

Interacciones medicamentosas de los fármacos antipsicóticos

Diana Carolina Quiñones Caicedo¹

Dicarq@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0775-8212>

Universidad de Ciencias Médicas
La Habana, Cuba.

Emilce Paulina Mendoza Pérez

emilcemendoza21@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2806-5597>

Universidad de Ciencias Médicas
La Habana Cuba.

Yaneth del Carmen Ramírez Quiñones

yanethr13@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6509-6507>

Universidad de Ciencias Médicas
La Habana, Cuba.

Natalia Quiceno Agudelo

nataliagude@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6804-0565>

Corporación Universitaria Remington
Colombia.

Adela Esperanza Molina Cuadro

adelamolnacuadro@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9988-5002>

Universidad de Ciencias Médicas
La Habana, Cuba.

Carmen Cristina Riascos Ceballos

cristina.riascos@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3254-7214>

Universidad de Ciencias Médicas
La Habana, Cuba.

Mayra Susana Gómez Lizarazo

mayragomezli@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6252-3067>

Universidad de Santander, Colombia

Diana Alejandra Balaguera Matheus

dnabalaguera@gmail.com

Universidad de Santander, Colombia.

Dra. Ana Sixta Castro

Anael_1937@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4930-9186>

Universitaria San Martín, Colombia.

RESUMEN

La psicosis es un síntoma caracterizado por la presencia de delirios, alucinaciones sin introspección o la presencia de ambas presentes en muchas afecciones psiquiátricas, por ello los antipsicóticos son su tratamiento base. Estos fármacos se clasifican en dos grupos con mecanismos de acción que tratan síntomas positivos y negativos dependiendo del tipo de antipsicótico, pero su mecanismo puede verse afectado por la combinación de otros fármacos por lo que a esto se le conoce como interacciones medicamentosas, por lo cual, en el siguiente artículo de revisión se plantean las diferentes interacciones farmacológicas de los fármacos antipsicóticos y cómo esos cambios afectan su correcto funcionamiento.

Palabras clave: *antipsicóticos; psicosis; bifosfonato; psiquiatría; interacción medicamentosa; farmacocinética; farmacodinamia.*

¹ Autor principal:

Correspondencia: Dicarq@hotmail.com

Drug interactions of antipsychotic drugs

ABSTRACT

Psychosis is a symptom characterized by the presence of delusions, hallucinations without introspection or the presence of both present in many psychiatric conditions, for which reason antipsychotics are its basic treatment. These drugs are classified into two groups with mechanisms of action that treat positive and negative symptoms depending on the type of antipsychotic, but their mechanism can be affected by the combination of other drugs, which is why this is known as drug interactions, for which , in the following review article the different pharmacological interactions of antipsychotic drugs are discussed and how these changes affect their proper functioning.

Keywords: *antipsychotics; psychosis; bisphosphonate; psychiatry; drug interaction; pharmacokinetics; pharmacodynamics.*

Artículo recibido 18 mayo 2023

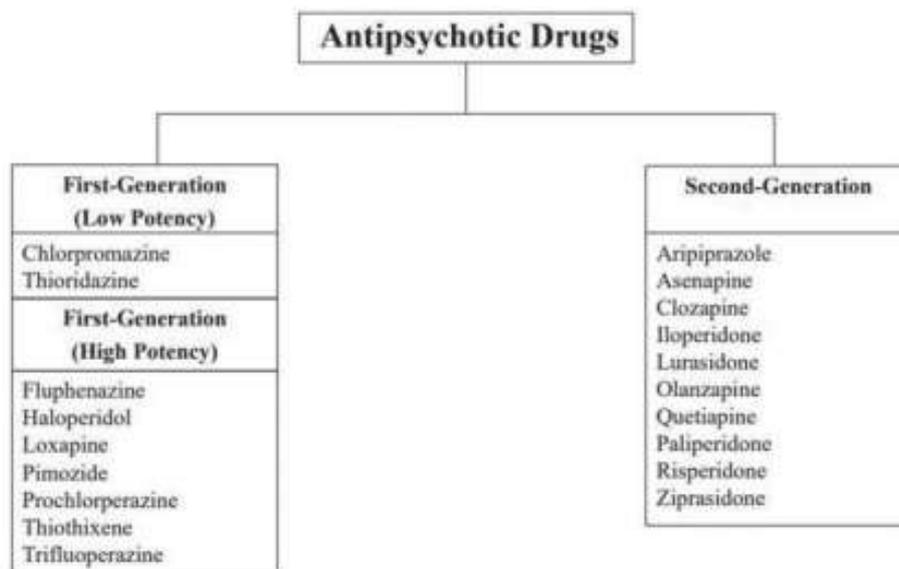
Aceptado para publicación: 18 junio 2023

