



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: REACCIONES ADVERSAS DE LOS  
ANTIPSICÓTICOS UTILIZADOS EN  
ESQUIZOFRENIA**

Autor: Carlos Piñuel Blázquez, Sara Peribáñez Domínguez

Fecha: 22/05/2019

Tutor: Felisa Repilado Grillo

*Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.*

## **ÍNDICE**

- RESUMEN/ABSTRACT.....	Pág. 4
- INTRODUCCIÓN.....	Pág. 5-6
■ PATOLOGÍA: LA ESQUIZOFRENIA Y SUS SÍNTOMAS .....	Pág. 5
■ TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.....	Pág. 5
■ PREVALENCIA EN LOS ÚLTIMOS AÑOS.....	Pág. 6
- OBJETIVOS.....	Pág. 6
- MATERIALES Y MÉTODOS.....	Pág. 6
- RESULTADOS.....	Pág. 7-14
■ EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS.....	Pág. 7
■ INTERACCIONES.....	Pág. 11
- DISCUSIÓN.....	Pág. 15
- CONCLUSIONES.....	Pág. 16
- BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 17

# **REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTIPSICÓTICOS UTILIZADOS EN ESQUIZOFRENIA**

## **RESUMEN**

La esquizofrenia es un desorden mental en el que se altera la percepción de la realidad y cursa con síntomas graves como alucinaciones y delirios, entre otros, lo que dificulta, a quienes la padecen, poder llevar un buen estilo de vida. Los fármacos antipsicóticos tienen como objetivo tratar los síntomas de esta enfermedad y así permitir a los pacientes llevar una calidad de vida adecuada. Los antipsicóticos utilizados para tratar la esquizofrenia se dividen en tradicionales o típicos, que se sintetizaron en primer lugar, y los atípicos, que se sintetizaron posteriormente. Ambos grupos presentan numerosos efectos adversos, relacionados con su mecanismo de acción y los distintos receptores sobre los que actúan. Conocer estos efectos adversos y las interacciones que pueden tener con otros fármacos es primordial para determinar cuál es el mejor tratamiento para cada paciente, así como para evitar errores en la medicación, o cambiar la administración de ciertos fármacos si fuera necesario. Teniendo en cuenta este conjunto, podremos utilizar los antipsicóticos de la manera más segura posible, y siempre en beneficio y comodidad del paciente.

## **ABSTRACT**

Schizophrenia is a mental disorder in which the perception of reality is altered and leads to severe symptoms such as hallucinations and delusions, among others, which makes it difficult for those who suffer it, to lead a good lifestyle. Antipsychotic drugs aim to treat the symptoms of this disease and allow patients to lead an adequate quality of life. Antipsychotics used to treat schizophrenia are divided into traditional or typical, which were first synthesised, and atypical, which were later synthesised. Both groups present numerous adverse effects, related to their mechanism of action and the different receptors on which they act. Knowing these adverse effects and the interactions they have with other drugs is essential in order to determine the best treatment for each patient, as well as to avoid medication errors, or to change the administration of certain drugs if it is necessary. In this way we will be able to use antipsychotics as safely as possible, and always for the benefit and comfort of the patient.

# INTRODUCCIÓN

## PATOLOGÍA: LA ESQUIZOFRENIA Y SUS SÍNTOMAS

La esquizofrenia es una enfermedad mental, considerada la psicosis más frecuente. Se caracteriza por un desarrollo crónico que cursa con una alteración de la visión de sí mismo, del entorno y de la realidad, perdiendo la propia identidad psíquica y somática así como los lazos de unión entre la propia persona y su entorno [1]

La sintomatología de la enfermedad consta de síntomas positivos como alucinaciones, delirios y agresividad que se experimentan durante las crisis agudas de la enfermedad; y de síntomas negativos, que son los referidos al comportamiento como déficit de atención, aislamiento social, pobreza lingüística, pérdida de voluntad, anhedonia y aplanamiento afectivo. [2]

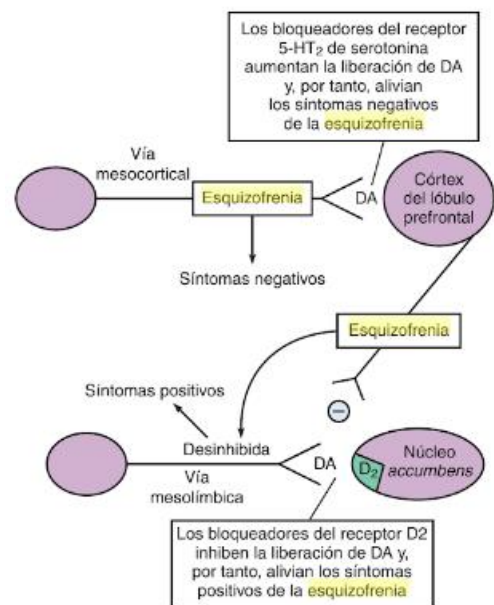
## TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

El tratamiento de la esquizofrenia consta de la administración de fármacos neurolepticos o antipsicóticos. Los fármacos antipsicóticos se clasifican en dos grupos diferentes; los denominados clásicos o típicos, como la clorpromazina, el haloperidol o la tioridazina; y los atípicos o de nueva generación, que incluye fármacos como la clozapina, risperidona, olanzapina, ziprasidona o quetiapina.

