

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES EN PACIENTES CRÓNICOS CON
ESQUIZOFRENIA HOSPITALIZADOS EN UNA CLÍNICA DE BOGOTÁ D.C., DURANTE EL
PERÍODO ENERO A FEBRERO DEL AÑO 2018**

TRABAJO DE GRADO

MÓNICA ZULEYMA CASTRO GORDILLO

JENIFER MONROY CASTELLANOS

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A.

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

QUÍMICA FARMACÉUTICA

BOGOTÁ D.C 2018

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES EN PACIENTES CRÓNICOS CON
ESQUIZOFRENIA HOSPITALIZADOS EN UNA CLÍNICA DE BOGOTÁ D.C., DURANTE EL
PERÍODO ENERO A FEBRERO DEL AÑO 2018**

Trabajo para optar por el título de Química Farmacéutica

Director: LUIS ALBERTO RUBIO HERNÁNDEZ

Químico Farmacéutico

Máster en Farmacia Clínica

Codirector: CLAUDIA SOFÍA GORDILLO SOCHA

Química Farmacéutica

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A.

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

QUÍMICA FARMACÉUTICA

BOGOTÁ D.C 2018

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer inicialmente a Dios por permitirnos elaborar el Presente trabajo de Grado. A nuestro Director de Tesis Luis Alberto Rubio Hernández por la mejor orientación, el gran apoyo, la paciencia, la dedicación y la moral entregada de su parte. A nuestra Codirectora de Tesis Claudia Sofía Gordillo Socha quien nos brindó su ayuda incondicional ante cualquier situación. A los médicos, enfermeras y todo el personal de la Clínica que de alguna forma nos brindó colaboración absoluta. A nuestros padres porque gracias a ellos logramos una carrera profesional además de contar con su apoyo y motivación incondicional. A la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales junto a todos sus profesores quienes gracias a sus enseñanzas y conocimientos entregados hacen parte de nuestro logro profesional.

1. TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	15
2. OBJETIVOS	18
2.1. OBJETIVO GENERAL	18
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3. MARCO TEORICO	19
3.1. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	19
3.1.1. CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES	19
3.1.2. FACTORES QUE AFECTAN LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS.....	23
3.1.3. CLASIFICACIÓN SOBRE EL NIVEL DE CAUSALIDAD DE LAS INTERACCIONES	
25	
3.2. ESQUIZOFRENIAS	28
3.2.1. FORMAS DE EVOLUCIÓN	28
3.2.2. TIPOS DE ESQUIZOFRENIA.....	28
3.3. ANTIPSICOTICOS.....	30
3.3.1. DESCRIPCIÓN	30
3.3.2. CLASIFICACIÓN.....	31
3.3.3. ESTRUCTURA QUÍMICA.....	31
3.3.4. MECANISMO DE ACCIÓN	32
3.3.5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA	34
3.3.6. DOSIFICACIÓN	37
3.3.7. REACCIONES ADVERSAS	38
3.3.8. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	41
3.4. ANTIEPILÉPTICOS	44
3.4.1. CARBAMACEPINA (DERIVADOS TRICICLICOS).....	44
3.4.2. LACOSAMIDA (LCS).....	48
3.4.3. ÁCIDO VALPROICO	55
3.5. BENZODIACEPINAS	60
3.5.1. CLONAZEPAM.....	61
3.6. ANTIDEPRESIVOS.....	66

3.6.1. DESCRIPCIÓN	66
3.6.2. CLASIFICACIÓN.....	67
3.6.3. ESTRUCTURA QUIMICA.....	68
3.6.4. MECANISMO DE ACCIÓN	69
3.6.5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA	71
3.7. OTROS FARMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES	80
3.7.1. ACIDO FOLICO.....	80
3.7.2. ANTIHISTAMINICOS H1	84
3.7.3. LEVOTIROXINA.....	90
3.7.4. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES	94
3.7.5. GEMFIBROZILO	99
3.7.6. LAXANTES	103
3.7.7. CIRUELAX EN JALEA.....	107
4. METODOLOGÍA.....	108
4.1. Tipo de estudio.....	108
4.2. Método	108
4.3. Periodo	108
4.4. Etapas de la Investigación	108
4.5. Criterios de inclusión	108
4.6. Criterios de exclusión	108
4.7. Recolección de datos.....	109
4.8. Procesamiento de la muestra:.....	109
4.9. Clasificación farmacológica de las interacciones medicamentosas:	109
4.10. Algoritmos o escalas de probabilidad	109
4.10.1. Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas (EPIF) de Horn.....	110
4.10.2. Según el Perfil farmacocinético y farmacodinámico	111
4.11. Aspectos administrativos y/o recursos:.....	111
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	112
5.1. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	113
5.1.1. PACIENTE 01	113
5.1.2. PACIENTE 02	119

5.1.3. PACIENTE 03	121
5.1.4. PACIENTE 04	127
5.1.5. PACIENTE 05	131
5.1.6. PACIENTE 06	135
5.1.7. PACIENTE 07	141
5.2. DISCUSIÓN GENERAL	148
6. ARTICULO	158
7. CONCLUSIONES.....	171
8. IMPACTO ESPERADO	172
9. BIBLIOGRAFÍA.....	¡Error! Marcador no definido.
10. ANEXOS	179

ABREVIATURAS

EPS: Del inglés “extrapiramidal syndrome”,

SEP: Síndrome extrapiramidal

t_{1/2}: Tiempo de vida media

5HT: Serotonina

CYP: Citocromo P-450

DBT: Diabetes

AP: Antipsicóticos

ECG: Electrocardiograma

SNC: Sistema nervioso central

IMAO: Inhibidores de la monoaminoxidasa

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

IR: Insuficiencia Renal

IH: Insuficiencia Hepática

DA: Dopamina

TH: Tirosina Hidrosilasa

AChR: Acetilcolina

AUC: Área Bajo la Curva

ITINN: Inhibidores de la transcriptasa Inversa no nucleosidos

ADTs: Antidepresivos tricíclicos

BZD: Benzodiazepina

LCS: Lacosamida

UPP: Unión a proteínas plasmáticas

C_{máx}: Concentración máxima

FAE: Fármacos antiepilépticos

MHD: Monohidroxi derivado

AV: Ácido valproico

GABA: Ácido Gamma-Aminobutírico

IF: Interacción Farmacológica

GLOSARIO

Tomografía por emisión de positrones (TEP): Es un tipo de estudio por imágenes. Se utiliza una sustancia radiactiva llamada marcador para buscar una patología en el cuerpo.

Síntomas extrapiramidales (EPS): Efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos. Los EPS pueden causar movimiento y problemas de control muscular en todo el cuerpo.

Preparados depot: Forma farmacéutica de absorción retardada.

Agranulocitosis: Disminución del número de neutrófilos por debajo de 1,000-1,500 cel/mm³

Prolactina: Hormona que estimula la secreción de la leche a través de una acción directa sobre la glándula mamaria.

Dislipemia: Alteración del metabolismo de los lípidos.

Hipotension ortostática: Presión arterial baja que se produce cuando te pones de pie tras estar sentado o acostado.

Discinesia tardía: Trastorno que consiste en movimientos involuntarios.

Ginecomastia: Agrandamiento patológico de una o ambas glándulas mamarias en el hombre.

Trastornos distímico: Trastorno del estado de ánimo crónico.

Esprúe tropical: Es una enfermedad que se presenta en personas que visitan áreas tropicales o que viven allí. Este trastorno altera la absorción de nutrientes de los intestinos.

La homocisteína (HC): Es un aminoácido azufrado importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular, este ha sido considerado factor influyente en el desarrollo

de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.

Homoérgicos: dos principios activos que producen el mismo efecto.

Heterérgico: cuando dos principios activos solamente uno de ellos produce un efecto determinado.

Homodinámico: principios activos que producen un efecto determinado por medio de la misma acción o mecanismo (agonista de los mismos receptores).

Heterodinámico: dos principios activos que producen el mismo efecto por medio de una diferente acción o mecanismo.

Deterioro cognitivo: Pérdida de funciones cognitivas, específicamente en memoria, atención y velocidad de procesamiento de la información, que se produce con el envejecimiento normal.

Interacciones potenciales: Modificación de la acción de un fármaco en magnitud o en duración debido a la administración previa o concomitante de otra sustancia.

LISTA DE GRAFICAS

Gráfica 1. Prevalencia de medicamentos que presentaron interacciones en Pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.

Gráfica 2. Prevalencia de interacciones por paciente crónico con esquizofrenia hospitalizada en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.

Gráfica 3. Prevalencia de efectos presentados por los pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.

Gráfica 4. Prevalencia tipo de interacción farmacológica en pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.

Gráfica 5. Clasificación en función de la evidencia de interacciones en pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.

Gráfica 6. Clasificación según relevancia clínica de las interacciones en pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.

Gráfica 7. Sexo de los pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.

Gráfica 8. Edad de los pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.

Gráfica 9. Diferencia entre las interacciones medicamentosas presentadas y las potenciales en pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1. Algoritmo de Horn
- Tabla 2. Clasificación de los Antipsicóticos
- Tabla 3. Estructura Química de Antipsicóticos Atípicos
- Tabla 4. Unión a receptores de los Antipsicóticos Atípicos
- Tabla 5. Dosis recomendada para la administración de Antipsicóticos Atípicos
- Tabla 6. Perfiles de efectos secundarios de los Antipsicóticos Atípicos
- Tabla 7. Dosificación en adultos de algunos antiepilépticos
- Tabla 8. Dosificación de Lacosamida
- Tabla 9. Dosificación en adultos de Ácido valproico (Valproato)
- Tabla 10. Dosificación en adultos de Clonazepam
- Tabla 11. Clasificación de los Antidepresivos
- Tabla 12. Características Farmacocinéticas de los Inhibidores selectivos de recaptación de 5-HT
- Tabla 13. Dosis recomendada para la administración de Antidepresivos Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina
- Tabla 14. Isoenzimas del complejo P450 Inhibidas por distintos antidepresivos y las posibles interacciones que pueden surgir en combinación con otros fármacos.
- Tabla 15. Dosis recomendada para la administración de Ácido Fólico
- Tabla 16. Clasificación de los Antihistamínicos.
- Tabla 17. Dosificación de la Hidroxicina
- Tabla 18. Dosis recomendada para la administración de Levotiroxina
- Tabla 19. Dosis recomendadas para la administración de Omeprazol
- Tabla 20. Dosificación diaria de Gemfibrozilo
- Tabla 21. Dosis en adultos y niños de Bisacodilo
- Tabla 22. Clasificación de los medicamentos administrados en cada paciente
- Tabla 23. Algoritmo de Horn Clozapina y Clonazepam
- Tabla 24. Algoritmo de Horn Clonazepam y Risperidona
- Tabla 25. Algoritmo de Horn Clozapina y Risperidona
- Tabla 26. Algoritmo de Horn Risperidona y Bisacodilo

- Tabla 27. Algoritmo de Horn Clozapina y Risperidona
- Tabla 28. Algoritmo de Horn Risperidona y Bisacodilo
- Tabla 29. Algoritmo de Horn Clozapina y Risperidona
- Tabla 30. Algoritmo de Horn Paroxetina y Ácido Valproico
- Tabla 31. Algoritmo de Horn Paroxetina y Clozapina
- Tabla 32. Algoritmo de Horn Ácido Valproico y Risperidona
- Tabla 33. Algoritmo de horn Fluvoxamina y Clozapina
- Tabla 34. Algoritmo de horn Fluvoxamina y Clonazepam
- Tabla 35. Algoritmo de horn Amisulprida y Clozapina
- Tabla 36. Algoritmo de Horn Fluoxetina y Clozapina
- Tabla 37. Algoritmo de Horn Fluoxetina y Ácido valproico
- Tabla 38. Algoritmo de Horn Fluoxetina y Bisacodilo
- Tabla 39. Algoritmo de Horn Quetiapina y Carbamazepina
- Tabla 40. Algoritmo de Horn Quetiapina y Escitalopram
- Tabla 41. Algoritmo de Horn Bisacodilo y Escitalopram
- Tabla 42. Algoritmo de Horn Carbamazepina y Clonazepam
- Tabla 43. Algoritmo de Horn Clonazepam y Olanzapina
- Tabla 44. Algoritmo de Horn Clonazepam y Paroxetina
- Tabla 45. Algoritmo de Horn Paroxetina y Olanzapina
- Tabla 46. Resumen de las interacciones medicamentosas

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Mecanismo de acción de los Antipsicóticos
- Figura 2. Estructura química de la Carbamacepina
- Figura 3. Principales mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.
- Figura 4. Estructura química de lacosamida.
- Figura 5. Mecanismo de acción de Lacosamida
- Figura 6. Estructura química del Ácido valproico
- Figura 7. Formula estructural del clonazepam
- Figura 8. Explicación gráfica Mecanismo de acción de las benzodiazepinas
- Figura 9. Estructura química de los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina.
- Figura 10. Sitios de acción de los Antidepresivos
- Figura 11. Estructura química del ácido fólico
- Figura 12. Estructura química hidoxicina.
- Figura 13. Estructura Química Levotiroxina
- Figura 14. Estructura Química Omeprazol
- Figura 15. Mecanismo de acción Omeprazol
- Figura 16. Estructura química del gemfibrozilo
- Figura 17. Estructura química del bisacodilo

1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo es realizado en una clínica de Bogotá. El Centro de Investigaciones del Sistema Nervioso - GRUPO CISNE, es una organización de profesionales de la salud que nació en el 2002 con el deseo de posicionar el trabajo y la investigación en salud mental y neurología, como estrategias vitales y necesarias de la promoción, prevención y rehabilitación en las políticas de salud. Hoy en día cuenta con líneas de trabajo en el orden académico y social, participan en estudios de investigación patrocinados, diseñan, desarrollan y realizan proyectos de investigación locales, en las líneas de promoción, prevención y rehabilitación, y mantienen alianzas en el campo de la práctica clínica con centros de atención especializados en servicios de atención ambulatoria y hospitalaria.

La clínica cuenta con tres sedes; el desarrollo del trabajo se realizó en la Sede principal (Estudios Clínicos - Hospitalización Pacientes Crónicos) que tiene una Capacidad de 17 camas. Donde hay 7 pacientes diagnosticados con esquizofrenia y 10 pacientes diagnosticados con otros trastornos mentales.

Se realizó una revisión mediante la Guía Clínica del GRUPO CISNE “Guía de atención Esquizofrenia” versión 2 Código GR-AS-GU-11. (61)

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por una distorsión del pensamiento, las percepciones, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo y la conducta. Algunas de las experiencias más comunes son el hecho de oír voces y delirios.

En todo el mundo, la esquizofrenia se asocia a una discapacidad considerable y puede afectar al desempeño educativo y laboral. Las personas con esquizofrenia tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana que el conjunto de la población. Esto se debe por lo general a enfermedades físicas, como enfermedades cardiovasculares, metabólicas e infecciosas. (1)

Los síntomas de la esquizofrenia se dividen en dos grandes grupos: síntomas positivos, que son experiencias anormales, y síntomas negativos, que son la ausencia de conductas normales. Síntomas positivos: Alucinaciones, Ideas delirantes, Trastornos del pensamiento y Trastorno de la autopercepción. Síntomas negativos: Falta de energía y motivación, Trastornos emocionales y Retraimiento social. (2)

Normalmente los pacientes crónicos que son diagnosticados con esquizofrenia se encuentran polimedicados, identificando de esta manera que los fármacos consumidos no son únicamente para el tratamiento psicótico o depresivo, sino también para tratar infecciones en el organismo y otros síntomas que se presentan comúnmente como el tiroidismo o la gastritis.

La polimedicación, como tal, representa una situación de alto riesgo para la salud sobre todo en los pacientes adultos mayores donde la farmacocinética y farmacodinamia influyen más, por el mismo deterioro de sus funciones orgánicas. Si bien la polimedicación se acepta como un consumo mayor a 5 medicamentos, como medida preventiva se puede considerar desde 4 medicamentos pues ya hay un riesgo de presentar algún tipo de daño. (3). Dentro de los medicamentos más utilizados comúnmente en la esquizofrenia se encuentran para:

- Trastornos psicóticos: Clorpromazina, Flufenazina y Haloperidol.
- Trastornos depresivos: Amitriptilina y Fluoxetina.
- Trastornos bipolares: Carbamazepina, Carbonato de litio y Ácido valproico.
- Ansiedad generalizada y trastornos del sueño: Diazepam
- Trastornos obsesivo-compulsivos y ataques de pánico: Clomipramina (1)

Se denomina interacción farmacológica a la modificación cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco causada por la administración simultánea o sucesiva de otro. La polimedicación facilita la aparición de interacciones cuyo resultado puede ser una reacción adversa o la pérdida de efecto terapéutico. La incidencia es difícil de determinar, pero se relaciona fundamentalmente con el número de fármacos administrados conjuntamente al mismo paciente.

Existen principalmente dos tipos de interacciones: Las positivas (mejoran el efecto terapéutico) y las negativas (afectan negativamente el efecto terapéutico). Estas así mismo se pueden clasificar en tres tipos de interacciones: De carácter farmacéutico o fisicoquímico (se refieren a las incompatibilidades de tipo físico-químico, que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución); De carácter farmacocinético (se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación del otro fármaco cuyo efecto es modificado) y de carácter farmacodinámico (alteraciones a nivel del mecanismo de acción, dando origen a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación).

(4)

Las que con mayor frecuencia causan problemas son las de tipo farmacocinética, sobre todo las relacionadas con el metabolismo a través del sistema del citocromo P450 o el aclaramiento pre sistémico por la glucoproteína P u otros transportadores. (5). Las interacciones entre fármacos deben tenerse en cuenta en la práctica diaria, ya que es de total importancia prevenir riesgos mayores a los que ya se encuentran, para evitar complicaciones, efectos no deseados y gastos innecesarios por parte del paciente. De la misma manera, el conocimiento del mecanismo de acción de los medicamentos administrados al paciente, se deben tener en cuenta a la hora de una correcta prescripción.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

- Identificar las posibles interacciones medicamentosas potenciales que se presenten en pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C, durante el periodo Enero a febrero del año 2018.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Cuantificar la presencia de interacciones medicamentosas potenciales identificando los fármacos que se presentan con mayor frecuencia en pacientes con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá.
- Conocer los factores asociados a las interacciones medicamentosas tales como: edad, sexo, comorbilidad, cantidad de medicamentos prescritos y antecedentes.
- Elaborar una propuesta de artículo de investigación con los resultados obtenidos en el presente estudio.

3. MARCO TEORICO

3.1. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se llama interacción medicamentosa a la aparición de un efecto farmacológico, terapéutico, tóxico, de intensidad superior o inferior a la habitual o prevista, consecuencia de la presencia o acción simultánea de un fármaco sobre otro. De esta definición se deduce la necesidad de la existencia de un fármaco cuya acción se modifique por la acción de otros.

Aunque con frecuencia se describe la interacción medicamentosa como un efecto indeseable por exceso o una respuesta insuficiente por defecto, a veces debe considerarse que puede ser beneficiosa. Sin embargo, las interacciones medicamentosas pueden contribuir notablemente el aumento de la frecuencia de reacciones adversas. Existen estudios que muestran que cuántos más medicamentos se tomen mayor es el riesgo de efectos indeseables. (6)

3.1.1. CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES

3.1.1.1. MECANISMOS DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Uno de los factores que pueden alterar la respuesta de los medicamentos es la administración concomitante de otros fármacos. Existen varios mecanismos por los cuales los medicamentos pueden interactuar, pero la mayor parte pueden ser categorizados como farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción), farmacodinámicos o de toxicidad combinada. (7)

3.1.1.1.1. Mecanismos Farmacocinéticos

Los fármacos pueden interactuar en cualquier punto o momento de su absorción, distribución, biotransformación o excreción y, como resultado puede haber un incremento o decremento de su concentración en el sitio de acción.

Modificaciones de la absorción

Digestiva: Estas modificaciones conducirán a variaciones en la biodisponibilidad de las drogas. Los propios excipientes pueden influir sobre la biodisponibilidad que depende de la viscosidad de una solución, de la existencia de emulsionantes o estabilizadores o del uso de agregantes, retardadores, capas de recubrimiento plástico, etc. Algunas sustancias pueden formar complejos pocos solubles con otras haciéndolos inabsorbibles; como, por ejemplo, los iones calcio y cationes metálicos presentes en los aminoácidos son quelados por la tetraciclina, y el complejo así formado no se absorbe. Las modificaciones del pH influyen sobre el grado de ionización de los fármacos en función de sus pKa. Los fármacos que modifican la motilidad digestiva afectan la absorción de otras drogas. (7)

Otras vías: Esencialmente, la vía parenteral se ve influida por un gran número de factores como los fisicoquímicos que pueden hacer que en una solución intravenosa se produzca un precipitado insoluble que se manifieste plenamente o no. Unas veces las modificaciones o asociaciones tienden a facilitar la absorción, pero en general se buscan efectos lentificadores de la disponibilidad, dando lugar a medicaciones lentas o de depósito.

Interacciones a nivel de la distribución

La mayoría de los fármacos circulan en la sangre unidos en cierta proporción a las proteínas sanguíneas. Algunos medicamentos parecen tener puntos de combinación limitados y pueden ser desplazados por otra droga con mayor afinidad como por ejemplo la warfarina normalmente ligada en un 99% cuando otro fármaco con afinidad por los mismos sitios, como el Clofibrato y los AINES. (7)

Interacciones a nivel del metabolismo

La biotransformación de las drogas por efecto de las enzimas de localización, preferentemente hepáticas, puede ser modificada por numerosos fármacos. Gran número de sustancias tales como medicamentos, insecticidas, herbicidas, hidrocarburos y colorantes pueden aumentar la actividad de las enzimas catalizadoras hepáticas. Este fenómeno se denomina inducción enzimática, se manifiesta por incremento de la producción de proteínas microsómicas y de citocromo P450; es producida por diversas drogas que en general son altamente lipofílicas. Hay

drogas que inducen la catabolización de otras e incluso inducen su propia degradación lo cual explica la disminución del efecto por algunos medicamentos cuando se usan por largo tiempo. Además de la inducción, es importante la inhibición enzimática; debido a que los inhibidores enzimáticos suelen ser de sistemas distintos; así, un inhibidor de la xantinoxidasa no solo impide la formación de ácido úrico, sino también la degradación de los anticoagulantes dicumarínicos.

Interacciones a nivel de la excreción

La eliminación glomerular se facilitará aumentando la fracción libre del medicamento, por esa razón cualquier fármaco que desplace a otro de su unión con las proteínas, al mismo tiempo que aumenta su eficacia, facilitará su eliminación glomerular. La reabsorción tubular dependerá del pH de la orina; otra forma depende de la interacción en los sitios de transporte activo.

Las modificaciones en el pH de la orina pueden influir en la reabsorción pasiva, aumentándola o reduciéndola. La secreción activa de sustancias por el túbulo es importante. Por este medio son secretadas muchas sustancias ácidas y sus metabolitos. La excreción digestiva también puede ser influida farmacológicamente; las resinas intercambiadoras, los adsorbentes y los complejantes o quelantes pueden hacer que se eleve la eliminación digestiva al impedir la reabsorción. (7)

3.1.1.1.2. Mecanismos Farmacodinámicos

Son las debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector, originando fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. La interacción puede ocurrir a nivel del receptor (antagonismo, hipersensibilización, desensibilización), o a nivel de los procesos moleculares subyacentes a la activación de los receptores, o a nivel de sistemas fisiológicos distantes que se contrarrestan o contraponen entre sí.

Desde el punto de vista farmacodinámico las acciones combinadas de los principios activos se pueden categorizar en tres grupos:

- Adición de efectos

- Inhibición de efectos
- Potenciación de efectos (7)

Sinergismo: La acción combinada supera la suma de los efectos de cada uno de los fármacos administrados por separado.

Adición: El efecto combinado de dos fármacos equivale a la suma del efecto de cada uno de ellos administrado por separado.

Potenciación: Creación de un efecto tóxico de un fármaco debido a la administración concomitante de otro fármaco.

Antagonismo: Interferencia de un fármaco con la acción de otro. El antagonismo de un fármaco puede conferir una ventaja terapéutica cuando se va a utilizar un fármaco como un antídoto contra la toxicidad de otro.

El *antagonismo funcional o fisiológico* ocurre cuando dos sustancias químicas producen efectos opuestos en la misma función; este mecanismo constituye la base de la mayor parte de los cuidados de apoyo que se brindan a los pacientes tratados de intoxicación por sobredosis de un fármaco.

El *antagonismo químico, o inactivación*, es una reacción entre dos sustancias químicas para neutralizar sus efectos, como el que se observa tras el tratamiento con quelantes.

El *antagonismo farmacocinético* es la alteración de la farmacodinámica de una sustancia (su absorción, biotransformación, distribución o excreción) de manera que una menor cantidad del fármaco llega al órgano terminal o se reduce su permanencia en el mismo.

El *antagonismo de receptor* comprende el bloqueo del efecto de un fármaco con otro que compete en el sitio del receptor. (27)

Inhibición: El sentido en que se utiliza este término es muy amplio, ya que puede incluir el antagonismo, la disminución de la acción y cualquier otro término que signifique disminución de los efectos generados por los principios activos. (7)

3.1.2. FACTORES QUE AFECTAN LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS

3.1.2.1. Relacionados con el paciente

Estados Patológicos: Los pacientes que padecen una serie de enfermedades como diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, alcoholismo y diversos trastornos gastrointestinales pueden responder en forma distinta a las drogas, que aquellos que no padecen estas alteraciones. Por consiguiente, las enfermedades pueden predisponer o proteger al paciente de los efectos desfavorables de la interacción.

Función renal: Una disminución en el índice de filtración glomerular y/o deterioro en la función tubular renal puede provocar un aumento de los niveles séricos de la droga con la consiguiente mayor probabilidad de interacciones. Más aún, los pacientes con uremia pueden presentar alteración en la unión de la droga con las proteínas plasmáticas (por ejemplo, fenitoína) y la albuminuria en los pacientes nefróticos puede disminuir la albúmina sérica en grado suficiente como para predisponer al paciente a ciertas interacciones.

Función hepática: Una acentuada disminución en la función hepática podría, en teoría, provocar una alteración en el metabolismo de la droga con el consiguiente aumento de la misma y una mayor posibilidad que se presenten interacciones; asimismo, algunas enfermedades hepáticas (por ejemplo, cirrosis) puede producir una hipoalbuminemia de tal magnitud que podría modificar la acción de la droga.

Niveles séricos de proteína: Es probable que la hipoalbuminemia aumente la severidad de las interacciones de las drogas por desplazamiento de las mismas de los sitios de unión con las proteínas.

pH urinario: La ionización de las drogas que son ácidos o bases débiles puede estar afectada por el pH urinario, lo que influye sobre la excreción renal de las mismas. Por consiguiente, algunas interacciones tienden a ser más significativas por ciertas alteraciones del pH de la orina.

Factores ambientales: La acción de la droga y, por lo tanto, sus interacciones, pueden estar afectadas por una variedad de factores ambientales como los insecticidas, la contaminación ambiental y el cigarrillo.

Factores farmacogenéticos: Estudios en los últimos años han suministrado una amplia evidencia que indica que es importante la constitución genética de cada persona para determinar la utilización de las drogas. En algunos casos, la influencia de la farmacogenética está bien definida (por ejemplo, la interacción de isoniazida con fenitoina). Sin embargo, en la mayoría de los casos, no es posible predecir sobre la base de consideraciones farmacogenéticas, cual paciente tendrá predisposición a presentar una determinada interacción.

Edad: Los pacientes de edad avanzada, al parecer, tienen mayor tendencia a manifestar las interacciones, es probable que esto se deba a una variedad de factores tales como disminución de la función renal, deficiencia de la dieta, enfermedades múltiples, etc. (7)

3.1.2.2. Factores relacionados con la administración y a la droga

Vía de administración

Algunas interacciones sólo se presentan cuando se administran ambas drogas por vía oral, pero otras pueden ser más severas cuando una o ambas drogas se administran por vía parenteral. También aquí la consideración del mecanismo de la interacción permite por lo común evaluar la importancia de la vía de administración.

Tiempo de administración

Ciertas interacciones que se presentan a nivel de la absorción gastrointestinal son más importantes cuando el tiempo entre la administración de cada una de las drogas es corto.

Duración de la terapia

Es raro que las manifestaciones de las interacciones de las drogas se presenten en forma inmediata. En general requiere cierto tiempo de administración simultánea, el que puede variar desde algunas horas a varias semanas.

Dosificación de los medicamentos.

En general, es más probable que las interacciones de las drogas sean más importantes cuando se administran dosis considerables de una o más drogas. Algunas drogas muestran efectos farmacocinéticos dependientes de la dosis (por ejemplo, ácido acetilsalicílico) y algunas de sus interacciones únicamente pueden ser importantes cuando se administran en altas dosis.

Formas de presentación

Se ha observado algunas diferencias en las interacciones de las drogas cuando se compararon las formas de presentación en comprimidos con las líquidas, los comprimidos de liberación lenta con los estándares, las cápsulas entéricas con los comprimidos comunes. Sin embargo, la forma de presentación no es probablemente tan importante como los otros factores. (7)

3.1.3. CLASIFICACIÓN SOBRE EL NIVEL DE CAUSALIDAD DE LAS INTERACCIONES

3.1.3.1. Algoritmos o escalas de probabilidad

Incluyen diferentes cuestiones clínicas que, en función de la respuesta, permiten establecer si el evento está producido o no por una Interacción farmacológica.

La bibliografía propone la Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas (EPIF) de Horn. Esta ha sido propuesta por expertos en esta área de conocimiento y es la que más frecuentemente se utiliza para notificar o publicar en la bibliografía una Interacción

Farmacológica.

Una vez conocida la probabilidad, el paso final del análisis es establecer la relevancia clínica y, en función de ello, decidir:

- No utilizar la combinación de los fármacos.
- Ajustar la posología y vigilar los parámetros de eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico.
- Utilizar la combinación de fármacos, debido a que la interacción no es de relevancia clínica.

En función de la evidencia: Las IF pueden clasificarse como:

Bien documentadas: Se ha referencia en algún ensayo clínico publicado o en varios casos clínicos documentados.

Documentadas: Se ha documentado en la ficha técnica del medicamento o en algunos casos clínicos.

Escasamente documentadas: Se ha documentado en uno o dos casos clínicos, o es extra probable por publicaciones de las que se ha producido con otros principios activos el mismo grupo o con un mecanismo farmacocinético parecido.

Niveles de relevancia clínica: Como se ha citado anteriormente se establece a partir de la probabilidad y evidencia considerada en el algoritmo de Horn y del efecto clínico generado en el paciente, entendido como la gravedad.

Nivel I: Riesgo muy alto: Los efectos de la IF pueden obligar a la hospitalización, y ocasionar lesiones irreversibles, fallo del tratamiento y en casos extremos la muerte del paciente. No deben asociarse.

Nivel II: Riesgo alto: Lo efectos adversos son graves y se pueden generar falta de eficacia. Se debe modificar la posología de los fármacos implicados y valorar los efectos adversos y la eficacia.

Nivel III: Riesgo medio: Los efectos adversos son moderados o leves y pueden generar falta de

eficacia. Se debe modificar la posología de algunos de los fármacos y valorar los efectos adversos y la eficacia.

Nivel IV: Riesgo bajo o leve: Los efectos de las IF se consideran tolerables. No requeriría intervención. (8)

La Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo, pero considerando la participación de dos fármacos en el evento, fármaco objeto como el que “padece” la interacción farmacológica y el fármaco precipitante (FP) que genera la interacción farmacológica además de establecer preguntas específicas asociadas a los mecanismos de interacción de los fármacos. La EPIF de horn se basa en 10 cuestiones clínicas que deben responderse atribuyendo una puntuación independiente por respuesta y global tras la suma de todos los resultados. A continuación, se presenta el algoritmo de Horn. (8)

Tabla 1. Algoritmo de Horn

PREGUNTAS		SI	NO	Desc. N/A	PUNTOS
1.	¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+1	-1	0	
2.	¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0	
3.	¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0	
4.	¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0	
5.	¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o N.A y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0	
6.	¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0	
7.	¿Pueden haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+1	0	
8.	¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0	
9.	¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0	
10.	¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0	
PUNTAJE TOTAL:				Altamente probable:	> 8
				Probable:	5 – 8
				Posible:	1 – 4
				Dudosa:	< 0

(Poveda & Lourdes, 2012)

3.2. ESQUIZOFRENIAS

Las esquizofrenias se definen como un síndrome que presenta una serie de síntomas positivos y negativos característicos, un deterioro en el desempeño laboral, social y de las relaciones interpersonales y la presencia de signos continuos de la enfermedad por lo menos, seis meses.

3.2.1. FORMAS DE EVOLUCIÓN

La forma de evolución de los trastornos esquizofrénicos se clasificará según las siguientes categorías de cinco caracteres:

- F20x. 0 Continua
- F20x. 1 Episódica con defecto progresivo
- F20x. 2 Episódica con defecto estable
- F20x. 3 Episódica con remisiones completas
- F20x. 4 Remisión incompleta
- F20x. 5 Remisión completa
- F20x. 8 Otra forma de evolución
- F20x. 9 Forma de evolución indeterminada, periodo de observación demasiado breve

3.2.2. TIPOS DE ESQUIZOFRENIA

ESQUIZOFRENIA PARANOIDE: Es el tipo más frecuente de esquizofrenia en la mayor parte del mundo. En el cuadro clínico predominan las ideas delirantes relativamente estables, a menudo paranoides, que suelen acompañarse de alucinaciones, en especial de tipo auditivo y de otros trastornos de la percepción. Sin embargo, los trastornos afectivos, de la voluntad, del lenguaje y los síntomas catatónicos pueden ser poco llamativos.

Las ideas delirantes y alucinaciones paranoides más características son las siguientes:

- Ideas delirantes de persecución, de referencia, de celos, genealógicas, de tener una misión especial o de transformación corporal.
- Voces alucinatorias que increpan al enfermo dándole ordenes, o alucinaciones auditivas sin contenido verbal, por ejemplo, silbidos, risas o murmullos.

- Alucinaciones olfatorias, gustativas, sexuales o de otro tipo de sensaciones corporales. Pueden presentarse también alucinaciones visuales, aunque rara vez dominan.

El curso de la esquizofrenia paranoide puede ser episódico, con remisiones parciales o completas, o crónico. En esta última variedad los síntomas floridos persisten durante años y es difícil distinguir episodios aislados. El comienzo tiende a ser más tardío que en las formas hebefrénica y catatónica.

ESQUIZOFRENIA CATATÓNICA: Presencia de trastornos psicomotores graves, que varían desde la hipercinesia al estupor o de la obediencia automática al negativismo. Durante largos periodos de tiempo pueden mantenerse posturas y actitudes rígidas y encorsetadas. Otra característica llamativa de este trastorno es la excitación intensa.

ESQUIZOFRENIA HEBEFRÉNICA: Forma de esquizofrenia en la que los trastornos afectivos son importantes, las ideas delirantes y las alucinaciones son transitorias y fragmentarias y es frecuente el comportamiento irresponsable o imprevisible y los manierismos. La afectividad es superficial e inadecuada y se acompaña con frecuencia de risas insulsas o sonrisas absortas como de satisfacción de sí mismo, de un modo despectivo de actuar, de muecas, manierismos, burlas, quejas hipocondriacas y frases repetitivas. El pensamiento aparece desorganizado y el lenguaje es divagatorio e incoherente. Hay una tendencia a permanecer solitario y el comportamiento carece de propósito y de resonancia afectiva. Esta forma de esquizofrenia comienza por lo general entre los 15 y los 25 años de edad y tiene un pronóstico malo, por la rápida aparición de síntomas negativos, en especial de embotamiento afectivo y de abulia.

Además de las alteraciones afectivas y de la voluntad, destaca el trastorno del pensamiento. Pueden aparecer alucinaciones e ideas delirantes, pero no son predominantes. Se pierden la iniciativa y la determinación, se pierde cualquier tipo de finalidad, de tal forma que el comportamiento del enfermo parece errático y vacío de contenido. Además, la preocupación superficial y manierista por temas religiosos, filosóficos o abstractos puede hacer difícil al que escucha seguir el hilo del pensamiento.