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de muchas afecciones psiquiátricas del neurodesarrollo, neurológicas y médicas tienen en común un síntoma conocido como psicosis (1). La psicosis es definida como la presencia de delirios, alucinaciones sin introspección o ambas (2). Su tratamiento se basa principalmente en el uso de fármacos antipsicóticos, estos mejoran las alucinaciones y los delirios en pacientes con trastornos psiquiátricos, en particular esquizofrenia y trastorno bipolar (3), pero varía dependiendo de diferentes factores como la eficacia, efectos secundarios y su mecanismo de acción, por ello encontramos dos tipos de antipsicóticos: típicos y atípicos (4) como se observa en la **Figura 1**.

Figura 1.

Clasificación de los fármacos antipsicóticos. Tomada de: Meltzer, H. Y. (2013). Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. Annual Review of Medicine, 2013 64(1), 393–406.

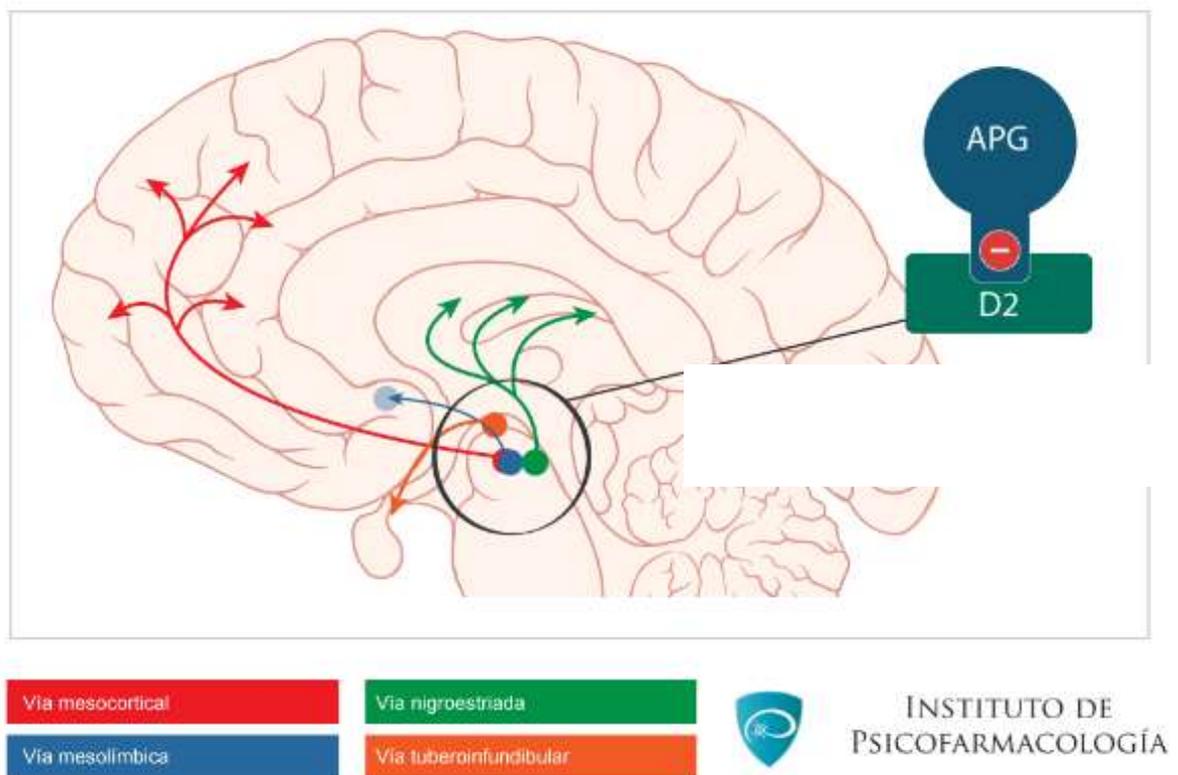


Los antipsicóticos típicos se caracterizan por tener una acción fundamentalmente antidopaminérgica como se observa en la **figura 2** teniendo una acción más eficiente en síntomas psicóticos positivos y de menor eficiencia en los síntomas negativos (5) en cambio los antipsicóticos atípicos tienen una eficacia tanto en síntomas positivos como en los negativos y estos se caracterizan por el bloqueo simultáneo de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos (6). Pero los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos comparten un mecanismo de acción en común, bloquean a nivel central los receptores dopaminérgicos

D2. Asimismo, bloquean también los receptores de serotonina 5-HT2 si se administra en concentraciones terapéuticas, y con una sensibilidad diferente también a otros subtipos de receptores como noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Por ende, cumplen funciones antipsicóticas como otras acciones farmacológicas (7).

Figura 2.

Mecanismo de acción de los antipsicóticos de primera generación en las cuatro vías dopaminérgicas ocasionando una reducción de la neurotransmisión. Tomado de: Grunder, G., H. Hippus, and A. Carlsson. "The 'Atypicality' of Antipsychotics: A Concept Re-Examined and Re-Defined." Nat Rev Drug Discov. 2009. 8 (3): 197-202