Los fármacos antipsicóticos tradicionales son antagonistas del receptor D2 (receptor 2 de dopamina), siendo capaces de reducir el exceso de actividad dopaminérgica característico de la enfermedad y actuando sobre los síntomas positivos, [3] como podemos ver en la *Figura 1*. El principal problema de estos fármacos, son los efectos adversos que producen a nivel extrapiramidal debido al bloqueo de receptores D2 en la vía nigroestriada.

Más adelante se observó que en la esquizofrenia también estaban implicados los receptores de serotonina 5-HT<sub>2</sub> (receptores de 5-hidroxitriptamina de tipo 2) los cuales se relacionan con los síntomas negativos de la enfermedad, como se indica en el esquema de la *Figura 1*. Como consecuencia de este descubrimiento aparecieron los fármacos atípicos, que antagonizan tanto los receptores D2 a nivel de vía mesolímbica, como receptores 5-HT<sub>2</sub>. [4] Además, se vio que, como la serotonina modula la liberación de dopamina, se produce cierto aumento de la misma en la vía nigroestriada al bloquear los 5-HT<sub>2</sub>, lo cual compite con el antagonismo de los receptores D2, provocando una disminución de los efectos extrapiramidales. [3].

Los tratamientos antipsicóticos han permitido que, en la mayor parte de los casos, el paciente con



*Figura 1. Representación del mecanismo fisiológico por el que se producen los síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia.*

esquizofrenia pueda controlar sus síntomas psicóticos así como disminuir las estancias hospitalarias, lo que le permite gozar de una buena calidad de vida. Cabe destacar la importancia de llevar a cabo una terapia psicológica que le permita al paciente ser consciente de su enfermedad y aprender a vivir con los síntomas que se padecen.

### **PREVALENCIA DE LA ESQUIZOFRENIA**

En la actualidad, encontramos más de 21 millones de personas en el mundo que padecen esta enfermedad, según la OMS. La prevalencia es mayor en hombres (12 millones) que en mujeres (9 millones), apareciendo a edades más tempranas en hombres. Además, se ha comprobado que los pacientes esquizofrénicos tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana respecto del resto de la población. [12]

A pesar de ello, el tratamiento actual es eficaz, y se ha visto en muchos estudios que un 20% de los pacientes que llegan al psiquiatra se recuperan del primer brote sin presentar secuelas, y otro 20% se recuperan con limitaciones residuales leves. Sin embargo, el 60% presenta recaídas frecuentes, síndrome negativo o sigue una evolución crónica. [13]

Todo ello hace que sea esencial el diagnóstico precoz de la enfermedad con el fin de aplicar los tratamientos adecuados, así como de garantizar la adherencia a dicho tratamiento, de manera que podamos conseguir el mayor número de remisiones posible.

### **OBJETIVOS**

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada de los efectos adversos provocados por los distintos grupos de antipsicóticos utilizados para tratar la esquizofrenia, así como de las interacciones con algunos medicamentos frecuentes, con el fin de promover su conocimiento, aumentar el control de los pacientes que sufren estas patologías, y concienciar al personal sanitario para transmitir su conocimiento a los pacientes y promover la adherencia al tratamiento, teniendo como objetivo final la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

Dicha revisión se llevará a cabo mediante la búsqueda bibliográfica de artículos y publicaciones, en las principales bases de datos de ámbito científico, tales como, PubMed, Elsevier, Science Direct, así como libros sobre farmacología especificados más adelante en la bibliografía.

## RESULTADOS

### 1. EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS

Los efectos adversos producidos por los antipsicóticos son la consecuencia de su acción sobre los distintos receptores. Como se ha visto anteriormente, los fármacos antipsicóticos típicos van a presentar más efectos adversos que los antipsicóticos atípicos, destacando principalmente los síntomas extrapiramidales (pseudoparkinsonismo, distonía y acatisia), causados por el bloqueo de los receptores D2.

Sin embargo, los antipsicóticos también se unen a otros receptores como los receptores  $\alpha$ -1, lo que da lugar a mareos, hipotensión ortostática y taquicardia refleja. También se unen a receptores H1 (receptores de histamina tipo 1) promoviendo el aumento de peso y apetito. Pueden actuar, además, a nivel de receptores muscarínicos siendo responsables de efectos como visión borrosa, estreñimiento, boca seca y retención urinaria.

En el caso de los fármacos antipsicóticos atípicos, su acción sobre los receptores serotoninérgicos va a tener como consecuencia la aparición de ansiedad e insomnio. [5]

Estos efectos adversos los encontramos clasificados en la *Tabla 1* según el tipo de receptor sobre el que actúan. A su vez, los efectos adversos van a depender de la dosis administrada así como del tiempo que mantenemos el tratamiento con estos fármacos.