ESQUIZOFRENIA INDIFERENCIADA: Conjunto de trastornos que satisfacen las pautas generales para el diagnóstico de esquizofrenia, pero que no se ajustan a ninguno de los tipos F20.0- F20.2 o presentan rasgos de más de uno de ellos, sin que haya un claro predominio de uno en particular. Esta categoría deberá utilizarse únicamente para los cuadros psicóticos (excluyendo a la esquizofrenia residual y a la depresión postesquizofrenica) y solo después de haber intentado clasificar el cuadro clínico en alguna de las tres categorías precedentes.

ESQUIZOFRENIA RESIDUAL: Estado crónico del curso de la enfermedad esquizofrénica, en el que se ha producido una clara evolución progresiva desde los estados iniciales (que incluyen uno o más episodios con síntomas psicóticos que han satisfecho las pautas generales de la esquizofrenia) hacia los estadios finales, caracterizados por la presencia de síntomas “negativos” y de deterioro persistente, aunque no necesariamente irreversibles.

ESQUIZOFRENIA SIMPLE: Trastorno no muy frecuente en el cuál se presenta un desarrollo insidioso, aunque progresivo, de un comportamiento extravagante, de una incapacidad para satisfacer las demandas de la vida social y de una disminución de rendimiento en general. No hay evidencia de alucinaciones ni de ideas delirantes y el trastorno no es tan claramente psicótico como los tipos hebefrénico, paranoide y catatónico. Los rasgos “negativos” característicos de la esquizofrenia residual (por ejemplo, embotamiento afectivo, abulia) aparecen sin haber sido precedidos por síntomas psicóticos claramente manifiestos. El creciente empobrecimiento social puede conducir al vagabundeo, los enfermos se encierran en sí mismos, se vuelven ociosos, pierden sus objetivos y con frecuencia se vuelven totalmente improductivos y dependientes de otros. (9).

3.3. ANTIPSICÓTICOS

3.3.1. DESCRIPCIÓN

Los antipsicóticos son un grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia y de otros trastornos psicóticos, ya que, con los estudios realizados más recientes, su espectro es mayor, de tal manera que su utilización en la medicina es amplia. (10)

3.3.2. CLASIFICACIÓN

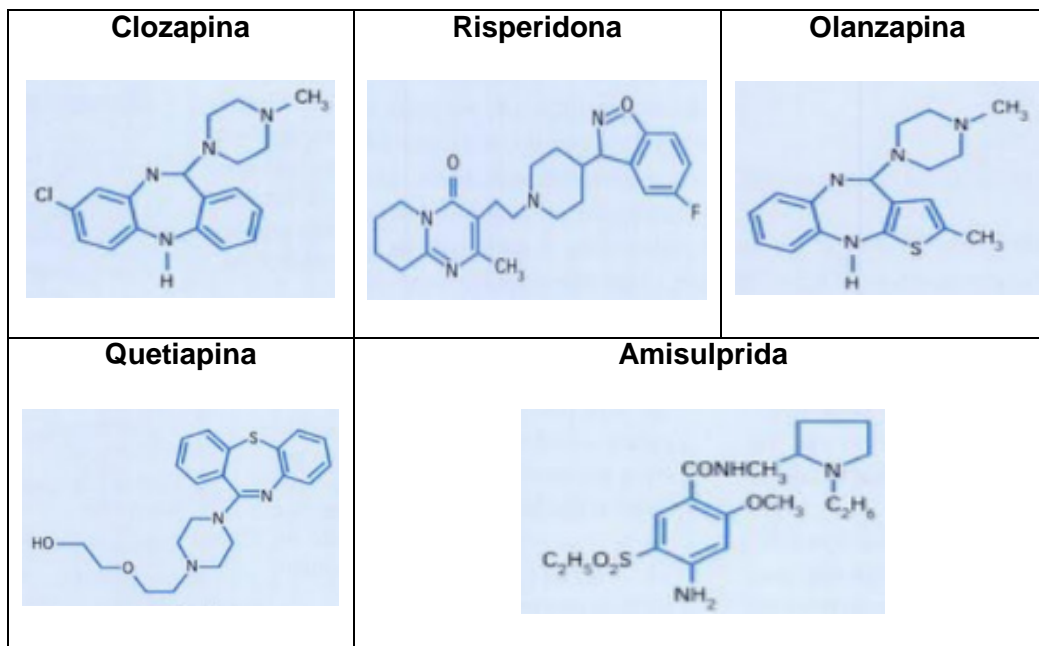
Tabla 2. Clasificación de los Antipsicóticos

Antipsicóticos típicos	Antipsicóticos Atípicos
<p>Fenotiacinas</p> <ul style="list-style-type: none"> Derivados alifáticos: clorpromacina, levomepromacina <p>Derivados piperidínicos: tioridacina, palmitato de pipotiacina (preparado de liberación prolongada)</p> <p>Derivados piperacínicos: flufenacina decanoato (preparado de liberación prolongada), perfenacina, trifluoperacina</p>	<p>Antagonistas 5-HT₂/D₂: clozapina, olanzapina, risperidona, sertindol, ziprasidona</p>
<p>Tioxantenos: zuclopentixol, zuclopentixol decanoato y acetato (preparado de liberación prolongada).</p>	<p>Agonistas parciales: aripiprazol</p>
<p>Butirofenonas: haloperidol y haloperidol decanoato (preparado de liberación prolongada),</p>	<p>Antagonistas D₂/D₃: Amisulprida</p>
<p>Difenilbutilpiperidinas: pimocida</p>	
<p>Dibenzoxacepinas: loxapina</p>	
<p>Dibenzotiepina: clotiapina</p>	
<p>Benzamidas: sulpirida, tiaprida</p>	

(Velázquez, 2015)

3.3.3. ESTRUCTURA QUÍMICA

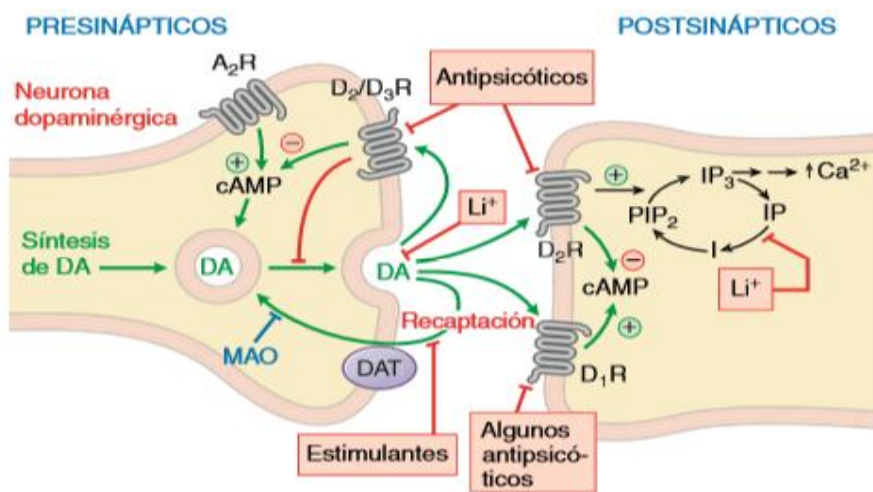
Tabla 3. Estructura Química de Antipsicóticos Atípicos



(Velázquez, 2015)

3.3.4. MECANISMO DE ACCIÓN

Figura 1. Mecanismo de acción de los Antipsicóticos



(GILMAN, 2012)

⊥ , inhibición o bloqueo; +, incremento de la actividad; –, reducción de la actividad.

3.3.4.1. Antipsicóticos atípicos.

La teoría del antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico propone que un nivel superior de afinidad del fármaco por el receptor 5-HT_{2A} serotoninérgico, comparado con la afinidad por el receptor D₂ dopaminérgico puede explicar la «atipicidad», así como la mayor eficacia y menor tendencia a producir EPS, de los Antipsicóticos atípicos. Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) mostraron que dosis terapéuticas de Risperidona, Olanzapina y Ziprasidona consiguen una ocupación de más del 70 % de los receptores D₂, lo cual nos lleva a pensar que un umbral específico de ocupación del receptor D₂ sería importante en la producción de los efectos antipsicóticos de estos fármacos.

Sin embargo, esta correlación no ocurre con Clozapina, Quetiapina y Ziprasidona, por lo que otras propiedades farmacológicas, además del umbral de ocupación del receptor, influyen en la eficacia clínica. Clozapina, Risperidona, Olanzapina y Ziprasidona ocupan más del 80 % de los receptores corticales 5-HT_{2A} en el rango de dosis terapéutica en humanos. Aunque el antagonismo 5-HT_{2A} es candidato a asociarse con la baja incidencia de EPS de los Antipsicóticos atípicos, Risperidona produce EPS a dosis mayores. (11)

Si se piensa en el perfil receptorial que define los nuevos antipsicóticos, para algunos autores lo importante es que el antagonismo 5-HT_{2A} sea superior al D₂ de acuerdo con las siguientes observaciones:

- La serotonina modula la liberación de dopamina posiblemente a través de heterorreceptores presinápticos en neuronas dopaminérgicas. El aumento de dopamina en el cuerpo estriado y la hipófisis compite con el bloqueo D₂ e impide la aparición de síntomas extrapiramidales e hiperprolactinemia
- El antagonismo serotoninérgico tiene efectos beneficiosos sobre los síntomas negativos, el estado de ánimo, la ansiedad y, posiblemente, el déficit cognitivo.
- Los antipsicóticos nuevos deben ser más que antagonistas dopaminérgicos D₂

(10)

Tabla 4. Unión a receptores de los Antipsicóticos Atípicos

	D ₁	D ₂	5-HT ₂	α ₁	AC _H	H ₁
D ₂ antagonista/agonista parcial						
Amisulprida	-	+++	-	-	-	-
D ₂ -5-HT ₂ - α ₁ antagonistas						
Risperidona	-	+++	+++	+++	-	-
Antagonistas multireceptor						
Clozapina	++	++	+++	+++	+++	++
Olanzapina	++	+++	+++	++	+++	++
Quetiapina	(+)	+	+	+++	-	++

AC_H: Acetilcolina; -: Sin efecto; +: Efecto mínimo; (+): Efecto según la dosis; ++: Efecto intenso; +++: Efecto muy intenso

(Velázquez, 2015)

3.3.5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

3.3.5.1. FARMACOCINÉTICA

Clozapina.

Absorción: Se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza picos plasmáticos máximos al cabo de 1-6 horas.

Distribución: Se une en un 95% a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo: Es metabolizada a nivel hepático por diferentes isoenzimas del citocromo P450, en diferentes productos de la biotransformación y genera tres metabolitos primarios, entre ellos, la desmetilclozapina, que es muy activa.

Eliminación: La semivida de eliminación es de 9-17 horas. (10)

Quetiapina:

Absorción: Es absorbida rápidamente, logrando una concentración máxima en aproximadamente 1.5 horas.

Distribución: Su $t_{1/2}$ ronda entre 3-7 horas, logrando una concentración estable entre 2 -3 días. Su unión a proteínas ronda el 80%

Metabolismo: Es metabolizada en el hígado por el citocromo P450. La formulación de liberación extendida que disminuye la velocidad de absorción logra la concentración máxima en 6h y su $t_{1/2}$ es de 7 horas. Esto permite una dosificación una vez al día, preferiblemente de 4-5 horas antes de acostarse para que los niveles pico se den durante el sueño. (12)

Eliminación: Se excreta por orina en un 73% y por heces en un 21%.

Risperidona:

Absorción: Se absorbe rápidamente por la vía oral de administración y alcanza el pico plasmático a la hora de la ingesta.

Distribución: En estudios de fase I inicial, demostró una farmacocinética lineal en las dosis entre 0.5 –25 mg/día. La biodisponibilidad es del 100% tanto para risperidona como para 9-hidroxisperidona. Se liga en un 90% a las proteínas plasmáticas, mientras que 9-hidroxisperidona en un 70%.

Metabolismo: Se metaboliza por hidroxilación del anillo tetrahidropiridopirimídico en las posiciones 7 y 9 y por N-alkilación. Dado que la hidroxilación de risperidona es metabolizada por el citocromo P450, la vida media del componente principal varía de acuerdo a la actividad de ese grupo enzimático. En los metabolizadores rápidos, la vida media de risperidona es de aproximadamente 3 horas mientras que los metabolizadores lentos utilizan básicamente la vía de oxidación; su vida media puede extenderse hasta 20 horas.

Eliminación: El metabolito más importante, 9-hidroxirisperidona, representa el 31% de la dosis excretada en orina y tienen un perfil de afinidad por el receptor similar a la del componente original. (13)

Amisulprida:

Absorción: Se absorbe ampliamente por el tracto gastrointestinal.

Distribución: Aunque su biodisponibilidad alcanza solo el 48%, la concentración plasmática máxima se alcanza alrededor de una 1 hora después de la administración.

Metabolismo: Se presenta un segundo pico de concentración plasmática después de 3 a 4 horas, la unión a proteínas plasmáticas es baja en un 16%.

Eliminación: La principal vía de eliminación es la renal el cual excreta el fármaco inalterado, la vida de eliminación es aproximadamente de 12 horas.

Olanzapina:

Absorción: Tiene una buena absorción en el tracto gastrointestinal.

Distribución: Alcanza el pico de su concentración plasmática alrededor de las cinco horas cuando es administrado por vía oral, y cuando se administra por vía intramuscular alcanza este pico después de treinta minutos de su administración. Se une cerca del 93% a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: Su biotransformación se realiza mayoritariamente en el hígado por medio de una glucoronidación y posteriormente una oxidación.

Eliminación: Cerca del 60% se excreta en la orina, siendo su vía de excreción principal. (14)

3.3.5.2. FARMACODINAMIA

Clozapina: Posee una pobre afinidad sobre los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2), pero su mayor actividad antagonista se presenta ampliamente sobre los receptores D1, D3, D4, 5-HT₆, 5-HT₇, y sobre los receptores β - adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos H₁

Risperidona: Antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos (5HT-2) y dopaminérgicos (D2).

Amisulprida: Es un antipsicótico antagonista selectivo de los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2) y tipo 3 (D3), mientras que carecen afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo 1 (D1), tipo 4 (D4) y tipo 5 (D5), no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, colinérgicos e histaminicos H1, tras la administración estimula la producción de prolactina.

Olanzapina: Antagonista de múltiples receptores, entre estos receptores, encontramos los receptores dopaminérgicos (D1, D2 y D5), los receptores muscarínicos, los receptores de histamina H1 y los receptores serotoninérgicos (5HT-2). (Rozberg Daniel Rojas Rueda, 2015)

Quetiapina: La razón de los efectos como estabilizador del ánimo de quetiapina es desconocida. Este agente tiene una moderada afinidad por los receptores D1, D2, 5-HT1A y 5-HT2A, así como una afinidad de moderada a alta por los receptores adrenérgicos. Tiene una alta tasa de antagonismo 5-HT2A:D2. Probablemente debido a la rápida disociación on/off con el receptor D2, la quetiapina tiene un riesgo disminuido de producir síntomas extra piramidales en humanos. La alta afinidad por el receptor de histamina puede contribuir al aumento en la sedación, así como con las complicaciones metabólicas y de peso. La quetiapina no cuenta con actividad en los receptores muscarínicos y colinérgicos. (12)

3.3.6. DOSIFICACIÓN

Tabla 5. Dosis recomendada para la administración de Antipsicóticos Atípicos

Clozapina	Risperidona	Quetiapina	Olanzapina	Amisulprida
200-900 mg/día	0,5 y 8mg/día 25-50mg/2 semanas IM	400-800 mg/día	5-20mg/día	50-1200mg/día

(Velázquez, 2015)

3.3.7. REACCIONES ADVERSAS

Clozapina: Alrededor del 17% de los pacientes que inician tratamiento con clozapina lo abandonan a causa de los efectos secundarios como:

Agranulocitosis: Definida como un recuento inferior a 1500 μ l granulocitos y granulopenia, constituyen los efectos adversos más graves de la clozapina y son responsables de las limitaciones en su uso clínico. El riesgo se estima en, aproximadamente, el 1%, y parece ser independiente de la dosis. El 95% de los casos ocurren en los primeros 6 meses de tratamiento, y el 75% en las primeras 18 semanas.

Efectos metabólicos: El síndrome metabólico comprende alteraciones del peso corporal, intolerancia a la glucosa, dislipemia e hipertensión arterial, y constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y diabetes mellitus.

Efectos cardiovasculares: La Clozapina puede causar hipotensión ortostática y síncope, especialmente al inicio del tratamiento, o si la escalada de dosis es demasiado rápida. Una minoría de pacientes tratados con clozapina experimenta cambios en la repolarización en el ECG, como depresión del segmento ST y aplanamiento de la onda T.

Efectos sobre el SNC: La Clozapina tiene una baja capacidad para inducir efectos secundarios de tipo extrapiramidal, discinesia tardía, o para elevar los niveles de prolactina. La sedación es frecuente al inicio del tratamiento; su riesgo es mayor si se utiliza en dosis elevadas o si se incrementa la dosis de forma rápida y tiende a disminuir con el tiempo de tratamiento. En raras ocasiones puede producirse delirium.

Efectos sobre el sistema neurodegenerativo: Un efecto común y molesto es la hipersalivación, puede ser profusa, sobre todo durante el sueño, también puede haber sequedad bucal.

Efectos endocrinológicos: Al contrario de los AT convencionales, este provoca elevaciones significativas de la prolactina, por lo que los efectos secundarios como la reducción de la libido, impotencia sexual, galactorrea o amenorrea son menos comunes. El incremento de peso es un evento adverso común.

Efectos gastrointestinales: El 15% de los pacientes en tratamiento clozapina experimentan estreñimiento, y el 11% náuseas.

Amisulprida:

Sistema nervioso central: 5-10% insomnio, ansiedad y agitación. 1,2 – 5% somnolencia. Síntomas extrapiramidales en episodios agudos (5-13%) y en terapia de mantenimiento (2-4%). Raramente convulsiones y síndrome neuroléptico maligno

Aparato digestivo: 0,1-55 náuseas, dispepsia, boca seca y estreñimiento.

Sistema endocrino: Frecuentes las derivadas del aumento de prolactina: alteraciones menstruales 2-12% amenorrea 4%, galactorrea 4-75%. Aumento de peso en un 7% y raramente hiperglucemia.

Aparato cardiovascular: Ocasionalmente hipotensión y menos frecuente, bradicardia. Raramente prolongación QT.

Aparato genitourinario: Disminución de la fertilidad en mujeres, disfunción eréctil y ginecomastia. (15)

Quetiapina: La quetiapina puede modificar mínimamente el peso corporal en los pacientes, en el tratamiento a largo plazo. La hiperglucemia y DBT tipo II se cree que tienen mayor prevalencia en pacientes con esquizofrenia comparada con la población general.

Enzimas hepáticas: Pueden ocurrir elevaciones asintomáticas, transitorias y reversibles de las transaminasas séricas, hasta 3 veces por encima de los valores normales, durante las 3 primeras semanas de tratamiento con quetiapina.

Sistema cardiovascular: Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el inicio del período de titulación. Esos síntomas están relacionados con los receptores alfa 1 adrenérgicos.

Otros eventos adversos: prolactina y función sexual: Con respecto a los niveles de prolactina, se observan concentraciones séricas de prolactina previamente elevadas. Hay baja incidencia de eventos adversos relacionados a la función sexual tales como impotencia, disminución de la libido y sequedad vaginal, eyaculación anormal, amenorrea, ginecomastia.

Se sugiere que el tratamiento con quetiapina no incrementa las concentraciones de prolactina plasmática y puede normalizar los niveles de prolactina en pacientes que previamente tenían valores elevados por terapia antipsicótica previa.

Eventos adversos extrapiramidales: La quetiapina, de todas las drogas antipsicóticas, es la que tiene menor potencial para causar EPS y está indicada especialmente en pacientes con enfermedad de parkinson, demencia y el tratamiento de agitación o psicosis en ancianos. Raramente puede presentarse síndrome neuroléptico maligno. (11)

Risperidona: Ha sido bien tolerada en los ensayos clínicos. Otros síntomas tales como fatiga, sedación, trastornos en la acomodación en la visión, hipotensión ortostática, palpitaciones y taquicardia, aumento de peso, disminución del deseo sexual y disfunción eréctil aparecieron como estadísticamente significativos, siempre en relación a la dosis utilizada.

Con respecto al aumento de peso con risperidona es intermedio comparado con agentes como molindona y ziprasidona (que parecen no incrementar el peso), en comparación con agentes como clozapina y olanzapina y las fenotiacinas de baja potencia, reconocidas en la literatura y en la práctica clínica como aquellas que producen mayor incremento del peso.

Efectos extrapiramidales: Está asociada con escasos síntomas extrapiramidales comparados con haloperidol.

Hiperprolactinemia: A diferencia de otros agentes atípicos, risperidona produce un incremento de los niveles séricos de prolactina, en algunos estudios en un grado mayor de lo que lo hace el haloperidol.

Efectos cardiovasculares: Dada su alta afinidad por los receptores adrenérgicos, se esperaría que risperidona produjera hipotensión ortostática. De todos modos, al cumplir con la regla de aumentar la dosis cada 3-7 días, en la literatura se demuestra que se evita de ese modo la hipotensión postural y la taquicardia. Con respecto a la conducción cardíaca, no produce una prolongación significativa del intervalo QTc. Las sobredosis reportadas con este agente no han presentado mayores consecuencias en la esfera cardiovascular. (11)

Tabla 6. Perfiles de efectos secundarios de los Antipsicóticos Atípicos

	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona
Agranulocitosis	Sí	No	No	No
Efectos extrapiramidales	No	A dosis altas	No	A dosis altas
Hipotensión ortostática	Alta	Baja	Alta	Moderada
Convulsiones	Sí	No	No	Raras
Sedación	Alta	Baja	Alta	Baja
Efectos anticolinérgicos	Sí	Sí	Moderado	No
Taquicardia	Sí	No	Moderada	Sí
Aumento de peso	Sí	Sí	Sí	Sí
Hipersecreción de prolactina	No	No	No	Sí

(Rodicio, 2007)

3.3.8. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Potenciación del efecto sedante si se administran junto a fármacos depresores del sistema nervioso central (benzodiazepinas, antidepresivos, alcohol).
- Potenciación del efecto anticolinérgico si se administran con antidepresivos, antiparkinsonianos o antihistamínicos. Con antidepresivos tricíclicos como el Haloperidol aumenta sus niveles.
- Potenciación del efecto antidopaminérgico con metoclopramida.
- Con litio se han presentado casos de neurotoxicidad
(16)
- 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:

- Fármacos inductores del metabolismo (que producen disminución de los valores plasmáticos de antipsicóticos): carbamacepina, fenitoína.
- Fármacos inhibidores del metabolismo (aumento de los valores plasmáticos de antipsicóticos): fluoxetina, ketoconazol, macrólidos

Clozapina: En relación con la interacción de la clozapina con otros fármacos, es necesario considerar su metabolismo, ya que es en esta fase de su farmacocinética en la cual es más vulnerable a la presencia de otros fármacos. La primera enzima responsable de convertir clozapina en norclozapina es el citocromo CYP1A2 mientras que el CYP3A4 es el primer enzima involucrado en el paso de clozapina a clozapina-N-óxido. (17)

- La Fluvoxamina y la cimetidina debido a la inhibición que ejercen sobre los enzimas mencionados previamente, pueden aumentar la concentración de Clozapina.
- En combinación con el tabaco, produce reducción de la semivida de la Clozapina.
- La Clozapina junto a la Sertralina, paroxetina, fluoxetina y eritromicina incrementa los niveles plasmáticos de la Clozapina.
- Sustancias como la Carbamacepina y rifampicina reducen niveles plasmáticos de la Clozapina.
- Con el alcohol etílico, IMAO y depresores del SNC, se incrementa los efectos centrales del SNC
- Fármacos con potencial mielosupresor (AT depot especialmente) incrementa el riesgo de agranulocitosis.
- En combinación con la Warfarina y la Digoxina, ocurre un desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas. (15)

Amisulprida: La comedición con litio y clozapina parece aumentar los niveles del fármaco, mientras que otras como las benzodiazepinas y otros antipsicóticos no lo modifican.

Quetiapina: Los datos sugieren que el tabaco no influye en su metabolismo. A su vez, quetiapina a concentraciones clínicas no parece tener efecto sobre CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6.

Existen dudas sobre su posible interacción a nivel de CYP3A4 tras un reciente estudio en el que demuestra la interacción entre armodafinilo (inductor CYP3A4) y quetiapina administrados de forma conjunta. No tiene efecto en las concentraciones séricas de Litio, a dosis terapéuticas lo que facilita la comedición.

Se ha demostrado como la fenitoína y la tioridacina, incrementan su eliminación, mientras que el ketoconazol, la disminuye. Con ellos, así como con otros potentes inductores o inhibidores de CYP 3A4, se deben realizar ajustes de dosis.

Debido al potente efecto inductor del metabolismo de quetiapina por la carbamazepina se recomienda no utilizar ambos medicamentos simultáneamente. Por otro lado, se recomienda disminuir la dosis en ancianos y en pacientes en los que se administra simultáneamente clozapina o fluvoxamina.

Las drogas que alteran la actividad de las enzimas citocromo P450 3A4 tienen potencialmente la capacidad de interaccionar con quetiapina.

Drogas tales como eritromicina, que es un potente inhibidor del 3A4, pueden elevar los niveles de quetiapina. Las drogas que inducen 3A4, tales como la carbamazepina y fenitoína, pueden disminuir los niveles de quetiapina.

El clearance oral de quetiapina fue elevado en 5 veces con la administración de fenitoína, un potente inductor enzimático del citocromo P450, el ajuste de dosis de quetiapina puede ser necesario en caso de administrarse conjuntamente estas drogas. (17)

El haloperidol y la risperidona no afectan las concentraciones plasmáticas de quetiapina. La coadministración de quetiapina y tioridazina resultan en bajos niveles plasmáticos de quetiapina (la tioridazina incrementa el clearance oral de quetiapina), por lo tanto, dosis más altas de quetiapina pueden ser necesarias cuando se prescribe conjuntamente con tioridazina.

La fluoxetina y la imipramina no afectan los niveles plasmáticos de quetiapina.

Aunque la administración concomitante de quetiapina con cimetidina resulta en una disminución del 20 % del clearance oral de quetiapina, no se recomienda ajuste de dosis en estos casos. (13)

Risperidona: No se han demostrado convincentemente interacciones con risperidona. El hecho de que su metabolismo incluya patrones de hidroxilación y N-dealquilaciones oxidativas y la presencia de un metabolito activo podría mitigar el significado clínico de sus interacciones. (13)

Olanzapina: Al ser administrado con antidepresivos puede aumentar el intervalo QT. (BenaventeDr., 2010). La olanzapina es un inhibidor débil de CYP3A4 y del CYP2D6. Puede disminuir la Cp de ITINN y de IP. En un estudio en voluntarios sanos, ritonavir redujo el AUC de olanzapina de forma significativa. (18)

3.4. ANTIEPILÉPTICOS

3.4.1. CARBAMACEPINA (DERIVADOS TRICICLICOS)

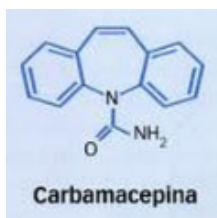
3.4.1.1. DESCRIPCIÓN

Es un agente antiepiléptico y analgésico específico para la neuralgia trigeminal. Su nombre químico es 5H-dibenzo-[b,f]-azepina-5-carboxamida, con un peso molecular es 236.27.

3.4.1.2. ESTRUCTURA QUIMICA

Relacionada con los antidepresivos triciclicos, es un derivado iminoestilbeno con un grupo carbamilo en posición 5 que le confiere su acción antiepiléptica.

Figura 2. Estructura química de la Carbamacepina

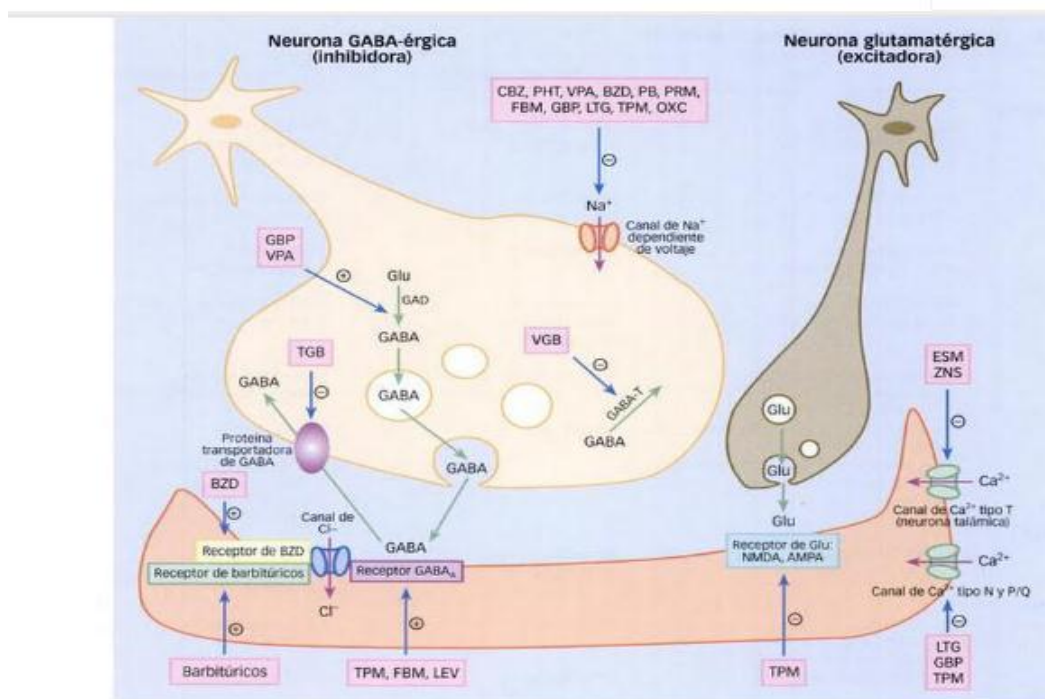


(Velázquez, 2015)

3.4.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN

Estabilización de las membranas neuronales presináptica y postsináptica. Actúa sobre canales de Na⁺ dependientes de voltaje, haciendo más lenta la recuperación de la despolarización y reduciendo la posibilidad de que aparezcan potenciales de acción repetitivos de frecuencia elevada. Además, bloquea el flujo de Na⁺ y Ca²⁺ hacia el interior de la neurona a través del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Posiblemente también actúa sobre receptores de purina, monoamina y acetilcolina. (10)

Figura 3. Principales mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.



(Velázquez, 2015)

AMPA: ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; BZD: Benzodiazepinas; CBZ: Carbamacepina; ESM: Etosuximida; FMB: Felbamato; GABA: ácido γ-aminobutírico; GABA-T; GABA-transaminasa; GAD: ácido glutámico-descarboxilasa; GBP: Gabapentina; Glu:

Glutámico; LEV: Levetiracetam; LTG: Lamotrigina; NMDA: N-METIL-D-Aspartato; OXC: Oxacarbamacepina.

3.4.1.4. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

3.4.1.4.1. FARMACOCINÉTICA

Absorción: Absorción lenta en el tubo digestivo. Concentración plasmática máxima en 4-8 horas. (10)

Distribución: Las concentraciones plasmáticas se alcanzan en un plazo de una a dos semanas. La carbamazepina se fija a proteínas plasmáticas en 70 a 80%. La concentración de la sustancia en líquido cefalorraquídeo y salina reflejan la porción no dejada de las proteínas en el plasma (20 a 30%). Las concentraciones del fármaco en la leche materna son equivalentes al 25 a 60%. La carbamazepina atraviesa la barrera placentaria, su volumen de distribución varía entre 0.8 y 1.9 lt./kg. (10)

Metabolismo y eliminación: Se metaboliza en el hígado dando lugar a 10,11 - epóxido de carbamacepina, un metabolito activo. Se hidroliza a 10,11- trans-dihidrodiol de carbamacepina. Otros metabolitos menos relevantes, conjugados y no conjugados, son excretados en la orina. El 1% del fármaco se excreta por la orina sin cambios. Induce su propio metabolismo y, a partir de 2-4 semanas de tratamiento, aumenta su aclaramiento, disminuyendo un 50% su concentración plasmática, por lo que hay que aumentar la dosis. A partir de entonces, los cambios en la dosificación alcanzan su nivel estable en 3 días y la semivida se establece en 10-20 horas. No hay una relación simple entre la dosis de carbamacepina y la concentración plasmática del fármaco. (10)

3.4.1.4.2. FARMACODINAMIA

Se reporta que la carbamazepina tiene acción psicotrópica lo que la hace eficaz para tratar trastornos psicoafectivos como la manía y crisis maniaco-depresivas.

Tiene acción neurotrófica que la hace eficaz para el tratamiento de trastornos neurológicos dolorosos y logra elevar el nivel del umbral convulsivo rebajado en las adicciones al alcohol, mejorando síntomas como temblor y excitabilidad.

El mecanismo de acción que se le atribuye a la carbamazepina es la estabilización de las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitatorios.

Es posible que el bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje sea uno o incluso el principal mecanismo de acción primaria de la carbamazepina. La carbamazepina tiene además una acción sobre el intercambio de catecolaminas y liberación de glutamato. (10)

3.4.1.5. DOSIFICACIÓN

Tabla 7. Dosificación en adultos de algunos antiepilépticos

FÁRMACO	INICIO	PAUTA DE DOSIFICACIÓN	DOSIS DE MANTENIMIENTO
Carbamacepina	200 mg (3 veces/día)	100 mg cada 5 días	600-1800 mg/día

(Velázquez, 2015)

3.4.1.6. REACCIONES ADVERSAS

Aparecen sobre todo al inicio del tratamiento y dependen de la velocidad de escalada de dosis: mareo, fatiga, vértigo, diplopia, visión borrosa, sedación, cefalea, insomnio, temblor, alteraciones del comportamiento, síntomas gastrointestinales, reacciones cutáneas, ganancia de peso, impotencia, hiponatremia por secreción inadecuada de ADH, y discrasia hemática. La elevación asintomática de las transaminasas hepáticas se observa en el 5 - 10% de los pacientes, en cambio los efectos hepatotóxicos graves ocurren raramente. (10)

3.4.1.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los fármacos inductores del sistema enzimático citocromi P-450 aumentan su aclaramiento y reducen la concentración plasmática. Otros fármacos aumentan los niveles de carbamazepina

por inhibir su metabolismo. El valproato, la eritromicina y el propoxifeno inhiben la enzima epóxido-hidroxilasa, incrementando así los niveles de 10,11-epóxido de carbamacepina, metabolito que causa efectos secundarios importantes. (10)

3.4.2. LACOSAMIDA (LCS)

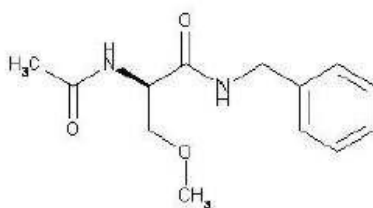
3.4.2.1. DESCRIPCIÓN

Está autorizada como fármaco agregado para el tratamiento de las epilepsias focales refractarias con generalización secundaria o sin ella en pacientes mayores de 16 años. Su uso por vía intravenosa está indicado transitoriamente en los pacientes que no pueden recibir la medicación por vía oral. (19)

3.4.2.2. ESTRUCTURA QUÍMICA

El nombre químico de lacosamida, el (R)-enantiómero único, es (R)-2- acetamido-N-benzil-3-metoxipropionamida (IUPAC). Lacosamida es un aminoácido funcionalizado. Su fórmula molecular es $C_{13}H_{18}N_2O_3$ y su peso molecular es 250,30. La estructura química es la siguiente:

Figura 4. Estructura química de lacosamida.



