromazina)
- Depósitos pigmentarios en el segmento anterior (clorpromazina)
- Espasmos oculares (pipotiazina)

A nivel de los párpados y polo anterior la ictericia y blefaritis vuelven a ser los trastornos más comunes. De forma aislada se ha observado:

- Conjuntivitis (zuclopentixol, paliperidona)
- Ojo seco (paliperidona)
- Ampollas en los párpados (quetiapina)

Además de ser un síntoma representativo dentro de este grupo, CO también lo es respecto al resto de grupos (38,46%).

CATARATAS FENOTIAZÍNICAS:

No encontramos entre los prospectos ningún fármaco que asocie cataratas, no obstante existe un tipo específico de estas, denominado catarata fenotiazínica.

A largo plazo la concentración de las fenotiazinas en sangre es 50 veces mayor en los tejidos oculares que en otros tejidos del cuerpo.

De los dos tipos de antipsicóticos existentes (típicos y atípicos), la prevalencia de las cataratas parece ser mayor en los atípicos que en los típicos.

Al observar por la lámpara de hendidura se aprecia pigmentación granular marrón en el estroma corneal o cara posterior y una opacidad central en forma de estrella o en la capsula posterior.

Estos cambios se pueden atribuir al acumulo de metabolitos tras la reacción fototóxica que se produce debido a la fotosensibilidad de estas sustancias a la luz ultravioleta y visible^[16]. Además las fenotiazinas y sus metabolitos causan una desnaturalización de las proteínas del cristalino, que sufren un proceso de cataratogenesis al exponerse a la radiación solar^[17].

CASO CLINICO:

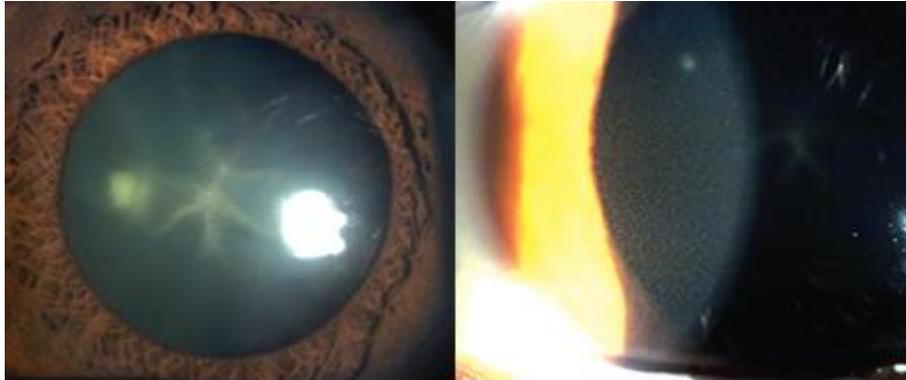
Un hombre de 48 años de edad, que había estado tomando medicación para la esquizofrenia, aquejaba de alteraciones visuales desde hacía de 6 meses

El examen con lámpara de hendidura reveló leves depósitos marrones en la córnea posterior, además, de cataratas en la capsula anterior de ambos ojos, en forma de estrella. La mejor agudeza visual con corrección fue de 20/40 en OD y 20/50 en OI.

De acuerdo con la información proporcionada por su médico de familia, el paciente recibió 3 mg de haloperidol y 6 mg de risperidona por día durante 3 años.

Ante las sospechas del consumo de algún tipo de fenotiazina, se le realizó un análisis de orina que dio positivo para levomepromacina. Tras revisar el historial médico se encontró que el paciente había consumido ocasionalmente levomepromazina durante los tres últimos años por prescripción médica^[16].

Se decidió entonces que el paciente debía someterse a una cirugía para eliminar las opacidades, se extrajo el cristalino mediante facoemulsificación y se colocó una lente intraocular de capsula posterior en ambos ojos. Tres años después de la operación, la agudeza visual había mejorado a 20/20 en ambos ojos, pero los depósitos corneales se mantuvieron ^[16].



Catarata fenotiazinica

Depósitos de pigmento en córnea

MOTILIDAD OCULAR:

El efecto mas frecuente de los fármacos antipsicóticos sobre los movimientos oculares es la disminución de los movimientos sacadicos, este efecto puede deberse al efecto sedante de estos ^[18,19].

CASO CLINICO.

Mujer de 22 años de edad, sin antecedentes personales o familiares de trastorno neurológico o movimiento. Diagnosticada de esquizofrenia paranoide (duración de ocho meses). Inició un tratamiento con amisulprida 100 mg / d, más tarde la dosis se aumentó a 400 mg / d durante cuatro semanas con una mejora moderada en sus síntomas psicóticos.

En la semana 18 de la terapia con amisulprida 400 mg, comenzó a experimentar episodios de crisis oculogiricas (CO), tan evidentes que sólo la esclera podía ser visible, tenía que hacer esfuerzo para parpadear, aunque voluntariamente podía reposicionar sus ojos en posición primaria de la mirada durante 1-2 minutos. Este fenómeno se produciría una vez al día cada dos o tres días, principalmente por las tardes y duraría 2 a 3 h.

El examen neurológico no mostró hallazgos relevantes y no se observaron movimientos anormales en otras partes del cuerpo. La imagen del cerebro por resonancia magnética (MR) y el electroencefalograma (EEG) no revelaron ninguna anomalía. La mujer experimentó este síntoma tan angustiante por un total de cuatro meses.