MECANISMO	EFECTOS TERAPÉUTICOS	EFECTOS ADVERSOS
Bloqueo de adrenorreceptores $\alpha_1$	—	Mareo, hipotensión ortostática y taquicardia refleja
Bloqueo de receptores D <sub>2</sub> de dopamina	Alivio de los síntomas positivos de la <b>esquizofrenia</b>	Efectos extrapiramidales (acatisia, distonía y seudoparkinsonismo) y niveles séricos de prolactina elevados
Bloqueo de receptores D <sub>4</sub> de dopamina	Alivio de los síntomas negativos de la <b>esquizofrenia</b> y disminución en la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales	—
Bloqueo de receptores H <sub>1</sub> de histamina	— (Sedación)*	Mareo y aumento de peso y apetito
Bloqueo de receptores muscarínicos	—	Visión borrosa, estreñimiento, boca seca y retención urinaria
Bloqueo de receptores 5-HT <sub>2</sub> de serotonina	Alivio de síntomas negativos de la <b>esquizofrenia</b> y disminución en la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales	Ansiedad e insomnio

\*La sedación puede considerarse un efecto terapéutico con un antipsicótico típico administrado para una psicosis aguda.

*Tabla 1. Efectos terapéuticos y efectos adversos que se dan en la esquizofrenia producidos según el bloqueo de los distintos receptores.*

Así pues, los efectos adversos que podemos encontrar son:

- **Efectos neurológicos.** Dentro de este grupo situamos los efectos extrapiramidales, característicos de los fármacos típicos, en los que se presentan con mucha frecuencia como se puede ver en la tabla adjunta (figura 3). Sin embargo, los fármacos atípicos no están completamente exentos de estos efectos, y pueden provocar alguna reacción extrapiramidal. De los fármacos típicos, los que presentan más efectos extrapiramidales, son el haloperidol y la flufenacina, mientras que la clorpromacina y

la tioridocina los producen en menor medida [3]. De los antipsicóticos atípicos, la risperidona es el fármaco que con más frecuencia ocasiona efectos de este tipo. Algunos de los efectos extrapiramidales que se producen son:

- ⇒ Acatisia o inquietud motora. se basa en una incapacidad de estar sentado e inmóvil y quienes lo padecen se sienten obligados a estar en movimiento, cambiando de posición o caminando. Suele dar lugar a una disminución de la adherencia al tratamiento. Cuando se observa este síntoma se procede con una reducción de la dosis administrada del fármaco
  - ⇒ Pseudoparkinsonismo. cursa con temblor, rigidez y bradicinesia. Al igual que se produce en el Parkinson, pueden observarse trastornos de la marcha, alteración de la escritura y del lenguaje.
  - ⇒ Distonía: es un estado de tensión muscular que afecta tanto a músculos cervicales como a músculos faciales (lengua, laringe y ojos). Pueden producirse complicaciones a causa de estas distonías como crisis oculógicas (inmovilidad de los globos oculares), espasmo lingual, protrusión de la lengua, tortícolis, e incluso distonías faringolaríngeas que pueden provocar la muerte. El grupo con más probabilidad de padecer estos síntomas son los varones jóvenes, cuando se les pautan dosis elevadas. Las distonías se pueden prevenir mediante la administración de agentes anticolinérgicos de acción central.
  - ⇒ Discinesia Tardía. se origina debido a una hipersensibilidad a la dopamina que se desarrolla al bloquear el receptor de dopamina reiteradamente, razón por la que se manifiesta después de meses o años de tratamiento, incluso después de haber suspendido el tratamiento con antipsicóticos. Se caracteriza por el desarrollo de una discinesia bucofacial con movimientos orales y faciales anómalos como la protrusión lingual o el chasquido de labios. Puede llegar a derivar también en movimientos anómalos del tronco y extremidades. Cuanto mayor sea la dosis y el tiempo de tratamiento, mayor es el riesgo de desarrollar discinesia tardía. En principio los síntomas remiten con un aumento del bloqueo dopaminérgico con dosis mayores de antipsicóticos, sin embargo rápidamente se produce una mayor hipersensibilización del receptor lo que provoca un empeoramiento de los síntomas. [3, 5, 6]
- **Efecto proconvulsivante.** Los antipsicóticos son capaces de disminuir el umbral de convulsión, con lo que aumenta el riesgo de desencadenar crisis convulsivas. La clozapina es el fármaco que presenta una mayor incidencia (1.5% de los pacientes tratados con dosis de hasta 600 mg/día). Por esta razón es conveniente extremar la precaución en pacientes epilépticos. [6]
  - **Síndrome Neuroléptico Maligno.** como consecuencia del antagonismo reiterante de los receptores de dopamina en el cuerpo estriado, hipotálamo y médula espinal, se produce una alteración de la termogénesis, lo que da lugar a hipertermia y rigidez muscular, además de alteración de la conciencia acompañada de disfunción



autonómica que se presenta en forma de taquicardia, diaforesis, taquipnea e incontinencia urinaria y fecal. El agente farmacológico de mayor implicación en este proceso es el haloperidol. En cuanto a los antipsicóticos atípicos, la incidencia es muy reducida, aunque se han descrito algunos casos, por ejemplo, cuando se administra la clozapina junto con litio o flufenacina, o la administración de clozapina a elevadas dosis. Para tratar este síndrome utilizamos dantroleno para evitar los efectos musculares que se puedan producir junto con un tratamiento de soporte. Es importante destacar que los fármacos atípicos presentan una menor incidencia que los típicos, por lo que sería conveniente cambiar a un antipsicótico atípico si se ha producido el síndrome neuroléptico maligno.[3, 5, 6]

