

Jornadas de Área: Salud mental- Medicina
interna- Atención Primaria

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Departamento de Salud Mental
Gandia

24 de Febrero de 2015



MONOTERAPIA vs POLITERAPIA EN ESQUIZOFRENIA

Alfredo Cortell Sivera

Jefe de Sección de Psiquiatría

Departamento de Salud de Gandia

Gandia, 24 de Febrero de 2015



IMPORTANCIA INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- ❖ Producen el 20-30% de las reacciones adversas
- ❖ El riesgo aumenta del 5.6% al 84% cuando el número de fármacos concomitantes aumenta de 2 a 6
- ❖ Gran variabilidad interindividual entre los pacientes



CLASIFICACIÓN

INT. FARMACOCINÉTICAS

- Afectan a:
 - Absorción
 - Distribución
 - Metabolización
 - Excreción

INT. FARMACODINÁMICAS

- Cuando los efectos de un fármaco cambian por la presencia de otro



INTERACCIONES EN EL METABOLISMO

Inducción enzimática



Aumenta el metabolismo enzimático



dosis mayores del fármaco para los mismos efectos terapéuticos

Inhibición enzimática



Se frena (disminuye) el metabolismo enzimático



Acumulación del fármaco por la reducción de su metabolismo: posible aumento de toxicidad



CITOCROMO P450

PRINCIPAL SISTEMA ENZIMÁTICO INVOLUCRADO EN LAS REACCIONES DE METABOLIZACIÓN DE FASE I O DE OXIDACIÓN

DIFERENCIAS INDIVIDUALES

Cuantitativas

- Hiperrespuesta
- Hiporespuesta

Cualitativas

- Respuesta diferente terapéutica
- Respuesta tóxica

CITOCROMO P450

- *Nomenclatura*

- CYP: abreviatura del citocromo P450
- Numero: familia
- Letra mayúscula: subfamilia
- Número: nombre de la enzima

- *Familias (isoenzimas)*

CYP2D6 **CYP3A4** CYP1A2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2E1

❖ CYP3A4: metaboliza mas del 50% de los fármacos



CITOCROMO P450

ISOENZIMA CYP2D6

Polimorfismo genético

Metabolizadores lentos

- Del 5 al 10% en la raza blanca carecen de esta enzima
- Aumento de concentraciones plasmáticas
- Prolongación de la semivida de eliminación
- Aumento de actividad y toxicidad
- Menores necesidades terapéuticas
- Mayor posibilidad de interacción

Metabolizadores ultrarrápidas

- Del 1 al 3% tienen estas características
- Concentraciones plasmáticas bajas
- Fracasos terapéuticos a dosis habituales

CITOCROMO P450

ISOENZIMA CYP3A4

Responsable del metabolismo del 50% de los fármacos habituales

-Alta influencia en posibles interacciones farmacológicas

Actividad según la edad

-Edad adulta joven: máxima expresión

-Desde los 20 a los 80 años disminución de la actividad



POLITERAPIA

Empleo de dos o más fármacos de forma simultánea en un mismo paciente para el tratamiento de un mismo trastorno



POLITERAPIA

GUÍAS CLÍNICAS

Esquizofrenia no resistente



monoterapia

REALIDAD

Esquizofrenia no resistente



politerapia

Japon 90%

Italia 20 %

Australia 13 %

Austria 47 %

TENDENCIAS GENERALES

HOSPITALIZACIÓN

- Politerapia
- Pronta recuperación y acortamiento ingreso

AT.

AMBULATORIA

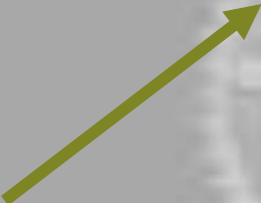
- Tendencia a monoterapia

Entre 1995 y 1999 el uso de politerapia pasó de 5.7% al 24.3%


❖ *Estudio CATIE: al menos dos tercios de los esquizofrénicos que inician un tratamiento con un antipsicótico van a responder insuficientemente*



ESQUIZOFRENIA RESISTENTE



Ausencia de respuesta a 2 o más antipsicóticos a dosis/tiempo adecuadas



Presencia continuada de síntomas positivos que implican discapacidad (autonomía, funcionamiento social) o trastornos conductuales tras 2 años de tratamiento AP de demostrada eficacia y a dosis adecuadas.