Se sabe que determinados neurolepticos atípicos como la clozapina, olanzapina y el aripiprazol inducen CO tardías, sin embargo, hay muy pocos casos de distonía tardía (TDT) y discinesia tardía (DT) con el tratamiento con amisulprida.

La escala Naranjo, que determina la probabilidad de reacción adversa, indicó la alta relación entre el tratamiento con amisulprida y la ocurrencia de CO ^[20].

PIGMENTACION OCULAR:

La clozapina es una benzodiazepina tricíclica, pero a nivel ocular tiene efectos adversos similares a los de las fenotiazinas.

Se han documentado hallazgos de pequeños depósitos pigmentados en el endotelio corneal, más abundantes a nivel de la hendidura palpebral. A nivel del cristalino se observan cataratas estrelladas en la capsula anterior y subcapsulares posteriores.

Los cambios en la retina incluyen retinosis pigmentaria, membranas epirretinianas y atrofia macular.

La etiología de estos síntomas es desconocida, aunque se sospecha que es la misma que la de las fenotiazinas, una reacción fototóxica ^[21].

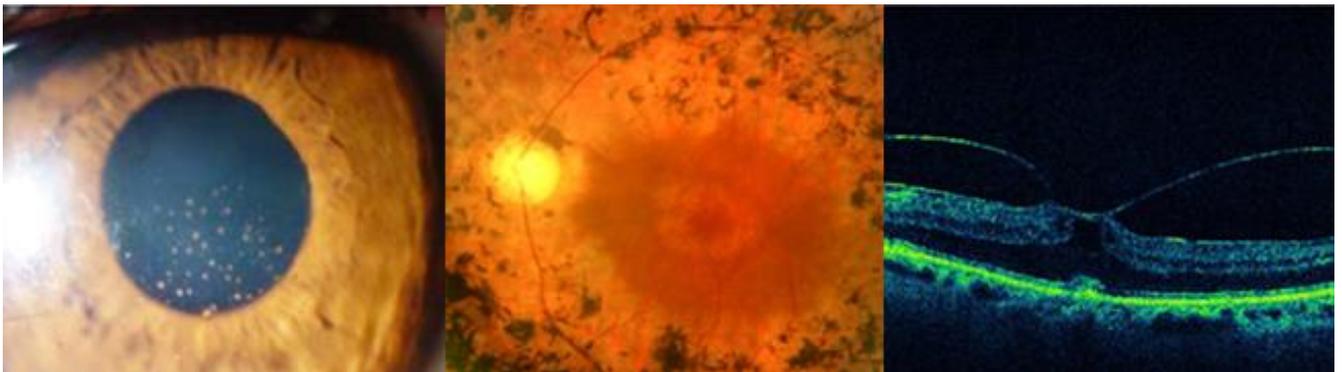


Imagen 14. Depósitos de pigmento

Imagen 15. Retinosis pigmentaria

Imagen 16. Membrana epirretiniana

OCLUSION VENOSA:

Las oclusiones de la arteria central de la retina se asocian a la arterioesclerosis. La quetiapina puede provocar un aumento de los triglicéridos y el LDL.

El síntoma principal que el paciente puede describir es dolor y pérdida de visión súbitos. Los signos que encontraremos serán un escotoma central (afectación macular), hemorragias arcuatas, edema macular y exudados ^[22].

CASO CLINICO:

Varón de 29 años de edad, diagnosticado de trastorno bipolar, en tratamiento con fumarato de quetiapina de 100mg/d, durante tres años. Sin antecedentes familiares y personales de trastornos vasculares, no fumador,

Presenta un episodio súbito de pérdida de visión y dolor durante una semana, en su ojo izquierdo. El examen al paciente se encontró una AV en el OI de 0.33, frente a una AV 1 en el OD. La confrontación de campos reveló un escotoma central en el OI. No se halló DPAR.

El examen del fondo del OI mostró hemorragias en arco en la retina superior, se observó un edema macular en estrella, con exudados duros. La vena supratemporal de la retina estaba dilatada y tortuosa a lo largo de su curso. El ratio arterio-venoso era 2:3 en retina inferior y de 1:3 en la superior ^[22].