(López, 2015)

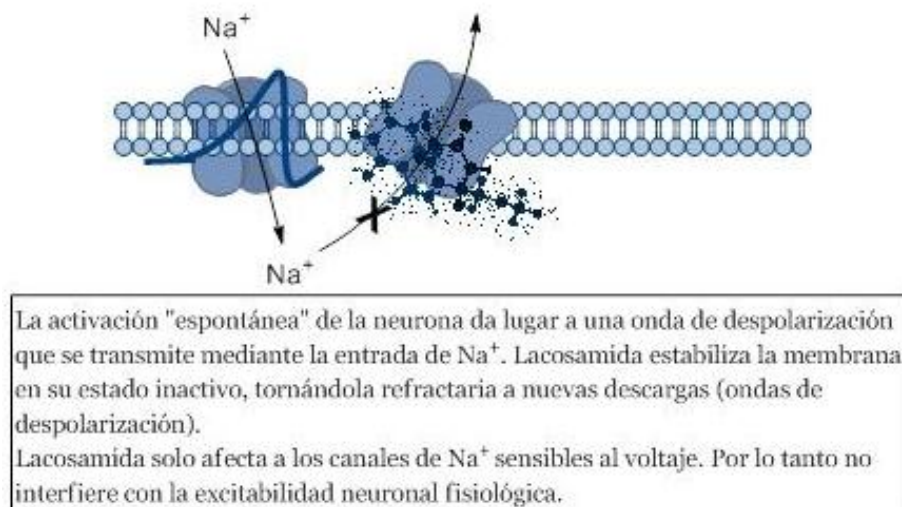
Lacosamida es un polvo blanco a amarillo claro. Es bastante soluble en agua y poco soluble en acetonitrilo y etanol.

3.4.2.3. MECANISMO DE ACCIÓN

Durante los estudios de laboratorio (in vitro) se ha determinado que Lacosamida estabiliza los canales de Na^+ cuya despolarización es función del potencial de acción (es decir, son sensibles al voltaje), no afectando a estos canales cuando la despolarización depende de interacciones moleculares (activación por un receptor asociado al canal iónico). Más precisamente, Lacosamida estabiliza los canales de Na^+ voltaje-dependientes. Se infiere de estas observaciones que Lacosamida estabiliza las membranas hiperexcitables, sin afectar la excitabilidad fisiológica.

Los estudios in vivo han mostrado que Lacosamida se une a la colapsina, involucrada en la diferenciación neuronal, el crecimiento del axón y, probablemente, en la epileptogénesis. Los estudios realizados han mostrado que Lacosamida no se une (con elevada afinidad) a ninguno de los receptores estudiados. (19)

Figura 5. Mecanismo de acción de Lacosamida



(López, 2015)

3.4.2.4. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

3.4.2.4.1. FARMACOCINÉTICA

Se absorbe bien en el tubo digestivo, con un pico de concentración en el plasma de 1- 5 horas de la ingesta. Presenta una biodisponibilidad oral casi completa y también bioequivalencia. La ingesta de alimentos no afecta su absorción y tiene un metabolismo lineal. Está mínimamente unida proteínas plasmáticas UPP y su vida media oscila entre 12 y 16 horas. Su eliminación es en parte por vía renal y en parte por biotransformación. La CYP2C19 contribuye a la dimetilación de la lacosamida. (19)

La farmacocinética de Lacosamida ha sido estudiada en sujetos adultos sanos (rango de edad de 18 a 87), adultos con convulsiones de inicio parcial, adultos con neuropatía diabética y sujetos con insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

Lacosamida se absorbe por completo después de la administración oral con un efecto insignificante de primer paso con una disponibilidad biológica absoluta alta de alrededor del 100%. Las concentraciones plasmáticas máximas de lacosamida se producen alrededor de 1 a 4 horas luego de la dosis después de la administración por vía oral y la semivida de eliminación es aproximadamente 13 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se logran después de 3 días de administración repetida dos veces por día. La farmacocinética de Lacosamida es proporcional a la dosis (100- 800 mg) e invariable con el tiempo, con poca variabilidad inter- e intrasujeto. En comparación con lacosamida, el principal metabolito, el metabolito O- desmetil, posee un $t_{m\acute{a}x}$ (de 0,5 a 12 horas) y una semivida de eliminación (de 15 a 23 horas) más prolongados.

Absorción: Lacosamida se absorbe por completo luego de la administración oral. La disponibilidad biológica oral de Lacosamida comprimidos es aproximadamente el 100%. Los alimentos no afectan la velocidad y el grado de absorción.

Después de la administración intravenosa, la $C_{m\acute{a}x}$. se alcanza al final de la infusión. Las infusiones intravenosas de 30 y 60 minutos son bioequivalentes al comprimido para

administración por vía oral. En cuanto a la infusión intravenosa de 15 minutos, la bioequivalencia se halló para $AUC_{(0-tz)}$ pero no para la $C_{máx}$. La estimación puntual de la $C_{máx}$ fue 20% mayor que la $C_{máx}$ del comprimido para administración oral y el IC del 90% de la $C_{máx}$ sobrepasó el límite superior del rango de bioequivalencia.

En un ensayo que comparó el comprimido para administración oral con la solución oral que contiene 10 mg/ml de lacosamida, se demostró la bioequivalencia entre ambas formulaciones.

Una sola dosis de carga de 200 mg se aproxima a las concentraciones en estado estacionario comparables a los 100 mg administrados dos veces por día por vía oral.

Distribución: El volumen de distribución es aproximadamente 0,6 l/kg y, en consecuencia, cercano al volumen de agua corporal total. Lacosamida se une a proteínas plasmáticas en menos del 15%.

Metabolismo y eliminación: Lacosamida es eliminado de la circulación sistémica, principalmente, mediante excreción renal y biotransformación.

Después de la administración oral e intravenosa de 100 mg de [14C]- lacosamida, aproximadamente el 95% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y menos del 0,5% en las heces. Los principales compuestos excretados fueron lacosamida sin metabolizar (alrededor del 40% de la dosis), su metabolito O-desmetil (alrededor del 30%) y una fracción polar estructuralmente conocida (~20%). La exposición plasmática del principal metabolito humano, O-desmetil-lacosamida, es aproximadamente el 10% de la de lacosamida. Este metabolito no posee actividad farmacológica conocida.

Las isoformas CYP responsables principalmente por la formación del metabolito principal (O-desmetil) son CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. La semivida de eliminación del fármaco sin metabolizar es aproximadamente 13 horas y no se ve alterada por dosis diferentes, dosis múltiples o la administración intravenosa. (19)

3.4.2.4.2. FARMACODINAMIA

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético-farmacodinámico (eficacia) basado en los datos combinados de los 3 ensayos de eficacia sobre convulsiones de inicio parcial. La exposición a lacosamida está correlacionada con la disminución en la frecuencia de las convulsiones. Sin embargo, las dosis superiores a 400 mg/día no confieren un beneficio adicional en los análisis de grupos. (19)

3.4.2.5. DOSIFICACIÓN

Tabla 8. Dosificación de Lacosamida

DOSIS INICIAL	DOSIS AUMENTADA POR SEMANA	DOSIS DE MANTENIMIENTO
50 mg/día repartida en 2 dosis	50 mg	200 – 400 mg/día.

(Caraballo & Fejerman, 2009)

En el caso de pacientes que ya están recibiendo un único antiepiléptico y se van a pasar a la monoterapia con Lacosamida, la dosis terapéutica de entre 150 mg dos veces por día y 200 mg dos veces por día (de 300 mg a 400 mg por día) debe mantenerse durante, por lo menos, 3 días antes de iniciar el retiro del fármaco antiepiléptico concomitante. Se recomienda la suspensión gradual del fármaco antiepiléptico concomitante durante, por lo menos, 6 semanas. (20)

3.4.2.6. REACCIONES ADVERSAS

Trastornos de la coordinación, ataxia, diplopía, mareos, fatiga, cefalea, náuseas, nistagmo, somnolencia, temblores, vértigo y vómitos.

3.4.2.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios de interacción entre fármacos en sujetos sanos no mostraron interacciones farmacocinéticas entre Lacosamida y carbamazepina, valproato, digoxina, metformina, omeprazol, midazolam, anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y levonorgestrel, o warfarina. No hubo evidencia de interacción importante entre medicamentos de Lacosamida con los FAE usados con más frecuencia en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial. La falta de interacción farmacocinética no descarta la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacodinámicas, particularmente, entre fármacos que afectan el sistema de conducción cardíaca. (20)

Estudios de interacciones medicamentosas con fármacos antiepilépticos:

- Efecto de Lacosamida sobre fármacos antiepilépticos concomitantes:

400 mg/día de Lacosamida no influyeron en la farmacocinética de 600 mg/día de ácido valproico y 400 mg/día de carbamazepina en sujetos sanos.

Los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de levetiracetam, carbamazepina, carbamazepina epóxido, lamotrigina, topiramato, monohidroxi derivado (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentin, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de Lacosamida en cualquier dosis.

- Efecto de fármacos antiepilépticos concomitantes sobre Lacosamida:

Los estudios de interacciones entre fármacos en sujetos sanos mostraron que 600 mg/día de ácido valproico no influyeron en la farmacocinética de 400 mg/día de Lacosamida. Así mismo, 400 mg/día de carbamazepina no afectaron la farmacocinética de Lacosamida en un estudio sobre sujetos sanos. Los resultados del análisis farmacocinético de la población en pacientes con convulsiones de inicio parcial evidenciaron pequeñas reducciones (del 15% al 20% menos) en las concentraciones plasmáticas de lacosamida cuando Lacosamida se coadministró con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína.

Estudios de interacciones entre Lacosamida con otros fármacos:

- Digoxina: Lacosamida (400 mg/día) no produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0,5 mg una vez por día) en un estudio en sujetos sanos.
- Metformina: No hubo cambios clínicamente importantes en los niveles de metformina luego de la coadministración de Lacosamida (400 mg/día). Metformina (500 mg tres veces por día) no produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de Lacosamida (400 mg/día).
- Omeprazol: Es un sustrato e inhibidor de CYP2C19. Lacosamida (600 mg/día) no produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de omeprazol (dosis única de 40 mg) en sujetos sanos. Los datos indicaron que lacosamida tuvo poco efecto inhibitorio o inductor in vivo sobre CYP2C19. Omeprazol en una dosis de 40 mg una vez por día no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Lacosamida (dosis única de 300 mg). No obstante, los niveles plasmáticos del metabolito O-desmetil se redujeron en un 60% en presencia de omeprazol.
- Midazolam: El Midazolam es un sustrato de 3A4. Lacosamida (dosis única de 200 mg o dosis repetidas de 400 mg/día administradas en dosis de 200 mg dos veces por día) no produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de midazolam (dosis única 7,5 mg), lo cual indica que no hubo ningún efecto inhibitorio o inductor sobre CYP3A4.
- Anticonceptivos orales: Lacosamida (400 mg/día) no influyó en la farmacodinamia y la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contiene 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel en sujetos sanos, salvo que se observó un aumento del 20% en la $C_{máx}$ de etinilestradiol.
- Warfarina: La coadministración de Lacosamida (400 mg/día) con warfarina (dosis única de 25 mg) no produjo ningún cambio clínicamente importante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de warfarina en un estudio en hombres sanos. (20)

3.4.3. ÁCIDO VALPROICO

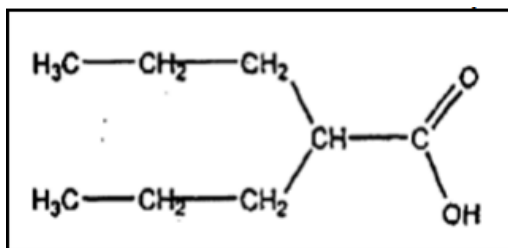
3.4.3.1. DESCRIPCIÓN

El Ácido Valproico (ácido 2-n-propilpentanoico) es un importante anticonvulsivante de primera línea, y es uno de los FAE, más utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia; considerado de amplio espectro por su actividad contra un gran abanico de trastornos convulsivos. (21)

3.4.3.2. ESTRUCTURA QUÍMICA

Formula: ácido graso ramificado C₈H₁₆O₂

Figura 6. Estructura química del Ácido valproico



(Salas, 2004)

3.4.3.3. MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción exacto de Ácido Valproico o de sus metabolitos, Potencia la neurotransmisión dependiente del GABA al impedir la destrucción de este neurotransmisor y estabilizar la membrana neuronal. Inhibe la activación repetitiva sostenida, inducida por la despolarización de neuronas corticales o de la médula espinal. Su acción se basa en la recuperación prolongada de los canales de sodio activados por voltaje, a partir de la inactivación. El valproato sódico (Ácido Valproico) incrementa la acción del GABA pero este efecto sólo se observa con concentraciones altas. Se observa una potenciación de la inhibición pos sináptica mediada por el GABA. También inhibe las enzimas que degradan al GABA y tiene una acción potenciadora de la síntesis de GABA estimulando la descarboxilasa del ácido glutámico. El Ácido Valproico también inhibe la transmisión excitadora del aspartato, glutamato

y gammahidroxibutirato por mecanismos no totalmente conocidos. En preparaciones de hipocampo, Acido Valproico reduce el umbral para la conducción del calcio y el potasio. En modelos animales Acido Valproico es muy eficaz contra las crisis convulsivas inducidas por pentilentetrazol y es menos eficaz para las crisis inducidas por electroshock. Ácido Valproico inhibe las crisis provocadas por los estímulos luminosos en los modelos animales de fotosensibilidad, fundamentalmente el babuino papio. En los modelos animales de kindling, Acido Valproico inhibe la difusión de la descarga pero no controla la descarga focal.

(21)

3.4.3.4. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

3.4.3.4.1. FARMACOCINÉTICA

Absorción: El Ácido Valproico se absorbe rápidamente y prácticamente de manera completa por vía oral con una biodisponibilidad cercana al 100%. Tras administración oral se alcanza la concentración plasmática máxima en una media de 90 minutos. La administración de ácido valproico junto con comida retrasa ligeramente el tiempo de absorción. Generalmente AV se presenta como un comprimido con protección entérica lo que provoca una concentración plasmática máxima a las 3-8 horas. La fórmula retardada provoca una oscilación menor en las concentraciones plasmáticas y permite una sola administración al día. Al evitar los picos plasmáticos, que se asocian a toxicidad, la incidencia de efectos adversos podría ser menor.

Distribución: El Ácido valproico se une ampliamente a las proteínas plasmáticas por lo que interacciona con fármacos y sustancias que también se ligan a las proteínas en el torrente sanguíneo. El grado de unión a proteínas depende de la concentración, se dice que es alrededor del 90 a 95% en las concentraciones plasmáticas de 50ug/ml y disminuyen en un 80 a 85% en las concentraciones plasmáticas de 100ug/ml. También disminuye en casos de insuficiencia renal y hepática y durante el embarazo. La distribución de Ácido Valproico se realiza fundamentalmente en el espacio extracelular con un volumen de distribución de 0,1 0,4 L/kg.

Las concentraciones más altas de Ácido Valproico se observan en el hígado, intestino, vesícula biliar, riñón y vejiga urinaria. Ácido valproico entra en el cerebro rápidamente a través de la

barrera hematoencefálica utilizando un mecanismo de transporte activo que se satura a dosis altas. La relación plasma/cerebro es aproximadamente de 0,15. Los niveles plasmáticos terapéuticos se consideran entre 50 y 100 mcg/ml o mg/l, aunque no existe una estricta correlación entre eficacia y niveles. Se han detectado al menos 30 metabolitos, algunos de los cuales pueden ser los responsables de algunos efectos adversos.

Metabolismo: Ácido Valproico se metaboliza casi en su totalidad en el hígado a través de beta oxidación y glucuronización. En los pacientes adultos que reciben monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónico. La otra vía metabólica principal es la beta-oxidación en las mitocondrias, lo que generalmente representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15- 20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de una dosis administrada se excreta intacta en la orina. La relación entre la dosis y la concentración total de valproato es no lineal, la concentración no aumenta en forma proporcional a la dosis, sino que aumenta en menor grado debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. La cinética del fármaco no unida es lineal.

Eliminación: Menos del 4% del fármaco se excreta sin metabolizar. La vida media del Ácido Valproico es 4-12 horas. La administración simultánea con fármacos antiepilépticos inductores aumenta el aclaramiento del Ácido Valproico y acorta la vida media. Los lactantes metabolizan el fármaco más rápido que los niños mayores y adultos. El aclaramiento del Ácido Valproico y sus metabolitos se realiza en el hígado y sigue una cinética lineal con la mayoría de las dosis. A dosis altas se produce una menor fijación a las proteínas y un aumento del aclaramiento. Debido a la vida media relativamente corta del Ácido Valproico los niveles plasmáticos sufren oscilaciones que disminuyen si se utiliza la forma retardada el Ácido Valproico.

(22)

3.4.3.4.2. FARMACODINAMIA

Potencia la neurotransmisión dependiente del GABA al impedir la destrucción de este neurotransmisor y estabilizar la membrana neuronal. Inhibe la activación repetitiva sostenida, inducida por la despolarización de neuronas corticales o de la médula espinal. Su

acción se basa en la recuperación prolongada de los canales de sodio activados por voltaje, a partir de la inactivación.

3.4.3.4.3. DOSIFICACIÓN

Tabla 9. Dosificación en adultos de Ácido valproico (Valproato)

FÁRMACO	INICIO	PAUTA DE DOSIFICACIÓN	DOSIS DE MANTENIMIENTO
Valproato	500 mg (2 veces/día)	300-500 mg cada 3 días	1000-3000 mg/día

(Velázquez, 2015)

3.4.3.4.4. REACCIONES ADVERSAS

- Reacciones de hipersensibilidad: rash cutáneo, fotosensibilidad.
- Efectos gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, pancreatitis aguda, elevaciones leves de las transaminasas y de la LDH (están relacionadas con la dosis), etc.
- Efectos hepáticos: hepatotoxicidad, aumento asintomático de enzimas hepáticas.
- Efectos hematológicos: trombocitopenia, linfocitosis relativa, macrocitosis, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia, supresión medular y porfiria intermitente aguda.
- Efectos neurológicos: los síntomas más comunes son temblor (este síntoma está relacionado con la dosis), alucinaciones, somnolencia, cefalea, nistagmus, diplopía, asterixis, disartria, incoordinación, ataxia.
- Efectos psiquiátricos: depresión, psicosis, agresión, hiperactividad, deterioro del comportamiento.
- Efecto musculoesquelético: debilidad.
- Efectos endocrinos: ciclos menstruales irregulares, amenorrea secundaria, crecimiento mamario, galactorrea, pruebas de función tiroidea anormales.
- Efectos hidro-electrolíticos: secreción inadecuada de hormona antidiurética.

- Otros efectos: caída del cabello, hiperamonemia, edemas periféricos, aumento de apetito y de peso en unos casos y anorexia y disminución de peso en otros. (22)

3.4.3.4.5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Ácido Valproico se metaboliza en el hígado y tiene una elevada fijación a las proteínas plasmáticas. No induce el metabolismo de otros fármacos. Es un inhibidor del citocromo P450.

- *Efecto de otros fármacos sobre los niveles plasmáticos de ácido valproico:* Fenitoína, Fenobarbital, Primidona y Carbamacepina inducen el metabolismo hepático de Ácido Valproico por lo que los niveles plasmáticos pueden disminuir incluso un 50%. Los antiácidos, Adriamicina y cisplatino disminuyen la absorción del Ácido Valproico. Naproxeno, Fenilbutazona y Ácido Acetilsalicílico desplazan al Acido Valproico de las proteínas plasmáticas por lo que pueden aumentar la toxicidad del AV.

- *Efecto del ácido valproico sobre otros fármacos:* AV es un inhibidor enzimático (oxidación y glucoronización) potente. De esta forma aumenta los niveles de Diazepam, fenobarbital, Fenitoína, Etosuximida, Carbamacepina y Lamotrigina. También aumenta los niveles de Nimodipino.

Se deben administrar con precaución los fármacos que afecten la coagulación como el ácido acetilsalicílico y Warfarina, cuando se está administrando Acido Valproico. La vida media del ácido Valproico se encuentra disminuida usualmente en pacientes que toman otros antiepilépticos concomitantemente y que son capaces de inducir las enzimas hepáticas.

Las concentraciones plasmáticas del ácido Valproico aumentan en un 40% cuando se administra ácido Valproico de manera concurrente. El Ácido Valproico puede también bloquear el metabolismo de la Fenitoína y su administración junto con Clonazepam se ha relacionado con el desarrollo de “status epilepticus” de ausencia.

La unión a proteínas es variable entre pacientes y puede afectarse por la presencia aumentada de ácidos grasos o fármacos con una alta ligadura como salicilatos, Dicumarol, Carbamazepina y Fenitoína. El Ácido Valproico puede potenciar los efectos de drogas depresoras del sistema nervioso central, tales como alcohol o benzodiazepinas.

Potencia efecto de: neurolépticos, IMAO, antidepresivos y Benzodiazepinas. Aumenta concentraciones plasmáticas de: fenobarbital, fenitoína libre, primidona, Carbamazepina, Lamotrigina, Zidovudina, Nimodipino, Etosuximida. Concentraciones séricas disminuidas por: fenitoína, fenobarbital, Carbamazepina, Carbapenemes. Concentraciones séricas aumentadas por: Felbamato, cimetidina, Fluoxetina, Eritromicina. Disminuye el aclaramiento de: Felbamato. Riesgo de hemorragia con: anticoagulantes, AAS. Riesgo de convulsiones con: Mefloquina. Toxicidad hepática exacerbada por: alcohol. Ajustar dosis con: Rifampicina. Riesgo de encefalopatía y/o hiperamoniemia con: Topiramato.

- *Carbamazepina* Se ha descrito que la administración conjunta de ácido Valproico y Carbamazepina causa toxicidad clínica, el ácido Valproico puede incrementar los niveles de Carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que el nivel de Carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación y ajustar la dosificación cuando proceda.

(22)

3.5. BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas son sustancias en general lipófilas y constituyen varias familias en función de su estructura química: Las 1,4- benzodiazepinas, caracterizadas por tener dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 4 del anillo B, dentro de las cuales se encontrarían las triazolobenzodiazepinas que incorporan una estructura triazólica, y las 1,5-benzodiazepinas (átomos de nitrógeno en posiciones 1 y 5).

También pueden clasificarse por los radicales que caracterizan su espectro, en: 2-ceto, 7-nitro, 3-hidroxi y triazolo.

Los derivados 7-nitro como el Clonazepam tienen unos valores de semivida intermedios y se metabolizan mediante nitrorreducción.

Las benzodiazepinas son un grupo de fármacos con propiedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes y relajantes musculares, variando dichos efectos en función de las características de cada molécula y de la dosis empleada. Así, por lo general, en dosis bajas las benzodiazepinas son ansiolíticas, en dosis mayores son hipnóticas y miorelajantes y,

finalmente, en dosis altas son anticonvulsivantes. Así mismo, pueden producir amnesia anterógrada, efecto que puede ser utilizado en clínica, en la inducción de la anestesia. (10)

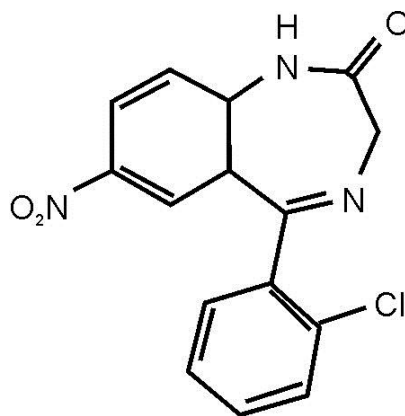
3.5.1. CLONAZEPAM

3.5.1.1. DESCRIPCIÓN

Su nombre genérico del principio activo, pero el nombre químico es 2H-1,4 benzodiazepin-2-ona-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7nitro, la fórmula global y el peso molecular son $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ y 315,72, respectivamente. En la figura se muestra la fórmula estructural del principio activo, este producto debido a su estructura química es susceptible a degradaciones por hidrólisis y por exposición a la luz. (23)

3.5.1.2. ESTRUCTURA QUÍMICA

Figura 7. Fórmula estructural del clonazepam



(García Peña, León, Díaz Castiñeira, Cervera Fernández, & Espinosa Martínez, 2007)

3.5.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN

El clonazepam posee los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: es anticonvulsivo, sedante, miorelajante y ansiolítico. Como ocurre con las demás

benzodiazepinas, parece que estos efectos se deben fundamentalmente a la inhibición postsináptica mediada por el GABA; ahora bien, los estudios realizados con animales ponen de manifiesto además un efecto del clonazepam sobre la serotonina. Según los datos obtenidos en animales y los estudios electroencefalográficos (EEG) realizados en el ser humano, el clonazepam reduce rápidamente muchos tipos de actividad paroxísmica: descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencias típicas (pequeño mal), ondas y puntas lentas, ondas y puntas generalizadas, puntas de localización temporal, así como ondas y puntas irregulares. El clonazepam suele eliminar más regularmente las alteraciones EEG generalizadas que las focales. De acuerdo con estos resultados, el clonazepam ejerce efectos favorables tanto en las epilepsias generalizadas como en las epilepsias focales. (24)

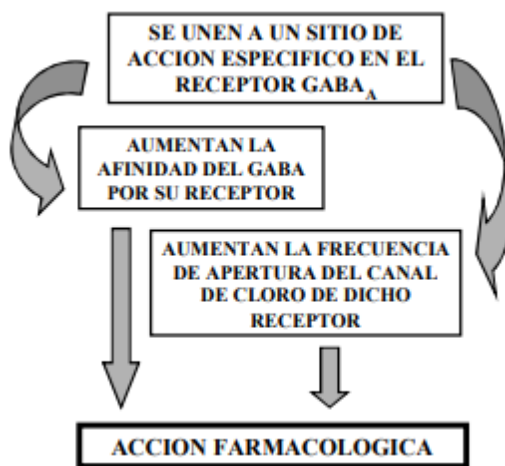
El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central (SNC). Actúa sobre receptores específicos denominados GABA A, B y C. El GABAA, situado a nivel postsináptico, es un receptor ionotrópico dado que contiene un canal de cloro conformado por 5 subunidades. Si bien existen múltiples combinaciones posibles de estas subunidades, la más frecuente es 2 α 2 β -1 γ . Al unirse el GABA a su sitio de acción específico se produce la apertura de dicho canal, con la consiguiente entrada de cloro a la célula e hiperpolarización de la misma, dando como resultado un efecto inhibitorio. El receptor GABAA es un complejo macromolecular conformado por sitios de unión específicos para varios ligandos: su agonista GABA, y moduladores alostéricos tales como benzodiazepinas, barbitúricos y esteroides. Las benzodiazepinas actúan solamente sobre los receptores GABAA que tienen presente la subunidad γ . Ejercen su acción aumentando la afinidad del GABA por su receptor y la frecuencia de apertura del canal de cloro, sin modificar la conductancia del mismo ni el tiempo de apertura del canal (Figura 8).

Se han reconocido 3 subtipos de receptores para benzodiazepinas que se diferencian en su estructura, ubicación y afinidad de ligandos:

- BZ1: tiene alta afinidad por el zolpidem y se encuentra en mayor densidad en cerebelo, corteza cerebral, hipocampo y células cromafines de la glándula suprarrenal.
- BZ2: tiene alta afinidad por benzodiazepinas y se localiza principalmente en médula espinal, corteza cerebral, hipocampo y células cromafines de la glándula suprarrenal.

· BZ3: tiene alta afinidad por benzodiazepinas y no se encuentra asociado al receptor GABA_A. Se localiza en hígado, riñón, testículo y suprarrenal. A nivel del SNC se encuentra en las membranas mitocondriales y se cree que estaría involucrado en el efecto hipnótico y sedante de esteroides neuroactivos. (25)

Figura 8. Explicación gráfica Mecanismo de acción de las benzodiazepinas



(Barreto , Ingelmo , Picardi, & Puppo, 2003)

3.5.1.4. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

3.5.1.4.1. FARMACOCINÉTICA

Absorción: El clonazepam se absorbe rápida y casi completamente tras la ingestión oral de los comprimidos de Ravotril. La concentración plasmática máxima de clonazepam se alcanza después de 1-4 horas. La semivida de absorción es de unos 25 minutos. Su biodisponibilidad absoluta se eleva al 90%. La concentración plasmática en equilibrio con un régimen de una dosis diaria es tres veces superior a la observada tras una dosis oral única; el factor de acumulación con pautas de dos y tres dosis diarias es de 5 y 7, respectivamente. Tras dosis orales múltiples de 2 mg tres veces al día, la concentración plasmática preadministración en estado de equilibrio de clonazepam era en promedio de 55 ng/ml. La relación concentración plasmática/dosis de clonazepam es lineal. El efecto anticonvulsivo óptimo se obtiene con concentraciones plasmáticas de clonazepam de 20 a 70 ng/ml. El umbral de la concentración

plasmática de clonazepam en pacientes con trastornos de pánico es de aproximadamente 17 ng/ml. Tras la administración i.m., la concentración plasmática máxima de clonazepam se alcanza en aproximadamente 3 horas, y la biodisponibilidad absoluta es del 93%. Ocasionalmente se han observado irregularidades en el perfil de absorción del clonazepam tras la administración I.M.

Distribución: El clonazepam se distribuye muy rápidamente a diversos órganos y tejidos, con una captación preferencial por las estructuras cerebrales.

La semivida de distribución es de 0,5-1 hora. El volumen de distribución se sitúa en 3 l/kg. La unión a las proteínas plasmáticas es del 82-86%.

Metabolismo: El clonazepam se metaboliza en alto grado a 7-amino-clonazepam por reducción y a 7- acetamino-clonazepam por N-acetilización. También se produce hidroxilación en la posición C-3. El citocromo P-450 3A4 interviene en la nitrorreducción del clonazepam a metabolitos farmacológicamente inactivos. Los metabolitos se hallan en la orina en ambas formas: libre y conjugada (glucurónidos y sulfoconjugados).

Eliminación: La semivida media de eliminación es de 30-40 horas, con un aclaramiento plasmático de 55 ml/min. El 50-70% de la dosis se excreta con la orina y el 10-30% con las heces en forma de metabolitos. La excreción urinaria de clonazepam inalterado suele ser inferior al 2% de la dosis administrada. La cinética de eliminación en los niños es similar a la descrita en los adultos.

(25)

3.5.1.4.2. FARMACODINAMIA

El grado de unión a proteínas plasmáticas es de 86%. Se metaboliza en su mayoría en el hígado, a través de oxidación e hidroxilación se han identificado 5 metabolitos, se elimina en su mayoría en la orina. Sólo una pequeña porción es excretada en forma inalterada. (25)

3.5.1.5. DOSIFICACIÓN

Tabla 10. Dosificación en adultos de Clonazepam

FÁRMACO	INICIO	PAUTA DE DOSIFICACIÓN	DOSIS DE MANTENIMIENTO
Clonazepam	1 mg (2 veces/día)	0,5 mg/día	1,5-6 mg/día

(Velázquez, 2015)

- Debe adaptarse individualmente en función de la respuesta clínica, el grado de tolerancia del fármaco y la edad del paciente.
 - En los casos nuevos, no resistentes al tratamiento, deben prescribirse dosis bajas en monoterapia y aumentar paulatinamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento que se considere adecuada para el paciente (En un lapso de 1 a 3 semanas)
 - Una dosis única por vía oral comienza a ejercer su efecto en un plazo de 30 a 60 minutos y mantiene su eficacia durante 8 a 12 horas en los adultos.
 - Si se prescribe en gotas, éstas deben administrarse con una cuchara, y puede mezclarse con agua, té o jugo de frutas.
 - La dosis total diaria debe fraccionarse en 3 tomas iguales. Si no son iguales, la mayor dosis debe administrarse antes de acostarse. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, la dosis total se puede administrar en una sola toma antes de acostarse.
 - Antes de agregar clonazepam a un régimen antiépiléptico previo, se debe tomar que el empleo de varios anticonvulsivantes puede provocar un aumento de los efectos secundarios.
 - No debe suspenderse el tratamiento de forma brusca, debe retirarse de forma gradual.
- (25)

3.5.1.6. REACCIONES ADVERSAS

- Los que se presentan con mayor frecuencia son: cansancio, somnolencia, astenia, hipotonía muscular, debilidad muscular, mareo obnubilación, ataxia y lentitud de reflejos. Estos efectos suelen ser pasajeros y generalmente desaparecen de forma espontánea o al reducir la dosis. También se han descrito disminución de la capacidad de concentración, inquietud, confusión y desorientación.

- Se han presentado infrecuentemente: urticaria, prurito, exantema, alopecia pasajera, alteraciones de la pigmentación, náuseas, molestias epigástricas, cefalea, trombocitopenia, disminución de la libido, impotencia, incontinencia urinaria. También se han descrito casos aislados de pubertad precoz incompleta en niños de ambos sexos.
- Se han presentado algunas reacciones paradójicas como excitabilidad, irritabilidad, conducta agresiva, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, pesadillas. (25)

3.5.1.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Se puede administrar simultáneamente con uno o más antiepilépticos pero debe evaluarse cuidadosamente la respuesta al tratamiento, pues aumenta el riesgo de efectos secundarios. La dosis de cada fármaco debe ajustarse para conseguir el efecto deseado.
- La administración simultánea con otros fármacos de acción central (antiepilépticos, anestésicos, hipnóticos, antipsicóticos, algunos analgésicos, miorelajantes), puede potenciar mutuamente sus efectos, por lo que hay que ajustar la dosis de cada uno para conseguir el efecto deseado.
- Los pacientes que reciben clonazepam han de abstenerse totalmente del alcohol. Puesto que su ingestión podría alterar los efectos farmacológicos, disminuir la eficacia del tratamiento o provocar efectos secundarios imprevistos.
- La administración simultánea de clonazepam y fenitoína o primidona se ha descrito en ocasiones un aumento de la concentración sérica de estos dos últimos fármacos.
- La asociación de clonazepam y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente a un estado epiléptico de ausencia típica. (25)

3.6. ANTIDEPRESIVOS

3.6.1. DESCRIPCIÓN

Son psicofármacos esenciales para el tratamiento de la depresión, también son útiles para el manejo del trastorno distímico y el trastorno bipolar, sobre todo el tipo II. Se han utilizado

exitosamente en los trastornos orgánicos del estado de ánimo (trastorno depresivo secundario a enfermedad médica general y el inducido por sustancias), los trastornos de ansiedad (trastorno obsesivo-compulsivo, de angustia, de estrés postraumático, de ansiedad generalizada), la tensión premenstrual, las manifestaciones vasomotoras de la menopausia e incluso en el manejo del trastorno límite de personalidad. (26)

3.6.2. CLASIFICACIÓN

Tabla 11. Clasificación de los Antidepresivos

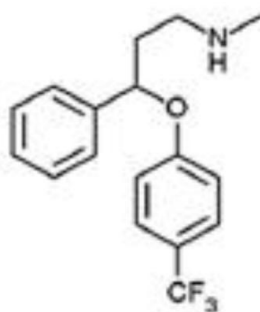
INHIBIDORES DE LAS MAO		
Inhibidores irreversibles no selectivos		Inhibidores reversibles de la MAO tipo A
Feneicina		Befloxatona
Iproniacida		Brofaromina
Tranilcipromina		Moclobemida
		Toloxatona
ANTIDEPRESIVOS HETEROCICLICOS		
Amitriptilina	Amoxapina	Clomipramina
Doxepina	Imipramina	Nortriptilina
Dexipramina	Protriptilina	Trimipramina
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT		
Citalopram	Fluoxetina	Fluvoxamina
Sertralina		Paroxetina
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA		

Reboxetina		
INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE 5-HT Y NORADRENALINA		
Milnacipram	Venlafaxina	Duloxetina
INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE 5-HT Y ANTAGONISTAS DE 5-HT_{2A}		
Trazodona		
BLOQUEANTES α_2-ADRENERGICOS		
Mirtazapina	Mianserina	
INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE DOPAMINA		
Bupropion		
AGONISTAS PARCIALES DE LOS RECEPTORES 5-HT_{1A}		
Gepirona		
AGONISTAS DE MT₁ Y MT₂ DE LA MELATONINA, ANTAGONISTA		
Agomelanina		

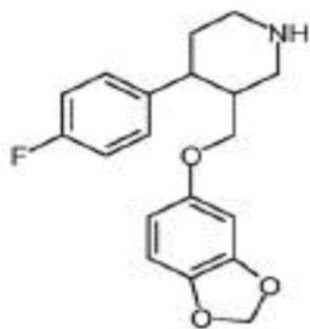
(Velázquez, 2015)

3.6.3. ESTRUCTURA QUIMICA

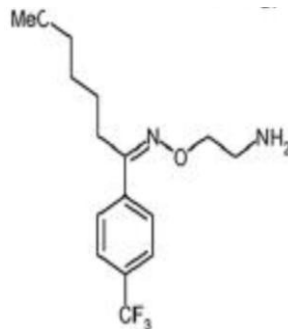
Figura 9. Estructura química de los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina.