ESQUIZOFRENIA RESISTENTE

VENTAJAS POLITERAPIA

↑ *EFEECTO DEL PRIMER ANTIPSICÓTICO*

↓ *TIEMPO DE RECUPERACIÓN*

↑ *PERFIL DE RECEPTORES CUBIERTO*

↓ *POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS*

TRATAMIENTO DE OTROS SÍNTOMAS

- ✓ *Agresividad*
- ✓ *Trastornos conductuales*
- ✓ *Síntomas negativos, cognitivos, afectivos*

ESQUIZOFRENIA RESISTENTE

DESVENTAJAS POLITERAPIA

COMBINAR FÁRMACOS CON UN MISMO PERFIL DE RECEPTORES

FÁRMACOS CON SIMILAR TIEMPOS DE ACCIÓN

↑ *POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS A CORTO Y LARGO PLAZO*

↓ *ADHERENCIA AL TRATAMIENTO*

↑ *INNECESARIO POR ENCIMA DE DOSIS MÁXIMAS*

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

↑ *COSTE TRATAMIENTO*

▶ *NO AVALADO POR ESTUDIOS CIENTÍFICOS*

ERRORES COMUNES

Actitud temerosa

-Ante una mala respuesta a monoterapia añadir secuencialmente varios AP y ante la mejoría mantener la pauta

Error en la identificación de quejas inespecíficas

-Reflejo de una descompensación: valorar subir dosis antes de añadir un segundo AP
-Responder a todas las demandas/quejas con cambio de medicación

Atrapamiento

-Ante la mejoría en la sustitución de un Tip a un Atip, no retirar el inicial

Tiempo de latencia de la respuesta antipsicótica: mínimo 8 semanas

No considerar los perfiles receptoriales de los fármacos que se asocian



ACCIÓN ANTIPSICÓTICOS

Bloquean casi completamente los D2 en el sistema límbico (acción antipsicótica)

Bloquean de manera parcial los D2 del Sistema Nigroestriado (con lo que se minimiza los efectos secundarios motores)

Con dos antipsicóticos o altas dosis de uno se bloquearían totalmente los D2 del Sistema Nigroestriado

más efectos adversos

no aumenta la eficacia terapéutica

Monoterapia en
esquizofrenia no
resistente

No hay gran diferencia entre los atípicos (receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos)

Un solo fármaco menos riesgos de efectos adversos.

<i>Receptor</i>	<i>Ziprasidona</i>	<i>Risperidona</i>	<i>Olanzapina</i>	<i>Quetiapina</i>	<i>Clozapina</i>	<i>Aripiprazole</i>
D2	++++	++++	++	+	+	++++
5HT2A	+++++	+++++	++++	+	++++	++++
5HT2C	+++++	++++	++++	-	++	++
5HT1A	++++	+	-	+	+	++++
5HT1D	++++	+	+	-	-	-
Alfa1adrenergico	++	++++	++	++	++++	++
M1	-	-	++++	++	++++	-
H1	++	++	++++	++++	++++	++

Tabla 1. Afinidad relativa de antipsicóticos atípicos hacia receptores. +++++ muy alto, ++++ alto, ++ moderado, + bajo, - nulo. 5HT: serotonina, D2: dopamina, M1: muscarínico, H1: histaminérgico. Adaptado de Casey et al. The Pharmacology of weight gain with antipsychotics. Journal of Clinical Psych. 2001; 62:4-10.

Potenciar mecanismo de acción-perfil receptores

Combinaciones de neurolépticos complementarios en cuanto al perfil de receptores bloqueados

Umbral de bloqueo

- ❑ **General:** 60-80% de bloqueo receptores D2
- ❑ **Atípicos:**
 - Quetiapina y clozapina : 30%-60%
 - Aripiprazol: 85%-90%
 - Olanzapina, ziprasidona, risperidona y paliperidona.