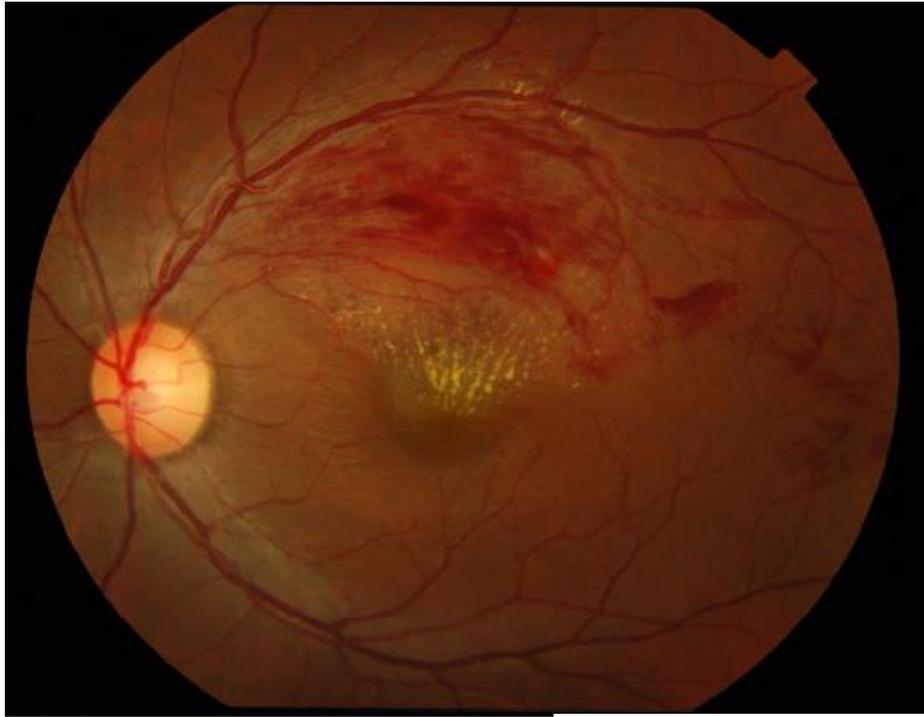


Imagen 17. Oclusion venosa

La tomografía de coherencia óptica (Heidelberg Spectralis ®) reveló que el espesor de la mitad superior de la fovea estaba incrementado, con un desprendimiento seroso central de la retina neurosensorial.

El diagnostico concluyo que se trataba de una oclusión de la vena central de la retina, atribuido a una dislipidemia secundaria debida al fumarato de quetiapina. Tras tratar dicha patología su perfil lipídico se normalizó después de 2 meses, pero la agudeza visual se mantuvo cerca de 0,33 debido a la presencia de exudados duros en la fovea ^[22].

MACULOPATIA FOTOTÓXICA:

La flufenazina se acumula en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), volviéndolo mas susceptible al daño fototoxico. La radiación ultravioleta es la responsable del daño fotoquímico a nivel del EPR y los fotorreceptores, especialmente los conos.

La lesión observada es un edema macular amarillo, que desaparece tras semanas dejando un “moteado” en el EPR o un pequeño agujero.

Los pacientes con esta lesión perciben un escotoma central y metamorfopsias ^[23].

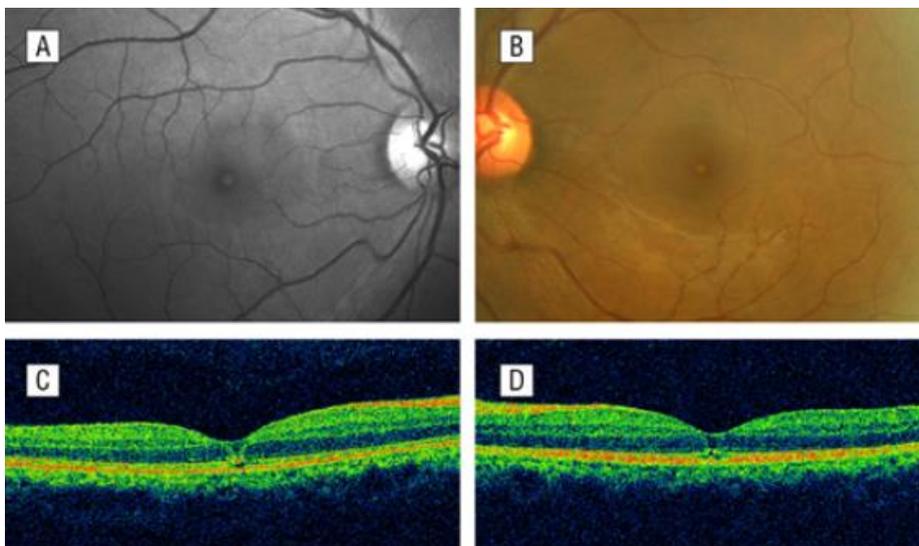


Imagen 18 A. Edema macular OD
 Imagen 18 B: Edema macular OI
 Imagen 18 C y D: agujero macular

6.2.8 ANTIVÉRTIGINOSOS.

No presentan efectos adversos a nivel ocular.

6.2.9 PSICOESTIMULANTES.

No se trata de un grupo que asocie un alto porcentaje de efectos adversos, a excepción de visión borrosa y diplopía rara vez, que suponen un 70% y 30% del peso de los efectos adversos. (Figura 7)

Como principio activo a mencionar encontramos en metilfenidato, que está contraindicado en pacientes glaucomatosos, ya que provoca midriasis pupilar. A nivel del polo anterior el modafinilo puede provocar síntomas parecidos a los de la fiebre del heno (ojo seco y epifora).

6.2.10 SEDANTES E HIPNÓTICOS.

La diplopía es el síntoma representativo de este grupo (50%), seguido de la visión borrosa (38%), y en menor proporción de GAC (13%). (Figura 8)

Dos casos particulares son la melatonina que puede producir un aumento del lagrimeo y el triazolam que puede asociar prurito ocular.

6.2.11 TRATAMIENTO DE DESORDENES ADICTIVOS.

Los únicos efectos adversos hallados son VB (57%) y F (29%) y TA (14%). (Figura 9)

La miosis pupilar es muy frecuente y se observa en mayor medida que la midriasis.

Observamos varios efectos adversos particulares:

- Buprenorfina: ambliopia y ojo seco
- Naltrexona: astenopia, hiperemia y dolor ocular.

El principio activo que acumula un mayor número de síntomas y de gravedad considerable es la vareniclina:

- Miopía
- Decoloración del globo ocular
- Dolor ocular
- Ojo seco

Con respecto al resto de grupos la fotofobia se presenta en un mayor porcentaje de principios activos (25%).

6.1.12 OTROS.

De mayor a menor incidencia encontramos VB (31%), TA (15%), F (15%), DP (8%), N (8%), CO (8%), CV (8%) Y GAC (7%). (Figura 10)

Casos particulares:

- Tetrabenazina: fotofobia y crisis oculogiricas.
- Pilocarpina: dolor ocular, epifora e hiperemia.