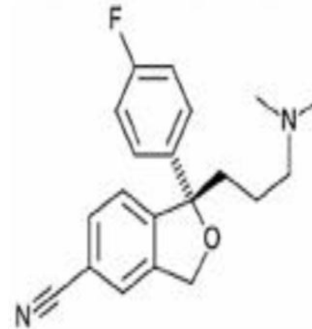
Fluoxetina



Paroxetina



Fluvoxamina



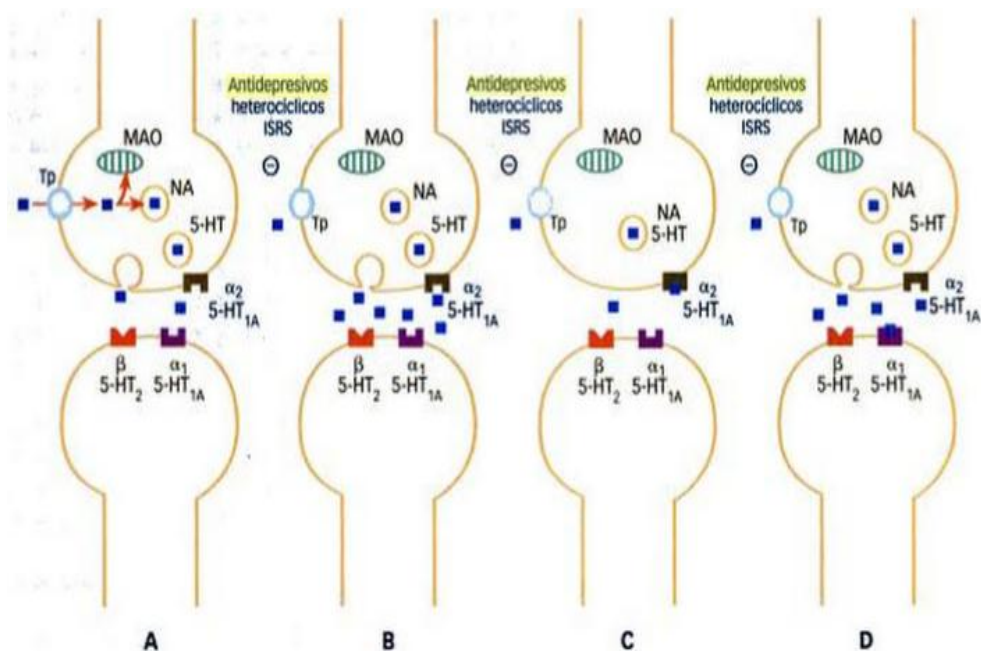
Escitalopram

(Enrique Chávez León, 2008)

3.6.4. MECANISMO DE ACCIÓN

Los esquemas terapéuticos que se utilizan con más frecuencia, referidos como antidepresivos de segunda generación, son los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors) y los inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors), que poseen mayor eficacia y seguridad en comparación con los fármacos más antiguos (esto es, antidepresivos de la primera generación). También se han desarrollado inhibidores relativamente selectivos de recaptación de noradrenalina como antidepresivos (p. ej., maprotilina, reboxetina). (27)

Figura 10. Sitios de acción de los Antidepresivos.



(Velázquez, 2015)

Debido a la similitud de los procesos que, se postula, ocurren al bloquear los antidepresivos heterocíclicos la recaptación de noradrenalina y, al igual que los ISRS, la de 5-HT, indica en la misma figura lo que sucede en uno u otro caso.

- A) Estado basal de la sinapsis: mediante transportador (Tp) se recaptan las monoaminas, que serán metabolizadas en parte por la MAO mitocondrial.
- B) Incremento inicial de las concentraciones de las monoaminas, debido al bloqueo de su recaptación.
- C) Hiperactivación de los receptores pre sinápticos, que conduce a una disminución de la liberación de monoaminas y de sus concentraciones sinápticas.
- D) Tras 1-4 semanas de tratamiento antidepresivo se produce de nuevo un aumento de la función monoaminérgica asociado a:

- La disminución de receptores pre sinápticos inhibidores

- La reducción de la activación de los receptores beta adrenérgicos y 5-HT₂ postsinápticos y
- El aumento de la actividad mediada por los receptores α_1 -adrenérgicos y 5-HT_{2A} postsináptico.

3.6.5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

3.6.5.1. FARMACOCINÉTICA

Absorción: En general, estos fármacos son compuestos liposolubles que presentan una buena absorción tras su administración oral. Su velocidad de absorción es lenta, más prolongada que la de otras clases de antidepresivos, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas habitualmente entre las cuatro y las ocho horas de la administración. La fracción de dosis absorbida en el tracto gastrointestinal parece ser elevada; no obstante, la biodisponibilidad sistémica de los ISRS se reduce notablemente por el extenso efecto de primer paso que experimentan.

La biodisponibilidad de la paroxetina se incrementa tras su administración en dosis múltiples o en dosis altas, por una saturación parcial del metabolismo de primer paso, mientras que este hecho no se observa con los restantes fármacos de este grupo.

En el caso de fluvoxamina y paroxetina la ingesta de alimentos no interfiere significativamente con la absorción; con fluoxetina se ha observado un retraso en la absorción, pero no en la fracción de dosis absorbida.

Distribución: La alta liposolubilidad de los ISRS determina que se distribuyan rápida y ampliamente en el organismo, difundiendo a través de la barrera hematoencefálica. El volumen aparente de distribución presenta valores elevados que exceden del peso corporal, lo que implica que sólo una pequeña fracción (<4%) del total del fármaco en el organismo se encuentra presente en la circulación sistémica. El grado de fijación a las proteínas plasmáticas es alto (>90%) para todos los ISRS, excepto fluvoxamina, que presenta un porcentaje de fijación del 77%. Este hecho tiene escasa relevancia debido a las especiales características de distribución de los ISRS.

Estos fármacos son excretados por la leche materna, alcanzando concentraciones similares (paroxetina) o menores (fluvoxamina, fluoxetina y su metabolito activo norfluoxetina) que las plasmáticas, según ha sido cuantificado en casos aislados. Se ha estimado que las cantidades totales excretadas en leche de fluoxetina y fluvoxamina serían muy pequeñas, menores del 1% de la dosis que recibe la madre, y no resulta rían lesivas para el lactante, lo cual apoyaría su empleo en la depresión postparto. A pesar de ello, en la actualidad no se recomienda su uso durante la lactancia. (28)

Metabolización: Se metabolizan mayoritariamente a nivel hepático. La principal vía metabólica de fluoxetina, escitalopram y sertralina es la demetilación para dar lugar a sus nor-derivados.

En cuanto a la actividad de los metabolitos, fluoxetina da lugar a norfluoxetina, su principal metabolito activo. A pesar de que no hay diferencia importante en la potencia farmacológica de los dos enantiómeros de la fluoxetina, si es significativa en el caso de la norfluoxetina, cuyo enantiómero S presenta una potencia 20 veces mayor en el bloqueo de la recaptación de serotonina, contribuyendo de forma significativa al efecto terapéutico.

La paroxetina se oxida a nivel del puente metilendioxi para dar lugar a un catecol inestable, que sufre posteriormente metilación en posición meta o para por acción de O-metiltransferasas. Posteriormente son conjugados con ácido sulfúrico o glucuronido. Ninguno de sus metabolitos es activo.

La fluvoxamina se metaboliza mediante desmetilación y desaminación oxidativa. Se han identificado 11 metabolitos. Ninguno de ellos contribuye al efecto terapéutico del fármaco original. (29)

Eliminación: Todos los ISRS se eliminan del organismo mayoritariamente por metabolismo hepático, excretándose por vía renal un máximo del 10% de la dosis absorbida como fármaco inalterado. Este proceso de biotransformación es el principal responsable de las diferencias cinéticas existentes entre los distintos ISRS, las cuales afectan fundamentalmente a los valores $t_{1/2}$, formación o no de metabolitos activos y tipo de cinética de eliminación. (28)

Tabla 12. Características Farmacocinéticas de los Inhibidores selectivos de recaptación de 5-HT

	ESCITALOPRAM	FLUVOXAMINA	PAROXETINA
Semivida (horas)	35	15	17-22
Tmax (horas)	1-4	1-8	4-5
Biodisponibilidad (%)	80	94	50
Actividad de metabolitos	Escasa actividad	Mínima actividad	Metabolitos inactivos
Unión a proteínas (%)	71	70	95
Enzimas metabolizadoras Citocromo P-450	2C19	1A2,2D6	2D6
Efecto inhibidor sobre citocromo P-450	Leve 2D6	1A2,2C9,2C19,3A4	Leve 1A2 Intensa 2D6 (metabolito)
Modificación de posología	Si: IR, IH ancianos	No: IR, IH ancianos	No: IR, IH ancianos

(Velázquez, 2015)

3.6.5.2. FARMACODINAMIA

Los ISRS inhiben la recaptación del neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) en la célula presináptica, aumentando los niveles de 5-HT dentro de la hendidura sináptica.

Sin embargo, hay un efecto contrarrestante: los niveles altos de serotonina no sólo activarán los receptores postsinápticos, sino que también inundan los autorreceptores presinápticos, que sirven como un sensor de retroalimentación para la célula. La activación de los autorreceptores (mediante agonistas como la serotonina) desencadena una disminución en la producción de serotonina. La deficiencia de serotonina resultante persiste durante un tiempo, ya que la

inhibición del transportador es el causante primario de la deficiencia y, por lo tanto, no es capaz de compensar la deficiencia de serotonina. El cuerpo se adapta gradualmente a esta situación mediante la reducción (regulación negativa) de la sensibilidad de los autorreceptores. (29)

Otro proceso de adaptación provocado por los ISRS es la regulación a la baja de los receptores postsinápticos de serotonina 5-HT_{2A}. Después del uso de un ISRS, puesto que hay más serotonina disponible, la respuesta es disminuir el número de receptores postsinápticos a lo largo del tiempo, y en el largo plazo esto modifica la relación de serotonina/receptor. Esta regulación a la baja del 5-HT_{2A} se produce cuando los efectos antidepresivos de los ISRS se hacen evidentes. Además, los pacientes depresivos y suicidas fallecidos han tenido más receptores 5-HT_{2A} que los pacientes normales. Estas consideraciones sugieren que la hiperactividad del 5-HT_{2A} está implicada en la patogénesis de la depresión.

La mayoría de los receptores de serotonina sobre la superficie de la célula están acoplados a una proteína G en su interior. Estas proteínas activan o inhiben segundos mensajeros, que a su vez afectan a los factores de transcripción. Los factores de transcripción son proteínas que se ajustan al principio de un gen y le dicen a la célula que empiece a utilizarlo.

Estas lentas adaptaciones neurofisiológicas del tejido cerebral son la razón del por qué es necesario por lo general varias semanas de uso continuo de ISRS para que el efecto antidepresivo se manifieste completamente, y por qué el aumento de la ansiedad es un efecto secundario común en los primeros días o semanas de uso. (31)

3.6.5.3. DOSIFICACIÓN

Tabla 13. Dosis recomendada para la administración de Antidepresivos Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina

Paroxetina	Fluoxetina	Escitalopram	Fluvoxamina
10-80mg/día	10 y 60 mg/día	5-20 mg/día	50-300 mg/día

(Enrique Chávez León, 2008)

3.6.5.4. REACCIONES ADVERSAS

Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina. A diferencia de los antidepresivos tricíclicos, no causan efectos secundarios cardiovasculares graves. Por lo general no tienen efectos secundarios antimuscarínicos (boca seca, retención urinaria, confusión, etc.), no antagonizan a receptores de histamina, ni adrenérgicos α y no son sedantes. El perfil favorable sobre efectos secundarios para los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina puede llevar a mejor cumplimiento en el paciente en comparación con el de los antidepresivos tricíclicos.

No obstante, dichos inhibidores no están libres de efectos secundarios. La estimulación excesiva de receptores 5-HT₂ en el cerebro puede generar insomnio, ansiedad aumentada, irritabilidad y libido disminuida, lo cual agrava eficazmente los síntomas depresivos prominentes. El exceso de actividad de los receptores espinales 5-HT₂ causa efectos secundarios en la condición sexual, incluso disfunción eréctil, anorgasmia y retraso de la eyaculación; estos efectos pueden ser más prominentes con paroxetina.

La estimulación de los receptores 5-HT₃ en el sistema nervioso central (SNC) y periférico contribuye a las manifestaciones del aparato digestivo que casi siempre se limitan a náusea, aunque pueden incluir diarrea y vómito. Algunos pacientes experimentan un aumento de la ansiedad, en especial con la dosificación inicial de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina.

Los síntomas de abstinencia pueden incluir: mareo, cefalea, nerviosismo, náusea e insomnio. Este síndrome de abstinencia se manifiesta más intenso con paroxetina y venlafaxina en comparación con otros antidepresivos, debido a su relativamente corta semivida y, en el caso de la paroxetina, por la falta de metabolitos activos.

La paroxetina se relaciona con mayor riesgo de malformaciones cardíacas congénitas. Los datos epidemiológicos sugieren que dicho fármaco podría aumentar el riesgo de dichas malformaciones cuando se administra en el primer trimestre del embarazo. (31)

3.6.5.5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

FARMACODINAMICAS

Se producen cuando hay un efecto aditivo en el sistema afectado debido a la coadministración de otra sustancia con efecto sobre el mismo sistema. En el caso de los ISRS, en combinación con otras sustancias aumentan los niveles de 5-HT, pueden conducir al desarrollo de un síndrome serotoninérgico. (29)

Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico es una reacción potencialmente mortal asociada al uso de distintos medicamentos que aumentan la disponibilidad de la serotonina, entre los que se encuentran los antidepresivos ISRS. Son diversos los mecanismos y sustancias relacionados con el síndrome serotoninérgico:

- a) Aumento en la producción de serotonina por mayor disponibilidad del precursor L- triptofano.
- b) Reducción en el catabolismo de la serotonina: Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) reversibles y selectivos como la moclobemida y la selegilina y los IMAOs no selectivos como la fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida.
- c) Aumento en la liberación de serotonina: 3,4-metilendioxitmetanfetamina (MDMA)/ éxtasis, anfetaminas, cocaína, ácido lisérgico (LSD), meperidina, mirtazapina, reserpina y cuando hubo fenfluramina disponible.
- d) Bloqueo de la recaptura de serotonina: MDMA, los antidepresivos ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina), los antidepresivos heterocíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina y principalmente la clomipramina), los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y norepinefrina (venlafaxina, duloxetina), otros antidepresivos como la trazodona y la mirtazapina, así como otras sustancias que también inhiben la recaptura de serotonina como las anfetaminas, cocaína, dextrometorfán, analgésicos (meperidina, pentazocina y tramadol), la MDMA y la sibutramina.
- e) Estimulación directa de los receptores serotoninérgicos: el LSD, buspirona, meta-anfetaminas, triptanos (almotriptan, naratriptan, sumatriptan y zolmitriptan), ginseng e hipericum perforatum. (26)

FARMACOCINÉTICAS

Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina. La mayor parte de los antidepresivos, incluidos los inhibidores de recaptación de serotonina selectivos, muestra interacciones entre fármacos basadas en sus vías de metabolismo de citocromos P (CYP). La paroxetina y, en menor grado, la fluoxetina, son inhibidores potentes del CYP2D6. Los otros inhibidores selectivos de recaptación de serotonina aparte de la fluvoxamina, son inhibidores al menos moderados de CYP2D6. (27)

Fluoxetina: La fluoxetina es un potente inhibidor de la isoenzima CYP2D6. Este ISRS es el más utilizado en la práctica clínica y frecuentemente se combina con antidepresivos tricíclicos en pacientes con depresión refractaria. Se han descrito numerosos casos que demuestran un aumento de los niveles séricos y la aparición de síntomas de intoxicación cuando se asocia fluoxetina a amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina.

Imipramina y amitriptilina sufren desmetilación a desipramina y nortriptilina, respectivamente, y los cuatro fármacos se hidroxilan, siendo dichos procesos catalizados por distintas isoenzimas del citocromo P450. Mientras que la hidroxilación es mediada por la isoenzima CYP2D6, en el proceso de desmetilación intervienen las isoenzimas 1A2, 2C y 3A4.

La fluoxetina inhibe el metabolismo de imipramina y desipramina, pero parece afectar en menor proporción al proceso de desmetilación de la primera para formar desipramina, lo cual implica que la interacción se produce fundamentalmente a nivel de la hidroxilación de ambos compuestos, mediada por la isoenzima CYP2D6.

Se han descrito algunos casos de pacientes tratados con carbamazepina que han experimentado un aumento en las concentraciones plasmáticas de este fármaco cuando se administra conjuntamente con fluoxetina. La carbamazepina se elimina mayoritariamente por biotransformación, dando lugar al metabolito activo, carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) que posteriormente se transforma en un derivado inactivo.

Se han descrito algunos casos de pacientes que sufrieron síntomas de intoxicación por fenitoína, en los que se confirmó un incremento de sus niveles séricos durante el tratamiento concomitante con fluoxetina. Se ha sugerido que se debe a una inhibición de la isoenzima 2C

que cataliza la transformación de fenitoína en su principal metabolito, el 4-hidroxiderivado, aunque también se han citado otros posibles mecanismos, como el desplazamiento de la fenitoína de su fijación a las proteínas plasmáticas.

Las benzodiazepinas se administran frecuentemente para contrarrestar los efectos adversos de los ISRS, tales como ansiedad e insomnio. La administración conjunta de diazepam y fluoxetina produce una disminución del aclaramiento del agente ansiolítico. El mecanismo propuesto para explicar esta interacción es la inhibición de la isoenzima 2C por la fluoxetina y la norfluoxetina, isoenzima que interviene en el metabolismo de diazepam a desmetildiazepam. Por otra parte, las triazolobenzodiazepinas se metabolizan por la isoenzima 3A4, habiéndose comprobado que se produce un aumento de las concentraciones de alprazolam, pero no de clorazepam ni de triazolam, cuando se administran asociados a fluoxetina.

Se han descrito casos aislados de interacciones de fluoxetina con terfenadina y algunos antipsicóticos, tales como clozapina, pimozida, haloperidol y flufenazina.

Fluvoxamina: La fluvoxamina es un potente inhibidor de la isoenzima 1A2 y, por tanto, puede interactuar con fármacos como teofilina y cafeína. También produce una cierta inhibición, aunque menor, sobre las isoenzimas 2C, 2D6 y 3A4, mecanismo que puede dar lugar a interacciones con algunos antidepresivos, benzodiazepinas, antipsicóticos y carbamazepina.

La asociación de fluvoxamina y algunos antidepresivos tricíclicos provoca un aumento de sus niveles séricos, asociado a una sintomatología de intoxicación. Se ha comprobado que la fluvoxamina, al igual que la fluoxetina, modifica la biotransformación hepática de estos fármacos, pero el grado en que afecta a las distintas vías metabólicas es diferente. Así, mientras que la fluoxetina inhibe principalmente la formación de hidroxiderivados de los antidepresivos tricíclicos y en menor medida la N-desmetilación, la fluvoxamina afecta principalmente a este último proceso por inhibir fundamentalmente las isoenzimas 1A2 y 2C. En consecuencia, se modifica de forma significativa la eliminación de los antidepresivos tricíclicos que se metabolizan por N-desmetilación, afectando escasamente a aquellos que sólo sufren hidroxilación.

Se han descrito casos de aumentos importantes en los niveles séricos de imipramina en terapia combinada con fluvoxamina, mientras que en el caso de desipramina se produjo sólo un ligero

aumento de las concentraciones atribuible a la débil inhibición de la fluvoxamina sobre la CYP2D6.

Este fármaco produce también un aumento de los niveles séricos de diazepam, debido a la inhibición de la isoenzima CYP2C. A diferencia de la fluoxetina, la fluvoxamina aumenta también la concentración del metabolito activo del diazepam, el N-desmetildiazepam, ya que tiene un efecto inhibitor sobre las dos secuencias metabólicas: la biotransformación de diazepam en N-desmetildiazepam y la conversión de éste en oxazepam.

También se ha descrito un aumento de las concentraciones de alprazolam y bromazepam, producido por la fluvoxamina. Sin embargo, no afecta al metabolismo del lorazepam, puesto que éste se elimina únicamente por glucuronidación. Por ello el lorazepam se aconseja como benzodiazepina de elección para pacientes tratados con fluvoxamina.

La fluvoxamina puede provocar un incremento en los niveles séricos de carbamacepina debido a su efecto inhibitor sobre la CYP3A4. Asimismo, es el ISRS que produce un aumento más pronunciado (65%) en los niveles séricos de la warfarina, manifestado por un incremento en el tiempo de protrombina.

Finalmente, la fluvoxamina puede llegar a producir un aumento de cinco veces en las concentraciones plasmáticas del propranolol.

Paroxetina: En relación a los restantes ISRS, la paroxetina presenta una mayor selectividad sobre la inhibición del citocromo P450, ya que parece afectar exclusivamente a la CYP2D6. Su potencia inhibitor «in vitro» es superior a la de los restantes antidepresivos del grupo y su metabolito M2 también presenta actividad inhibitor sobre esta isoenzima. Por ello la paroxetina tiene una gran capacidad potencial para producir interacciones de posible trascendencia clínica con otros fármacos sustratos de la CYP2D6.

La interacción más documentada es la que se produce con desipramina. La paroxetina llega a producir una reducción de hasta 10 veces en el aclaramiento de este fármaco en los metabolizadores rápidos, debido al polimorfismo genético que caracteriza el metabolismo de desipramina. Es aconsejable administrar con precaución la paroxetina en pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos. (28)

Tabla 14. Isoenzimas del complejo P450 Inhibidas por distintos antidepresivos y las posibles interacciones que pueden surgir en combinación con otros fármacos.

ISOENZIMA	INHIBIDOR	INTERACCIONES
D26	Paroxetina, Fluoxetina, Fluvoxamina	Neurolepticos, Beta bloqueantes, Antiarrítmicos 1C, Otros antidepresivos como amina terciaria, paroxetina, fluoxetina.
1A2	Fluvoxamina	ADTs, warfarina, teofilina, fenacetina, haloperidol, clozapina, propranolol
3A4	Paroxetina, Fluoxetina, Fluvoxamina	BZD, carbamacepina, terfenadina, astemizol, ketoconazol, eritromicina, ADTs.
2C19	Fluoxetina, Fluvoxamina	Diazepam, propranolol, warfarina, tolbutamida, fenitoina, citalopram
2C9	Fluoxetina	Warfarina, tolbutamida, fenitoina

(Ríos, 2007)

3.7. OTROS FARMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES

3.7.1. ACIDO FOLICO

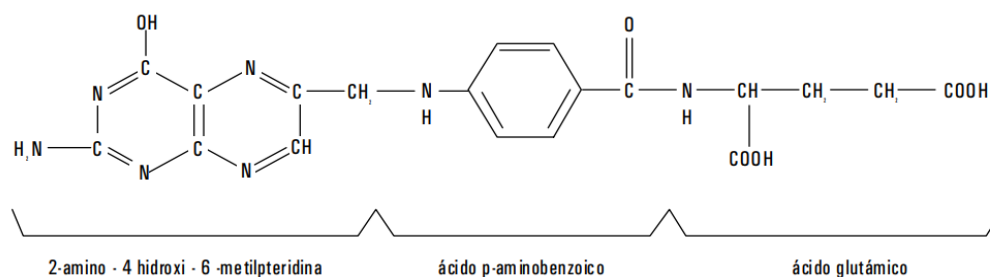
3.7.1.1. DESCRIPCIÓN

El ácido fólico (ácido N-[4-[(2-amino-3,4-dihidro-4-oxo-6-pteridinilmetil)-amino]-benzoil] Lácido glutámico), pertenece al grupo de compuestos conocidos como folatos (del latín folium: hojas). Es una vitamina esencial para los seres vivos, actuando como un cofactor en reacciones de transferencia de carbono (formilo, hidroximetilo y metilo), necesarias para la biosíntesis de nucleótidos (bases purinas y pirimidinas), metabolismo de aminoácidos (metionina, histidina), metabolismo de neurotransmisores (serina, colina), etc.

Los animales y humanos no pueden sintetizar folatos. Por eso es necesario incorporarlos dentro de la dieta a partir de fuentes vegetales o mediante la fortificación de alimentos usando el ácido fólico que corresponde a la forma sintética de los folatos. La deficiencia de ácido fólico en la dieta está relacionada con defectos del tubo neural, enfermedades coronarias y anemia megaloblástica. (32)

3.7.1.2. ESTRUCTURA QUIMICA

Figura 11. Estructura química del ácido fólico



(Rodriguez, 1998)

3.7.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN

El ácido fólico es un compuesto bioquímicamente inactivo, precursor del ácido tetrahidrofólico y metiltetrahidrofólico. Estos compuestos y otros similares son esenciales para mantener la eritropoyesis normal y también son cofactores para la síntesis de ácidos nucleicos derivados de purina y timidina. También participan en la interconversión y el metabolismo de algunos aminoácidos como la histidina a glutámico y la serina a glicina. Los derivados del ácido fólico son transportados al interior de las células mediante una endocitosis activada por un receptor, Una vez en el interior de la célula participan en los procesos antes indicados, así como en la generación de los formil-ARN de transferencia implicados en la síntesis de proteínas. (33)

Un proceso muy importante en el que participa el ácido fólico es la formación de metionina a partir de la homocisteína, un proceso en el que se utiliza como cofactor la vitamina B12. La carencia en ácido fólico está asociada a una hiperhomocisteinemia, un factor de riesgo

independiente para la arteriosclerosis de las arterias coronarias, cerebrales y periféricas. (34)

3.7.1.4. FARMACOCINÉTICA

Absorción: El ácido fólico se absorbe casi completamente en el tracto gastrointestinal (la mayor parte, en el duodeno superior), incluso en presencia de mala absorción debido a esprúe tropical. Sin embargo, la absorción de los folatos de los alimentos disminuye en los síndromes de mala absorción.

Distribución: Unión a proteínas extensa (a proteínas plasmáticas). Almacenamiento: Hepático (gran proporción).

Metabolismo: Hepático. El ácido fólico se convierte (en presencia de ácido ascórbico) en el hígado y plasma en su forma metabólicamente activa (ácido tetrahidrofólico) mediante la dihidrofolato reductasa.

Eliminación: Renal (casi completamente como metabolitos). Las cantidades superiores a las necesidades diarias se excretan en la orina, principalmente como producto inalterado. (34)

3.7.1.5. REACCIONES ADVERSAS

Con la administración de ácido fólico no se han descrito otros efectos secundarios más que una reacción alérgica, incluso a dosis de hasta 10 veces la ración dietética recomendada. Son de incidencia rara: fiebre o rash cutáneo. No se requiere atención médica en caso de aparecer coloración amarilla de la orina con grandes dosis del medicamento. Pueden ocurrir reacciones gastrointestinales. (35)

3.7.1.6. DOSIFICACIÓN

Tabla 15. Dosis recomendada para la administración de Ácido Fólico

	Inicial hasta respuesta hematológica	Mantenimiento
Adultos	0,25-1 mg/día	0,4 mg/día
Pediatría	0,25-1 mg/día	0,25-0,4mg/día

(Brugueras, 2018)

3.7.1.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto convulsivante: Dosis muy elevadas de ácido fólico (unas 100 veces las ingestas recomendadas) pueden interferir en la acción farmacológica de fármacos anticonvulsivantes como fenobarbital, fenitoína o primidona, precipitando crisis convulsivas en pacientes bajo este tipo de terapia. Este efecto es debido a que el ácido fólico y los fármacos antiepilépticos se inhiben mutuamente la captación por la membrana de las células intestinales y quizá también por la membrana de las células cerebrales.

Interacción con el cinc: Los suplementos de ácido fólico en dosis no muy elevadas (350 µg/día) pueden inhibir la absorción del cinc, aunque los efectos y la magnitud de esta interacción no han sido claramente definidos.

Enmascaramiento de la deficiencia en vitamina B12: Los suplementos de ácido fólico pueden enmascarar el diagnóstico de la anemia perniciosa, enfermedad producida por la carencia de vitamina B12. La anemia perniciosa se manifiesta en primer lugar por signos hematológicos, similares a los inducidos por deficiencia de folatos, y en su progreso da lugar a lesiones neurológicas de carácter irreversible. El ácido fólico en suplementos es capaz de corregir los signos hematológicos, pero sin embargo no previene las lesiones neurológicas, lo que dificulta el diagnóstico de la deficiencia en vitamina B12. (36)

El uso concomitante de cloramfenicol y ácido fólico puede antagonizar la respuesta hematológica al ácido fólico. La respuesta hematológica al ácido fólico deberá ser, por tanto, monitorizada en los pacientes tratados con este antibiótico.

La administración crónica de colestiramina puede interferir con la absorción del ácido fólico. Los

pacientes tratados con ambos fármacos deberán recibir el ácido fólico 1 hora antes o 4-6 horas después de la colestiramina.

Los antagonistas del ácido fólico como el metotrexato, la pirimetamina, el triamterene o el trimetoprim, inhiben la dihidrofolato reductasa y por lo tanto la acción del ácido fólico, especialmente si se utilizan en grandes dosis o durante períodos prolongados. Por el contrario, el ácido fólico puede reducir la toxicidad del metotrexato cuando este se administra en dosis adecuadas para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Algunas evidencias sugieren que la administración de ácido fólico a pacientes con leucemia tratados con pirimetamina para combatir una infección por *Pneumocystis carinii* ocasiona una exacerbación de los síntomas de la leucemia. También se ha comunicado que el ácido fólico interfiere con la acción de la pirimetamina en el tratamiento de la toxoplasmosis. No se conocen bien las implicaciones clínicas de esta interacción. (34)

3.7.2. ANTIHISTAMINICOS H1

El primer antihistamínico-H1 que se descubrió fue el piperoxan. El descubrimiento fue realizado por Jeff Forneau y Daniel Bovet (1933) en sus esfuerzos por desarrollar un modelo animal para la anafilaxisLa anafilaxis (o anafilaxia) es una reacción alérgica agud... en la Universidad de Ryerson. Bovet ganó el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1957 por este hallazgo. Gracias a su hallazgo, en las siguientes décadas se desarrollaron los antihistamínicos-H1. Éstos se clasifican dependiendo de su estructura química, y los agentes dentro de cada grupo tienen propiedades similares. (37)

Tabla 16. Clasificación de los Antihistaminicos.

CLASE	DESCRIPCIÓN	EJEMPLOS
Etilendiaminas	Fue el primer grupo de antihistamínicos-H1 clínicamente efectivos que se desarrolló.	Mepiramina(pirilamina) Antazolina
Etanolaminas	La difenhidramina fue el agente	Difenhidramina

	prototípico de este grupo. Tienen efectos anticolinérgicos adversos, como la sedación, pero no suelen presentar problemas gastrointestinales.	Carbinoxamina Doxilamina Clemastina Dimenhidrinato
Alkilaminas	El <u>isomerismo</u> Los isómeros son moléculas con la misma fórmula química ... es un factor significativo en la actividad de los agentes de este grupo. La E-triprolidina, por ejemplo, es mil veces más potente que la Z-triprolidina. Esta diferencia se debe a la posición y ajuste de las moléculas en el sitio de enlace del receptor H1 de la histamina. Tienen pocos efectos adversos sedantes y gastrointestinales, pero una mayor incidencia de estimulación paradójica del Sistema Nervioso Central.	Feniramina Clorfenamina (clorfeniramina) Dexclorfeniramina Bronfeniramina Triprolidina
Piperazinas	Estos compuestos están relacionados estructuralmente con las etilenediaminas y las etanolaminas. Producen significativos efectos anticolinérgicos (sedación). Se usan a menudo para el mareo por movimiento, vértigo, <u>náuseas</u> y <u>vómitos</u> . El antihistamínico cetirizina, de segunda generación, también pertenece a este grupo químico.	Ciclicina Clorciclicina Hidroxicina Medicina
Tricíclicos y tetracíclicos	Están relacionados estructuralmente con el antipsicótico fenotiazina y con los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, lo que explica sus efectos adversos y su escaso perfil de tolerancia. El	Prometazina Alimemazina (trimeprazina) Ciproheptadina Azatidina Ketotifeno

	antihistamínico loratadina, de segunda generación, es un derivado de estos compuestos.	
--	--	--

(Benedí, 2005)

3.7.2.1. PIPERAZINAS

En este grupo de antihistamínicos H1 de primera generación, el miembro más antiguo, la clorciclizina, tiene una acción más duradera que el grupo anterior y origina una incidencia comparativamente menor de somnolencia. La hidroxicina es un compuesto de larga acción con una vida media de eliminación de 14-20 horas; se concentra en la piel rápidamente, por lo que se utiliza a menudo en el tratamiento de alergias cutáneas. Su notable actividad depresora del sistema nervioso central puede contribuir a su extraordinaria acción antipruriginosa. La flunarizina, estructuralmente distinta de la hidroxicina, se ha empleado sobre todo por su actividad anticinetósica en el tratamiento de los vómitos y mareos. Es un fármaco que actúa bloqueando los canales de calcio que se encuentran en los vasos sanguíneos. Impide la contracción de la musculatura de los vasos produciendo vasodilatación. Está indicada en la profilaxis de la migraña, en pacientes con ataques severos y frecuentes que no responden adecuadamente a otros tratamientos, y/o en los cuales éstos causen efectos secundarios incapacitantes. También se utiliza en el tratamiento sintomático del vértigo vestibular debido a alteraciones funcionales diagnosticadas del sistema vestibular. (37)

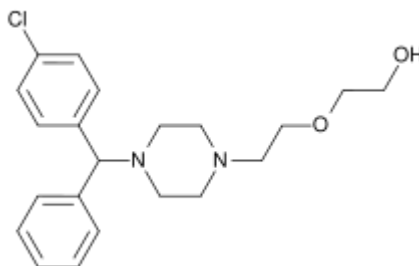
3.7.2.1.1. HIDROXICINA

DESCRIPCIÓN

La hidroxicina es un fármaco del grupo de las difenilpiperazinas con propiedades antihistamínicas utilizado en el tratamiento del prurito y urticaria, como antiemético y como ansiolítico. Se puede utilizar como pre-medicación antes de una anestesia y en el postoperatorio, y tiene un débil efecto analgésico. (38)

ESTRUCTURA QUÍMICA

Figura 12. Estructura química hidroxicina.



(PubChem, 2005)

MECANISMO DE ACCIÓN

La hidroxicina (en forma de pamoato) se relaciona químicamente con las fenotiazinas, la reserpina, el meprobamato o las benzodiazepinas. La hidroxicina no es un depresor cortical, pero su acción puede deberse a una supresión de la actividad en ciertas regiones claves del área subcortical del sistema nervioso central. Se ha demostrado experimentalmente que la hidroxicina ocasiona la relajación del músculo esquelético primario y también se han comprobado sus actividades como broncodilatador, antihistamínico y analgésico. Todos estos efectos han sido demostrados experimentalmente y confirmados clínicamente. Su efecto antiemético ha sido comprobado en las pruebas de la apomorfina y del veratrum viride (elebóro).

Los estudios farmacológicos y clínicos indican que la hidroxicina en dosis terapéuticas no aumenta la secreción gástrica de ácido y que en la mayoría de los casos tiene una leve actividad antisecretora. (37)

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

FARMACOCINÉTICA

Absorción: La hidroxicina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y efectos clínicos del fármaco se observan generalmente dentro de 15 a 30 minutos tras la administración oral.