❖ *Según lo anterior neurolépticos con diferente afinidad por receptores se potenciarían*

Hipótesis “hit and run”

RÁPIDA DISOCIACIÓN

Disminuye el tiempo de unión AP-receptor, siendo suficiente para ejercer el efecto antipsicótico e insuficiente para inducir efectos secundarios

FÁRMACOS

D.rápida: Clozapina, Quetiapina, Paliperidona

D.intermedia: Olanzapina

D.lenta: risperidona y atípicos de alta potencia

❖ *La combinación de rápidos y lentos puede tener razón para potenciar el efecto terapéutico sin aumentar los efectos secundarios*

Hipótesis “hit and run”

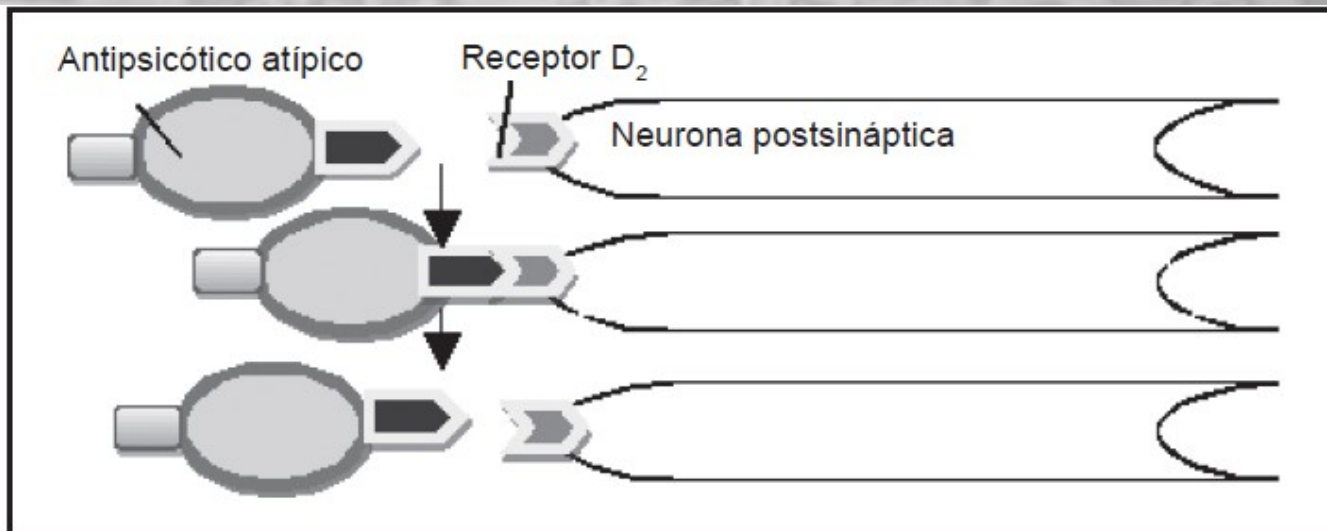


Figura 1. Hipótesis “Hit and Run”.

POTENCIAR-ACCELERAR EL % DE OCUPACIÓN D2

5-25 veces menor [receptores D2] en mesolímbico y mesocortical que en estriado

Dosis máximas: a dosis terapéuticas, los receptores MC y ML ya están bloqueados, al aumentar la dosis: aumenta el bloqueo de los receptores estriados

Aumentan efectos adversos

Varios antipsicóticos

Mayor ocupación receptores nigroestriatales: más efectos secundarios

Posible competencia respecto a receptores: no se optimiza la acción antipsicótica

Estudio Iberas y Pani

- ❑ Olanzapina 20 mgr: estriado 70%, Mesocortical y Mesolímbico 90%
- ❑ Risperidona 6 mgr: Estriado 70%. Mesocortical y Mesolímbico 90%
- ❑ Haloperidol 10-15 mgrs: Estriado 85%, Mesocortical y Mesolímbico 90%