- **Sedación.** Se debe al antagonismo de receptores de histamina H1. Suele producirse este efecto cuando comienza el tratamiento y va disminuyendo conforme avanza el tiempo. Es característico de fármacos como olanzapina y quetiapina. [5, 6]
- **Efecto antiemético.** Al actuar sobre los receptores dopaminérgicos situados en la zona de gatillo del vómito, los fármacos antipsicóticos van a tener cierto carácter antiemético.[6]
- **Efectos vegetativos.** se deben al bloqueo de receptores a nivel de sistema nervioso autónomo. Por un lado, el antagonismo adrenérgico de receptores  $\alpha$ -1 tiene como consecuencia síntomas como hipotensión ortostática y problemas en la eyaculación. De los antipsicóticos atípicos destacamos la risperidona, clozapina y quetiapina como fármacos que producen hipotensión ortostática con mayor frecuencia. La solución a este problema es realizar un escalado gradual de la dosis. Por otro lado, el bloqueo de los receptores muscarínicos provoca visión borrosa, sequedad de boca, estreñimiento y retención urinaria. La clozapina y la olanzapina son los fármacos que producen en mayor medida estos síntomas. Para paliar este efecto suele administrarse laxantes.
- **Efectos cardíacos.** Se ha visto que aquellos antipsicóticos que interfieren con canales de potasio, se relacionan con la prolongación del intervalo QTc en el ECG provocando alteraciones cardíacas. También es característico de estos fármacos la presencia de *torsades de pointes* en el ECG. Los fármacos causantes de los efectos cardíacos son la primocida, sertrindol, droperidol y haloperidol, destacando la importancia de los síntomas fundamentalmente en la tioridacina, la cual fue retirada debido a la gravedad de sus efectos adversos. Con el fin de controlar los efectos cardíacos de estos fármacos, es importante realizar ECG de forma periódica.
- **Efectos metabólicos.**
  - a) Aumento de peso. Se trata de uno de los efectos adversos más comunes, siendo una de las causas principales de abandono del tratamiento. Está relacionado tanto con la acción antihistamínica como con el antagonismo de receptores serotoninérgicos, aunque no se han podido descartar otros posibles mecanismos como la inducción de la secreción de leptina.

- b) Alteraciones del metabolismo lipídico y de la glucosa. son la consecuencia del aumento de peso, ya que puede tener como resultado el aumento de la prevalencia de enfermedades coronarias, hipertensión, alteración del metabolismo lipídico y diabetes. Se ha podido demostrar en diversos estudios que la prevalencia de diabetes tipo II es tres veces superior en pacientes esquizofrénicos, y siendo más común en aquellos pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. El fármaco de mayor implicación en la diabetes es la olanzapina, según demuestran algunos estudios. Es conveniente, por tanto, llevar un control de la glucosa en sangre, de los triglicéridos y del colesterol, con el fin de modificar el tratamiento antipsicótico para evitar desencadenar las patologías citadas anteriormente.
- **Alteraciones Hematológicas.** Son alteraciones propias de la clozapina que puede producir discrasias sanguíneas en un 1% de la población siendo necesaria una frecuente monitorización hematológica del paciente. Se ha comprobado que hay cierta predisposición genética, razón por la que suele ser más habitual en poblaciones concretas. Actualmente, existe un programa de control del tratamiento con clozapina (Leponex®), siendo esta misma considerada de Especial Control Médico.
  - **Alteraciones cerebrovasculares.** En algunos estudios recientes se ha podido comprobar que aumenta la mortalidad debida a accidentes cerebrovasculares en pacientes que presentan demencia a los que se les ha administrado antipsicóticos, concretamente olanzapina, quetiapina y ziprasidona. [7] Además, se han podido ver sucesivas notificaciones a la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) sobre el riesgo de episodios isquémicos cerebrales provocados por olanzapina y risperidona en pacientes ancianos con demencia. [6]
  - **Hiperprolactinemia:** se produce un aumento de la prolactina sérica debido al bloqueo de los receptores de dopamina en la vía tuberoinfundibular. La consecuencia inmediata de la hiperprolactinemia en varones es la ginecomastia, mientras que en las mujeres se traduce en irregularidades menstruales, como amenorrea [5].1e Otras consecuencias de la alteración de los niveles de prolactina es la disfunción sexual. Los principales antipsicóticos responsables de estos efectos son la risperidona y la amisulprida. La olanzapina también se ha relacionado con el incremento de prolactina pero en menor medida que los dos anteriores. [2]

Estos efectos adversos los podemos visualizar en la *Tabla 2*, donde se hace una selección de fármacos que los producen y la frecuencia con la que se presentan.