Distribución: Se difunde a través del cuerpo, pero su concentración es mayor en la piel que en el plasma sanguíneo.

Metabolismo: Se metaboliza en el hígado, siendo el principal metabolito (45%) es la cetirizina, que se obtiene a partir de la oxidación del grupo alcohol a ácido carboxílico. La semi-vida de eliminación de este fármaco es de 14 horas en adultos, pero puede ser de 5 horas en niños pequeños o de hasta 30 horas en los ancianos.

Eliminación: La hidroxizina se excreta mayoritariamente con la orina sin alterar o en forma de metabolitos.

FARMACODINAMIA

La hidroxizina y sus metabolitos se distribuyen ampliamente en los tejidos y en menor grado en el plasma. En los adultos el volumen de distribución aparente es de 7 a 16 l/kg. Después de la administración oral (sencilla o múltiple) la hidroxizina se acumula en la piel y alcanza concentraciones mayores a las concentraciones séricas.

La hidroxizina cruza las barreras hematoencefálica y placentaria produciendo mayores concentraciones fetales que maternas. La hidroxizina es extensamente metabolizada. La vía metabólica principal produce un metabolito carboxilado la cetirizina (45% de la dosis oral). Este metabolito posee una significativa acción antagonista periférica H1. Se han identificado muchos otros metabolitos incluyendo un metabolito O-desalquilado que tiene una vida media plasmática de 59 horas. (37)

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos indeseables se relacionan con depresión del sistema nervioso central con efectos de estimulación paradójica con actividad anticolinérgica o con reacciones de hipersensibilidad al mismo.

Las siguientes reacciones adversas se han reportado de manera espontánea: taquicardia problemas de acomodación del ojo vista borrosa constipación sequedad de boca náusea

vómito fatiga convulsiones mareos discinesia dolor de cabeza insomnio sedación somnolencia retención urinaria broncospasmos edema dermatitis prurito aumento de la sudación urticaria e hipotensión. (37)

DOSIFICACIÓN

Tabla 17. Dosificación de la Hidroxizina

Adultos y niños mayores de 12 años	Crisis generalizada de ansiedad	50 mg/día (12.5 mg/ 12.5 mg/ 25 mg)
	Ansiedad leve a moderada	20 mg/30 mg/ día
	Urticaria y otras indicaciones.	Hasta 100 mg/día
Niños de 6 a 12 años	Ansiedad	25 mg/día

(Benedí, 2005)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La hidroxizina no interfiere con la acción de los digitálicos y puede ser utilizado simultáneamente con estos fármacos.

Se recomienda precaución durante el uso concomitante de medicamentos conocidos que prolongan el intervalo QT. Estos incluyen clase 1A (por ej., quinidina , procainamida) o antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona , sotalol) , algunos antipsicóticos (p. ej., ziprasidona , iloperidona , clozapina , quetiapina , clorpromazina), ciertos antidepresivos (citalopram , fluoxetina), ciertos antibióticos (por ejemplo, azitromicina , eritromicina , claritromicina , gatifloxacina , moxifloxacina); y otros (p. ej., pentamidina , metadona , ondansetrón , droperidol). (37)

3.7.3. LEVOTIROXINA

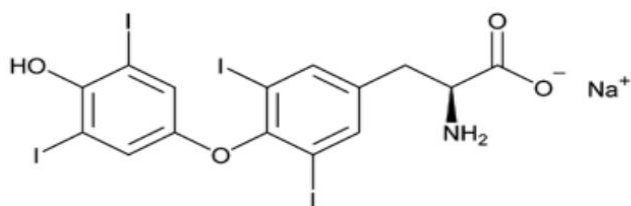
3.7.3.1. DESCRIPCIÓN

La levotiroxina (LT4) es el isómero levo obtenido sintéticamente de la tirosina, una hormona secretada por la glándula tiroides. La Levotiroxina tiene un efecto semejante a la hormona natural de la tiroides: se transforma en T3 en los órganos periféricos y, al igual que la hormona endógena, desarrolla su acción en los receptores T3; y el organismo es incapaz de apreciar entre Levotiroxina endógena y exógena. (39)

La levotiroxina se utiliza en el tratamiento de hipotiroidismo primario, secundario (pituitaria), y terciario (hipotálamo). La levotiroxina suprime la secreción de la tirotrópina en el tratamiento del bocio y de la tiroiditis linfocítica crónica, y puede ser utilizada en combinación con agentes antitiroideos para prevenir el desarrollo de hipotiroidismo. (40)

3.7.3.2. ESTRUCTURA QUÍMICA

Figura 13. Estructura Química Levotiroxina



(Vanessa Isabel Domínguez Corrales, 2015)

3.7.3.3. MECANISMO DE ACCIÓN

La levotiroxina muestra todas las acciones de la hormona tiroidea endógena. En general, las hormonas tiroideas influyen sobre el crecimiento y la maduración de los tejidos, aumentan el gasto de energía, y afectan la remodelación de todos los sustratos. Estos efectos están mediados a través del control de la transcripción del ADN y, en última instancia, de la síntesis de proteínas. Las hormonas tiroideas juegan un papel integral en ambos procesos anabólicos y catabólicos y son particularmente importantes para el desarrollo del sistema nervioso central en

los recién nacidos. En ellos, regulan la diferenciación celular y la proliferación, y ayudan en la mielinización de los nervios y el desarrollo de los procesos axonales y dendríticas en el sistema nervioso.

La administración de la hormona tiroidea exógena a pacientes con hipotiroidismo aumenta su tasa metabólica mediante la mejora del metabolismo proteínas y carbohidratos, el aumento del gluconeogénesis, facilitando la movilización de las reservas de glucógeno, y el aumento de la síntesis de proteínas. Cuando se restablecen los niveles fisiológicos de la hormona tiroidea, la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se normaliza si el trastorno primario se encuentra a nivel de la tiroides.

La liberación de T3 y T4 de la glándula tiroides en la circulación sistémica está regulada por la TSH (tirotropina), que es secretada por la glándula pituitaria anterior. La liberación de tirotropina está controlada por la secreción de la hormona liberadora de la tiroides (TRH) desde el hipotálamo y por un mecanismo de retroalimentación depende de las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes. Al aumentar los niveles de T3 y T4, disminuyen las TRH y TSH. Debido al mecanismo de retroalimentación, la administración de dosis farmacológicas de hormona tiroidea exógena a pacientes con una tiroides normal suprime la secreción endógena de la hormona tiroidea. (40)

3.7.3.4. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

3.7.3.4.1. FARMACOCINÉTICA

Absorción: La absorción de Levotiroxina por vía oral es incompleta (40 a 80% según los pacientes) y tiene lugar preponderantemente en el duodeno-yeyuno proximal. El grado de absorción aumenta en el estado de ayuno y disminuye en los síndromes de mala absorción. La absorción puede disminuir con la edad. El grado de absorción de Levotiroxina depende de los contenidos de la dieta y de medicación administrada concomitantemente; la absorción disminuida puede deberse a la ingesta de soja, salvado, sulfato ferroso, hidróxido de aluminio,

suorafalto, colestiramina, lovastatina y laxantes de fibra.

Distribución: Tras la ingesta, Levotiroxina inicia su acción a los 3-5 días. Su unión a las proteínas transportadoras específicas es muy elevada (aproximadamente del 99 %); y como el enlace proteína-hormona no es covalente, la hormona logra intercambiarse continua y rápidamente con la fracción de hormona libre. Se distribuye en todos los líquidos y tejidos del organismo, la mayor concentración se encuentra en el hígado y el riñón y su valor aparente de distribución es de 10 – 12 L.

Metabolismo: Las hormonas tiroideas se metabolizan principalmente en el hígado, riñón, cerebro y músculo. El metabolismo de Levotiroxina se da 90% por desyodación. La desyodación se produce por acción de una enzima denominada yodotiroxina-5'- desyodasa de la cual hay tres isoformas: Tipo I se encuentra en el hígado, riñones y tiroides y origina la triyodotironina que se utiliza en casi todos los órganos blancos. Tipo II se localiza en el cerebro, hipófisis y se encarga de aportar triyodotironina intracelular a esos tejidos. Tipo III es la que origina la T3 inversa y se encuentra en placenta, piel y cerebro. La principal vía de metabolización de la tiroxina es su desyodación a triyodotironina o a T3 inversa que a su vez se metabolizan dando origen a metabolitos inactivos que son constituyentes normales del plasma.

Eliminación: Debido a la elevada unión proteica, la Levotiroxina no se elimina por hemodiálisis ni por hemoperfusión. La vida media plasmática de la Levotiroxina es aproximadamente de unos 7 días. En hipertiroidismo es menor aproximadamente 3 a 4 días; en hipotiroidismo es mayor de 9 a 10 días. La eliminación equivale a 10 vidas medias aproximadamente. Los metabolitos se excretan por orina y heces. El aclaramiento metabólico total de Levotiroxina es de 1,2 Litros plasma/día.

3.7.3.5. DOSIFICACIÓN

Tabla 18. Dosis recomendada para la administración de Levotiroxina

	Adultos	Niños de 1 mes a menos de 2	Niños de 2 a 12 años	Niños de 12 a 18 años

		años		
Inicial hasta metabolismo normal	50- 100 mcg/día	5 mcg/Kg/día	50 mcg/Kg/día	50 mcg/Kg/día
Mantenimiento habitual	50 -200 mcg/día	25-75 mcg/día	75-100 mcg/día	100- 200 mcg/día

(Vanessa Isabel Domínguez Corrales, 2015)

3.7.3.6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a la levotiroxina son raras. Además de las reacciones alérgicas (urticaria o erupciones en la piel) las reacciones adversas suelen indicar una dosificación inadecuada de la hormona. Muchos de los signos y síntomas de desequilibrio de la tiroides son sutiles e insidiosos. Las manifestaciones de sobredosis de la hormona tiroides o hipertiroidismo incluyen amenorrea u otra irregularidad menstrual, palpitaciones, diarrea, anorexia, temblores, fiebre, dolor de cabeza, alopecia, irritabilidad, nerviosismo, intolerancia al calor, sudoración, insomnio, náuseas/vómitos y pérdida de peso. (41)

3.7.3.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Antidiabéticos: La Levotiroxina puede disminuir el efecto de los fármacos hipoglucemiantes. Por ello, se debe controlar frecuentemente los niveles plasmáticos de glucosa, al inicio del tratamiento con reemplazo de hormona tiroidea, y en caso necesario ajustar la dosis del antidiabético.

Derivados cumarínico: El efecto de la terapia anticoagulante se puede exacerbar, pues la Levotiroxina desplaza los fármacos anticoagulantes de las proteínas plasmáticas. Es necesario controlar los parámetros de la coagulación regularmente al inicio de la terapia tiroidea. Y si es necesario ajustar la dosis de anticoagulante.

Colestiramina, colestipol: La ingestión de colestiramina inhibe la absorción de Levotiroxina. Por

ello, se administra la Levotiroxina entre 4 y 6 horas antes de administrar colestiramina. Lo mismo es para colestipol.

Fármacos con aluminio, hierro, carbonato de calcio: Los fármacos con aluminio (antiácidos, sucralfato) pueden reducir los efectos de la Levotiroxina. Por ello, los fármacos que contienen Levotiroxina se administran como mínimo 4 horas antes que el fármaco con hierro, aluminio, carbonato de calcio.

Salicilatos, dicumarol, furosemida, clofibrato, fenitoína. Los salicilatos, el dicumarol y la furosemida a dosis de 250 mg y más, el clofibrato, la fenitoína y otras sustancias pueden desplazar a la Levotiroxina de las proteínas plasmáticas, resultando en un incremento de la fracción T4.

Propiltiouracilo, glucocorticoides, beta-simpaticolíticos, amiodarona y medios de contraste iodados: Estas sustancias inhiben la transformación periférica de T4 en T3. Debido a su elevado contenido en yodo la amiodarona puede provocar hipertiroidismo o hipotiroidismo. Se recomienda mucha precaución en caso de bocio nodular con autonomía posiblemente no detectada.

Sertralina, cloroquina/proguanil: Estas sustancias disminuyen la eficacia de Levotiroxina e incrementan los niveles séricos de TSH.

Barbitúricos: Los barbitúricos y otros fármacos con propiedades inductoras de enzimas hepáticos pueden incrementar el aclaramiento hepático de la Levotiroxina. (39).

3.7.4. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos que poseen un grupo benzimidazólico con elevada afinidad y actividad inhibidora que bloquea la enzima H^+/K^+ ATPasa en las células parietales. Al ser de carácter básico, se mantienen en concentración más alta y mantenida en medio ácido. De este modo mantienen la inhibición en

condiciones basales y en respuesta a estímulos, incluso en situaciones en que los antagonistas de receptores H_2 y muscarínicos no lo consiguen. Esto hace que sean fármacos ampliamente utilizados tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario. Dentro de este grupo se encuentra el Omeprazol, Esomeprazol, Lanzoprazol, Pantoprazol Y Rabeprazol.

(42)

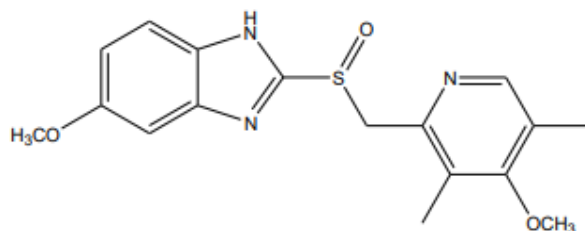
3.7.4.1. OMEPRAZOL

3.7.4.1.1. DESCRIPCIÓN

El omeprazol es un derivado bencilimidazólico sustituido, con alta potencia y selectividad en su acción inhibitoria de la secreción ácida gástrica, tanto basal como estimulada, en animales y en el hombre. Constituye el primer elemento de una serie de nuevos fármacos antiulcerosos cuyo mecanismo único de actuación para reducir la secreción ácida es la inhibición de la enzima hidrógeno/potasio adenosina trifosfatasa o $(H^+/K^+)ATPasa$ gástrica (enzima inhibitoria de la bomba de protones de las células parietales u oxínticas, gástricas); su selectividad de acción se basa en que sólo actúa sobre la enzima de origen gástrico. (43)

3.7.4.1.2. ESTRUCTURA QUIMICA

Figura 14. Estructura Química Omeprazol



(Tkacha, Swamy, Ojani, Blanes, & Yagodynets, 2015)

3.7.4.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN

La bomba de protones es una enzima que utiliza la energía liberada por el metabolismo del ATP para extraer protones (en este caso iones hidrógeno) a través de la membrana, intercambiándolos por iones potasio. Está constituida por dos subunidades: la alfa, de 111.000 dalton que cataliza la hidrólisis de ATP y transporta los iones, y la beta, más pequeña y con función desconocida hasta ahora. En estados no secretores, la enzima está contenida en vesículas celulares citoplasmáticas carentes de potasio; las membranas vesiculares son impermeables a los iones potásicos, por lo que la bomba está inactiva.

La activación de las células parietales mediante el estímulo adecuado, altera las membranas vesiculares y dirige la enzima hacia los canalículos secretores de la membrana plasmática de las células parietales con lo que se expone al contacto con los iones potasio extracelulares y, a consecuencia del incremento asociado de la permeabilidad de la membrana al potasio, las células son capaces de segregar ácido hasta conseguir un pH de 1,0.

Existen al menos tres tipos de estimulación: colinérgica o vagal, histaminérgica y gastrinérgica, por lo que cualquier antagonista individual de uno o más de los tres tipos de receptores bloqueará parcialmente la secreción ácida; sin embargo, existen datos experimentales que demuestran que el sistema de estimulación por la histamina puede ser dominante debido a que los fármacos antagonistas de los receptores H₂ de la histamina son capaces de inhibir en mayor grado la secreción ácida gástrica.

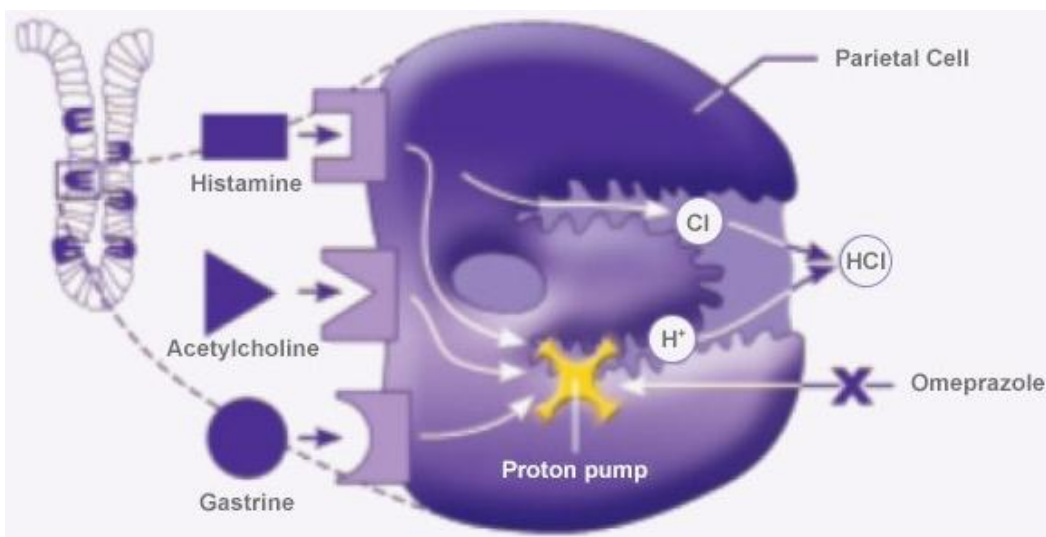
Por último, la inhibición de la bomba de protones gástrica, que constituye la fase terminal de la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales debe bloquear la secreción ácida gástrica en mayor proporción.

El omeprazol es una base débil lipofílica con un pK de 4,0. A un pH de aproximadamente 7, el omeprazol no presenta carga eléctrica y es altamente liposoluble, por lo que puede atravesar las membranas celulares con facilidad.

El omeprazol como tal, es inactivo, pero en medio ácido, al pasar a la forma activa sulfenamida, reacciona formando una unión covalente mediante los grupos sulfhidrilo (tiol) de los radicales

de la cisteína de la superficie extracelular de su subunidad alfa y la $H^+/K^+-ATPasa$, inhibiendo la actividad de esta última de forma irreversible. Esta acumulación es esencial para el efecto del omeprazol, pues permite conseguir un efecto prolongado a pesar de su corta semivida plasmática. El posterior inicio de la actividad secretora, inhibida por el omeprazol, requiere nueva aparición, mediante síntesis de la enzima inhibida cuya vida media aproximada es de 18 horas. (44)

Figura 15. Mecanismo de acción Omeprazol



(Tkacha, Swamy, Ojani, Blanes, & Yagodynets, 2015)

3.7.4.1.4. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

La exposición del omeprazol al pH gástrico lo degrada en su mayor parte y le confiere una biodisponibilidad escasa, por lo que se formula en gránulos sensibles al pH, capaces de liberar la sustancia exclusivamente cuando los valores de éste sean superiores a 6. Formulado así, la biodisponibilidad del omeprazol aumenta hasta el 50 %. En estas condiciones se absorbe en el intestino y alcanza las células parietales del estómago a través del torrente circulatorio.

Las características de absorción son altamente dependientes de las distintas formulaciones,

por lo que su biodisponibilidad por vía oral también variará entre los distintos preparados. La biodisponibilidad del omeprazol y la supresión de la acidez gástrica son iguales cuando se administra el omeprazol oral o por sonda nasogástrica. La velocidad, pero no la extensión de la absorción del omeprazol se altera por administración concomitante de alimentos, por ello debe administrarse cuando el estómago esté vacío, preferiblemente por ello al levantarse, sin que influya el tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la ingestión posterior de comida.

El tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (Tmax) es altamente dependiente de la formulación; es menor de 20 minutos en soluciones orales, de 30 minutos para gránulos de omeprazol no recubiertos y se sitúa entre dos y cinco horas en gránulos con recubrimiento entérico. En general se acepta que el pico máximo plasmático se alcanza con mayor frecuencia en los distintos medicamentos sólidos de administración oral a las dos horas de ser administrado y que éste se incrementa durante los primeros días de tratamiento con el fármaco, probablemente porque un incremento de la inhibición secretora ácida gástrica conduce a una menor degradación del omeprazol en el lumen gástrico. Se une en 95 % a las proteínas plasmáticas.

La vida media plasmática del omeprazol es de 60 minutos, pero como forma un enlace covalente con la enzima estimuladora de la bomba de protones, el efecto terapéutico de una dosis simple del fármaco se mantiene más de 24 horas. Por ello, el grado de inhibición secretora del omeprazol, no se correlaciona con su concentración plasmática sino con el área bajo la curva de concentración plasmática respecto al tiempo. (44)

3.7.4.1.5. DOSIFICACIÓN

Tabla 19. Dosis recomendadas para la administración de Omeprazol

Adultos	Pediatría
20-40 mg/día	0,7-3,3 mg/kg/día

(Molero Gómez, y otros, 1997)

3.7.4.1.6. REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de aparición de efectos secundarios debidos al omeprazol, ha sido similar a la que se presentaba administrando placebo o un antagonista de los receptores H₂ de la histamina; además no se han detectado anomalías significativas en los resultados de los análisis para detección de las funciones hepática o tiroidea.

El omeprazol está prácticamente libre de efectos secundarios en tratamientos a corto plazo, pero no por ello deja de ser importante vigilar a los pacientes tratados con el medicamento para establecer con mayor exactitud su perfil de seguridad. El omeprazol presenta efectos adversos aislados tales como diarrea, náuseas, cólicos abdominales, pérdida de sensibilidad en las extremidades, debilidad, somnolencia, dolor de cabeza y alteraciones de la piel. Suelen ser poco intensos y transitorios por lo que no requieren reducción de la dosis. Menos del 1% de los pacientes tratados con omeprazol presentan pancitopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitosis y anemia hemolítica pero no se ha podido establecer la relación del fármaco con la aparición de estos efectos. (43)

3.7.4.1.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El omeprazol interacciona con el sistema del citocromo P-450 hepático e inhibe el metabolismo de algunos fármacos tales como el isómero R de la warfarina, la fenitoína, el diacepam, la antipirina y la aminopirina, pero no de otros medicamentos entre los que cabe destacar propranolol, isómero S de warfarina y teofilina. Como la eliminación de fenitoína y de warfarina se prolonga con la administración concomitante de omeprazol, los pacientes que se encuentren en esta situación deben ser cuidadosamente monitorizados. (43)

3.7.5. GEMFIBROZOLO

3.7.5.1. DESCRIPCIÓN

Tratamiento de hiperlipidemias tipo IIa, IIb y III con riesgo de enfermedad coronaria, hiperlipidemias tipo IV y V con riesgo de enfermedad coronaria o pancreatitis que no han

respondido a la dieta, ejercicio u otra terapia farmacológica. (45)

3.7.5.2. ESTRUCTURA QUÍMICA

Figura 16. Estructura química del gemfibrozilo



(ChemSpider, 2015)

3.7.5.3. MECANISMO DE ACCIÓN

Gemfibrozilo es un ácido fenoxipentanoico no halogenado. Gemfibrozilo es un regulador lipídico que regula las fracciones lipídicas

El gemfibrozilo inhibe la lipólisis periférica disminuyendo la extracción hepática de ácidos grasos libres, lo que a su vez, disminuye la producción hepática de triglicéridos. El gemfibrozilo también inhibe la síntesis y aumenta en los niveles de la apolipoproteína B, una molécula portadora de VLDL. El gemfibrozilo también puede acelerar la eliminación del colesterol desde el hígado y aumentar la excreción de colesterol en las heces.

El gemfibrozilo inhibe la lipólisis periférica disminuyendo la extracción hepática de ácidos grasos libres, lo que a su vez, disminuye la producción hepática de triglicéridos. El gemfibrozilo también inhibe la síntesis y aumenta en los niveles de la apolipoproteína B, una molécula portadora de VLDL. El gemfibrozilo también puede acelerar la eliminación del colesterol desde el hígado y aumentar la excreción de colesterol en las heces. (45)

3.7.5.4. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

3.7.5.4.1. FARMACOCINÉTICA

Absorción: Gemfibrozilo se absorbe bien en el tracto gastro-intestinal tras su administración oral con una biodisponibilidad próxima al 100%. Dado que la presencia de alimentos altera ligeramente su 7 de 9 biodisponibilidad, gemfibrozilo debe tomarse 30 minutos antes de las comidas. Los niveles máximos plasmáticos se alcanzan en una a dos horas. Tras la administración de 600 mg dos veces al día, se alcanza una Cmax en el rango de 15 a 25 mg/ml.

Distribución: El volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 9-13 L. La unión a proteínas de gemfibrozilo y su principal metabolito es de al menos el 97%.

Metabolismo: Gemfibrozilo sufre una oxidación de un grupo metilo del anillo para formar sucesivamente un metabolito hidroximetilo y carboxilo (el principal metabolito). Este metabolito tiene una baja actividad comparado con el compuesto original gemfibrozilo y una semivida de eliminación de aproximadamente 20 horas. No se conocen los enzimas implicados en el metabolismo de gemfibrozilo. El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo. Estudios in vivo e in vitro han demostrado que gemfibrozilo inhibe CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 y UGTA3.

Eliminación: Gemfibrozilo se elimina mayoritariamente metabolizado. Aproximadamente el 70% de la dosis administrada a humanos se excreta en orina, fundamentalmente como conjugados de gemfibrozilo y sus metabolitos. Menos del 6% de la dosis se excreta inalterada en la orina. El seis por ciento de la dosis se encuentra en las heces. El aclaramiento total de gemfibrozilo está en el rango de 100 a 160 ml/min, y la semivida de eliminación entra en el rango de 1,3 a 1,5 horas. La farmacocinética es lineal dentro del rango de dosis terapéutico.

(45)

3.7.5.5. DOSIFICACIÓN

Antes de iniciar el tratamiento con gemfibrozilo, deben controlarse lo mejor posible otras enfermedades como el hipotiroidismo y la diabetes mellitus y los pacientes deben seguir una dieta hipolipemiante estándar que se deberá continuar durante el tratamiento. Gemfibrozilo debe administrarse por vía oral. (46)

Tabla 20. Dosificación diaria de Gemfibrozilo

FÁRMACO	DOSIS
Gemfibrozil	Adultos: 900 a 1200 mg al día

(Galvache, 2011)

3.7.5.6. REACCIONES ADVERSAS

Tos o ronquera, fiebre o escalofríos, dolor en el costado o la región inferior de la espalda, micción dolorosa o difícil. Dolor fuerte de estómago con náuseas y vómitos. Dolor muscular, cansancio o debilidad no habituales.

Con mayor frecuencia puede presentarse trastornos digestivos tales como diarrea, flatulencia, náuseas, dolor estomacal, vómitos. También puede presentarse erupción de la piel. (46)

3.7.5.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo. Los estudios in vivo indican que gemfibrozilo es un potente inhibidor de CYP2C8 (un enzima importante en el metabolismo por ejemplo de repaglinida, rosiglitazona y paclitaxel). Los estudios in vitro han mostrado que gemfibrozilo es un potente inhibidor de CYP2C9 (un enzima implicado en el metabolismo por ejemplo de warfarina y glimepirida), pero también de CYP2C19, CYP1A2 y UGTA1 y UGTA3

- **Inhibidores de la HMG CoA reductasa:** Debe evitarse el uso combinado de gemfibrozilo y una estatina. El uso de fibratos solos se ha asociado ocasionalmente con miopatía. Se ha comunicado un aumento del riesgo de acontecimientos adversos relacionados

con los músculos, incluyendo rabdomiolisis, cuando los fibratos se administran conjuntamente con estatinas.

También se ha comunicado que gemfibrozilo afecta la farmacocinética de simvastatina, lovastatina, pravastatina y rosuvastatina. Gemfibrozilo produjo casi un aumento de 3 veces en el ABC de simvastatina ácida posiblemente debido a la inhibición de la glucuronidación vía UGTA1 y UGTA3, y un aumento de 3 veces en el ABC de pravastatina que puede ser debido a la interacción con las proteínas de transporte. Un estudio ha indicado que la administración conjunta de una dosis única de rosuvastatina de 80 mg en voluntarios sanos que recibían gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,2- en la Cmax media y de 1,9- veces en el ABC de rosuvastatina.

- **Anticoagulantes orales:** Gemfibrozilo puede potenciar los efectos de los anticoagulantes orales, que precisan un control estricto de la dosis del anticoagulante.
- **Ácidos biliares – Resinas de intercambio:** La administración simultánea con una resina granulada como colestipol puede dar lugar a una reducción de la biodisponibilidad de gemfibrozilo. Se recomienda la administración de estos productos con un intervalo entre sus tomas de dos horas como mínimo. (46)

3.7.6. LAXANTES

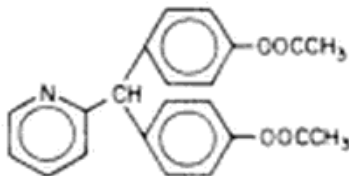
3.7.6.1. BISACODILO

3.7.6.1.1. DESCRIPCIÓN

El bisacodilo es un laxante estimulante, utilizado para el tratamiento a corto plazo del estreñimiento. El bisacodilo se administra por vía oral, o por vía rectal. En combinación con el polietilenglicol se utiliza también para la evacuación del colon antes de las colonoscopias. (47)

3.7.6.1.2. ESTRUCTURA QUÍMICA

Figura 17. Estructura química del bisacodilo



(López Tricas, 2011)

3.7.6.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN

El bisacodilo actúa estimulando los nervios entéricos para causar movimientos de masa colónica (contracciones). También es un laxante de contacto, alterando los niveles de agua y electrolitos en los intestinos, aumentando el nivel de los fluidos. La acción del bisacodilo en el intestino delgado es insignificante.

El bisacodilo aumenta la producción de prostaglandina E2 (PGE2) en las células epiteliales intestinales e inhibe la actividad de la Na⁺ -K⁺ -ATPasa, y, como resultado, aumenta la presión osmótica del tracto intestinal. Se cree que este aumento en la presión osmótica provoca un aumento en la secreción de electrolitos, tales como Na⁺ y K⁺, y de agua en el tracto intestinal, lo que contribuye al efecto laxante de bisacodilo. (47)

3.7.6.1.4. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

FARMACOCINETICA

Absorción: Se hidroliza mediante las enzimas de la mucosa del intestino delgado, el desacetilbisacodilo resultante se absorbe en pequeña cantidad y se excreta en la bilis como glucurónido. La forma activa -difenoil libre- se produce en el colón mediante el fraccionamiento bacteriano. El ciclo enterohepático explica el rápido inicio de la acción tras la administración rectal, en comparación con la administración oral.

Distribución: son casi completamente conjugadas en la pared intestinal y el hígado para formar el BHPM glucurónido inactivo. La semivida de eliminación plasmática del BHPM glucurónido se estimó en aproximadamente 16,5 horas.

Metabolismo. La parte absorbida se metaboliza en el hígado por reacciones de conjugación.

Eliminación: El bisacodilo no absorbido se excreta con las heces, mientras que la pequeña fracción absorbida se elimina por orina.

Se excreta predominantemente por las heces como desacetilbisacodilo, una pequeña parte se elimina por vía renal como glucurónido. (47)

FARMACODINAMIA

El bisacodilo es un laxante de tipo estimulante del grupo de los triarilmetanos, derivado del difenilmetano. Actúa localmente estimulando el peristaltismo del colon, por acción directa sobre la mucosa o sobre los plexos intestinales. Una vez metabolizado, inhibe la absorción de agua e incrementa la secreción de agua y electrolitos, produciendo una acumulación de fluidos que da lugar a la reducción de la consistencia y al incremento del volumen de las heces. (47)

3.7.6.2. DOSIFICACIÓN

Tabla 21. Dosis en adultos y niños de Bisacodilo

Administración Oral	Adultos	5 a 15 mg de bisacodilo de una sola vez, con la ayuda de un vaso de agua.
	Niños de > 12 años	
	Niños < 12 años	No se recomienda
Administración rectal (Supositorios)	Adultos y niños de 12 años	Insertar un supositorio en el recto una vez al día. Retenerlo durante 15 a 20 minutos.

	Niños de < 12 años	Insertar medio supositorio en el recto una vez al día
	Niños de menos de 2 años	No se recomienda

(López, 2015)

3.7.6.3. REACCIONES ADVERSAS

- Cólicos
- Diarreas con pérdida excesiva de agua y electrolitos
- Confusión
- Latidos cardíacos irregulares
- Calambre muscular
- Cansancio o debilidad no habituales (la sobredosificación aguda por uso crónico indebido puede ocasionar desequilibrio electrolítico).
- Erupción cutánea
- Coloración marrón de la orina.

3.7.6.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Diuréticos o adrenocorticoides: Su uso conjunto puede aumentar el riesgo de desequilibrio electrolítico.
- Digoxina. El uso prolongado de laxantes puede originar una depleción de los niveles de potasio, aumentando la toxicidad de la digoxina. Se recomienda controlar los niveles de electrolitos en pacientes en tratamiento con digoxina.
- Antiácidos y antiulcerosos pueden disminuir el efecto del bisacodilo. Se recomienda evitar la asociación y, si no es posible, separar la administración de ambos medicamentos al menos 2 horas.
- Absorción aumentada por: leche, inhibidores de bomba de protones y antihistamínicos H₂

3.7.7. CIRUELAX EN JALEA

3.7.7.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Acción directa sobre pared intestinal, favoreciendo el peristaltismo y disminuyendo el tiempo de tránsito a través del mismo; reduce absorción de líquidos desde el intestino. (47)

3.7.7.2. REACCIONES ADVERSAS

Erupciones cutáneas, trastornos gástricos, dolores abdominales difusos, cólicos, eructos, náuseas y/o diarreas, deposiciones mucosas, coloración de orina. (47)

3.7.7.3. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Desaconsejada con: amiodarona, bretilio, disopiramida, quinidínicos, sotalol, astemizol, bepridil, eritromicina IV, halofantrina, pentamidina, sultoprida, terfenadina, vincamina.

Potencia toxicidad de: digitálicos.

- Efecto aditivo con: amfotericina B (IV), corticoides, tetracosactida, diuréticos hipopotasemiantes.
- Aumenta acción de: glucósidos cardiacos.
- Efecto reducido por: antibióticos (oral).
- Reducción de efectos mutuos con: cimetidina, famotidina, ranitidina, indometacina, AAS.
- Efecto bloqueado por: antagonistas del Ca.

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal que fue realizado en una Clínica Psiquiátrica de Bogotá D.C.

4.2. Método

Se estudiaron las historias clínicas de pacientes internados en esta institución.

4.3. Periodo

Enero a febrero del año 2018

4.4. Etapas de la Investigación

Revisión de historias Clínicas de pacientes hospitalizados en una clínica de Bogotá en periodo de Enero a Febrero del año 2018.

Filtro de la información obtenida en las historias clínicas, de acuerdo a los pacientes diagnosticados con Esquizofrenia y su permanencia de hospitalización en la clínica.

Revisión bibliográfica: Libros, artículos científicos, trabajos de grado con palabras claves como: esquizofrenia, antipsicóticos, antiepilépticos, benzodiazepinas, antihistamínicos, antidepresivos, antilipémicos, laxantes, vitaminas, antiulcerosos, interacciones farmacológicas.

4.5. Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados con Esquizofrenia y hospitalizados en la clínica de Bogotá. Personas mayores de 18 años y tiempo de permanencia en la unidad por un período mayor o igual a treinta (30) días.

4.6. Criterios de exclusión

Pacientes diagnosticados con otro tipo de enfermedades psiquiátricas. Menores de 18 años, tiempo de permanencia menor a 29 días.

4.7. Recolección de datos

Para la recolección de los datos se utilizó un formato denominado “Información básica para el análisis de interacciones en los pacientes” Ver anexo 1. Compuesto por:

- Número de paciente
- Nombre (en siglas)
- Fecha de ingreso
- Edad
- Peso
- Estatura
- Sexo
- Diagnóstico médico
- Diagnóstico secundario
- Antecedentes
- Medicamentos prescritos, dosis y frecuencia de administración.
- Dieta
- Observaciones

4.8. Procesamiento de la muestra:

Para el procesamiento y análisis de los datos, se utilizó como herramienta el programa Microsoft Office Excel 2007.