En cuanto a sus interacciones, la administración de antipsicótico acompañado de un fármaco depresor del sistema nervioso central potencia el efecto sedante, si se administra junto a un antidepresivo, antiparkinsonianos o antihistamínicos se presenta una potenciación del efecto colinérgico así como algunos antipsicóticos se metabolizan por el citocromo P-450, y pueden producirse interacciones con

fármacos que se metabolizan en el mismo sistema enzimático, como algunos antidepresivos tricíclicos, bloqueadores beta, antiarrítmicos, antitusígenos o antagonistas del calcio (8)

Las interacciones medicamentosas se clasifican en dos categorías: las interacciones farmacocinéticas que dan como consecuencia cambios en el fármaco y/o metabolitos, absorción, distribución, metabolismo o eliminación y las interacciones farmacodinámicas ocurren en el sitio de acción del fármaco y producen cambios en la actividad de dicho fármaco pero sin alterar sus propiedades farmacocinéticas (9)

Por ejemplo, las principales interacciones medicamentosas a nivel farmacocinético presente entre los antipsicóticos atípicos y los agentes anti infecciosos ocurren a nivel metabólico y resultan de la inhibición o inducción de enzimas (10). Asimismo, con las interacciones farmacodinámicas en la cual la adición de levodopa un fármaco utilizado para el parkinson con acción agonista en el receptor de dopamina D2, el antipsicótico a través de su antagonismo de dopamina puede oponerse a los efectos que produce la levodopa (11).

METODOLOGÍA

Se realiza una búsqueda bibliográfica detallada de información publicada más relevante en las bases de datos pubmed, scielo , medline, bibliotecas nacionales e internacionales especializadas en los temas tratados en el presente artículo de revisión. Se utilizaron los siguientes descriptores: antipsicóticos, psicosis, bifosfonato, Psiquiatría. Los datos obtenidos oscilan entre los 5 y 20 registros tras la utilización de las diferentes palabras claves. La búsqueda de artículos se realizó en español e inglés, se limitó por año de publicación y se utilizaron estudios publicados desde 1994 a la actualidad.