FÁRMACO	EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES	SEDACIÓN	EFECTOS ANTICOLINÉRGICOS	HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA	OTROS EFECTOS ADVERSOS
<b>Antipsicóticos típicos</b>					
Clorpromazina	+++	++++	+++	++++	Niveles séricos de prolactina elevados y poiquiloteria
Flufenazina	+++++	++	++	++	Los mismos que la clorpromazina
Tioridazina	++	++++	++++	++++	Arritmias cardiacas, niveles séricos de prolactina elevados, poiquiloteria y retinopatía
Trifluoperazina	++++	++	++	++	Los mismos que la clorpromazina
Tiotixeno	++++	++	++	++	Los mismos que la clorpromazina
Haloperidol	+++++	+	+	+	Los mismos que la clorpromazina
Loxapina	++++	+++	++	+++	Los mismos que la clorpromazina
<b>Antipsicóticos atípicos</b>					
Clozapina	+	+++++	+++++	++++	Agranulocitosis y arritmias cardiacas
Olanzapina	+	++	+	+	Aumento de peso
Risperidona	++	+	+	++	Arritmias cardiacas y niveles séricos de prolactina elevados

\*La clasificación oscila desde extremadamente bajo (+) hasta extremadamente alto (+++++).

Tabla 2. Efectos adversos de los fármacos antipsicóticos seleccionados.

## 2. INTERACCIONES

Los antipsicóticos pueden ser objeto de interacciones medicamentosas tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico. Entre las interacciones más conocidas que pueden resultar clínicamente relevantes se encuentran las siguientes.

### INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS CON ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

Todos los antipsicóticos de este grupo se absorben rápidamente por vía oral a los 15 minutos aproximadamente, y alcanzan concentraciones máximas entre 1 y 4 horas después de su consumo. Además, son fármacos de elevada unión a proteínas (85-90%), sin embargo, a pesar de que pueda afectar el cambio de esta unión en la exposición al fármaco, las interacciones que puedan tener lugar al administrarse junto con otros medicamentos, no son significativos estos cambios. [8]

Los antipsicóticos tradicionales se metabolizan por CYP450 de manera que sí que van a presentar interacciones con los fármacos relacionados con este citocromo. Las interacciones que pueden presentar los distintos antipsicóticos típicos se describen en la *Tabla 3*. [8]

Antipsychotic	Metabolism	Pharmacokinetic Interaction With FGA
Chlorpromazine Oral: tablet	Extensive CYP2D6 (major)- and CYP1A2 (minor)-mediated metabolism to several active and inactive metabolites.	CYP1A2 inhibitors (eg, ciprofloxacin, fluvoxamine) and CYP2D6 inhibitors (eg, paroxetine, fluoxetine) can reduce chlorpromazine clearance. Patients may experience chlorpromazine dose-dependent adverse drug reactions.
Fluphenazine Oral: elixir, solution, tablet	Extensive CYP2D6 metabolism.	Fluphenazine, a substrate and an inhibitor of CYP2D6, may inhibit its own metabolism. The plasma concentrations and the effects of fluphenazine may therefore be increased and prolonged by drugs that are either substrates or inhibitors of CYP2D6.
Haloperidol Oral: tablet, solution	Primarily hepatic clearance is by glucuronidation, followed by CYP3A4-mediated reduction. Some metabolites are potentially active.	Haloperidol is a substrate and an inhibitor of CYP3A4 and CYP2D6. Reduced haloperidol is also a substrate of CYP3A4 and an inhibitor of CYP2D6. Interactions with most drugs lead to only small changes in plasma haloperidol concentrations, suggesting that the interactions have little clinical significance. However, it is expected that co-administration of carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampin, or quinidine may alter PK of haloperidol resulting in clinical changes.
Perphenazine Oral: tablet	CYP2D6-mediated hydroxylation to active and inactive metabolites.	Drugs that inhibit CYP2D6 (eg, TCAs, fluoxetine, sertraline, paroxetine) may acutely increase plasma concentrations of perphenazine. Dose reductions and close monitoring may be necessary.
Pimozide Oral: tablet	Extensive dealkylation primarily by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP1A2, 2D6 to 2 other metabolites.	Manufacturer contraindicates the concomitant administration with CYP3A4 inhibitors: macrolide antibiotics (eg, clarithromycin, erythromycin, azithromycin), azole antifungals (eg, itraconazole, ketoconazole), protease inhibitors (eg, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), and nefazodone. Concomitant use with citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline, and other strong CYP2D6 inhibitors is also contraindicated. CYP3A4 and 2D6 enzyme inhibition may impede pimozide metabolism, leading to QT prolongation.

Tabla 3. Interacciones farmacocinéticas que se producen con la administración concomitante de fármacos antipsicóticos típicos y otros medicamentos.

Un ejemplo de ellos es la interacción con antiepilépticos como el fenobarbital, la fenitoína o la carbamazepina, ya que son potentes inductores enzimáticos, estimulan el metabolismo de los antipsicóticos y reducen su efecto terapéutico, lo que hace necesario, en alguna ocasión, el incremento de la dosis, si se administran de forma concomitante.