4.9. Clasificación farmacológica de las interacciones medicamentosas:

Para determinar causalidad y darles una clasificación a las interacciones nos basamos en lo siguiente:

4.10. Algoritmos o escalas de probabilidad

4.10.1. Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas (EPIF) de Horn.

- **En función de la evidencia:** Las IF pueden clasificarse como:

- Bien documentadas
- Documentadas
- Escasamente documentadas

- **Niveles de relevancia clínica**

- Nivel I: Riesgo muy alto
- Nivel II: Riesgo alto
- Nivel III: Riesgo medio
- Nivel IV: Riesgo bajo o leve

- **Algoritmo de horn:**

PREGUNTAS		SI	NO	Desc. N/A	PUNTOS
1.	¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+1	-1	0	
2.	¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0	
3.	¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0	
4.	¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0	
5.	¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o N.A y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0	
6.	¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0	
7.	¿Pueden haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+1	0	
8.	¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0	
9.	¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0	
10.	¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0	
PUNTAJE TOTAL:				Altamente probable:	> 8
				Probable:	5 – 8
				Posible:	1 – 4
				Dudosa:	< 0

(8)

4.10.2. Según el Perfil farmacocinético y farmacodinámico

Se consideró interacción farmacocinética a la posibilidad de interferencia de uno de los fármacos en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de otro. (Fontenele Lima & De Bortoli Cassiani, 2009). Las interacciones farmacodinámicas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa cuando los fármacos presentan efectos semejantes, o antagónicos.

(8)

4.11. Aspectos administrativos y/o recursos:

Recursos Humanos:

Profesionales de la clínica.

- Química Farmacéutica (Directora Técnica)
- Médicos Psiquiatras
- Psicólogos
- Enfermeros Jefe
- Auxiliares de enfermería

Director de Tesis: Químico Farmacéutico Máster en Farmacia Clínica

Recursos Físicos:

Historias clínicas de los pacientes.

Formato "Datos generales del paciente". Ver Anexo 1.

Fuentes bibliográficas: Libros y artículos científicos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la realización del análisis del estudio se tuvo como fuente de información las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con esquizofrenia hospitalizados en la clínica de Bogotá. En dicha información se identificaron siete pacientes, donde seis pacientes eran hombres y una era mujer, todos mayores de 18 años diagnosticados con esquizofrenia paranoide y uno con esquizofrenia indiferencial, en los cuales, se encontraban polimedicados.

Tabla 22. Clasificación de los medicamentos administrados en cada paciente

Medicamentos	Pte 1	Pte 2	Pte 3	Pte 4	Pte 5	Pte 6	Pte 7
Clozapina	X	X	X	X	x		
Risperidona	X	X	X				
Lacosamida	X						
Clonazepam	X			X		x	x
Gemfibrozilo	X						
Bisacodilo	X		X		x	x	
Paroxetina			X				x
Ácido Valproico			X		x		
Amisulprida				X			
Fluvoxamina				X			
Ácido fólico				X			
Quetiapina						X	
Carbamacepina						X	
Hidroxicina						X	
Escitalopram						X	
Olanzapina							x
Levotiroxina							x
Fluoxetina					x		
Ciruela en Jalea			X	X			

5.1. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

5.1.1. PACIENTE 01

5.1.1.1. CLOZAPINA Y CLONAZEPAM

La interacción se determinó de tipo farmacocinética relacionada con la distribución por lo que estos fármacos presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas siendo altamente liposolubles, en el caso de Clozapina de un 90-95% y de Clonazepam de 82-86% en consecuencia pueden sufrir un desplazamiento de las mismas aumentando los efectos. (10)

De la misma manera la interacción presentada es de tipo Farmacodinamico situándose en el grupo de potenciación de efectos, ya que, el Clonazepam potencia el efecto sedante siendo un fármaco depresor del sistema nervioso central, al igual que la Clozapina, donde la sedación es frecuente al inicio del tratamiento de la misma. Los efectos sobre el sistema neurodegenerativo son comunes en el tratamiento de la Clozapina y pueden ser aumentados con dicha interacción. Por lo tanto, se puede inferir que la combinación de estos dos tipos de sustancias potencia los efectos de ambos sobre el SNC, dado que ambos poseen efectos sedantes. (11)

Dentro de las reacciones adversas de la interacción se presentaron mareos, somnolencia, confusión y dificultad para concentrarse. Estos últimos dos síntomas son atribuidos a la enfermedad de Esquizofrenia. (13)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo III con un riesgo medio.

Tabla 23. Algoritmo de Horn Clozapina y Clonazepam

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2

3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	4
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	4
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	4
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.1.2. RISPERIDONA Y CLONAZEPAM

La interacción se determinó de tipo farmacocinética relacionada con la distribución por lo que estos fármacos presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, en el caso de Risperidona con un 80-90% y el Clonazepam 82-86% por lo que pueden sufrir un desplazamiento de las mismas aumentando los efectos. (13)

De la misma manera la interacción presentada es de tipo Farmacodinámico situándose en el grupo de potenciación de efectos, ya que, por la acción combinada de estos principios activos administrados simultáneamente, aumenta el efecto que produce un principio activo por otra sustancia. (13)

Dentro de las reacciones adversas de la interacción se presentaron mareos, somnolencia, confusión y dificultad para concentrarse. Estos dos últimos síntomas son atribuidos a la

enfermedad de Esquizofrenia por lo que se puede inferir que estos efectos son aumentados por la administración conjunta de estos medicamentos. (11)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra escasamente documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo III con un riesgo medio.

Tabla 24. Algoritmo de Horn Clonazepam y Risperidona

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	4
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	4
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	4
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.1.3. CLOZAPINA Y RISPERIDONA

La interacción se determinó de tipo farmacocinética relacionada con la distribución por lo que estos fármacos presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, para el caso de Clozapina un 90-95% y la Risperidona un 80-90% por lo que pueden sufrir un desplazamiento de las mismas aumentando los efectos. (10)(11)

De la misma manera la interacción presentada es de tipo Farmacodinámico situándose en el grupo de adición de efectos, ya que, por la acción combinada de estos principios activos Homoérgicos, administrados simultáneamente, es mayor el efecto que el esperado cuando se administra separadamente uno solo de los principios activos. Hay una relación que hay entre los antipsicóticos y su potencial para causar síncope o problemas en la conducción cardíaca (torsades de pointes), o síncope, debido al alargamiento del intervalo QT, que es un mecanismo que se cree que es provocado por la alteración en los canales miocárdicos de calcio. (48)

Dentro de las reacciones adversas de la interacción se presentaron mareos, somnolencia y confusión. (15)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo III con un riesgo medio.

Tabla 25. Algoritmo de Horn Clozapina y Risperidona

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	4

5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	4
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	4
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.1.4. RISPERIDONA Y BISACODILO

La interacción se determinó de tipo farmacocinética relacionada con la absorción debido a que al incrementar la motilidad gastrointestinal los laxantes, como el Bisacodilo puede disminuir el tiempo de tránsito de la Risperidona administrada de forma simultánea y disminuir su absorción.

Dentro de las reacciones adversas de la interacción no se presentaron de ningún tipo, sin embargo, es una interacción medicamentosa potencial ya que puede causar un ritmo cardíaco irregular, el riesgo aumenta con el uso excesivo de medicamentos que tienen un efecto laxante.

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo IV con un riesgo bajo.

Al ser tratado con Antipsicóticos Atípicos se presentó un aumento de peso en el paciente como reacción adversa. (11)

Los factores que intervienen en las interacciones presentadas en el primer paciente son de estado patológico como el estreñimiento, ya se le administra un Laxante y al incrementar la motilidad gastrointestinal estos pueden disminuir el tiempo de tránsito de los fármacos administrados de forma simultánea y disminuir su absorción. Otro factor importante es el género femenino, ya que se ve influida la disponibilidad de la Clozapina; En el caso de la Risperidona, se ve afectada por el sexo femenino porque aumenta los niveles de la hormona prolactina que es la encargada estimular la producción de leche en las glándulas mamarias durante el embarazo. (17) (49)

Tabla 26. Algoritmo de Horn Risperidona y Bisacodilo

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	1
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	1
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	1
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	1
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	1
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	1
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	1
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	1
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.2. PACIENTE 02

5.1.2.1. CLOZAPINA Y RISPERIDONA

Esta interacción es de tipo farmacocinética ya que está relacionada con la distribución. Estos fármacos presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, la Clozapina de 90-95% y la Risperidona de 80-90% por lo que pueden sufrir un desplazamiento de las mismas aumentando los efectos. (13)

Presenta interacción farmacodinámica, situada en el grupo de adición de efectos, ya que, por la acción combinada de estos principios activos Homoérgicos, administrados simultáneamente, es mayor el efecto que el esperado cuando se administra separadamente uno solo de los principios activos. También hay una relación entre los antipsicóticos y su potencial para causar síncope o problemas en la conducción cardíaca (torsades de pointes), o síncope, debido al alargamiento del intervalo QT, que es un mecanismo que se cree que es provocado por la alteración en los canales miocárdicos de calcio. (48)

A diferencia de otros pacientes tratados con estos dos fármacos, la Risperidona es administrada por vía Intramuscular 20mg cada 15 días, su uso aumenta la adherencia del tratamiento, al igual que la eficacia y la tolerancia, sin embargo, al ser un inyectable de liberación prolongada (RILP) causa interacción con Clozapina. (50)

Esta es considerada una interacción medicamentosa potencial, debido a que la única reacción adversa presentada es la confusión, síntoma común de pacientes con esquizofrenia que fue aumentada por la interacción presentada. (11)

Dentro de los factores que intervienen en la interacción se presenta el de tipo ambiental como el consumo de cigarrillo. Este paciente consume de 2 a 3 veces al día cigarrillo, por tanto, las interacciones pueden estar afectadas, ya que la vía de metabolización de la nicotina y de los fármacos como la clozapina y risperidona es Hepática actuando en el citocromo P-450, el cigarrillo induce las enzimas metabólicas disminuyendo las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y por ende reduciendo la eficacia terapéutica. (51)

La clasificación en cuanto a la Escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se determinó documentada en función de la evidencia; y en Nivel de relevancia clínica de tipo IV con un riesgo bajo.

Al ser tratado con Antipsicóticos Atípicos se presentó un aumento de peso en el paciente como reacción adversa. (11)

Tabla 27. Algoritmo de Horn Clozapina y Risperidona

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	1
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	1
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	1
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	1
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	0
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	0
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	0
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	0
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.3. PACIENTE 03

5.1.3.1. RISPERIDONA Y BISACODILO

Al igual que el paciente 01 presenta una interacción potencial debido a que no se evidenciaron reacciones adversas como el aumento de la frecuencia cardiaca, sin embargo, es necesario el seguimiento farmacoterapeutico ya que al consumir dos Laxantes como lo es el Bisacodilo y la Ciruela en Jalea puede producir efectos indeseables. (13)

Tabla 28. Algoritmo de Horn Risperidona y Bisacodilo

PREGUNTAS		SI	NO	N/A	PUNTOS
1.	¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2.	¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3.	¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	1
4.	¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	1
5.	¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	1
6.	¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	1
7.	¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	0
8.	Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	0
9.	¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	0
10.	¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	0
PUNTAJE TOTAL		Altamente probable: > 8			
		Probable: 5 – 8			
		x Posible: 1 – 4			
		Dudosa: < 0			

5.1.3.2. RISPERIDONA Y CLOZAPINA

Al igual que los pacientes 01 y 02 se presentaron interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas por lo que las apariciones de reacciones adversas incluyeron somnolencia, confusión, estreñimiento y pérdida de equilibrio. Es posible que se necesite un ajuste de dosis o un control más frecuente para usar ambos medicamentos de manera segura. (10)(11)

Tabla 29. Algoritmo de Horn Clozapina y Risperidona

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	4
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	4
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	4
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.3.3. PAROXETINA Y ÁCIDO VALPROICO

La interacción se determinó de tipo farmacocinética relacionada con la distribución por lo que estos fármacos presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, para el caso de Paroxetina 90% y el Ácido Valproico 90-95% por lo que pueden sufrir un desplazamiento de las mismas. También se encuentra relacionada con el metabolismo debido a que son a nivel hepático, el cual, son modificados y alterados, por lo que la Paroxetina al ser un inhibidor potente de las isoenzimas CYP2D6 inhibe la actividad enzimática del Ácido Valproico que es metabolizado en las isoenzimas CYP2C9 y CYP2D6 del citocromo P-450 disminuyendo el metabolismo y aumentando las concentraciones plasmáticas, por ende, el efecto terapéutico del Ácido Valproico. (51)

De la misma manera la interacción presentada es de tipo Farmacodinámico situándose en el grupo de potenciación de efectos, ya que, por la acción combinada de estos dos principios activos administrados simultáneamente, la Paroxetina aumenta el efecto que produce el Ácido Valproico como Antiepiléptico. (26)

Dentro de las reacciones adversas de la interacción se presentaron mareos, somnolencia, confusión y dificultad para concentrarse. Estos dos últimos síntomas son atribuidos a la enfermedad de Esquizofrenia por lo que se puede inferir que estos efectos son aumentados por la administración conjunta de estos medicamentos. (31)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo III con un riesgo medio.

Tabla 30. Algoritmo de Horn Paroxetina y Ácido Valproico

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el	+ 1	-1	0	4

curso de la interacción (comienzo/fin)?				
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	4
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	4
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.3.4. CLOZAPINA Y PAROXETINA

La interacción se determinó de tipo farmacocinética relacionada con la distribución por lo que estos fármacos presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, para el caso de Paroxetina 90% y la Clozapina 90-95% por lo que pueden sufrir un desplazamiento de las mismas. También se encuentra relacionada con el metabolismo debido a que son a nivel hepático, el cual, son modificados y alterados, inhibiendo la actividad enzimática de las isoenzimas CYP2D6 por parte de la Paroxetina, disminuyendo el metabolismo y aumentando las concentraciones plasmáticas y por lo tanto el efecto de la Clozapina que es metabolizada por el CYP1A2, CYP3A4 y una menor vía por el CYP2D6. (51)

Dentro de las reacciones adversas de la interacción se presentaron babeo, somnolencia, confusión y dificultad para concentrarse. Estos dos últimos síntomas son atribuidos a la enfermedad de Esquizofrenia por lo que se puede inferir que estos efectos son aumentados por la administración conjunta de estos medicamentos.(31)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo III con un riesgo medio.

Tabla 31. Algoritmo de Horn Paroxetina y Clozapina

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	4
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	4
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	4
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.3.5. ÁCIDO VALPROICO Y RISPERIDONA

La interacción se determinó de tipo farmacocinética relacionada con la distribución por lo que estos fármacos presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, para el caso de Risperidona 80-90% y el Ácido Valproico 90-95% por lo que pueden sufrir un desplazamiento

de las mismas. También se encuentra relacionada con el metabolismo debido a que son a nivel hepático, el cual, son modificados y alterados, inhibiendo la actividad enzimática por parte del Ácido Valproico metabolizado en las isoenzimas CYP2C9 y CYP2D6 disminuyendo el metabolismo y aumentando las concentraciones plasmáticas y por ende el efecto de la Risperidona metabolizada en la isoenzima CYP2D6. (51)(13)

Dentro de las reacciones adversas de la interacción se presentaron mareos, somnolencia y confusión.

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo III con un riesgo medio.

Al ser tratado con Antipsicóticos Atípicos se presentó un aumento de peso en el paciente como reacción adversa.

Los factores que intervienen en las interacciones presentadas son ambientales ya que el paciente consume de 2 a 3 cigarrillos al día. La vía de metabolización de la nicotina es Hepática actuando en el citocromo P-450, por lo tanto, los fármacos administrados pueden competir con la nicotina, o bien acelerando su metabolismo. (Martín Ruiz A, 2004). De la misma manera, el cigarrillo actúa como un inductor enzimático disminuyendo las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados simultáneamente y por ende reduciendo la eficacia terapéutica. (51)

Tabla 32. Algoritmo de Horn Ácido Valproico y Risperidona

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el	+ 1	-1	0	4

curso de la interacción (comienzo/fin)?				
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	4
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	4
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.4. PACIENTE 04

5.1.4.1. FLUVOXAMINA Y CLOZAPINA

La interacción presentada entre estos dos fármacos es de tipo farmacocinética dado a que la Fluvoxamina debido a la inhibición que ejerce sobre los citocromos CYP1A2 y CYP3A4 puede aumentar la concentración de Clozapina. (27), (29).

La administración simultánea de fluvoxamina con otros fármacos de acción central como los antipsicóticos (clozapina), puede potenciar mutuamente sus efectos, por lo que hay que ajustar la dosis de cada uno para conseguir el efecto deseado. (27), (29).

Dentro de las reacciones adversas de la interacción el paciente presentó varios efectos tales como: Confusión, somnolencia, babeo y sensación de que podría desmayarse, por tanto, se deduce que esta interacción se está presentado constantemente en el paciente. (60)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo III con un riesgo medio.

Tabla 33. Algoritmo de horn Fluvoxamina y Clozapina

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
11. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
12. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
13. ¿ La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
14. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	4
15. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	4
16. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	4
17. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
18. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
19. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
20. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.4.2. FLUVOXAMINA Y CLONAZEPAM

Esta interacción también está relacionada con el metabolismo del fármaco es decir es una interacción de tipo farmacocinética. Usar clonazepam junto con fluvoxamina puede aumentar los efectos de clonazepam ya que se genera una potenciación de la depresión sobre el SNC. El

citocromo hepático CYP3A4 está implicado en el metabolismo de clonazepam, y esta es una de las isoenzimas que son metabolizadas por antidepresivos SSRI como la fluvoxamina. (27)

Dentro de las reacciones adversas de la interacción el paciente presentó todas las que reporta la literatura Somnolencia extrema, confusión, debilidad muscular, pérdida de equilibrio o coordinación, sensación de mareo o desmayo, por tanto, se deduce que esta interacción se está presentado constantemente en el paciente. (60)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo III con un riesgo medio.

Tabla 34. Algoritmo de horn Fluvoxamina y Clonazepam

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿ La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	4
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	4
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	4
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		

	Dudosa:	< 0
--	---------	-----

5.1.4.3. AMISULPRIDA Y CLOZAPINA

La interacción que se presentó entre estos dos fármacos es de tipo farmacodinámica situada en el grupo de antagonismo. La administración conjunta de amisulprida con clozapina puede aumentar los niveles plasmáticos de amisulprida, ya que los fármacos antipsicóticos pueden aumentar los niveles de prolactina, antagonizando los efectos hipo-prolactinémicos de la bromocriptina y de la cabergolina. (15)

Uno de los efectos que se puede presentar por este tipo de interacción es el Síndrome Neuroléptico maligno, el paciente no presenta esta reacción por tanto esta se puede considerar una interacción medicamentosa potencial ya que el paciente no está exento de que este síndrome se pueda presentar. (60)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra escasamente documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo IV con un riesgo bajo.

Tabla 35. Algoritmo de horn Amisulprida y Clozapina

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿ La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	3
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	3
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	3

7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL				Altamente probable: > 8
				Probable: 5 – 8
	x	Posible:		1 – 4
				Dudosa: < 0

5.1.5. PACIENTE 05

5.1.5.1. FLUOXETINA Y CLOZAPINA

La interacción observada es de tipo farmacocinética ya que la fluoxetina al ser inhibidor de la recaptación de serotonina puede incrementar los niveles plasmáticos de la clozapina por ser un inhibidor sobre los citocromos CYP1A2 y CYP3A4 del metabolismo. (26), (28)

Un estudio clínico realizado en Estados Unidos (52) presenta un artículo acerca de un caso de interacción farmacológica fatal causada por la ingestión de clozapina y fluoxetina. Este artículo dice que la clozapina es un derivado de la dibenzodiazepina tricíclico utilizado como un "antipsicótico atípico" en el tratamiento de la esquizofrenia paranoide grave. Fluoxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina usado para el tratamiento de la depresión mayor. Los estudios clínicos han demostrado que la administración concomitante de fluoxetina y clozapina produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina y aumenta los efectos farmacológicos de la clozapina debido a la sospecha de inhibición del metabolismo de la clozapina por la fluoxetina. (52)

Dentro de las reacciones adversas de la interacción se presentó la somnolencia, aunque la literatura dice que este es uno de los efectos presentados, el paciente no lo presenta con frecuencia, por tanto se podría considerar como interacción medicamentosa potencial ya que

puede presentar los siguientes efectos adversos en cualquier momento: confusión, frecuencia cardíaca rápida, somnolencia, babeo, respiración débil o superficial, sensación de que podría desmayarse y convulsiones. (60)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo IV con un riesgo bajo.

Tabla 36. Algoritmo de Horn Fluoxetina y Clozapina

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS	
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1	
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2	
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3	
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	3	
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	3	
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	3	
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3	
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3	
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3	
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3	
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8				
	Probable: 5 – 8				
	x	Posible: 1 – 4			
	Dudosa: < 0				

5.1.5.2. FLUOXETINA Y ÁCIDO VALPROICO

Estos dos fármacos presentan interacción de tipo farmacocinética relacionada con el metabolismo debido a que la fluoxetina puede aumentar las concentraciones séricas del ácido valproico, ya que la fluoxetina y su metabolito son inhibidores potentes de CYP2D6 e inhibidores moderados de CYP2C6, y reducen en forma leve a moderada la actividad de CYP2C19 y CYP3A4, por lo que potencialmente podrían asociarse con mayores concentraciones ácido valproico. (26), (28)

Dentro de las reacciones adversas que dice la literatura que pueden presentar los pacientes que toman estos medicamentos en conjunto, el paciente no presentó ninguno, por tanto esta es considerada una interacción medicamentosa potencial ya que estas reacciones se pueden presentar en cualquier momento: mareos, somnolencia y dificultad para concentrarse. (60)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra escasamente documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo IV con un riesgo bajo.

Tabla 37. Algoritmo de Horn Fluoxetina y Ácido valproico

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿ La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	3
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	3
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	3
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de	+ 1	0	0	3

las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?				
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.5.3. FLUOXETINA Y BISACODILO

La fluoxetina puede causar un ritmo cardíaco irregular que puede ser grave y potencialmente mortal, aunque es un efecto secundario relativamente raro. El riesgo aumenta si tiene niveles bajos de magnesio o potasio en la sangre, lo que puede ocurrir con las preparaciones de limpieza intestinal o el uso excesivo de medicamentos que tienen un efecto laxante. (60)

Aunque según un artículo de México (53) se dice que se usan los Inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina junto con laxantes estimulantes como el bisacodilo debido a que la fluoxetina mejora el dolor abdominal, el tránsito intestinal, la flatulencia y el estreñimiento.

Dentro de las reacciones adversas que se pueden presentar por la interacción según la literatura, el paciente no presentó ninguno, sin embargo al ser una interacción medicamentosa potencial se debe tener en cuenta que alguna de las siguientes reacciones puede aparecer: mareos repentinos , aturdimiento, desmayos, dificultad para respirar o palpaciones cardíacas. (60)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra escasamente documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo IV con un riesgo bajo o leve.

Tabla 38. Algoritmo de Horn Fluoxetina y Bisacodilo

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en	+ 1	-1	0	1

humanos?				
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿ La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	1
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	1
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	1
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	1
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	1
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	1
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	1
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	1
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.6. PACIENTE 06

5.1.6.1. QUETIAPINA Y CARBAMAZEPINA

Esta interacción es de tipo farmacocinética. Debido al potente efecto inductor del metabolismo de quetiapina por la carbamazepina, se recomienda no utilizar ambos medicamentos simultáneamente. Las drogas que inducen 3A4, tales como la carbamazepina y fenitoína, pueden disminuir los niveles de quetiapina. (28) (10)

El uso de Quetiapina junto con carbamazepina puede alterar los niveles en sangre y los efectos de ambos medicamentos. La combinación de estos medicamentos puede reducir los niveles en

sangre y los efectos de quetiapina e incrementar los niveles en sangre y los efectos de carbamazepina. (10)

Según un artículo realizado en España (54), se conoce que la carbamazepina disminuye la concentración máxima al 80%, reduce el área bajo la curva en un 87% de la quetiapina e incrementa la depuración oral en 7,5 veces de la misma. Estos datos fueron documentados en un estudio de farmacocinética en 18 pacientes con patología psiquiátrica. Por ello se debe tener en cuenta que ante una enfermedad psiquiátrica concomitante no debe administrarse quetiapina de manera conjunta con inductores potentes, como lo es la carbamazepina, ya que daría como resultado una pérdida de la actividad de este medicamento antipsicótico. (54)

Dentro de los efectos adversos que el paciente puede presentar cuando se presenta esta interacción según la literatura, el paciente no presentó ninguno. Sin embargo, esta es considerada una interacción medicamentosa potencial y hay que estar pendientes si el paciente presenta alguno de estas reacciones adversas: dolor de cabeza , náuseas , mareos., dificultad para hablar, movimientos oculares incontrolados, alteraciones visuales, temblores y/o problemas de equilibrio o coordinación. (60)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo IV con un riesgo bajo.

Tabla 39. Algoritmo de Horn Quetiapina y Carbamazepina

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿ La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	3
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin	+ 1	-2	0	3

cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).				
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	3
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.6.2. QUETIAPINA Y ESCITALOPRAM

Esta interacción es de tipo farmacodinámica de potenciación ya que el uso de escitalopram junto con Quetiapina puede aumentar el riesgo de un ritmo cardíaco irregular que puede ser grave y potencialmente mortal, aunque es un efecto secundario relativamente raro pero puede ser más susceptible si el paciente tiene una afección cardíaca llamada síndrome de QT largo congénito, otras enfermedades cardíacas, anomalías de la conducción o trastornos electrolíticos (por ejemplo, pérdida de magnesio o potasio debido a diarrea o vómitos intensos o prolongados), (60). Sin embargo, este paciente no presenta ninguna de estas enfermedades y/o síndromes. Por tanto, según el reporte de un caso revisado en un artículo (55) se puede considerar que la eficacia de los antipsicóticos en combinación con los antidepresivos sería atribuible a las interacciones farmacodinámicas que regulan numerosos sistemas de neurotransmisores y receptores y regiones específicas involucradas en la modulación del estado de ánimo.

Dentro de los efectos adversos que el paciente puede presentar cuando se presenta esta interacción según la literatura, el paciente no presentó ninguno. Sin embargo, esta es considerada una interacción medicamentosa potencial y hay que estar pendientes si el paciente

presenta alguno de estas reacciones adversas: mareos repentinos, aturdimiento, desmayos, dificultad para respirar o palpitations cardíacas. (60)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo IV con un riesgo bajo.

Tabla 40. Algoritmo de Horn Quetiapina y Escitalopram

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿ La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	3
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	3
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	3
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL				Altamente probable: > 8
				Probable: 5 – 8
	X			Posible: 1 – 4
				Dudosa: < 0

5.1.6.3. BISACODILO Y ESCITALOPRAM

Un artículo publicado por Elsevier (56) habla acerca de la Utilidad de los antidepresivos para mejorar: el estreñimiento, el dolor abdominal y la distensión. Según su Mecanismo de acción, por ejemplo, los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) (fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram); disminuyen la sensibilidad visceral y mejoran la sensación de bienestar global. (56)

Esta interacción no hace daño al paciente, por tanto, la literatura no reporta reacciones adversas que el paciente pueda sufrir.

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra escasamente documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo IV con un riesgo bajo o leve.

Tabla 41. Algoritmo de Horn Bisacodilo y Escitalopram

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	3
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	3
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	3
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	4
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	4
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	5
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	5
				Altamente probable: > 8

PUNTAJE TOTAL	X	Probable:	5 – 8
		Posible:	1 – 4
		Dudosa:	< 0

5.1.6.4. CARBAMAZEPINA Y CLONAZEPAM

Esta interacción es importante y es de tipo farmacocinética ya que la carbamazepina es un fármaco con margen terapéutico estrecho que, a su vez, es un potente inductor del metabolismo de numerosos fármacos entre estos el clonazepam dado que incrementa la actividad de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (el citocromo hepático CYP3A4 está implicado en el metabolismo de clonazepam); por tanto, se produce una disminución de los niveles plasmáticos y de la actividad del clonazepam. (10), (25)

Dentro de las reacciones adversas de la interacción el paciente presentó somnolencia y dificultad para concentrarse. (60)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo III con un riesgo medio.

Tabla 42. Algoritmo de Horn Carbamazepina y Clonazepam

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿ La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	4
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	4
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco	+ 2	-1	0	4

precipitante en presencia del fármaco objeto?				
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+1	0	3
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL				Altamente probable: > 8
				Probable: 5 – 8
	X			Posible: 1 – 4
				Dudosa: < 0

5.1.7. PACIENTE 07

5.1.7.1. CLONAZEPAM Y OLANZAPINA

La interacción se determinó de tipo farmacocinética relacionada con la distribución por lo que estos fármacos presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, para el caso de Olanzapina 93% y el Clonazepam 82-86% por lo que pueden sufrir un desplazamiento de las mismas aumentando los efectos. (14)(27)

De la misma manera la interacción presentada es de tipo Farmacodinamico situándose en el grupo de potenciación de efectos, ya que, por la acción combinada de estos principios activos administrados simultáneamente, es mayor el efecto que el esperado cuando se administra separadamente uno solo de los principios activos. (14)(27)

Dentro de las reacciones adversas de la interacción no se presentaron de ningún tipo, sin embargo, es una interacción potencial ya que puede causar efectos como presión arterial baja, respiración superficial, pulso débil, debilidad muscular, somnolencia, mareos y dificultad para hablar. (15)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el

algoritmo de Horn es de tipo IV con un riesgo bajo.

Tabla 43. Algoritmo de Horn Clonazepam y Olanzapina

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	1
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	1
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	1
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	1
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	0
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	0
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	0
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	0
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.7.2. CLONAZEPAM Y PAROXETINA

La interacción se determinó de tipo farmacocinética relacionada con la distribución por lo que estos fármacos presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, para el caso de Paroxetina 90% y el Clonazepam 82-86% por lo que pueden sufrir un desplazamiento de las mismas aumentando los efectos. También se encuentra relacionada con el metabolismo debido a que son a nivel hepático, el cual, son modificados y alterados, inhibiendo la actividad

enzimática de las isoenzimas CYP2D6 por parte de la Paroxetina, disminuyendo el metabolismo y aumentando las concentraciones plasmáticas y por lo tanto el efecto del Clonazepam metabolizado por el CYP3A del citocromo P450. (27)(28)

De la misma manera la interacción presentada es de tipo Farmacodinamico situándose en el grupo de potenciación de efectos, ya que, por la acción combinada de estos principios activos administrados simultáneamente, se aumenta el efecto que produce un principio activo por otra sustancia. (26)(29)

El Clonazepam potencia el efecto sedante ya que este es un fármaco depresor del sistema nervioso central, al igual que la Olanzapina. Los efectos sobre el sistema neurodegenerativo son comunes en el tratamiento de la Olanzapina y pueden ser aumentados con dicha interacción. Por lo tanto, se puede inferir que la combinación de estos dos tipos de sustancias potencia los efectos de ambos sobre el SNC, dado que ambos poseen efectos sedantes. En dosis altas puede presentarse riesgo de paro respiratorio. (27)

Dentro de las reacciones adversas de la interacción se presentó confusión y dificultad para concentrarse; síntomas atribuidos a la enfermedad de Esquizofrenia por lo que se puede inferir que estos efectos son aumentados por la administración conjunta de estos medicamentos. (15)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra escasamente documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo III con un riesgo medio.

Tabla 44. Algoritmo de Horn Clonazepam y Paroxetina

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el	+ 1	-1	0	4

curso de la interacción (comienzo/fin)?				
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	4
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	4
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
PUNTAJE TOTAL	Altamente probable: > 8			
	Probable: 5 – 8			
	x	Posible: 1 – 4		
	Dudosa: < 0			

5.1.7.3. PAROXETINA Y OLANZAPINA

La interacción se determinó de tipo farmacocinética relacionada con la distribución por lo que estos fármacos presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, para el caso de Olanzapina 93% y la Paroxetina 90% por lo que pueden sufrir un desplazamiento de las mismas aumentando los efectos. También se encuentra relacionada con el metabolismo debido a que son a nivel hepático, el cual, son modificados y alterados, inhibiendo la actividad enzimática de las isoenzimas CYP2D6 por parte de la Paroxetina, disminuyendo el metabolismo y aumentando las concentraciones plasmáticas y por lo tanto el efecto de la Olanzapina que es metabolizada por el CYP1A2 y CYP2D6 del citocromo P450. (14)(26)

De la misma manera la interacción presentada es de tipo Farmacodinámico situándose en el grupo de efecto aditivo, por lo que la administración simultánea de estos principios Homodinámicos, tienen efecto sobre la inhibición en la receptación de serotonina desarrollando un síndrome serotoninérgico. (29)

Dentro de las reacciones adversas de la interacción se presentó confusión y dificultad para concentrarse; síntomas atribuidos a la enfermedad de Esquizofrenia por lo que se puede inferir que estos efectos son aumentados por la administración conjunta de estos medicamentos. (15)(31)

En la escala de probabilidad de Interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn se encuentra escasamente documentada en función de la evidencia y dentro de los niveles de relevancia clínica según el algoritmo de Horn es de tipo III con un riesgo medio.