RESULTADOS

Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las distintas bases de datos se obtuvieron alrededor de 2.460 referencias, de las cuales, mediante criterios de exclusión tales como fecha de publicación y tipo de artículo, por lo que se escogieron artículos originales y de revisión publicados desde el año 1993. En estos se determina principalmente que las interacciones medicamentosas se dan cuando un medicamento actúa sobre otro, alterando principalmente su metabolismo, lo cual puede desde alterar su efectividad o concentración, o inhibir su acción sobre la patología que se está tratando. (12) Tal fue el caso descrito en el año 1984, en un servicio de urgencias de la ciudad de Nueva York, donde a una

paciente tratada con inhibidores de la monoaminoxidasa, se le administró Haloperidol (antipsicótico) y Meperidina (Opioide sintético), lo cual potenció el efecto de este último debido a la interacción medicamentosa, y por consiguiente ocasionando la muerte de la misma. (13) causada por la potenciación del efecto sedante, (14) lo cual produce una sedación excesiva, somnolencia, hipotensión y depresión respiratoria, sin embargo, existen casos en los que se presenta una sintomatología de tipo agitado-agresivo, por lo cual la combinación de antipsicóticos con sedantes puede llegar a ser positiva. Es importante tener en cuenta que los antipsicóticos tienen la capacidad de interactuar con diversos grupos de fármacos, que comprenden mielodepresores, adsorbentes, analgésicos, anestésicos generales, ansiolíticos e hipnóticos, antagonistas de los canales de calcio, antagonistas de los receptores α -adrenérgicos, antagonistas de los receptores de angiotensina II, antiácidos, antiarrítmicos, antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT, quinidina, antibióticos, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, antifúngicos, antihipertensivos vasodilatadores, antihistamínicos, antimuscarínicos, antipalúdicos, antipsicóticos, antiulcerosos, antivíricos, aprepitant, barbitúricos, b-bloqueantes, citotóxicos, diuréticos, dopaminérgicos, IECA, ivabradina, litio, memantina, metildopa, metoclopramida, mio relajantes, moxonidina, nitratos, penicilamina, pentamidina, isetionato, sibutramina, simpaticomiméticos y tetrabenazina. (15)

Antipsicóticos de segunda generación tales como la clozapina, interactúan con anticonvulsivantes como la carbamazepina, la cual, debido a ser un gran inductor de enzimas metabolizadoras de fármacos, produce una disminución clínicamente importante de las concentraciones de esta. En un estudio basado en una base de datos TDM de clozapina, realizado por *Jerling y colaboradores*, los pacientes tratados con Clozapina y Carbamazepina tuvieron una relación concentración-dosis de Clozapina 50% menos efectiva que el grupo que era tratado solo con Clozapina, por lo que se estima que el uso de Carbamazepina reduce el efecto de esta, efecto metabólico mediado por CYP1A2 y CYP3A4.(16) A su vez, *Tiihonen y colaboradores*, en su estudio realizado en 12 pacientes en tratamiento con clozapina, se halló que los pacientes que fueron tratados con carbamazepina tuvieron un 47% menos de concentración de clozapina, en comparación con aquellos que recibieron Oxcarbazepina.(17)

Por su parte, en su artículo de investigación, realizado en la Unidad de Salud Mental del Hospital universitario de Neiva, *Leiva y colaborador*, plantean que fármacos como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y el litio disminuyen el metabolismo de los antipsicóticos, lo que lleva a originar sinergismo y por ende, induciendo la aparición de reacciones adversas medicamentosas, (18) ya que todas estas reacciones, sean farmacodinámicas o farmacocinéticas son la base principal de la gran mayoría de efectos no deseados y la falta de efectividad observada con la polifarmacia.(19)

En el caso de pacientes con patologías de base, tal como el Parkinson, el uso de antipsicóticos constituye un gran riesgo, ya que al ser antagonistas dopaminérgicos estos inhiben la acción de los agonistas dopaminérgicos, tales como levodopa, cabergolina, pramipexol, bromocriptina y ropinirol, los cuales son utilizados como tratamiento en la enfermedad de parkinson y otros cuadros similares (20), por lo que su uso tiende a empeorar estos cuadros.