Ocurre de manera similar con los barbitúricos que también son inductores enzimáticos y reducen las concentraciones plasmáticas de los antipsicóticos, disminuyendo el efecto, por lo que habría que aumentar la dosis como en el caso anterior.

En cuanto a los antidepresivos, tienden a aumentar las concentraciones plasmáticas de los antipsicóticos y éstos las de los antidepresivos debido a fenómenos de competición enzimática a nivel hepático. Como consecuencia, se potencian los efectos terapéuticos y tóxicos de ambos grupos. Esto hace que sea necesario vigilar a los pacientes que se le administren los dos grupos de fármacos simultáneamente.

### INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Las interacciones farmacocinéticas que se producen por los antipsicóticos atípicos derivan del metabolismo de estos fármacos principalmente, de manera que van a estar relacionadas con el CYP450. Las interacciones que pueden sufrir los antipsicóticos atípicos a este nivel se describen en la siguiente *Tabla 4*. [8]

Antipsychotic	Metabolism	Pharmacokinetic Interaction With Second-Generation Antipsychotic
Aripiprazole Oral: IR tablet, disintegrating tablet, solution	CYP2D6, 3A4 catalyze dehydrogenation to active dehydroaripiprazole. Does not undergo glucuronidation.	CYP3A4 inducers lower aripiprazole levels by about 60%, while CYP3A4 inhibitors increase levels by about 45%. Ketoconazole and quinidine decrease aripiprazole metabolism, so aripiprazole dose should be decreased by half during co-administration. Although itraconazole is a potent CYP3A4 inhibitor, there was no clinically significant difference in one small study (n = 24). Carbamazepine reduces aripiprazole and metabolite levels by 70%, so aripiprazole doses may need to be doubled when added to carbamazepine and halved when carbamazepine is discontinued.
Asenapine Oral: sublingual tablet (wide variability in PK observed in clinical studies)	Direct glucuronidation by UGT1A4 and oxidative metabolism by CYP1A2.	Fluvoxamine increases plasma concentration of asenapine by 29%. Should be co-administered with caution, while observing for adverse effects such as drowsiness, dizziness, and increased appetite. Asenapine (CYP2D6 inhibitor) increases paroxetine levels 2-fold.
Clozapine Oral: tablet, orally disintegrating tablet	Extensive first-pass in the liver and gut; predominantly metabolized by CYP1A2, 2D6. Also, contributed by CYP3A4 to active norclozapine.	Caffeine and clozapine are both metabolized by CYP1A2, and caffeine at 400 to 1000 mg may competitively inhibit clozapine metabolism with significant increase (26%) in clozapine levels. Fluoxetine, possibly by CYP2D6 inhibition increases clozapine and norclozapine levels. It is suggested that measuring clozapine levels may be useful. Fluvoxamine inhibition of CYP1A2 leads to a significant increase in clozapine levels. Paroxetine significantly increases plasma clozapine and norclozapine levels and may expose to clozapine toxicity. Sertraline may produce significant increases in plasma clozapine levels—the risk of clozapine toxicity should be considered. Phenytoin may reduce serum concentrations of clozapine via CYP1A2 induction. Cimetidine may increase clozapine levels by 50%. Rantidine is a safer alternative. Digoxin and warfarin are highly protein-bound drugs. Dose should be monitored and adjusted as necessary.
loperidone Oral: tablet	Extensive hepatic metabolism via carbonyl reduction, hydroxylation (CYP2D6), and O-demethylation (CYP3A4); forms active metabolites.	Iloperidone dose should be decreased by 50% with strong CYP2D6 inhibitors (eg, paroxetine, fluoxetine, quinidine), and when CYP2D6 inhibitor is discontinued return to previous dose. Iloperidone dose should be decreased by 50% with strong CYP3A4 inhibitors (eg, ketoconazole, clarithromycin) and when CYP3A4 inhibitor is discontinued return to previous dose. Iloperidone dose should be decreased by 50% in poor metabolizers of CYP2D6.

Tabla 4. Interacciones farmacocinéticas entre fármacos antipsicóticos atípicos y otros medicamentos.

## INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Las interacciones farmacodinámicas que se dan en los distintos antipsicóticos son la consecuencia de la competición con otros fármacos por el mismo receptor interfiriendo en su eficacia o potenciando su efecto. Las principales interacciones se encuentran reflejadas en la *Tabla 5* y se producen con fármacos como: [8]

**Anfetaminas:** los efectos antipsicóticos son antagonizados por la administración de amfetamina. A su vez, los antipsicóticos bloquean los efectos anorexígenos de las amfetaminas. Este mecanismo se desconoce actualmente, por lo que se recomienda evitar la administración conjunta de ambos fármacos.

**Anticolinérgicos:** Por un lado los anticolinérgicos van a potenciar los efectos adversos causados por la acción sobre receptores anticolinérgicos que provocaban los antipsicóticos tradicionales. Por otro lado, los anticolinérgicos disminuyen el efecto antipsicótico al administrarse a dosis elevadas, ya que reducen la biodisponibilidad de los mismos.