6.3 ANÁLISIS SEGÚN GRUPO ADMINISTRATIVO.

En relación a la tabla 2 y figura 12 expuestas en el apartado de resultados se valora el impacto de cada efecto adverso según el grupo administrativo perteneciente.

Aquellos fármacos que llevan un menor control legal son los que menor incidencia de efectos adversos presentan, a excepción de los defectos campimétricos (5,94%) y la fotofobia (9,9%), que parece presentarse únicamente entre estos fármacos.

Analizando los principios activos fiscalizados como psicotrópicos encontramos que predominan alteraciones como el GAC (11,94%), aunque se presenta en un porcentaje similar a los no fiscalizados (10,89%). Los TA tienen una incidencia similar entre los tres grupos, siendo mayor entre los psicotrópicos (10,44%), seguidos de los no fiscalizados (9,9%) y los estupefacientes (8,33%).

Las CO están mucho más presentes entre los psicotrópicos (11,94%) que entre los fármacos no fiscalizados (6,93%), y sin presentarse entre los estupefacientes.

Valorando las sustancias estupefacientes la VB es el principal síntoma (58,33%) respecto a los psicotrópicos (41,79%) y a los no fiscalizados (29,7%). A esta le sigue la diplopía (41,66%) que es mayor entre los estupefacientes, que en los psicotrópicos (35,82%) o los no fiscalizados (14,85%). Por último como efecto adverso predominante entre los estupefacientes encontramos N (16,66%), observado en menor medida en los psicotrópicos (7,46%) y los no fiscalizados (9,9%).

Sin embargo los efectos secundarios más perjudiciales a largo plazo son aquellos que afectan a la retina y cristalino, anteriormente hemos visto que determinados principios activos afectaban a dichas estructuras. Dentro de esta línea de análisis observamos que 4 de las 68 sustancias psicotrópicas (5,88 %), inducen retinosis pigmentaria frente a 2 de 101 (1,98%) no fiscalizadas, en el caso de toxicidad macular solo se han encontrado dos sustancias causantes, de las que una era psicotrópica (clozapina) y la otra no estaba fiscalizada (topiramato). Otras alteraciones retinianas que hemos visto han sido las causadas por el topiramato, y la quetiapina (oclusión venosa), ambas sustancias no están fiscalizadas. Respecto al cristalino, hemos encontrado tres psicotrópicos y tres sustancias no fiscalizadas causantes de alteraciones en este.

6.4 PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN

A tenor de todos los datos expuestos anteriormente parece conveniente la propuesta de un protocolo general de exploración optométrica y una serie de pruebas específicas complementarias según el fármaco consumido por los pacientes.

En base a los efectos adversos encontrados y a los estudios analizados, se han propuesto determinadas pruebas complementarias asociadas a cada grupo farmacéutico.

Puesto que entre los fármacos antidemencia y otros no hemos encontrado alteraciones específicas, es decir, aquellas que no detectaríamos a través de una exploración general, no parece necesario establecer ninguna prueba complementaria.

EXAMEN OPTOMÉTRICO	FÁRMACO	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS		
<p>Agudeza visual Refracción Fusión y estereopsis Evaluación de las pupilas + pupilometría Estado acomodativo Motilidad Salud ocular</p>	ANALGÉSICOS	Tonometría Campimetría		
	ANSIOLÍTICOS	Tonometría Fondo de ojo		
	ANTIDEPRESIVOS	Tonometría Campimetría OCT papila	Evaluación de la lagrimea Aberrometría	
	ANTICONVULSIVOS	Tonometría Fondo de ojo	OCT macular Campimetría Evaluación de la lagrimea Percepción del color	
	ANTIESPÁSTICOS		Tonometría	
	ANTIDEMENCIA		No requieren exploración específica	
	ANTIPIQUÍTICOS		Tonometría Fondo de ojo	OCT macular Halometría Sensibilidad al contraste
	ANTIVÉRTIGO		No requieren exploración específica	
	PSICOESTIMULANTES		Evaluación de la lagrimea	
	SEDANTES E HIPNÓTICOS		Tonometría	
	TTO. DE LAS ADICIONES		Evaluación de la lagrimea	
	OTROS		No requieren exploración específica	

7. CONCLUSIONES.

Hemos valorado como los fármacos usados actualmente en el tratamiento de patologías del sistema nervioso afectan al sistema visual.

Se han citado todos los efectos adversos a nivel ocular registrados a través de prospectos y estudios, y se han descrito con mayor detalle aquellos de interés optométrico.

Como conclusiones principales extraemos que:

- Los analgésicos son el principal causante de borrosidad visual, ya que la mayoría son de tipo opiáceo, que como observamos en la figura 11, son el grupo en el que mayor porcentaje de principios activos asocia este trastorno.
- Los anticonvulsivos son el grupo en el que mayor porcentaje de principios activos reporta alteraciones optométricas (Glaucoma de ángulo cerrado, defectos de campo visual, diplopía y nistagmo).
- Los antidepresivos son el principal causante de trastornos acomodativos, seguido de los antipsicóticos y ansiolíticos.
- Las crisis oculogiras parecen ser frecuentes entre los antipsicóticos.
- Los principios activos usados en el tratamiento de adicciones presentan fotofobia en mayor medida que el resto de fármacos.