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta los resultados hallados, los cuales evidencian que los fármacos antipsicóticos presentan importantes reacciones e interacciones medicamentosas con otros fármacos psiquiátricos, como los anticonvulsivos y estabilizadores del ánimo, entre los que se encuentra principalmente la carbamazepina, es importante reconocer que todas estas interacciones no se dan de forma negativa.

Es de gran relevancia identificar las consecuencias de este tipo de combinaciones, puesto que en algunos casos pueden desarrollarse reacciones adversas graves, tales como la descritas por *De León y colaboradores*, quienes en su artículo de revisión basado en opinión experta, plantean que las interacciones entre antiepilépticos y antipsicóticos de segunda generación podrían llegar a ocasionar en casos excepcionales pancreatitis, agranulocitosis/leucopenia y golpe de calor (21), por lo que además, *Hitchings*, en su estudio de revisión plantea que los antipsicóticos al reducir el efecto antiepiléptico de dichos fármacos, pueden inducir el desarrollo de convulsiones (22). Adicionalmente, se considera que la clozapina reduce el umbral de convulsión, y se encuentra asociada a alteraciones electroencefalográficas que son dosis dependientes, afectando en la práctica las convulsiones al 3-6% de los pacientes tratados con clozapina (23) sin embargo, consideran necesario ampliar el campo de estudio en este tema.

Sin embargo, autores como *Tamayo y Colaborador*, plantean que existen resultados favorables en terapia combinada con el uso de antipsicóticos en pacientes con respuesta parcial, los cuales han sido descritos en algunos estudios doble-ciego, consistentes en: olanzapina más litio o valproato; risperidona más litio o valproato; haloperidol más litio o valproato y quetiapina más litio o valproato. Igualmente, la terapia combinada en pacientes bipolares con respuesta parcial ha demostrado ser eficaz en algunos estudios abiertos: olanzapina y litio, valproato o carbamazepina; risperidona más litio o valproato y quetiapina más litio o valproato. (24) Pero simultáneamente, se aconseja extremar la precaución en la administración simultánea de estos fármacos, puesto que pueden aparecer síntomas tóxicos cuando las dosis son elevadas, o se presentan síntomas maníacos agudos, efectos extrapiramidales, trastornos fisiológicos, o existe daño cerebral. (25)

CONCLUSIÓN

Los fármacos antipsicóticos se caracterizan por ser un grupo de fármacos usados en diferentes aspectos a nivel psiquiátrico principalmente para la presencia de la psicosis, estos fármacos se caracterizan por tener acciones antidopaminérgicas en caso de los antipsicóticos de primera generación, y en el caso de los de segunda generación dan como consecuencia un bloqueo de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos de manera simultánea, por ende la administración de estos medicamentos en combinación con otro grupo de fármacos deben ser con responsabilidad teniendo en cuenta las reacciones adversas y/o consecuencias que se pueden presentar así como los cambios que puede experimentar el fármaco potenciando o disminuyendo su eficacia para el tratamiento de la psicosis en dichos pacientes, como en el caso de la combinación de antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos, etc.