Los factores que intervienen en las interacciones del paciente son patológicas, por su diagnóstico secundario Hipotiroidismo, ya que produce un aumento de las proteínas plasmáticas, lo que conlleva a un aumento de los efectos. (10)

Tabla 45. Algoritmo de Horn Paroxetina y Olanzapina

PREGUNTAS	SI	NO	N/A	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble acerca de la interacción en humanos?	+ 1	-1	0	1
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+ 1	-1	0	2
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+ 1	-1	0	3
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+ 1	-1	0	4
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió usar N/A y obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0	4
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+ 2	-1	0	4
7. ¿Puede haber otras causas al evento que sean razonables?	-1	+ 1	0	3
8. Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+ 1	0	0	3
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente en los eventos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+ 1	0	0	3
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+ 1	-1	0	3
			Altamente probable: > 8	

PUNTAJE TOTAL		Probable:	5 – 8
	x	Posible:	1 – 4
		Dudosa:	< 0

Tabla 46. Resumen de las interacciones medicamentosas

PACIENTE	INTERACCIÓN	TIPO	EFFECTOS	CLASIF. EVIDENCIA	CLASIF. RELEVANCIA CLINICA	INTERACCIÓN PRESENTADA
1	Clozapina y Clonazepam	PK y PKD	↑UPP; Potenciación	Documentada	III: Riesgo medio	Clinica
	Risperidona y Clonazepam	PK y PKD	↑UPP; Potenciación	Esc. Documentada	III: Riesgo medio	Clinica
	Clozapina y Risperidona	PK y PKD	↑UPP; Adición	Documentada	III: Riesgo medio	Clinica
	Risperidona y Bisacodilo	PK	Bis. ↓ Absorción	Documentada	IV: Riesgo bajo	Potencial
2	Clozapina y Risperidona	PK y PKD	↑UPP; Adición	Documentada	IV: Riesgo bajo	Potencial
3	Risperidona y Bisacodilo	PK	Bis. ↓ Absorción	Documentada	IV: Riesgo bajo	Potencial
	Clozapina y Risperidona	PK y PKD	↑UPP; Adición	Documentada	III: Riesgo medio	Clinica
	Paroxetina y Ácido Valproico	PK	↑UPP, Parox. Inhibe 2D6	Documentada	III: Riesgo medio	Clinica
	Clozapina y Paroxetina	PK y PKD	↑UPP; Potenciación	Documentada	III: Riesgo medio	Clinica

	Ácido valproico y Risperidona	PK	↑UPP, Á.valp. Inhibe 2D6	Documentada	III: Riesgo medio	Clinica
4	Fluvoxamina y Clozapina	PK	Fluv. Inhibe 1A2	Documentada	III: Riesgo medio	Clinica
	Fluvoxamina y Clonazepam	PKD	Potenciación	Documentada	III: Riesgo medio	Clinica
	Amisulprida y Clozapina	PKD	Potenciación	Esc. Documentada	IV: Riesgo bajo	Potencial
5	Fluoxetina y Clozapina	PK	Fluox. Inhibe 1A2 y 3A4	Documentada	IV: Riesgo bajo	Potencial
	Fluoxetina y Ácido valproico	PK	Fluox. Inhibe 2D6 y 2C6	Esc. Documentada	IV: Riesgo bajo	Potencial
	Fluoxetina y Bisacodilo	PKD	Beneficiosa	Esc. Documentada	IV: Riesgo bajo	Potencial
6	Quetiapina y Carbamazepina	PK	Carbam. Induce 3A4	Documentada	IV: Riesgo bajo	Potencial
	Quetiapina y Escitalopram	PKD	Potenciación	Documentada	IV: Riesgo bajo	Potencial
	Bisacodilo y Escitalopram	PKD	Beneficiosa	Esc. Documentada	IV: Riesgo bajo	Potencial
	Carbamazepina y Clonazepam	PK	Carbam. Induce 3A4	Documentada	III: Riesgo medio	Clinica
7	Clonazepam y Olanzapina	PK y PKD	↑UPP; Potenciación	Documentada	IV: Riesgo bajo	Potencial
	Clonazepam y		↑UPP, Parox	Esc.	III: Riesgo	

	Paroxetina	PK y PKD	inh 2D6 3A4; Potenciación	Documentada	medio	Clinica
	Paroxetina y Olanzapina	PK y PKD	↑UPP, Parox inh 2D6 3A4; Potenciación	Esc. Documentada	III: Riesgo medio	Clinica

5.2. DISCUSIÓN GENERAL

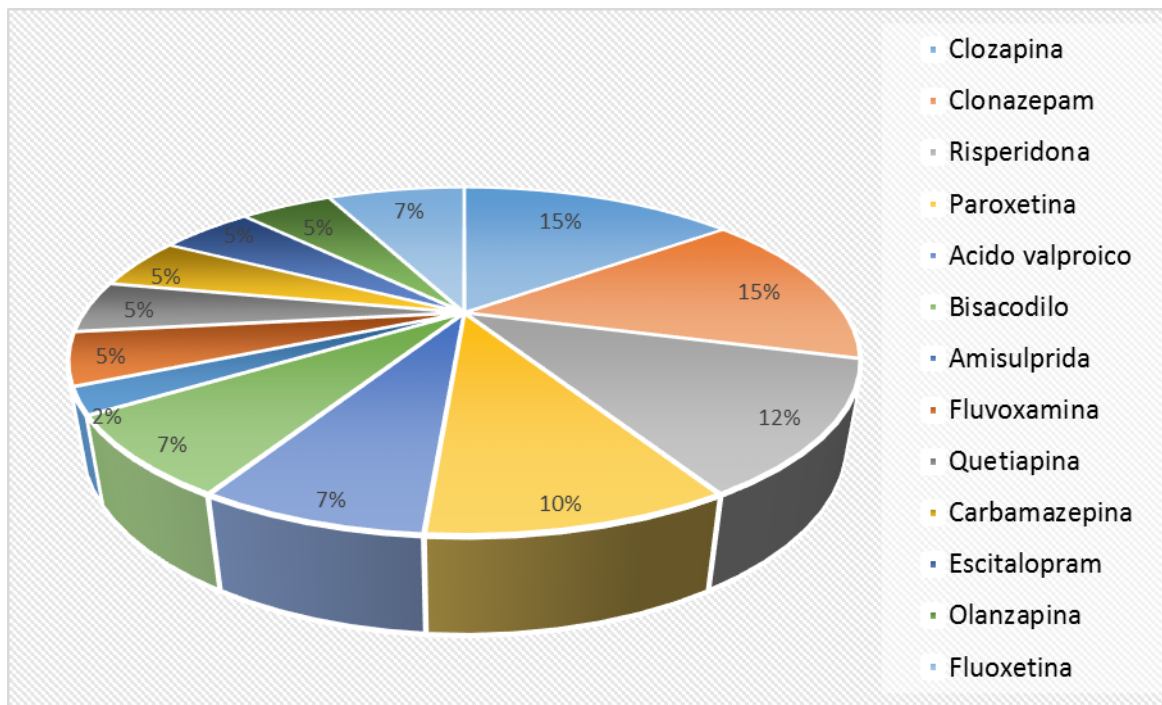
Se registró que los pacientes tratados con Paroxetina, Fluoxetina, Fluvoxamina y Escitalopram, son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, el cual, inhiben la actividad de la isoenzima 1A2 implicada en el metabolismo de la Clozapina.

La Clozapina fue el medicamento más utilizado en los pacientes, ya que hasta el momento es el único antipsicótico que ha demostrado ser más eficaz que los antiguos neurolépticos, el personal médico afirmó que se ha generado una alta tolerancia por parte de los demás antipsicóticos y por esta razón consideran que la última alternativa es la Clozapina.

Se reportó en el formato que dos de los pacientes fuman de tres a cinco cigarrillos al día. El tabaco es un inductor 1A2, donde se evidencia en la literatura que, en caso de interrupción súbita del hábito de fumar, la concentración plasmática de Clozapina puede elevarse.

En la Clínica se les administró de manera controlada el cigarrillo para evitar episodios de ansiedad, se puede inferir que al administrar el tabaco disminuye la concentración plasmática de la Clozapina, por tal razón se debería retirar el cigarrillo para que ejerza sus efectos.

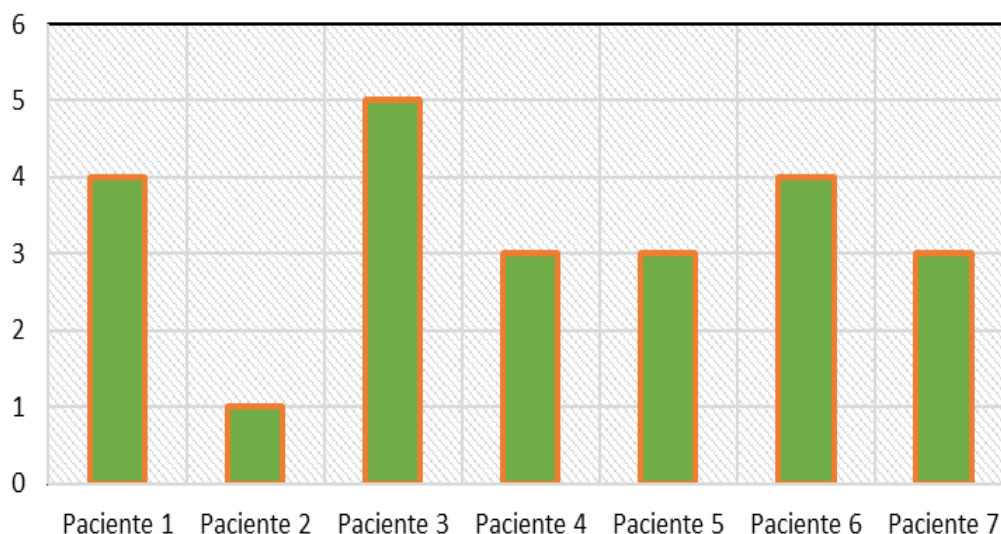
Gráfica 1. Frecuencia de medicamentos que presentaron interacciones en Pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.



Tomado de: Centro de Investigación del sistema nervioso Central Ltda. Grupo CISNE

En la Gráfica 1. Se encuentra la frecuencia que se determinó entre las interacciones medicamentosas de los pacientes evaluados, donde se identificó que la Clozapina y el clonazepam presentaron mayor número de interacciones 6 (15%). En cuanto a la clozapina se debe a que se encuentra dentro del tratamiento farmacológico de la mayoría de los pacientes, de la misma manera, es observado en la literatura como el antipsicótico con mayor eficacia y más utilizado dentro del tratamiento de la esquizofrenia y el clonazepam debido a que tiene un perfil muy eficaz como ansiolítico en el tratamiento de trastornos (57). Por el contrario, la Amisulprida fue el medicamento que presentó solo 1 interacción (2%), sin embargo, hubo 6 medicamentos que no presentaron interacciones (Lacosamida, Gemfibrozilo, Ácido Fólico, Levotiroxina, Hidroxicina y Ciruela en jalea).

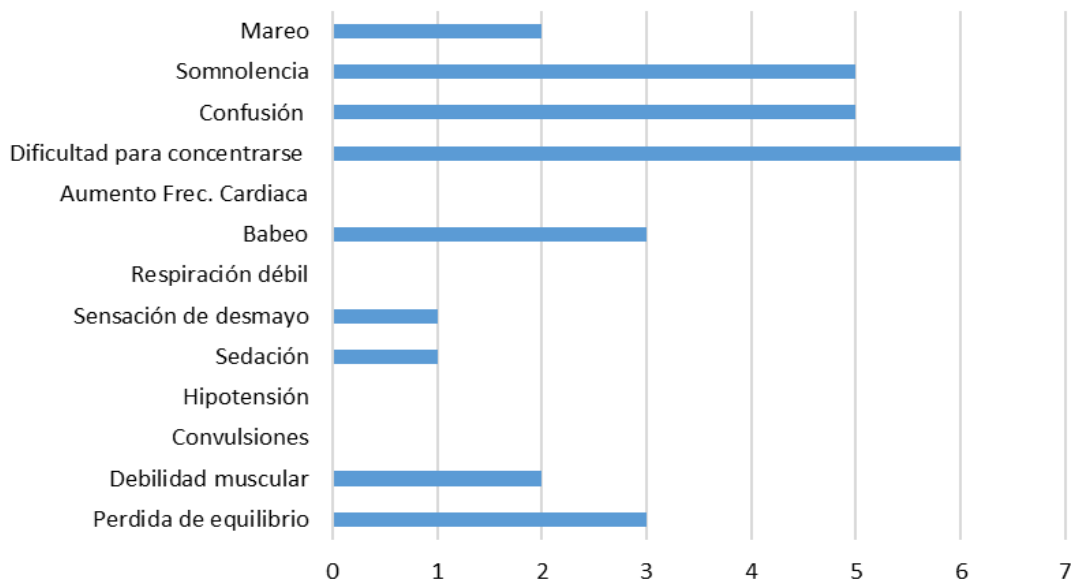
Gráfica 2. Frecuencia de interacciones por paciente crónico con esquizofrenia hospitalizada en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.



Tomado de: Centro de Investigación del sistema nervioso Central Ltda. Grupo CISNE

En la Gráfica 2. Se encuentra la frecuencia de interacciones medicamentosas por paciente, el cual, se determinó que el paciente numero 3 presento mayor interacción con respecto a los demás, a diferencia del paciente numero dos que presento el menor número de interacción (1), esto se debe a que al paciente 2 se le administran solo 2 medicamentos, por tanto, hay menos posibilidad de interacciones a diferencia de los otros pacientes que son polimedicados.

Gráfica 3. Frecuencia de reacciones presentados por los pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.

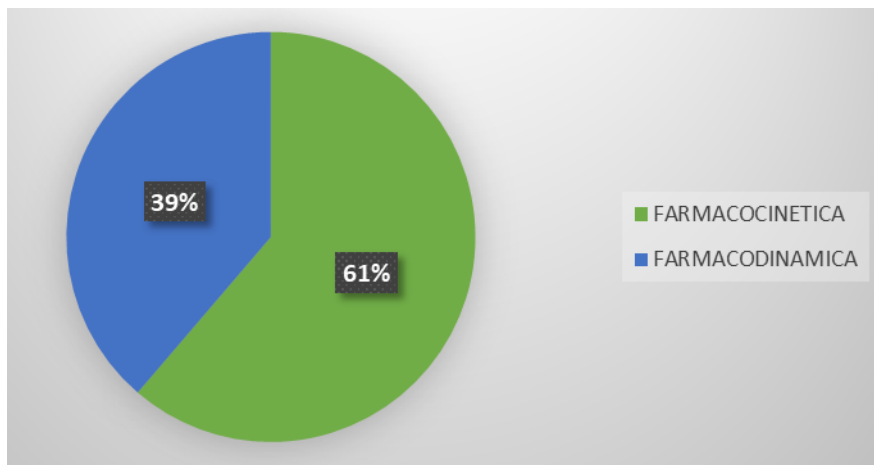


Tomado de: Centro de Investigación del sistema nervioso Central Ltda. Grupo CISNE

En la Gráfica 3. Se encuentra la frecuencia determinada entre las reacciones adversas que se pueden presentar debido a las interacciones medicamentosas antes mencionadas donde se puede observar que la reacción que representa mayor prevalencia es la dificultad para concentrarse, esto se debe a que este es uno de las reacciones que aparece en la mayoría de las interacciones. Por otro lado, debido a que todos los pacientes sufren de esquizofrenia es normal que la mayoría tengan dificultad para concentrarse.

Aunque hay interacciones que presentan reacciones graves como hipotensión, convulsión y respiración débil, en la gráfica no se evidencia casos reportados.

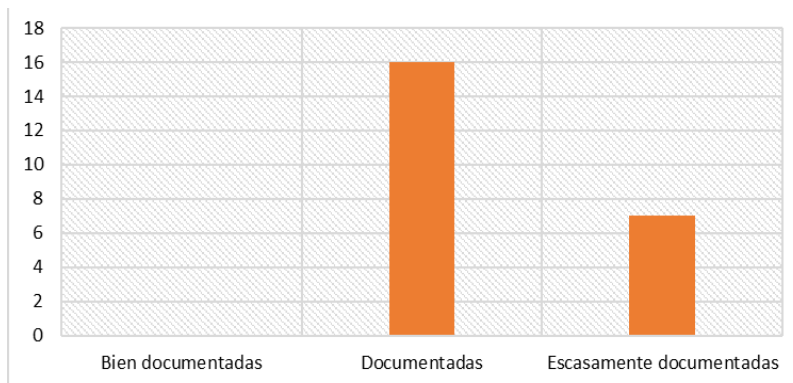
Gráfica 4. Frecuencia del tipo de interacción farmacológica en pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.



Tomado de: Centro de Investigación del sistema nervioso Central Ltda. Grupo CISNE

Como se puede evidenciar en la gráfica 4, las interacciones medicamentosas de tipo farmacocinética tuvieron mayor frecuencia afectando principalmente el metabolismo, ya que la mayoría de los fármacos se metabolizan por el citocromo P450 y pueden ser inductores o inhibidores de las mismas isoenzimas, además algunos que tuvieron prevalencia como la clozapina tiene alta unión a proteínas plasmáticas.

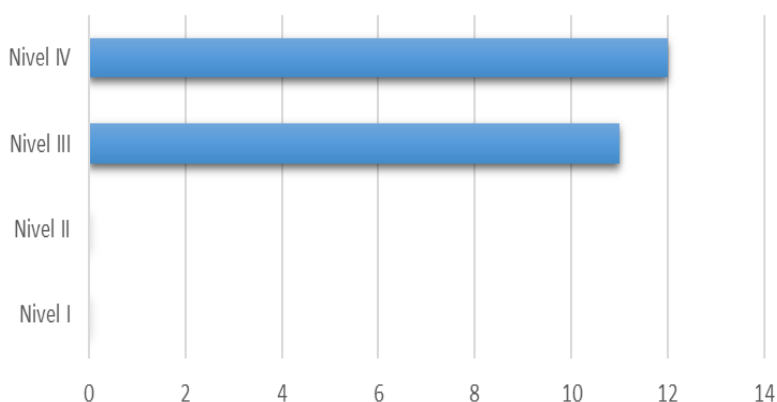
Gráfica 5. Clasificación en función de la evidencia de interacciones en pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.



Tomado de: Centro de Investigación del sistema nervioso Central Ltda. Grupo CISNE

Según la gráfica 5, se observó que la mayoría de interacciones se clasificaron como documentadas en función de la evidencia, ya que estaban reportadas en la ficha técnica del medicamento y en algunos casos clínicos.

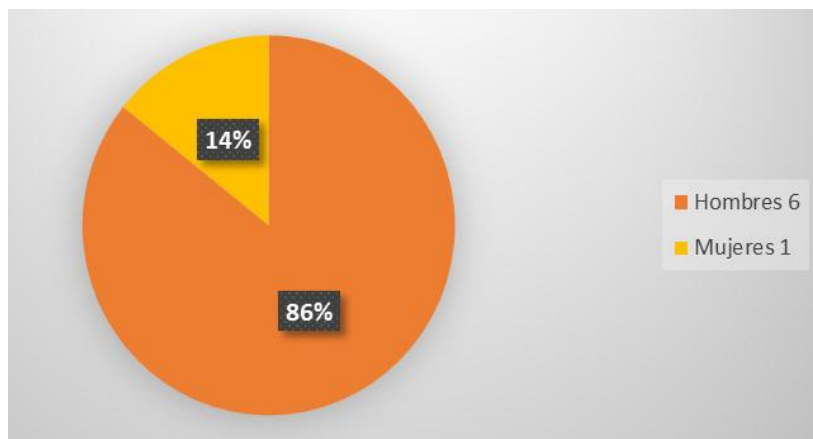
Gráfica 6. Clasificación según relevancia clínica de las interacciones en pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.



Tomado de: Centro de Investigación del sistema nervioso Central Ltda. Grupo CISNE

En la gráfica 6 se puede observar que la mayoría de interacciones se clasificaron según el nivel de relevancia clínica en un nivel IV, es decir, de riesgo bajo donde los efectos adversos son bajos o leves, es decir que los efectos de las Interacciones Farmacológicas se consideran tolerables o no se presentan y por eso no se requiere intervención.

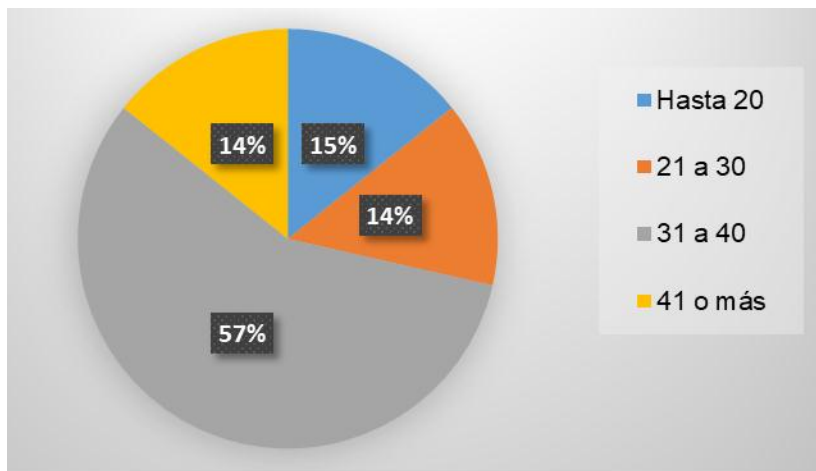
Gráfica 7. Sexo de los pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.



Tomado de: Centro de Investigación del sistema nervioso Central Ltda. Grupo CISNE

En la gráfica 7 se observa una prevalencia por el sexo masculino, aunque es válido destacar que en la literatura consultada no existe diferencia cuantitativa entre uno y otro sexo respecto al diagnóstico de esquizofrenia, al hallarse afectados con la misma frecuencia; pero sí se establece la edad de comienzo de la misma, comprendida entre los 15 y 45 años, con cierta diferencia en el hombre (entre 15 y 25 años) que en la mujer (entre 25 y 35 años), y un comienzo de forma asolapado en uno y otro, pero más leve en las féminas. (58)

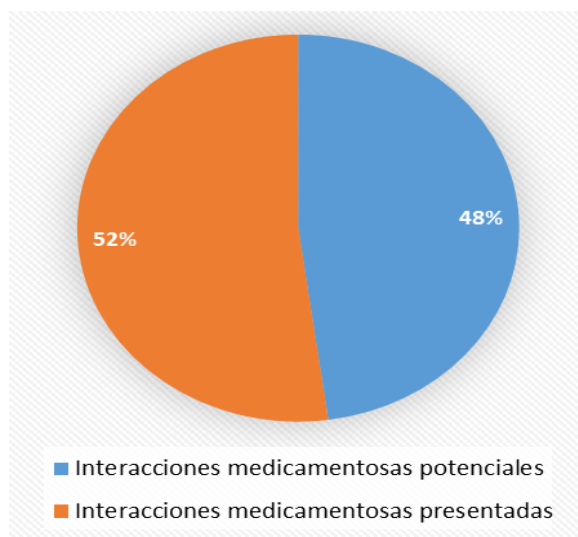
Gráfica 8. Edad de los pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.



Tomado de: Centro de Investigación del sistema nervioso Central Ltda. Grupo CISNE

En la gráfica 8 se logra observar que los pacientes tuvieron prevalencia en la edad comprendida entre 31 y 40 años, pero según estudios sociodemográficos de artículos revisados (58) (59) la edad promedio no resulta significativa ni tiene un valor diagnóstico.

Gráfica 9. Diferencia entre las interacciones medicamentosas presentadas y las potenciales en pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018.



Tomado de: Centro de Investigación del sistema nervioso Central Ltda. Grupo CISNE

Por último en la gráfica 9 se evidencia una totalidad del 52% (12) de las interacciones medicamentosas presentadas y un 48% (11) de interacciones medicamentosas potenciales, aunque no se ve una diferencia significativa hay que tener cuidado con las interacciones medicametosas potenciales debido a que en algún momento se pueden presentar y afectar el tratamiento farmacológico de los pacientes.

Finalmente el trabajo fue presentado ante la institución mediante una capacitación (ver anexo 9) hacia el personal institucional de la institución dando a conocer los resultados obtenidos en el estudio y las recomendaciones y sugerencias.

6. ARTICULO

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES CRÓNICOS CON ESQUIZOFRENIA HOSPITALIZADOS EN UNA CLÍNICA DE BOGOTÁ D.C., DURANTE EL PERÍODO ENERO A FEBRERO DEL AÑO 2018

DRUG INTERACTIONS IN CHRONIC PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA HOSPITALIZED IN
A CLINIC OF BOGOTÁ D.C., DURING THE PERIOD JANUARY TO FEBRUARY OF THE
YEAR 2018

Autores: Castro, Z.M; Monroy, J.

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A.

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

QUÍMICA FARMACÉUTICA

Bogotá D.C, Colombia

RESUMEN

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal que tiene como propósito identificar y cuantificar la presencia de interacciones medicamentosas en 7 pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizadas en una clínica de Bogotá D.C, durante el periodo Enero a febrero del año 2018. Usando como método de clasificación la Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas (EPIF) de Horn y según el perfil farmacocinético y farmacodinámico. Se cuantificó la presencia de interacciones medicamentosas 52% (12) en todos los pacientes estudiados, los medicamentos que se determinaron con mayor prevalencia fueron la clozapina y clonazepam, presentando seis interacciones representado como 15% del total de interacciones. En el caso de la clozapina se debe a que se encuentra dentro del tratamiento farmacológico de la mayoría de los pacientes, de la misma manera, es observado en la literatura como el antipsicótico con mayor eficacia y más utilizado dentro del tratamiento de la esquizofrenia. Y el clonazepam una de las Benzodiazepinas que tiene un perfil muy eficaz como ansiolítico en el tratamiento de trastornos. Algunos factores importantes dentro de la identificación de interacciones medicamentosas son la comorbilidad de los pacientes, antecedentes y la cantidad tan alta de medicamentos prescritos. Se concluyó que factores como edad o sexo no tuvieron tanta relevancia ya que en su mayoría son hombres y todos tienen una edad cercana.

Palabras Clave: Interacciones medicamentosas, esquizofrenia, farmacodinamia, farmacocinética.

ABSTRACT

Retrospective, descriptive and cross-sectional study that aims to identify and quantify the presence of drug interactions in 7 chronic patients with schizophrenia hospitalized in a clinic in Bogotá DC, during the period January to February of 2018. Using the Scale as a method of classification Likelihood of Pharmacological Interactions (EPIF) of Horn and according to the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. The presence of drug interactions was quantified 52% (12) in all the patients studied, the drugs that were determined with the highest prevalence were clozapine and clonazepam, presenting six interactions represented as 15% of the total interactions. In the case of clozapine it is due to the fact that it is within the pharmacological treatment of most patients, in the same way, it is observed in the literature as the antipsychotic with greater efficacy and more used in the treatment of schizophrenia. And clonazepam one of the Benzodiazepines that has a very effective as anxiolytic profile in the treatment of disorders. Some important factors in the identification of drug interactions are the comorbidity of the patients, the background and the high amount of prescribed medications. It was concluded that factors such as age or sex did not have as much relevance as they are mostly men and they all have a close age.

Key Words: Drug interactions, schizophrenia, pharmacodynamic, pharmacokinetic.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por una distorsión del pensamiento, las percepciones, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo y la conducta. Algunas de las experiencias más comunes son el hecho de oír voces y delirios.

En todo el mundo, la esquizofrenia se asocia a una discapacidad considerable y puede afectar al desempeño educativo y laboral. Las personas con esquizofrenia tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana que el conjunto de la población. Esto se debe por lo general a

enfermedades físicas, como enfermedades cardiovasculares, metabólicas e infecciosas. (OMS, 2016)

Los síntomas de la esquizofrenia se dividen en dos grandes grupos: síntomas positivos, que son experiencias anormales, y síntomas negativos, que son la ausencia de conductas normales. Síntomas positivos: Alucinaciones, Ideas delirantes, Trastornos del pensamiento y Trastorno de la autopercepción. Síntomas negativos: Falta de energía y motivación, Trastornos emocionales y Retraimiento social. (Janssen-Cilag, 2017)

Normalmente los pacientes crónicos que son diagnosticados con esquizofrenia se

encuentran polimedicados, identificando de esta manera que los fármacos consumidos no son únicamente para el tratamiento psicótico o depresivo, sino también para tratar infecciones en el organismo y otros síntomas que se presentan comúnmente como el tiroidismo o la gastritis.

La polimedicación, como tal, representa una situación de alto riesgo para la salud sobre todo en los pacientes adultos mayores donde la farmacocinética y farmacodinamia influyen más, por el mismo deterioro de sus funciones orgánicas. Si bien la polimedicación se acepta como un consumo mayor a 5 medicamentos, como medida preventiva se puede considerar desde 4 medicamentos pues ya hay un riesgo de presentar algún tipo de daño. (Pumayauli, 2017).

Dentro de los medicamentos más utilizados comúnmente en la esquizofrenia se encuentran para:

- Trastornos psicóticos: Clorpromazina, Flufenazina y Haloperidol.
- Trastornos depresivos: Amitriptilina y Fluoxetina.

- Trastornos bipolares: Carbamazepina, Carbonato de litio y Ácido valproico.
- Ansiedad generalizada y trastornos del sueño: Diazepam
- Trastornos obsesivo-compulsivos y ataques de pánico: Clomipramina (OMS, 2016)

Se denomina interacción farmacológica a la modificación cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco causada por la administración simultánea o sucesiva de otro. La polimedicación facilita la aparición de interacciones cuyo resultado puede ser una reacción adversa o la pérdida de efecto terapéutico. La incidencia es difícil de determinar, pero se relaciona fundamentalmente con el número de fármacos administrados conjuntamente al mismo paciente.

Existen principalmente dos tipos de interacciones: Las positivas (mejoran el efecto terapéutico) y las negativas (afectan negativamente el efecto terapéutico). Estas así mismo se pueden clasificar en tres tipos de interacciones: De carácter farmacéutico o fisicoquímico (se refieren a las incompatibilidades de tipo físico-químico,

que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución); De carácter farmacocinético (se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación del otro fármaco cuyo efecto es modificado) y de carácter farmacodinámico (alteraciones a nivel del mecanismo de acción, dando origen a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación). (Palmero, 2012)

Las que con mayor frecuencia causan problemas son las de tipo farmacocinético, sobre todo las relacionadas con el metabolismo a través del sistema del citocromo P450 o el aclaramiento presistémico por la glucoproteína P u otros transportadores. (Morales, Olivas, 2006). Las interacciones entre fármacos deben tenerse en cuenta en la práctica diaria, ya que es de total importancia prevenir riesgos mayores a los que ya se encuentran, para evitar complicaciones, efectos no deseados y gastos innecesarios por parte del paciente. De la misma manera, el conocimiento del mecanismo de acción de los medicamentos administrados al paciente, se deben tener en cuenta a la hora de una correcta prescripción.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal que fue realizado en una Clínica psiquiátrica de Bogotá D.C.

Método: Se estudiaron las historias clínicas de pacientes internados en esta institución.

Periodo: Enero a Febrero del año 2018

Etapas de la Investigación:

Revisión de historias Clínicas de pacientes hospitalizados en una clínica de Bogotá en periodo de Enero a Febrero del año 2018.

Filtro de la información obtenida en las historias clínicas, de acuerdo a los pacientes diagnosticados con Esquizofrenia y están actualmente hospitalizados en la clínica.

Revisión bibliográfica: Libros, artículos científicos, trabajos de grado con palabras claves como: esquizofrenia, antipsicóticos, Antiepilepticos, Benzodiazepinas, antihistaminicos, antidepresivos, antilipemicos, laxantes, Vitaminas, antiulcerosos, interacciones farmacológicas.

Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados con Esquizofrenia y que están hospitalizados en la clínica de Bogotá. Personas mayores de 18 años con un tiempo de permanencia en la unidad por un período mayor o igual a treinta (30) días.

Criterios de exclusión: Pacientes diagnosticados con otro tipo de enfermedades psiquiátricas. Menores de 18 años, tiempo de permanencia menor a 29 días.

Recolección de datos: Para la recolección de los datos se utilizó un formato denominado “Información básica para el análisis de interacciones en los pacientes” compuesto por: Nombre (en siglas), Edad, Peso, Estatura, Sexo, Fecha de ingreso, Diagnóstico médico, Antecedentes, Dieta, Medicamentos prescritos, dosis y frecuencia de administración.

Procesamiento de la muestra: Para el procesamiento y análisis de los datos, se utilizó como herramienta el programa Microsoft Office Excel 2007.

Clasificación farmacológica de las interacciones medicamentosas:

Para determinar causalidad y darles una clasificación a las interacciones nos basamos en los Algoritmos o escalas de probabilidad: Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas (EPIF) de Horn. (Poveda & Lourdes, 2012)

- En función de la evidencia: Las IF pueden clasificarse como: Bien documentadas, Documentadas y Escasamente documentadas
- Niveles de relevancia clínica: Nivel I (Riesgo muy alto), Nivel II (Riesgo alto), Nivel III (Riesgo medio) y Nivel IV (Riesgo bajo o leve).

Según el Perfil farmacocinético y farmacodinámico: Se considera interacción farmacocinética a la posibilidad de interferencia de uno de los fármacos en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de otro. (Fontenele Lima & De Bortoli Cassiani, 2009). Las interacciones farmacodinámicas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa cuando los fármacos presentan efectos semejantes, o antagónicos. (Poveda & Lourdes, 2012)

Aspectos administrativos y/o recursos:

Recursos Humanos: Profesionales de la clínica: Química Farmacéutica (Directora Técnica), Médicos Psiquiatras, Psicólogos, Enfermeros Jefe y Auxiliares de enfermería

Director de Tesis: Químico Farmacéutico
Máster en Farmacia Clínica

Recursos Físicos: Historias clínicas de los pacientes. Formato "Datos generales del paciente". Ver Anexo. Fuentes bibliográficas: Libros y artículos científicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se estudiaron siete pacientes los cuales presentaron variadas interacciones, dentro de las que se encuentran en los pacientes 01 y 03 interacción entre Risperidona y Clonazepam tanto Farmacocinética relacionada con la distribución, como Farmacodinámica potenciando los efectos. También fueron tratados con Risperidona y Bisacodilo, sin embargo, no presentaron interacción, aunque en la literatura se evidencia una interacción medicamentosa potencial (IMP) ya que puede causar un ritmo cardíaco irregular debido a que el

Bisacodilo puede disminuir el tiempo de tránsito de la Risperidona por ende su absorción. En el caso del Paciente 03 se administró dos tipos de laxantes (Bisacodilo y Ciruela en Jalea) aumentando así el riesgo de presentar la IMP.

Para el caso de los pacientes 01 y 02 se identificó interacción entre Clozapina y Risperidona de tipo Farmacocinética relacionada con la distribución y de tipo Farmacodinámico, situada en el grupo de adición de efectos, ya que, por la acción combinada de estos principios activos Homoérgicos, es mayor el efecto que el esperado. En el caso del primer paciente se registró interacción, al contrario del segundo paciente al cual se le administra Risperidona intramuscular se evidencia una IMP y en los dos casos un riesgo cardíaco.

Específicamente para el paciente 01 se determinó una interacción entre Clozapina y Clonazepam de tipo Farmacocinética relacionada con la distribución y Farmacodinamia relacionada con la potenciación de efectos.

Al paciente 03 además de las anteriores interacciones se identificaron entre Paroxetina y Ácido Valproico de tipo

Farmacocinética relacionada con la distribución y el metabolismo; y de tipo Farmacodinámica relacionada con la potenciación de efectos. De la misma manera se presentó interacción entre Clozapina y Paroxetina de tipo Farmacocinética relacionada con la distribución y el metabolismo. Otra interacción evidenciada fue entre Ácido Valproico y Risperidona de tipo Farmacológica relacionada con la distribución y el metabolismo.

En el paciente 04 se identificaron interacciones entre: Fluvoxamina de tipo farmacocinética en el metabolismo debido a la inhibición que ejerce sobre los citocromos CYP1A2 y CYP3A4 puede aumentar la concentración de Clozapina. Entre fluvoxamina y clonazepam de tipo farmacocinética relacionada con el metabolismo e interacción entre Amisulprida y clozapina de tipo farmacodinámica situada en el grupo de antagonismo.

En el paciente 05 se identificaron 3 interacciones: Entre fluoxetina y clozapina de tipo farmacocinética relacionada con el metabolismo ya que la fluoxetina es un inhibidor de los citocromos CYP1A2 y

CYP3A4 (implicados en el metabolismo de la clozapina). Entre fluoxetina y ácido valproico una interacción de tipo farmacocinética asociada con el metabolismo. Y por último entre Fluoxetina y bisacodilo.

En el paciente 06 se identificaron 4 interacciones: Quetiapina y carbamazepina de tipo farmacocinética debido al potente efecto inductor de la carbamazepina por la quetiapina. Entre quetiapina y escitalopram hay una interacción de tipo farmacodinámica de potenciación. Entre bisacodilo y escitalopram el cual es buena para el paciente debido a que disminuye la sensibilidad visceral y mejoran la sensación de bienestar global. Y una última interacción entre carbamazepina y clonazepam de tipo farmacocinética relacionada con el metabolismo.

El paciente 07 demostró interacción medicamentosa entre Clonazepam y Paroxetina de tipo Farmacocinética relacionada con la distribución y el metabolismo y de tipo Farmacodinámico, situada en el grupo de potenciación de efectos. Otra interacción ocurrida fue entre la Paroxetina y Olanzapina de tipo Farmacocinética relacionada con la

distribución y de tipo Farmacodinámico, situándose en el grupo de efecto aditivo, por lo que la administración simultánea de estos principios Homodinámicos, tienen efecto sobre la inhibición en la recepción de serotonina desarrollando un síndrome serotoninérgico. Finalmente se identificó una IMP entre Clonazepam y Olanzapina ya que puede causar efectos como presión arterial baja, respiración superficial, pulso débil, debilidad muscular, somnolencia, mareos y dificultad para hablar.

Dentro de las reacciones adversas presentadas en los pacientes 01 y 03 se encuentran mareos, somnolencia, confusión y dificultad para concentrarse; estos últimos dos síntomas evidenciados en el paciente 07 son atribuidos a la Esquizofrenia por ende aumentados en la interacción medicamentosa. Adicionalmente el paciente 03 presentó hipersalivación debido a las interacciones reflejadas.

Los medicamentos que presentaron interacción Farmacocinética relacionada con la absorción son debido al incremento de la motilidad gastrointestinal, a la distribución ocurren porque los principios activos administrados simultáneamente presentan una alta unión a proteínas y en el

caso de metabolismo por la vía hepática de las isoenzimas del citocromo P450, inhibiendo o induciendo la actividad enzimática y por ende el efecto.