Hemos analizado también como pueden verse alteradas determinadas capacidades visuales en función del grupo de fiscalización:

- Entre los estupefacientes es frecuente la visión borrosa, la diplopía y el nistagmo.
- Las crisis oculogiras, el glaucoma de ángulo cerrado y los trastornos acomodativos son más frecuentes en los psicotrópicos.
- Las sustancias no fiscalizadas presentan alteraciones visuales en menor medida que los otros dos grupos, a excepción de fotofobia y defectos campimétricos.

Advirtiendo que los fármacos del sistema nervioso son unos de los más prescritos en España, y en base a los resultados expuestos anteriormente, valoramos la necesidad de llevar un mayor control sobre estos pacientes, puesto que como citamos previamente justificando este trabajo, la prevención juega un papel primordial.

ANEXO I

APLICACIONES DE LOS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS EN EL TRATAMIENTO DE AFECIONES VISUALES

1. ESTUDIOS EN HUMANOS.

TRATAMIENTO DEL NISTAGMO ADQUIRIDO.

Determinadas patologías como la esclerosis múltiple (EM), tremor oculopalatal (TOP), traumatismos o accidentes cerebrovasculares (ACV) pueden asociar un daño a nivel del tronco cerebral, lo que involucra a determinados grupos celulares implicados en una fijación normal de la mirada. El grado de inestabilidad neural determina la amplitud del nistagmo, lo que sugiere que determinados fármacos que pueden despolarizar las neuronas del integrador neural, lo que reduciría la amplitud del nistagmo.

Dos estudios midieron la variación de los movimientos oculares en pacientes tratados con gabapentina, memantina y baclofeno, todos realizaron periodos de tratamiento con estos tres fármacos. Se analizó la amplitud, la frecuencia fundamental y la variación de la frecuencia. Los resultados arrojaron que ninguno de los tres fármacos cambió la frecuencia fundamental del nistagmo, pero la gabapentina y la memantina si tuvieron efecto sobre la frecuencia y la amplitud.

En pacientes con EM solo la gabapentina redujo la amplitud del movimiento, y en pacientes con TOP la gabapentina y la memantina mostraron resultados similares. Al poner en común a todos los pacientes se observa que ambos fármacos reducen la amplitud significativamente, entorno al 70% ($p < 0,05$).

No obstante existe una gran variabilidad en los efectos de estos fármacos entre los pacientes, debido supuestamente a que la respuesta a estos depende de la existencia y la gravedad de lesiones coexistentes (oftalmoplejía o parálisis de los nervios craneales), genética y factores intrínsecos del propio individuo ^[24].

Una vez que estudios previos demostraron la eficacia de la gabapentina y la memantina en el tratamiento del nistagmo adquirido, otro estudio de Matthew J. Thurtell et al., cuantificó los resultados obtenidos no solo en la reducción de la velocidad del movimiento, sino también en la agudeza visual (AV).

En promedio la gabapentina redujo la velocidad en un 32,8% y la memantina un 27,8%. La reducción de la velocidad era similar tanto en visión cercana como en lejana. La agudeza visual mejoró significativamente tanto con memantina como con gabapentina, la mejoría media fue de 0,084 logMAR con ambos fármacos.

A pesar de los resultados obtenidos no se puede afirmar que un fármaco u otro sea mejor, puesto que son estudios realizados con pocos pacientes y se debe contar con la posibilidad de que no puedan ser tolerados o que exacerben los síntomas de alguna patología existente ^[25].

NEUROPROTECCIÓN EN EL GLAUCOMA.

En los últimos años la neuroprotección ha adquirido un papel relevante como parte del tratamiento preventivo en la progresión del glaucoma. Varios estudios han demostrado que determinadas drogas son capaces de reducir la muerte de las células ganglionares de la retina (CGR) ^[26], dos estas drogas son el Gingko biloba y la memantina, que pertenecen al grupo de fármacos antidemencia.

Son varios los factores que intervienen en la degeneración de las CGR:

- Exotoxicidad
- Disfunción mitocondrial
- Plegamiento erróneo de las proteínas
- Estrés oxidativo
- Inflamación
- Deprivación de las neurotropinas^[27]

Gingko biloba:

El extracto de Ginkgo biloba (EGb) se obtiene de hojas de la planta con este mismo nombre, es un potente antioxidante y eliminador de los radicales libres.

El término "estrés oxidativo" hace referencia a cuando la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) alcanza niveles patológicos, y la capacidad antioxidante de las células es insuficiente para ofrecer protección contra el daño oxidativo. Se planteó la hipótesis de que el estrés oxidativo puede causar la muerte de las CGR al dañar la malla trabecular, la cabeza del nervio óptico y la retina.

Ha demostrado aumentar la supervivencia de CGR, aunque su modo exacto de acción aún no sabe totalmente ^[26].

Memantina:

El término exotoxicidad hace referencia al fenómeno por el cual las células mueren vía apoptosis, por la presencia de cantidades excesivas de glutamato. Este glutamato sale de la célula muerta y se dispersa por las células vecinas, causando una degeneración secundaria de estas y de forma terciaria una cascada de exotoxicidad.

La memantina es el único modificador de glutamato disponible actualmente. Se creía que era un anticolinérgico o dopaminérgico y recientemente ha demostrado ser un antagonista de los receptores NMDA. Cuando el glutamato alcanza niveles patológicos la misión de los receptores NMDA es devolverlo a niveles adecuados para permitir una actividad sináptica homeostática.