**Levodopa:** la levodopa y los antipsicóticos tienen efectos antagónicos, puesto que actúan ambos en los receptores dopaminérgicos, de manera que sus efectos terapéuticos se contrarrestan. Por esta razón, nunca deben asociarse.

**Litio:** Se ha visto en algunos casos que la administración concomitante de litio y haloperidol o tioridazina daba lugar a neurotoxicidad y efectos extrapiramidales graves en personas con trastorno bipolar [9]. El mecanismo actualmente es desconocido, pero se cree que puede tener relación con la adenilcilsa a nivel de la vía nigroestriada. Si bien, en otros estudios se demuestra la eficacia de ambas combinaciones en el tratamiento del trastorno bipolar. Esta combinación, se aconseja extremar la precaución en la administración simultánea de estos fármacos, puesto que pueden aparecer síntomas tóxicos cuando las dosis son elevadas, o presenciamos síntomas maníacos agudos, efectos extrapiramidales, trastornos fisiológicos, o existe daño cerebral.

**Opiáceos:** la administración de clorpromazina y meperidina potencia en gran medida la depresión de SNC y la hipotensión inducidas por este opiáceo.

**Propranolol:** el efecto hipotensor de los antipsicóticos sedantes puede incrementar por el efecto hipotensor de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos como el propranolol. Además, si se administra propranolol junto con clorpromazina se inhibe el metabolismo hepático de ambos fármacos, potenciando la respuesta de los dos. Esta interacción se ha detectado también con otros neurolépticos, como son el tiotixeno y la tioridazina pero no con el haloperidol.

FÁRMACO	POTENCIA RELATIVA <sup>1</sup>	SELECTIVIDAD DEL RECEPTOR	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	VIDA MEDIA Y RUTA DE ELIMINACIÓN	PRINCIPALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
<b>Antipsicóticos típicos</b>					
Clorpromazina	Baja	D <sub>2</sub> > 5-HT <sub>2</sub>	Oral, i.m. e i.v.	30 h (M)	Efectos aditivos con antiadrenérgicos, anticolinérgicos y depresores del SNC. Reduce los niveles séricos de litio. El uso simultáneo de un antagonista de adrenergico $\beta$ o de un antidepresivo puede aumentar los niveles séricos de ambos fármacos
Flufenazina	Alta	D <sub>2</sub> > 5-HT <sub>2</sub>	Oral y depot i.m.	20 h (M)	Efectos aditivos con antiadrenérgicos, anticolinérgicos y depresores del SNC. El uso simultáneo de un antagonista de adrenergico $\beta$ o de un antidepresivo puede aumentar los niveles séricos de ambos fármacos
Tioridazina	Baja	D <sub>2</sub> > 5-HT <sub>2</sub>	Oral	30 h (M)	Las mismas que la clorpromazina
Trifluoperazina	Alta	D <sub>2</sub> > 5-HT <sub>2</sub>	Oral e i.m.	24 h (M)	Las mismas que la clorpromazina
Tiotixeno	Alta	D <sub>2</sub> > 5-HT <sub>2</sub>	Oral e i.m.	35 h (M)	Efectos aditivos con antiadrenérgicos, anticolinérgicos y depresores del SNC. El uso simultáneo de un antagonista de adrenergico $\beta$ o de un antidepresivo puede aumentar los niveles séricos de ambos fármacos
Haloperidol	Alta	D <sub>2</sub> > 5-HT <sub>2</sub>	Oral y depot i.m.	24 h (M)	Los barbitúricos y la carbamazepina reducen los niveles séricos; la quinidina los aumenta
Loxapina	Media	D <sub>2</sub> > 5-HT <sub>2</sub>	Oral e i.m.	20 h (M)	El uso simultáneo de un antidepresivo puede aumentar los niveles séricos de ambos fármacos

Tabla 5: Principales interacciones farmacodinámicas de los antipsicóticos típicos.

## **DISCUSIÓN**

Como se ha visto a lo largo de la revisión, son abundantes los efectos adversos provocados por los antipsicóticos, tanto típicos como atípicos. Es imprescindible el control de estos pacientes, por parte del farmacéutico y el médico, para garantizar el correcto cumplimiento del tratamiento evitando posibles problemas que puedan surgir.

El papel del farmacéutico, en este caso, es fundamental y será necesario tener en cuenta ciertos aspectos a la hora de tratar con pacientes esquizofrénicos. Primeramente, conocer las reacciones adversas de los fármacos antipsicóticos, y mediar con el paciente, indicándole los posibles síntomas que puede padecer dependiendo del antipsicótico prescrito. En segundo lugar, el farmacéutico debe ser consciente de las enfermedades concomitantes que se presentan, entre las que encontramos enfermedades cardiovasculares en edades tempranas, enfermedades respiratorias, síndrome metabólico y trastornos glucídicos y lipídicos, las cuales aumentan la mortalidad en estos pacientes. [10]

Como consecuencia de las enfermedades concomitantes se van a emplear medicamentos para su tratamiento, por lo que se deberán tener muy en cuenta las posibles interacciones que se pueden producir, debido a que son un número elevado, como se ha comprobado con anterioridad.