Las interacciones medicamentosas potenciales presentadas se sitúan según el algoritmo de Horn en un riesgo bajo de tipo IV. Pacientes a los que se les administró Antipsicóticos Atípicos como Clozapina y Risperidona, en general su diagnóstico secundario fue la preobesidad, debido al tratamiento con los mismos.

Los factores que intervinieron en las interacciones presentadas en el primer paciente son de estado patológico como el estreñimiento, ya se le administró un Laxante y al incrementar la motilidad gastrointestinal estos pueden disminuir el tiempo de tránsito de los fármacos administrados de forma simultánea y disminuir su absorción. Otro factor importante es el género femenino, ya que se ve influida la disponibilidad de la Clozapina; En el caso de la Risperidona, se ve afectada por el sexo femenino porque aumenta los niveles de la hormona prolactina que es la encargada de estimular la producción de leche en las glándulas mamarias durante el embarazo. (Ernesto

José Verdura Vizcaínoa, 2012) (A, 2004)

Dentro de los factores que intervinieron en la interacción de los pacientes 02 y 03 se presentó de tipo ambiental como el consumo de cigarrillo. Estos pacientes consumen de 2 a 3 veces al día cigarrillo, por tanto, las interacciones pueden estar afectadas, ya que la vía de metabolización de la nicotina y de los fármacos utilizados para su tratamiento es Hepática actuando en el citocromo P-450, el cigarrillo induce las enzimas metabólicas disminuyendo las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y por ende reduciendo la eficacia terapéutica. (Frieder, 2013)

Los factores que intervinieron en las interacciones del paciente 07 son patológicas, por su diagnóstico secundario Hipotiroidismo, ya que produce un aumento de las proteínas plasmáticas, lo que conlleva a un aumento de los efectos. (Velázquez, 2015)

Se registró que los pacientes tratados con Paroxetina, Fluoxetina, Fluvoxamina y Escitalopram, son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, el cual, inhiben la actividad de la isoenzima 1A2

implicada en el metabolismo de la Clozapina.

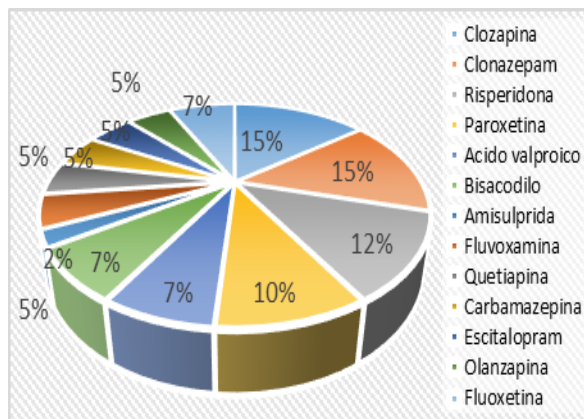
La Clozapina fue el medicamento más utilizado en los pacientes, ya que hasta el momento es el único antipsicótico que ha demostrado ser más eficaz que los antiguos neurolépticos, el personal médico afirmó que se ha generado una alta tolerancia por parte de los demás antipsicóticos y por esta razón consideran que la última alternativa es la Clozapina.

Se reportó en el formato que dos de los pacientes fuman de tres a cinco cigarrillos al día. El tabaco es un inductor 1A2, donde se evidencia en la literatura que, en caso de interrupción súbita del hábito de fumar, la concentración plasmática de Clozapina puede elevarse.

En la Clínica se les administró de manera controlada el cigarrillo para evitar episodios de ansiedad, se puede inferir que al administrar el tabaco disminuye la concentración plasmática de la Clozapina, por tal razón se debería retirar el cigarrillo para que ejerza sus efectos.

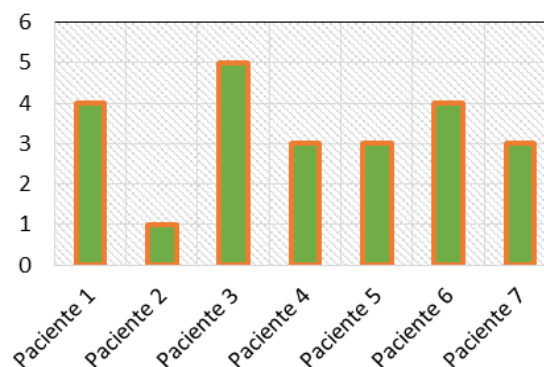
Gráfica 1. Frecuencia de los medicamentos usados en el tratamiento de esquizofrenia

que presentaron interacciones.



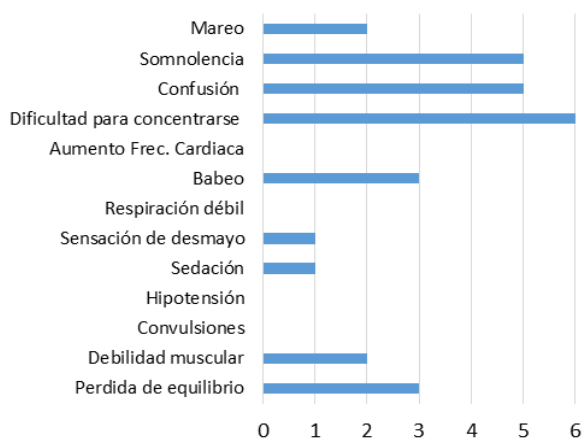
En la Gráfica 1. Se encuentra la frecuencia que se determinó entre las interacciones medicamentosas de los pacientes evaluados, donde se identificó que la Clozapina y el clonazepam presentaron mayor número de interacciones 6 (15%). Por el contrario, la Amisulprida fue el medicamento que presentó solo 1 interacción (2%), sin embargo, hubo 6 medicamentos que no presentaron interacciones (Lacosamida, Gemfibrozilo, Ácido Fólico, Levotiroxina, Hidroxicina y Ciruela en jalea).

Gráfica 2. Frecuencia de interacciones identificadas en pacientes con esquizofrenia



En la Gráfica 2. Se encuentra la frecuencia de interacciones medicamentosas por paciente, el cual, se determinó que el paciente número 3 presentó mayor interacción con respecto a los demás, a diferencia del paciente número dos que presentó el menor número de interacción (1), esto se debe a que al paciente 2 se le administran solo 2 medicamentos, por tanto, hay menos posibilidad de interacciones a diferencia de los otros pacientes que son polimedicados.

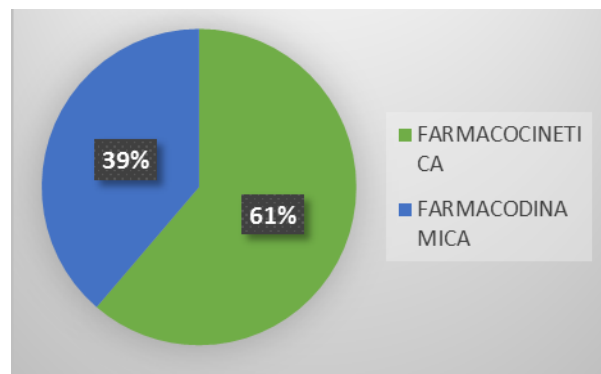
Gráfica 3. Frecuencia de reacciones adversas presentadas por los pacientes diagnosticados con esquizofrenia.



En la Gráfica 3. se encuentra la prevalencia determinada entre las reacciones adversas que se pueden presentar debido a las interacciones medicamentosas antes mencionadas donde se puede observar que la reacción que representa mayor prevalencia es la dificultad para concentrarse, esto se debe a que este es uno de las reacciones que aparece en la mayoría de las interacciones. Por otro lado, debido a que todos los pacientes sufren de esquizofrenia es normal que la mayoría tengan dificultad para concentrarse.

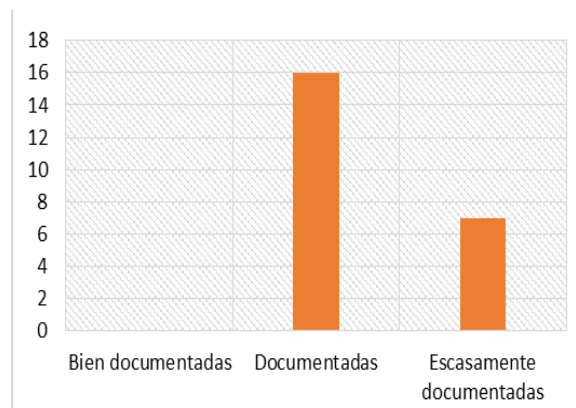
Aunque hay interacciones que presentan reacciones graves como hipotensión, convulsión y respiración débil, en la gráfica no se evidencia casos reportados.

Gráfica 4. Frecuencia del tipo de interacción farmacológica identificada en pacientes diagnosticados con esquizofrenia.



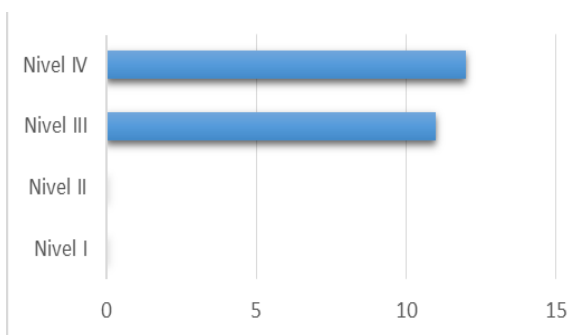
Como se puede evidenciar en la gráfica 4, las interacciones medicamentosas de tipo farmacocinética tuvieron mayor prevalencia afectando principalmente el metabolismo, ya que la mayoría de los fármacos se metabolizan por el citocromo P450 y pueden ser inductores o inhibidores de las mismas isoenzimas, además algunos que tuvieron prevalencia como la clozapina tiene alta unión a proteínas plasmáticas.

Gráfica 5. Clasificación de las interacciones medicamentosas identificadas en función de la evidencia.



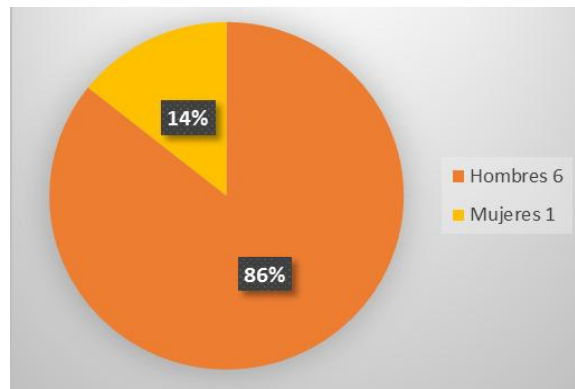
Según la gráfica 5, se puede observar que la mayoría de interacciones se clasificaron como documentadas en función de la evidencia, ya que estaban reportadas en la ficha técnica del medicamento y en algunos casos clínicos.

Gráfica 6. Clasificación de las interacciones medicamentosas identificadas según relevancia clínica



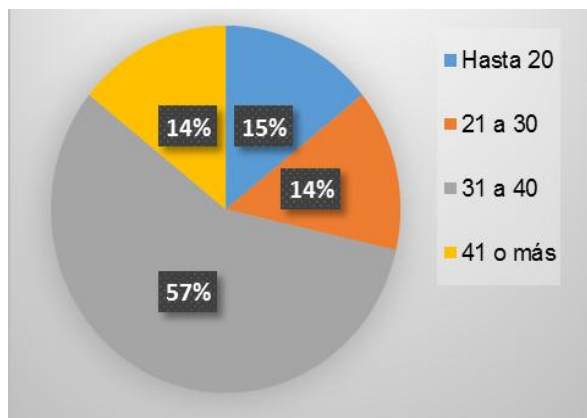
En la gráfica 6 se puede observar que la mayoría de interacciones se clasificaron según el nivel de relevancia clínica en un nivel IV, es decir, de riesgo bajo donde los efectos adversos son bajos o leves, es decir que los efectos de las Interacciones Farmacológicas se consideran tolerables o no se presentan y por eso no se requiere intervención.

Gráfica 7. Frecuencia del Sexo de pacientes diagnosticados con esquizofrenia.



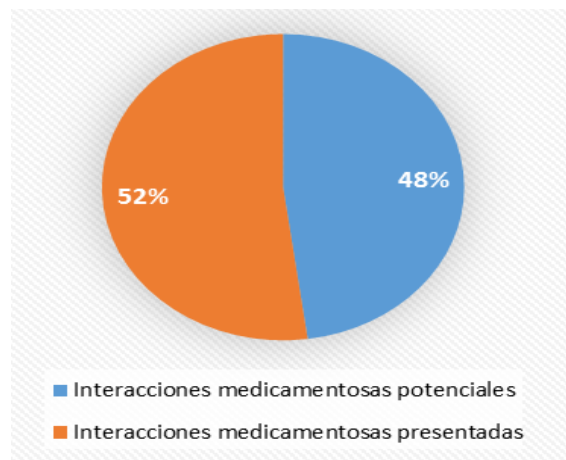
En la gráfica 7 se observa una frecuencia por el sexo masculino, aunque es válido destacar que en la literatura consultada no existe diferencia cuantitativa entre uno y otro sexo respecto al diagnóstico de esquizofrenia, al hallarse afectados con la misma frecuencia; pero sí se establece la edad de comienzo de la misma, comprendida entre los 15 y 45 años, con cierta diferencia en el hombre (entre 15 y 25 años) que en la mujer (entre 25 y 35 años), y un comienzo de forma asolapado en uno y otro, pero más leve en las féminas. (Montoya Frometa , Nuñez Copo, & Hechavarria Estenoz, 2013)

Gráfica 8. Frecuencia de la Edad de pacientes diagnosticados con esquizofrenia.



En la gráfica 8 se logra observar que los pacientes tienen una frecuencia de edades comprendidas entre 31 y 40 años, pero según estudios sociodemográficos de artículos revisados (Montoya Frometa , Nuñez Copo, & Hechavarría Estenoz, 2013) (Vasquez López , y otros, 2005) la edad promedio no resulta significativa ni tiene un valor diagnóstico.

Gráfica 9. Diferencia entre las interacciones medicamentosas presentadas y las potenciales en pacientes con esquizofrenia.



Por último en la gráfica 9 se evidencia una totalidad del 52% (12) de las interacciones medicamentosas presentadas y un 48% (11) de interacciones medicamentosas potenciales, aunque no se ve una diferencia significativa hay que tener cuidado con las interacciones medicamentosas potenciales debido a que en algún momento se pueden presentar y afectar el tratamiento farmacológico de los pacientes.

7. CONCLUSIONES

Se cuantificó la presencia de interacciones medicamentosas 52% (12) en todos los pacientes estudiados, los medicamentos que se determinaron con mayor prevalencia fueron la clozapina y clonazepam, presentando seis interacciones representado como 15% del total de interacciones. En el caso de la clozapina se debe a que se encuentra dentro del tratamiento farmacológico de la mayoría de los pacientes, de la misma manera, es observado en la literatura como el antipsicótico con mayor eficacia y más utilizado dentro del tratamiento de la esquizofrenia. Y el clonazepam una de las Benzodiazepinas que tiene un perfil muy eficaz como ansiolítico en el tratamiento de trastornos.

Algunos factores importantes dentro de la identificación de interacciones medicamentosas son la comorbilidad de los pacientes, antecedentes y la cantidad tan alta de medicamentos prescritos. Se concluyó que factores como edad o sexo no tuvieron tanta relevancia ya que en su mayoría son hombres y todos tienen una edad cercana.

Se elaboró una propuesta de artículo con los resultados obtenidos en el estudio.

8. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

- Se deben tener en cuenta por parte del personal médico las interacciones medicamentosas presentadas para realizar un reajuste de dosis.
- Es importante desarrollar capacitaciones a todo el personal que se encuentre relacionado directamente con el tratamiento del paciente, como enfermeros para darles a conocer los efectos adversos y fallos terapéuticos que se pueden y se están presentando en los pacientes.
- Es necesario llevar un seguimiento farmacoterapéutico en los pacientes, dando como opción la incorporación de personal idóneo para sus funciones.

9. IMPACTO ESPERADO

Los resultados obtenidos del presente estudio podrían servir de información valiosa hacia los pacientes diagnosticados con esquizofrenia en esta institución siendo aprobado por el comité de Farmacia y terapéutica lo cual contribuya a la disminución de interacciones medicamentosas que pueden dar lugar a efectos adversos y/o fallos terapéuticos. Así mismo al proyectar los resultados a través de un artículo de investigación podrían ser de gran utilidad a otras instituciones psiquiátricas y entes reguladores de nuestro país.

Finalmente el trabajo fue presentado ante la institución mediante una socialización certificada (ver anexo 9) hacia el personal institucional de la institución dando a conocer los resultados obtenidos en el estudio y las recomendaciones y sugerencias.

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) OMS. (2016). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es/>
- (2) Janssen-Cilag. (23 de Mayo de 2017). *Todo sobre la Esquizofrenia* . Obtenido de <https://www.esquizofrenia24x7.com/>
- (3) Pumayauli, J. (2017). Identificación de interacciones medicamentosas potenciales en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo abril - junio del 2015. *UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS* .
- (4) Palmero, M. (2012). *INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS*. Recuperado el 29 de 01 de 2018, de https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/20605/1/TEMA_5__11_12.pdf
- (5) Morales, Olivas, J. (2006). Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos . *ELSEVIER*.
- (6) Baños Eladi, J., & March , M. (2002). *Farmacología ocular*. Barcelona: Edicions UPC.
- (7) Rivera, V. H. (2005). Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes hospitalizados en los servicios de medicina interna II y medicina interna III del hospital Nacional Guillermo Almenara . *Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica* .
- (8) Poveda, J. L., & Lourdes, G. (2012). *INTRODUCCIÓN A LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria SEFH.
- (9) Restrepo Gómez, C., Hernández Bayona, G., Rojas Urrego, A., Santacruz Oleas, H., & Restrepo Uribe, M. (2008). *PSIQUIATRÍA CLÍNICA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS*. Bogotá: EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA.
- (10) Velázquez, L. (2015). *Farmacología Básica y Clínica* . Madrid-España: Editoria Medica Panamericana 18va Edición .
- (11) K. Tajima, H. F.-I.-M. (2009). Tratamientos para la esquizofrenia. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos. *Hospital Clínico San Carlos-Madrid*, 330-342.
- (12) G, L. V. (2013). Uso de Quetiapina en monoterapia para el tratamiento de la depresión en el transtorno bipolar. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXX*, 251-254.

- (13) Norma Derito, G. M. (2005). Antipsicóticos atípicos. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*.
- (14) Rozberg Daniel Rojas Rueda, C. F. (2015). Caracterización de reacciones adversas reportadas con medicamentos antipsicóticos al programa Distrital de Farmacovigilancia Bogotá D.C. 2012-2014. *UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (UDCA), FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD, QUIMICA FARMACEUTICA*.
- (15) Vallejo, M. S. (2014). *Tratado de Psicofarmacología: Bases y Aplicación clínica 2da Edición*. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana.
- (16) Rodicio, J. C. (2007). Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *Terapéutica en APS*.
- (17) Ernesto José Verdura Vizcaínoa, D. B. (2012). Monitorización de niveles plasma de antipsicóticos atípicos. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*.
- (18) Martínez, D. J. (s.f.). Interacciones Farmacológicas de los Antirretrovirales con Fármacos Activos sobre el Sistema Nervioso Central . *3er Seminario de Atención Farmacéutica*.
- (19) López, T. (13 de Enero de 2015). *Info Farmacia.com*. Obtenido de <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/lacosamida-informe-tecnico>
- (20) Caraballo, R., & Fejerman, N. (2009). *Tratamiento de las Epilepsias*. Buenos Aires: Editorial médica Panamericana.
- (21) Salas, J. (2004). Farmacología del Valproato sódico. *Servicio de Neurología*, 579-582.
- (22) C., S. (2009). Utilización de Valproato para el Tratamiento del Miedo y la Fobia en Sujetos con la Enfermedad de Alzheimer.
- (23) García Peña, C., León, D., Díaz Castiñeira, M., Cervera Fernández, M., & Espinosa Martínez, V. (2007). Estudio de estabilidad de tabletas de clonazepam 2 mg sin lactosa. *Revista cubana de Farmacia*, 50-67.
- (24) MINSALUD. (2012). *Ministerio de Salud*. Obtenido de Protocolos psicotropicos estupefacientes:
https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos_psicotropicos_estupefacientes/protocolos/protocolo_clonazepam.pdf
- (25) Barreto , M., Ingelmo , J., Picardi, N., & Puppo, S. (2003). Farmacología de benzodiazepinas, hipnóticos y ansiolíticos no benzodiazepínicos, psicoestimulantes, etanol y neuroactivadores cognitivos. *Farmacología II*, 09-26.

- (26) Enrique Chávez León, M. P. (2008). Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Salud Mental*.
- (27) GILMAN, G. &. (2012). *LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA 12ª EDICION*. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A.
- (28) Otero, M. J., Santos, L., Santos Buelga, D., & Domínguez-Gil, A. (1996). FARMACOCINETICA CLINICA DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA. *Farm Hosp*, 73-85.
- (29) Ríos, A. d. (2007). *Aplicación de la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas en tandem a la determinación de antidepresivos en plasma y fluido oral*. Santiago de Compostela-España.
- (30) Beattie DT1, S. J. (2008). Serotonin pharmacology in the gastrointestinal tract: a review. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*.
- (31) Eison AS, M. U. (1996). Regulation of central 5-HT_{2A} receptors: a review of in vivo studies. *Us National Library of Medicine National Institutes of Health* .
- (32) C., S. M. (2009). DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE MICROPARTÍCULAS DE ÁCIDO FÓLICO FORMADAS POR SECADO POR ASPERSIÓN, UTILIZANDO GOMA ARÁBIGA Y MALTODEXTRINA COMO MATERIALES DE PARED. *REVISTA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA*, 55-65.
- (33) Rodríguez, G. P. (1998). Ácido Fólico y Vitamina B12 en la nutrición humana . *Instituto de nutricion e higiene de los alimentos* .
- (34) SJ, D. (1999). Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability. *Us National Library of Medicine National Institutes of Health*.
- (35) Brugueras, L. M. (2018). Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. *Informed Red de salud Cuba*.
- (36) Gregorio Varela-Moreiras, E. A. (1999). ÁCIDO FÓLICO Y SALUD. Madrid : FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN.
- (37) Benedí, J. (2005). ANTIHISTAMÍNICOS H₁. *Farmacia espacio de la Salud*, 54-60.
- (38) PubChem. (2005). *Open Chemistry Database*. Obtenido de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/hydroxyzine#section=Top>
- (39) Vanessa Isabel Domínguez Corrales, A. J. (2015). Uso de Levotiroxina 0.05 - 0.1 mg tableta en el tratamiento de hipotiroidismo, en niños de 1 a 7 años atendidos área de

endocrinología, consulta externa Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “LA MASCOTA” Managua, Enero - Septiembre 2014. *UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA. DEPARTAMENTO DE QUÍMICA. FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS.*

- (40) Estefanía, L. C. (2016). Evaluación de niveles de Tirotropina (TSH) y Tiroxina (T4) en pacientes hipotiroideos con previa toma o no de levotiroxina en el hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1 en el periodo enero a junio 2016. *UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.*
- (41) Ortega, J. B. (2017). Estudio de la eficacia en la administración de levotiroxina en ayunas en comparación con la noche a realizarse en el Hospital del IESS de Loja y Clínica Mogrovejo. *UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA CARRERA DE MEDICINA HUMANA.*
- (42) E. Martín-Echevarría, A. P. (2008). Evaluación del uso de los inhibidores de la bomba de protones en un servicio de medicina interna. *Revista Española de Enfermedades Digestivas.*
- (43) Molero Gómez, R., Lama, S. d., López Arranz, C., Mangues Bafalluy, I., Socias Manzano, M., & Piñeiro Corrales, G. (1997). UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA DEL OMEPRAZOL. *Farm Hosp*, 243-256.
- (44) Tkacha, V., Swamy, E. K., Ojani, R., Blanes, M., & Yagodynets, P. I. (2015). El Mecanismo de la Oxidación de Omeprazol Sobre el Electrodo de Carbono Vitroso, Modificado por Polializarina, y Su Descripción Matemática. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry.*
- (45) ChemSpider. (2015). *Searh and share Chemistry.* Obtenido de <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3345.html>
- (46) Galvache, S. (Noviembre de 2011). SANDOZ. Obtenido de FICHAS TÉCNICAS: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63763/FT_63763.pdf
- (47) López Tricas, J. M. (Junio de 2011). *INFOFARMACIA.* Obtenido de <http://www.infofarmacia.com/medico-farmaceuticos/revisiones-farmaceuticas/medicamentos-laxantes-informe-tecnico>
- (48) María García Anaya, R. A. (2001). LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS: UNA REVISIÓN. *Salud Mental, Vol. 24.*

- (49) A, H. P. (2004). Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia: Mechanisms, Clinical Features and Management. *Ética al servicio de la Salud*.
- (50) Rogelio Apiquian, R. C. (2013). Registro Electrónico de Adherencia al Tratamiento de Esquizofrenia en Latinoamérica (e-STAR): Resultados clínicos del uso de risperidona inyectable de liberación prolongada a dos años de seguimiento. *Salud Mental*.
- (51) Frieder, D. P. (2013). Actualización en Psicofarmacología. *Fundación de docencia e investigación Psicofarmacológica*.
- (52) Ferslew, K. E., Hagardorn, A. N., Harlan, G. C., & McCormick, W. F. (1998). A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. *Journal of forensic Sciences*, 43-45.
- (53) Troche Remes, J. M., Gómez Escudero, O., Nogueira de Rojas, J. R., Carmona Sanchez, R., Manauta Pérez, J., & López Colombo, A. (2010). Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica. *Revista de Gastroenterología de México*, 42-66.
- (54) Hernández, L., & Marín K. (2017). Interacciones medicamentosas de los anticonvulsivantes de primera línea con antipsicóticos y/o antidepresivos. *Repertorio de Medicina y cirugía*, 78-84.
- (55) Baune, B., Caliskan, S., & Todder, D. (2007). Effects of Adjunctive Antidepressant Therapy with Quetiapine on Clinical Outcome, Quality of Sleep and Daytime Motor Activity in Patients with Treatment-Resistant Depression. *Human Psychopharmacology*, 1-9.
- (56) Mearín, F., Mínguez, M., Rey, E., Mascort, J. J., & Peña, E. (2017). Guía de práctica clínica del síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: tratamiento. *Atención primaria*, 177-194.
- (57) Gonzalez Miranda, J., Ruidiaz Rodriguez, K., Hernández Gámez, O., & Borges Bonadiez, D. (2015). Estudio de Utilización de Clonazepam Tabletas Basado en la Prescripción Ambulatoria en el Departamento del Atlántico durante el Primer Semestre de 2010. *Ciencia e innovación en salud*, 10-15.
- (58) Montoya Frometa, C., Nuñez Copo, C., & Hechavarria Estenoz, D. (2013). Factores ambientales y genéticos asociados a la esquizofrenia paranoide en el área de salud "28 de septiembre". *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 24 - 32.

- (59) Vasquéz López , P., Moreno Rodriguez, C., Parrondo Durán, C., Herrero Tato, F., Rodríguez López, I., & Lado Lado, F. L. (2005). Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un Servicio de Medicina Interna. *Anales de medicina interna*, 69 - 75.
- (60) Drugs. (Mayo de 2000). *Drugs.com know more be sure*. Obtenido de <https://www.drugs.com/>
- (61) Guía de atención esquizofrenia. Centro de Investigaciones del Sistema Nervioso Grupo CISNE Ltda. Versión 2. Código: GR-AS-GU-11.

11. ANEXOS

ANEXO 1.

DATOS GENERALES DEL PACIENTE			
No Paciente:	NOMBRE (siglas):	Fecha de ingreso:	
Edad (años):	Peso (Kg):	Estatura (m):	Sexo: F_ M _
Diagnóstico (Dx):			
Diagnóstico Secundario:			
Antecedentes:			
MEDICAMENTOS	DOSIS	FRECUENCIA	
Dieta:			
Observaciones:			

ANEXO 2.

DATOS GENERALES DEL PACIENTE			
No Paciente: 01	NOMBRE (siglas): N.E.V	Fecha de ingreso: 21 Mayo 2014	
Edad (años): 36	Peso (Kg): 55	Estatura (m): 1.41	Sexo: F <input checked="" type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
Diagnóstico (Dx): Esquizofrenia Paranoide			
Diagnóstico Secundario: Epilepsia, Preobesidad.			
Antecedentes: Hipertensión arterial, epilepsia, hipertigliceridemia, estreñimiento.			
MEDICAMENTOS	DOSIS	FRECUENCIA	
Clozapina	100 mg	1 - 1 - 4	
Risperidona	2 mg	½ - ½ - 1	
Lacosamida	200 mg	1 - 0 - 1	
Clonazepam	2 mg	½ - ½ - 1	
Gemfibrozilo	600 mg	0 - 1 - 0	
Bisacodilo	5 mg	0 - 0 - 1	
Dieta: Rica en fibra.			
Observaciones: Administrar 2 mg extra de Clonazepam en caso de agitación o insomnio			

ANEXO 3.

DATOS GENERALES DEL PACIENTE			
No Paciente: 02	NOMBRE (siglas): O.H.R		Fecha de ingreso: 04 Mayo 2017
Edad (años): 33	Peso (Kg): 79	Estatura (m): 1.77	Sexo: F_ M <input checked="" type="checkbox"/>
Diagnóstico (Dx): Esquizofrenia Paranoide			
Diagnóstico Secundario: Preobesidad			
Antecedentes: 1 paquete de cigarrillo al día (Antecedente tóxico).			
MEDICAMENTOS	DOSIS		FRECUENCIA
Risperidona	Amp x 25 mg		Cada 15 días
Clozapina	Tab x 100 mg		1 - 0 - 4
Dieta: Rica en fibra y normal			
Observaciones: N.A			

ANEXO 4.

DATOS GENERALES DEL PACIENTE			
No Paciente: 03	NOMBRE (siglas): F.L.O	Fecha de ingreso: 16 Junio 2017	
Edad (años): 45	Peso (Kg): 78	Estatura (m): 1.70	Sexo: F_ M <input checked="" type="checkbox"/>
Diagnóstico (Dx): Esquizofrenia Paranoide			
Diagnóstico Secundario: Deterioro cognitivo secundario, estreñimiento y preobesidad.			
Antecedentes: Esquizofrenia, Fuma 5 cigarrillos al día			
MEDICAMENTOS	DOSIS	FRECUENCIA	
Clozapina	Tab x 100mg	0-0-2	
Risperidona	Tab x 3mg	1-0-1	
Paroxetina	Tab x 20mg	1-0-0	
Ácido valproico	Susp. x 250mg/5ml	5-0-10	
Bisacodilo	Tab x 5mg	0-0-1	
Ciruela en Jalea	1 cucharada	Cada noche	
Dieta: Rica en fibra			
Observaciones: N.A			

ANEXO 5.

DATOS GENERALES DEL PACIENTE			
No Paciente: 04	NOMBRE (siglas): S.A.H	Fecha de ingreso: 25 Mayo 2017	
Edad (años): 36	Peso (Kg): 67	Estatura (m): 1.74	Sexo: F_ M <u>X</u>
Diagnóstico (Dx): Esquizofrenia Paranoide			
Diagnóstico Secundario: Estreñimiento, cansancio			
Antecedentes: Consumo de alcohol. Quirurjico: Extracción de proyectil por arma de fuego en cuello			
MEDICAMENTOS	DOSIS	FRECUENCIA	
Amisulprida	Tab x 200mg	0-0-2	
Clozapina	Tab x 100mg	2-1-2	
Fluoxamina	Tab x 100mg	2-1-0	
Clonazepam	Gotas 25mg/ml	1-0-0	
Ácido fólico	Tab x 1mg	5-5-0	
Ciruelax Jalea	Una cucharada	Cada noche	
Dieta: Rica en fibra			
Observaciones: N.A			

ANEXO 6.

DATOS GENERALES DEL PACIENTE			
No Paciente: 05	NOMBRE (siglas): D.F.B	Fecha de ingreso: 08 Diciembre 2012	
Edad (años): 20	Peso (Kg): 75	Estatura (m): 1.70	Sexo: F_ M <input checked="" type="checkbox"/>
Diagnóstico (Dx): Esquizofrenia Indiferencial			
Diagnóstico Secundario: Deterioro cognitivo			
Antecedentes: Peritonitis, retraso mental leve, epilepsia			
MEDICAMENTOS	DOSIS	FRECUENCIA	
Fluoxetina	Cap. 20mg	1-0-0	
Clozapina	Tab. 100 mg	0-0-2	
Ácido Valproico	Cap. 250 mg	2-0-2	
Bisacodilo	Tab. 5 mg	0-0-1	
Dieta: Normal			
Observaciones: N.A			

ANEXO 7.

DATOS GENERALES DEL PACIENTE			
No Paciente: 06	NOMBRE (siglas): A.F.C.L		Fecha de ingreso: 09 Enero 2013
Edad (años): 33	Peso (Kg): 82.5	Estatura (m): 1.71	Sexo: F_ M <input checked="" type="checkbox"/>
Diagnóstico (Dx): Esquizofrenia paranoide			
Diagnóstico Secundario: Sobrepeso, gastritis crónica			
Antecedentes: Patológicos: Autista, trastorno cognitivo.; Familiares: Madre diabética, tía con cáncer de seno; Físicos: Fractura de clavícula a los 7 años			
MEDICAMENTOS	DOSIS	FRECUENCIA	
Quetiapina	Tab. x 300mg	1-1-1	
Carbamazepina	Tab. x 400mg	1-1-1	
Clonazepam	Tab. x 2mg	1-1-1	
Hidroxicina	Tab. x 50mg	0-0-1	
Escitalopram	Tab. x 10mg	1-0-0	
Bisacodilo	Tab. x 5mg	0-0-1	
Dieta: Rica en fibra			
Observaciones: Administrar 2mg extra si tiene ansiedad o insomnio			

ANEXO 8.

DATOS GENERALES DEL PACIENTE		
No Paciente: 07	NOMBRE (siglas): J.F.M.B	Fecha de ingreso: 28 Julio 2017
Edad (años): 26	Peso (Kg):	Estatura (m): Sexo: F_ M <input checked="" type="checkbox"/>
Diagnóstico (Dx): Esquizofrenia Paranoide		
Diagnóstico Secundario: Hipotiroidismo		
Antecedentes: Patologicos: Trastorno del desarrollo intelectual, Hipotiroidismo		
MEDICAMENTOS	DOSIS	FRECUENCIA
Olanzapina	Tab. x 10mg	0-0-2
Paroxetina	Tab. x 20mg	1/2-0-0
Levotiroxina	Tab. x 50mg	1-0-0
Clonazepam	S/n 2.5mg/ml	3-0-6 gotas
Dieta: Rica en fibra		
Observaciones: Levotiroxina en ayunas. Si hay ansiedad o insomnio se administra 6 gotas de más de Clonazepam		

ANEXO 9.



Centro de Investigaciones del
Sistema Nervioso Ltda.
GRUPO CISNE LTDA.

CERTIFICACIÓN

Bogotá, 16 de mayo de 2018.

A QUIEN INTERESE

En calidad de codirector de la tesis para obtener el título de grado de Químico Farmacéutico, certifico que el trabajo cuyo título es: **"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"**, realizado por las estudiantes Mónica Zuleyma Castro Gordillo y Jenifer Monroy Castellanos, de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA, fue llevado a cabo en el periodo de tiempo establecido por las estudiantes y los resultados del mismo fueron socializados al personal asistencial del Centro de Investigaciones del Sistema Nervioso GRUPO CISNE LTDA, sede principal para pacientes crónicos, cumpliendo con los requisitos metodológicos y científicos exigidos. Se agradece la intervención realizada y el valor que aportó, el cual se está implementando actualmente y de manera indefinida en la Institución.

Atentamente,

Claudia Sofía Gordillo Socha Q.F. UDCA
Codirector
Directora Técnica - Grupo Cisne LTDA

Calle 173 A - No. 65 - 85 Teléfonos: 390 7122 / 390 7123 Fax 390 7124 Movil. 316 270 2581
E-mail: info@grupocisne.org - Bogotá - Colombia