Las células de Muller desempeñan un papel importante en el mantenimiento apropiado de los niveles de glutamato y la regulación de la transmisión sináptica. Estas células transforman el glutamato en glutamina que puede ser reutilizado por las neuronas para sintetizar glutamato de neurotransmisión. Cualquier alteración en la vía de la captación y reciclaje del glutamato puede causar aumento de los niveles extracelulares de glutamato, como consecuencia, no sólo la prolongación la transmisión sináptica, sino la apoptosis neuronal ^[26,27].

DIMINUCIÓN DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y CIRUGIA DE CATARATAS.

El uso de anestesia tópica durante la facoemulsificación, es la técnica de elección ya que no es invasiva y no interrumpe la visión, no obstante es posible que el paciente refiera dolor durante la cirugía, mientras se manipula el iris, durante la irrigación-aspiración y la implantación de la lente.

Los analgésicos y sedantes administrados en el intraoperatorio conllevan efectos adversos como depresión respiratoria, desorientación, sedación excesiva o excitación, por lo que un tratamiento farmacológico preoperatorio puede ser útil. La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal, son conocidos sus efectos ansiolíticos y analgésicos sin alterar el sistema cognitivo psicomotor, además se ha observado en estudios con humanos que reduce la presión intraocular (PIO).

Un estudio de Ismail y Mowafi comprobó los beneficios de la administración de melatonina en el preoperatorio de cirugía de catarata mediante facoemulsificación, sin la necesidad de usar ningún tipo de sedante. Se valoró sus efectos sobre:

- Ansiedad pre e intraoperatoria (0 a 10)
- Dolor (0 a 10)
- Presión arterial (mmHg)
- Ritmo cardíaco (pulsaciones/min)
- PIO
- Sensación del cirujano sobre la facilidad de la cirugía.

La melatonina administrada en los 90 minutos previos a la entrada en quirófano demostró reducir la ansiedad desde un 5/10 inicial a un 3/10 desde el inicio hasta el final de la intervención. El dolor percibido por los pacientes se mantuvo de forma constante durante todo el proceso quirúrgico, siendo de 3/10, menor que sin la administración de melatonina.

El ritmo cardíaco fue constante durante toda la intervención (73ppm), y la presión arterial disminuyó pocos minutos después de la administración de la melatonina de 95mmHg a 90mmHg y manteniéndose estable. La PIO disminuyó de forma considerable desde 17.9 ± 0.9 mmHg antes de administrar la melatonina, hasta 14.2 ± 1 mmHg en el preoperatorio y 13.8 ± 1.1 en el postoperatorio. Además los cirujanos reportaron una mayor comodidad y satisfacción postoperatoria respecto a intervenciones realizadas sin la administración de melatonina ^[28].

2. ESTUDIOS EN ANIMALES.

NEUROPROTECCION.

Ácido valproico:

Un estudio de J.Biermann et al. realizado en ratas demostró que el ácido valproico (AVP) administrado en una dosis clínicamente relevante tenía efecto neuroprotector en condiciones degenerativas, inhibiendo a las histonas de acetilasas, retrasando la muerte de las células ganglionares de la retina vía apoptosis y estimuló la regeneración axonal ^[29].

Flunirazina:

Sus propiedades neuroprotectoras se deben por una parte a que reducen el influjo de calcio y sodio en las neuronas "estresadas". Por otra parte, aunque no se sabe exactamente, puede deberse a sus propiedades vasodilatadoras. Esto conlleva un aumento del riesgo

sanguíneo en los tejidos, aportando una mejor irrigación al nervio óptico, además de ser útil en pacientes con glaucoma asociado a hipotensión, en los que la PIO es mayor que la presión arterial ^[30].

TRATAMIENTO DE LA AMPLIOPIA.

Los estudios realizados con animales revelaron que la mayor parte de los cambios que suceden en esta patología tienen lugar a nivel cortical. De forma similar la ambliopía en humanos se caracteriza por una disfunción en el procesado neural de la información sensorial, que conlleva una degradación de la calidad visual en ausencia de anomalía a nivel ocular y con una apropiada corrección visual.

La terapia tradicional de la ambliopía consiste en la oclusión con parches o penalización de ojo sano, forzando al cerebro a usar la información del ojo ambliope. El éxito de estos tratamientos depende de muchos factores como son el tipo de ambliopía, tiempo de oclusión, cumplimiento del paciente y edad del paciente.

Los estudios y ensayos clínicos realizados con animales entierran el dogma de que la ambliopía no es tratable en adultos, ya se han aportado evidencias de que recuperando cierta plasticidad neuronal es posible tratar la ambliopía pasado el periodo crítico. Recientemente se ha demostrado que la fluxetina, un inhibidor selectivo en la recaptación de la serotonina, mejora los niveles extracelulares de serotonina y noradrenalina ^[31].

DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR.

Flunirazina:

Un estudio llevado a cabo en conejos y ratas concluyó que este fármaco antivértigo, reduce la presión intraocular cuando es administrado de por vía tópica.

La instilación tópica de flunirazina al 2% reduce de forma significativa en media hora la PIO durante un periodo de 5 horas, además atenúa el daño causado en la retina.

Dosis menores de esta sustancia reducen también la PIO durante el mismo periodo de tiempo horas, pero en menor proporción, y tardando más tiempo en observar su efecto. Además este fármaco tiene efecto en los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico, que son los dos neurotransmisores que modulan la PIO.

Actualmente se están realizando estudios con monos, con resultados satisfactorios, por lo que la flunirazina podría ser usada en humanos de forma segura ^[30].