Así mismo, es importante mostrar atención a algunos cuidados específicos que debe tener el paciente, como la abstención del consumo de sustancias como alcohol y tabaco e infusiones psicoestimulantes como café, té y mate que, también podrían interactuar con el tratamiento prescrito y disminuir su eficacia. [10]

Por otro lado, se deberá promover por todos los medios posibles el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, para evitar la aparición de síntomas positivos y negativos que provocan un gran impacto en la evolución de la enfermedad, puesto que aumentan las recaídas, los ingresos hospitalarios, la disminución de la calidad de vida y el incremento del riesgo de suicidio, lo que a su vez supone un elevado coste sanitario. [11]

Acompañando, al tratamiento farmacológico y su promoción por parte del farmacéutico, se establecerá una educación que ayude al paciente a reconocer sus síntomas y la importancia del tratamiento de los mismos.

Por tanto, las acciones que deberá seguir el farmacéutico para favorecer la calidad de vida son:

- a) Detectar e informar los PRM
- b) Interactuar con el médico
- c) Observar y analizar las posibles complicaciones que se puedan producir.
- d) Enfatizar en el paciente todo aquello que mejorará la eficacia del tratamiento como la importancia de la adherencia al mismo, informando de las posibles consecuencias de su incumplimiento. Promoverá también la toma de conciencia de su cronicidad y de los cuidados específicos que requiere la enfermedad. [10]

## **CONCLUSIONES**

El tratamiento de la esquizofrenia se lleva a cabo mediante antipsicóticos, los cuales se caracterizan por tener un elevado número de efectos adversos, así como también presentan interacciones con un gran número de fármacos.

Por esta razón, va a ser decisivo el papel de los profesionales sanitarios que deben conocer todo este conjunto, con el fin de diagnosticar de forma precoz la enfermedad y establecer un tratamiento adecuado para cada paciente teniendo en cuenta los medicamentos utilizados para tratar otras patologías concomitantes y evitando, en todo lo posible, las interacciones que puedan producirse.

Así mismo, el farmacéutico deberá informar al paciente, en todo momento, de la importancia de la adherencia al tratamiento y las graves consecuencias de no seguir el mismo, como la recesión en la evolución de la enfermedad, teniendo lugar recaídas e ingresos hospitalarios, lo que en última instancia significará una peor calidad de vida del paciente esquizofrénico.

Siguiendo estos pasos, el profesional sanitario será capaz de que el paciente disponga de los conocimientos suficientes sobre su enfermedad y de promover la mejora de la calidad de vida del paciente esquizofrénico.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Who.int. (2019). *Esquizofrenia*. [online] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
2. Nimh.nih.gov. (2019). *NIMH » La esquizofrenia*. [online] Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/la-esquizofrenia/index.shtml>.
3. Velasco Martin, A. and Lorenzo, P. (2005). *Velázquez farmacología básica y clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
4. Ayala, A. (2019). *Farmacoterapia de la esquizofrenia*. [online] Elsevier.es. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacoterapia-esquizofrenia-13094212>
5. Brenner, G. and Stevens, C. (2019). *Farmacología básica*. Barcelona: Elsevier.
6. Sescam.castillalamancha.es. (2019). [online] Disponible en: <https://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/efectosadversosantipsicoticosatipicos.pdf>
7. Martínez Martínez, L., Olivera Fernández, M. and Piñeiro Corrales, G. (2019). *Mortalidad en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina y ziprasidona)*.
8. Wijesinghe, R. (2019). *A review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with antipsychotics*. [online] Mental Health Clinician | Bimonthly peer-reviewed scientific content for psychiatric pharmacists. Disponible en: <https://mhc.cpn.org/doi/full/10.9740/mhc.2016.01.021>
9. GARCÍA BATLLE, C. and PLA POBLADOR, R. (2019). *Revisión de interacciones farmacológicas en un Hospital General*. [online] S3.amazonaws.com. Disponible en: [https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38894732/interacciones\\_farmacologicas.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1557508640&Signature=%2BFMf8bNhOa7xWupjBlvoMdceNoA%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DInteracciones\\_farmacologicas.pdf](https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38894732/interacciones_farmacologicas.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1557508640&Signature=%2BFMf8bNhOa7xWupjBlvoMdceNoA%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DInteracciones_farmacologicas.pdf)
10. Saiz-Ruiz, J., Saiz-González, M., Alegría, A., Mena, E., Luque, J. and Bobes, J. (2019). *Impacto del Consenso Español sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia*.
11. Giner, J., García, I., Granada, J., Leal, M., Sales, R., Lluch, M., Fornés, J. and Rodríguez, A. (2019). *Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso de enfermería en salud mental*. Dialnet. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3294349>
12. Who.int. (2019). *Esquizofrenia*. [online] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
13. Mata, I., Beperet, M., Madoz, V. and Grupo Psicost (2019). *Prevalencia e incidencia de la esquizofrenia en Navarra* [online] Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/6412>

*Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.*