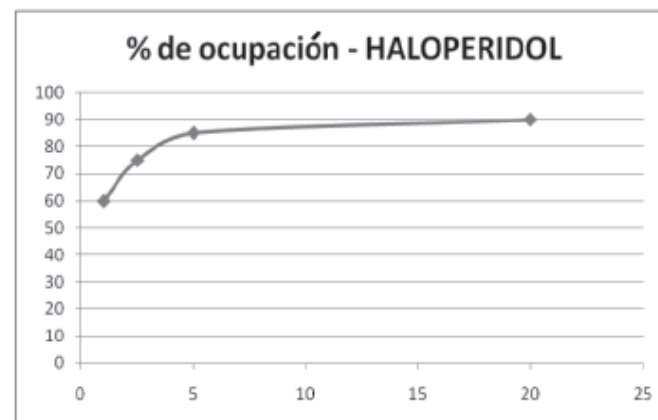
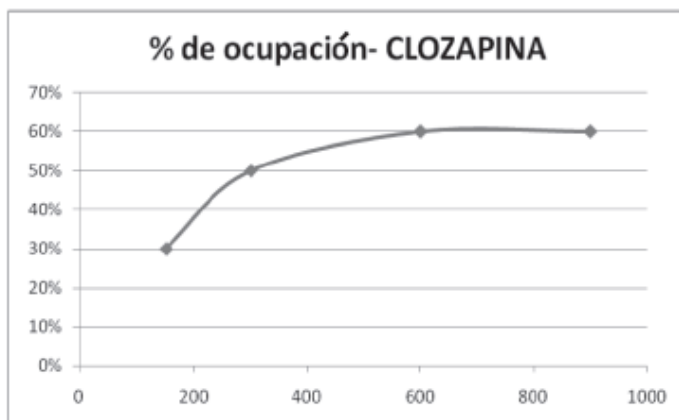
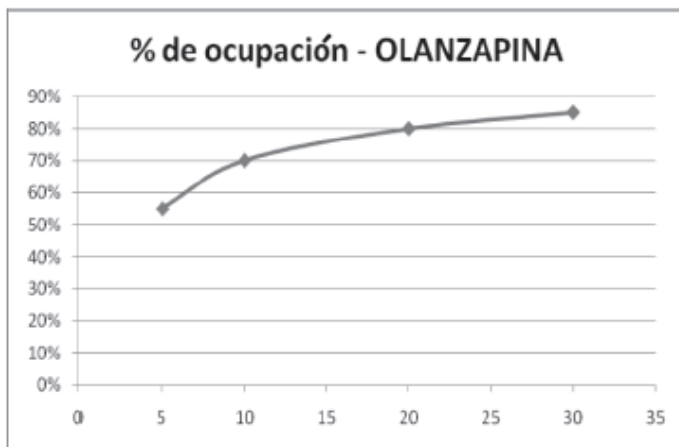


Figura 2. Relación entre dosis (mg) y ocupación de receptores D2. Adaptado de Kapur S et al. Clinical and Theoretical Implications of 5HT2 and D2 Receptor Occupancy of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine in Schizophrenia. Am J Psychiatry.1999; 156:286-93.

Disminuir potenciales efectos adversos

- Antipsicóticos diabetógenos (clozapina, olanzapina)
- Hiperprolactinemia



conclusiones

- ❖ Éxito en la práctica, no confirmado en los estudios clínicos
- ❖ Escasez de estudios amplios que apoyen el uso de la politerapia
- ❖ Mayor consenso para disminuir efectos adversos sin buscar efecto antipsicótico
- ❖ Se necesitan más estudios

*TENDENCIA A
MONOTERAPIA*

*VALORACIÓN INDIVIDUAL Y AJUSTE DE
TRATAMIENTO SEGÚN EVOLUCIÓN*



Ensayos antes politerapia

Tres ensayos con tres antipsicóticos atípicos y un ensayo con uno típico.

- Monoterapia
- Dosis adecuadas y tiempo suficiente (6 semanas)

Clozapina

- Respuesta parcial

Clozapina mas otro antipsicótico

- Falta de respuesta o intolerancia a clozapina

Asociación de dos antipsicóticos



Tabaco

Pacientes con TMG tienen 50-80% más probabilidades de fumar

Los hidrocarburos del tabaco son potentes inductores del CYP540 hepático

El efecto aparece a las 2-4 semanas del inicio del consumo y desaparece algunas semanas tras su cese

Los antipsicóticos más influidos: clozapina y olanzapina (su metabolismo depende en gran parte del CYP1A2)



Jornadas de Área: Salud mental- Medicina
interna- Atención Primaria

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Departamento de Salud Mental
Gandia

24 de Febrero de 2015