REFERENCIAS

- Arciniegas DB. Psychosis. Continuum (Minneapolis, Minn). 2015 Jun;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):715-36
- Grupo de trabajo DSM-5 de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición (DSM-5) . Washington, DC: Asociación Estadounidense de Psiquiatría, 2013.
- Lieberman JA, Stroup S, McEvoy JP, et al. Eficacia de los fármacos antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia crónica. N. Engl. J. Med. 2005. 353(12):1209–23

- Masand PS. Differential pharmacology of atypical antipsychotics: clinical implications. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007;64:3S-8.
- Jibson MD. Overview of antipsychotic medications. *UpToDate.* 2006
- Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ.* 2005;172:1703-11.
- Perez, A, Gil, S, Pina, L, Garcia, I. Psychopharmacology of Psychosis: Choice of Drug, Treatment Adherence and New Horizons. *Clínica y Salud.* 2010;21 (3): 271-283.
- Ceruero, J, Garcia, S. Antipsicóticos típicos Antipsicóticos atípicos. *FMC.* 2007;14(10): 637-47.
- Perel JM, Jann MW. Antipsychotics. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics.* Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006. p. 813–38.
- Spina E, Barbieri MA, Cicala G, de Leon J. Clinically Relevant Interactions between Atypical Antipsychotics and Anti-Infective Agents. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Dec 2;13(12):439.
- Bleakley S. Identificación y reducción del riesgo de interacciones con medicamentos antipsicóticos . *Psiquiatría Prog Neurol .* 2012; 16 2 : 20- 4
- Hernandez, L. Marin, K. Drug interactions of old antiepileptic drugs with antidepressants and antipsychotics. *Repert Med Cir.* 2017
- Marruecos, L. Nogue, S. Nolla, J. *Toxicología clínica.* Springer-Verlag Ibérica, 1993. pp. 171-173.
- Castro, MZ. Monroy, J. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C. durante el periodo enero a febrero del año 2018. Tesis de grado. Bogotá. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales. 2018.
- Fernandez, M. Aiex, S. Tenor, P. Fármacos Antipsicóticos. *Med fam Andal* Vol. 19, Nº.1, enero-febrero-marzo-abril 2018
- Jerling, M. Lindstrom, L. Bondesson, U. Bertilsson, L. . Inhibición de fluvoxamina e inducción de carbamazepina del metabolismo de clozapina: evidencia de un servicio de monitoreo de medicamentos terapéuticos. *El r. Monitoreo de drogas* 16 (1994) 368-374
- Tiihonen, J. Bartiainen, H. Hakola, P. Cambios inducidos por carbamazepina en los niveles plasmáticos de neurolepticos. *Farmacopsiquiatría* 28 (1995) 26-28

- Leiva, L. Laverde, L. Adverse reactions associated to antipsychotics use at the mental health unit of University Hospital in Neiva. *Revista Facultad de Salud - RFS - Julio - Diciembre de 2012*;4-2:25-35
- Gargoloff, P. Córscico, A. Reckziegel, U. Sánchez, J. Antipsychotic polypharmacy and psychopharmacological prescription patterns in long stay psychiatry hospitalization: 1995-2009 comparison. *Rev Neuropsiquiatr.* 2022; 85(1): 3-11
- Lalueza, P. Girona, L. Ribera, R. Interacciones farmacológicas de fármacos con acción sobre el sistema nervioso central: ansiolíticos e hipnóticos, antidepresivos, antipsicóticos. 1 ed. 2012. Mod 11.
- De Leon, J. Santoro, V. D'Arrigo, C. Spina, E. Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* (2012)
- Hitchings AW. Drugs that lower the seizure threshold. *Adverse Drug Reactions Bulletin.* 2016; 298: 1151-1154.
- Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010. CD006633.
- Tamayo, J. Tohen, M. Diferencias Terapéuticas de los Antipsicóticos de Segunda Generación en el Tratamiento de los Trastornos Bipolares. *Actualizaciones en Psiquiatría | Vol. 1 | Año 2003*
- Piñuel, C. Peribañez, S. Reacciones adversas de los antipsicóticos utilizados en esquizofrenia. Trabajo de grado. Facultad de farmacia. Universidad Complutense. 2019