ANEXO II

GUIA ÚTIL DEL PROFESIONAL

El siguiente anexo recoge mediante tablas todos principios activos usados actualmente, clasificados según su acción terapéutica, con sus distintos nombres comerciales, el laboratorio encargado de su fabricación y su estatus legal.

En cada uno de ellos se han citado los efectos adversos encontrados a través de diferentes estudios, casos clínicos y prospectos farmacéuticos.

Leyenda:

- Estatus legal
 - ✓ P: psicotrópico
 - ✓ E: estupefaciente
- Polo anterior:
 - ✓ B: párpado
 - ✓ K: córnea
 - ✓ C: conjuntiva
 - ✓ S: ojo seco u otras alteraciones de la lagrime
 - ✓ LEN: cristalino
 - ✓ GAC: glaucoma de ángulo cerrado
- Pupilas:
 - ✓ D: diámetro
 - ✓ A: anisocoria
- Retina:
 - ✓ RP: retinosis pigmentaria
 - ✓ TM: toxicidad macular
- Visión:
 - ✓ CV: defectos campimétricos
 - ✓ VB: visión borrosa
 - ✓ DP: diplopía
 - ✓ TA: trastornos acomodativos
 - ✓ F: fotofobia
- Motilidad:
 - ✓ N: nistagmo
 - ✓ CO: crisis oculogira

ANALGÉSICOS

Principio activo	Nombre comercial	Laboratorio	Estatus legal	B	K	C	S	LEN	GAC	D	A	RP	TM	CV	VB	DP	TA	F	Mot lidad
Alfentanilo	Lumifen		E												*				
Almotriptán	Almogran	Almirall SA																	
	Amignul	Almirall SA																	
Codeína	Perduretas	Lab. Asoc. Nupel				*	*	*	*						*			*	
Eletriptán	Relert	Juste				*	*	*	*						*			*	
	Relpax	Pfizer				*	*	*	*						*			*	
Ergotamina	Cafergot	Noventure																	
	Abstral	Prostrakan Farma													*				
	Actiq	Ferrer Intermaccional													*			*	
	Durogesic Matrix	Janssen				*									*				
	Effentora	Teva Pharma				*									*				
Fentanilo	Fendivia	Ferrer Intermaccional	E			*									*				
	Fentanilo					*									*				
	Matifen	Nycomed Pharma													*				
	Instanyl	Nycomed Pharma													*				
	Pecfent	Archimedes Pharma													*				
Frovatriptán	Forvey	Menarini				*		*	*						*			*	
	Perlic	Guidotti Farma SL				*		*	*						*			*	
Hidromorfina	Jumista	Janssen	E			*		*	*						*			*	
Levorfanol	Levo Dromoran	Cerner Multum	E												*			*	
Metadona	Metasadin	Esteve	E												*			*	
Morfina	Morfina	B. Braun Medical	E												*			*	
	Oramorph	Norgine													*			*	
Nalbufina	Nalpain	Hikma Italia S.P.A													*			*	
Oxicodona	Oxicodona	Sandoz				*		*	*						+				
	Oxycontin	Mundipharma	E			*		*	*						*			*	
	Oxnorm	Mundipharma				*		*	*						*			*	
(+naloxona)	Targin	Mundipharma													*			*	
Pentazocina	Sosegon	Sanofi	E												*			*	
Petidina	Dolantina	Kern Pharma S.L	E												*			*	
	Petidina	G.E.S													*			*	
Remifentanilo	Remifentanilo	Combino Pharm	E	*											*			*	
Rizatriptán	Maxalt	Merck Sharp & Dohme													*			*	
Ropivacaina	Naropin	Astrazeneca													*			*	
	Ropivacaina	G.E.S													*			*	
Sumatriptán	Imigran	Glaxosmithkline		*											*			*	
	Sumatriptán			*										X	*			*	
Tapentadol	PalexiaRetard	Grünenthal Pharma	E											X	*			*	
Tilidina			E												*			*	
Tramadol	Adolonta Retetard	Grünenthal Pharma													*			*	
	Cepardin	Arafarma								+ 0 -					*			*	
	Dolodol	Cantabria Pharma													*			*	
	Dolpar	Esteve													*			*	
(+paracetamol)	Doreta	KRKA Farmaceutica													*			*	
	Gelotradol	Ferrer Intermaccional													*			*	
(+paracetamol)	Pazital	Gebro Pharma													*			*	
(+paracetamol)	Pontalisc	Zambon													*			*	
	Tioner	Gebro Pharma								+ 0 -					*			*	
	Tradonal Retard	Meda Pharma													*			*	
	Tramadol														*			*	
(+paracetamol)	Zaldiar	Grünenthal Pharma													*			*	
	Zytram	Zambon													*			*	
Zolmitriptán	Zolmitriptán	Astrazeneca													*			*	
	Zomig														*			*	

BIBLIOGRAFIA

- [1]: Ruiz Liard A., Latarjet M. Anatomía humana, 4^o edición. Editorial Panamericana 2004. ISBN: 950-06-1368-9.
- [2]: Nieuwenhuys J.V., Van Huijzen C. Sistema nervioso central humano, 4^a edición, tomo2. Editorial Panamericana. Madrid 2009. ISBN: 978-84-9835-250-4.
- [3]: Lorenzo Fernández P., Moreno Gonzalez A., Leza Carro J.C., Lizosoain Hernandez I., Moro Sanchez M.A., Portoles Perez A. Manual de farmacología. Bases y clínica. Editorial panamericana. Madrid 2012. ISBN: 978-84-9835-437-9.
- [4]: Salazar Vallejo M., Peralta Rodrigo C., Ruiz Pastor J. Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. 2^a edición. Editorial Panamericana. Madrid 2009. ISBN: 978-84-9835-109-5.
- [5]: <http://www.aemps.gob.es>
- [6]: www.msc.es
- [7]: <http://www.vademecum.es>
- [8]: Martin Herranz R., Vecilla Antolínez G. Manual de Optometría. Editorial Panamericana. Madrid 2011. ISBN: 978-84-9835-272-6
- [9]: <http://www.nlm.nih.gov>
- [10]: Darling A., Póo P., Pérez-Dueñas B., Campistol J. Crisis oculógiras asociadas a fármacos: descripción de cuatro casos y revisión de la bibliografía. Revista de Neurología 2013; 56 (3): 152-156
- [11]: Mohammad-Ali Abtahi, Seyed-Hossein Abtahi, Farhad Fazel, Peyman Roomizadeh, Masoud Etemadifar, Keivan Jenab, Mojtaba Akbari. Topiramate and the vision: a systematic review. Clinical Ophthalmology 2012;6 117–131
- [12]: MJ Calvo, R. Rodríguez. Toxicidad oftalmológica severa por topamax. Arch Soc Esp Oftalmol 2006; 81:345-348
- [13]: E. Dorrónzoro, E. Santos-Bueso, E. Vico-Ruiz, F. Sáenz-Frances, J. Argaya y J.A. Gegúndez-Fernández. Miopía y estrías retinianas por topiramato. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2011;86(1):24–26 VM. Asensio-Sánchez, B. Torreblanca-Agüera, S. Martínez-Calvo s2,
- [14]: Cereza G., Pedrós C., Garcia N., Laporte J.R. Topiramate in non-approved indications and acute myopia or angle closure glaucoma. British Journal of Clinical Pharmacology 2005. 60:5, 578–579
- [15]: Iiris Nousiainen, Reetta Kälviäinen, Maija Mäntyjärvi. Color vision in epilepsy patients treated with vigabatrin or carbamazepine monotherapy. Ophthalmology 2000;107: 884–888.
- [16]: Seong Taeck Kim, Jae Woong Koh, Joon Mo Kim, Won Young Kim, and Gwang Ju Choi. Methotrimoprazine-induced Corneal Deposits and Cataract. Revealed by Urine Drug Profiling Test. J Korean Med Sci 2010; 25: 1688-1691.
- [17]: V. Barreto Novais e Souza *et al.* Cataract occurrence in patients treated with antipsychotic drugs. Revista brasileira de psiquiatria. 2008;30(3):222-6

- [18]: S. Kristian Hill, James L. Reilly, Margret S. H. Harris, Tin Khine, and John A. Sweeney. Oculomotor and Neuropsychological Effects of Antipsychotic Treatment for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* vol. 34 no. 3 pp. 494–506, 2008
- [19]: James L. Reilly, Rebekka Lencer, Jeffrey R. Bishop, Sarah Keedy, and John A. Sweeney. Pharmacological treatment effects on eye movement control. *Brain Cogn.* 2008 December ; 68(3): 415–435.
- [20]: DN Mendhekar, D Lohia, P Kataria. Tardive oculogyric crisis associated with amisulpride monotherapy. *Journal of Postgraduate Medicine* 2010. Vol. 56(4) : 305-306
- [21]: Armand M Borovik, Martina M Bosch and Stephanie L Watson. Ocular pigmentation associated with clozapine. *MJA* 2009; 190: 210-211
- [22]: Ku Chui Yong, Tan Aik Kah, Yeap Thye Ghee, Lim Chee Siang and Mae-Lynn Catherine Bastion. Branch retinal vein occlusion associated with quetiapine fumarate. *BMC Ophthalmology* 2011, 11:24
- [23]: William J Power, Stephen P Travers, David J Mooney. Welding arc maculopathy and fluphenazine. *British Journal of Ophthalmology* 1991. Vol.75: 433-435
- [24]: Aasef G. Shaikh, Matthew J. Thurtell, Lance M. Optican, and R. John Leigh. Pharmacological tests of hypotheses for acquired pendular nystagmus. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 September; 1233(1): 320–326
- [25]: Matthew J. Thurtell et al. Cross-Over trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 2010. May; 67(5): 676–680
- [26]: W.Cheung et al. Neuroprotection in glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2008 June; 85(6): 406–416
- [27]: Dayse F Sena, Kanchan Ramchand, and Kristina Lindsley. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*; (2): CD006539.
- [28]: Salah A. Ismail, Hany A. Mowafi. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesthesia and analgesia*, april 2009; Vol. 108, No. 4 :1146-1151
- [29]: Biermann J., Grieshaber P., Goebel U., Martin G., Thanos S., Di Giovanni S., and Alexander Lagre`ze W. Valproic Acid–mediated neuroprotection and regeneration in injured retinal ganglion cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, January 2010, Vol. 51, No. 1
- [30]: Neville N. Osborne, John P. M. Wood, Cupido A., Melena J. and Glyn Chidlow .Topical flunarizine reduces IOP and protects the retina against ischemia-excitotoxicity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, May 2002, Vol. 43, No. 5
- [31]: Baroncelli L., Maffei L. and Sale A. New perspectives in amblyopia therapy on adults: a critical role for the excitatory / inhibitory balance. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. November 2011, Volume 5, Article25.