

PSICOFARMACOLOGÍA Y PATOLOGÍA MÉDICA

PSYCHOPHARMACOLOGY AND MEDICAL PATHOLOGY

DR. HERNÁN SILVA (1)

(1) Profesor Titular Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Email: hsilva@med.uchile.cl

RESUMEN

Existe una elevada comorbilidad entre enfermedades médicas y trastornos psiquiátricos. El empleo de fármacos en estos pacientes requiere una cuidadosa consideración de la enfermedad médica, sus efectos sobre la farmacocinética, las interacciones medicamentosas y las contraindicaciones de los fármacos. En este trabajo se revisan aspectos de la farmacocinética y farmacodinámica en pacientes con enfermedad médica. Se analiza el empleo de psicofármacos en pacientes con patología hepática, cardíaca y renal; y se discute qué medicamentos son más seguros en estas indicaciones.

Palabras clave: Psicofármacos, enfermedad médica, comorbilidad médica y psiquiátrica.

SUMMARY

There is a high comorbidity between medical diseases and psychiatric disorders. The use of drugs in these patients requires careful consideration of the medical illness, its effects on pharmacokinetics, drug interactions and drug contraindications. In this paper we review aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with medical illness. The use of psychoactive drugs in patients with hepatic, cardiac and renal disease is analyzed and it is discussed which drugs are safer in these indications.

Key words: Psychoactive drugs, medical illness, medical and psychiatric comorbidity.

INTRODUCCIÓN

La comorbilidad entre las patologías médicas y los trastornos psiquiátricos es elevada. Se estima que alrededor del 30% de los pacientes ambulatorios y entre el 40 y 50% de los pacientes

hospitalizados con patologías médicas, tiene además un trastorno psiquiátrico (1). Los más frecuentes son los trastornos depresivos y ansiosos.

Por otra parte, una elevada proporción de pacientes psiquiátricos presenta comorbilidades médicas, tales como patologías cardiovasculares, metabólicas, renales o hepáticas. Los pacientes con comorbilidad médica y psiquiátrica, en general tienen más dificultades en su recuperación, hacen un mayor uso de los recursos de salud y tienen mayores costos en su tratamiento.

Debido a la elevada superposición entre patologías psiquiátricas y médicas, los clínicos que tratan a estos pacientes deben estar actualizados respecto a las especificidades de la psicofarmacología en esta área. El uso apropiado de psicofármacos en estos pacientes requiere una cuidadosa consideración de la enfermedad médica, de las potenciales alteraciones de la farmacocinética, de las interacciones farmacológicas y de las contraindicaciones de los fármacos.

En este trabajo se revisarán aspectos de la farmacocinética y farmacodinámica en pacientes con enfermedades médicas y las recomendaciones acerca del empleo de psicofármacos en algunas patologías específicas.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

La farmacocinética describe lo que el organismo le hace al fármaco: la magnitud y extensión de su absorción, distribución, metabolismo y eliminación (2). Este proceso determina la disponibilidad y la concentración del fármaco en el sitio de acción. Por su parte, la farmacodinámica describe los efectos que tiene el fármaco sobre el organismo, determinando la relación entre su concentración en el sitio de acción y la respuesta terapéutica, así como sus efectos adversos.

Existe una gran variabilidad en la respuesta a fármacos en los pacientes. Esta se debe a diferencias individuales de tipo constitucional, además de la presencia de patologías y de compromiso orgánico, del consumo de otros medicamentos y de alimentos, entre otros factores. El conocimiento acerca del impacto que pueden tener estos factores en la farmacocinética permite una apropiada selección del fármaco y de su dosificación, en una situación que se ve dificultada por la polifarmacia y por la enfermedad médica.

La biodisponibilidad de una formulación farmacológica describe la magnitud y extensión de su liberación a la circulación sistémica. Mientras la administración intravenosa o intra-arterial libera el 100% del fármaco a la circulación sistémica, la administración por otras vías se traduce en una biodisponibilidad menor. Es así como la biodisponibilidad alcanzada por la administración oral es influida por factores tales como el área de superficie, el pH, la integridad de la mucosa y el flujo sanguíneo. Por ejemplo, la disolución gástrica e intestinal puede ser incompleta en casos de *bypass* gástrico. Algunos fármacos, como la ziprasidona, requieren consumirse con alimentos para aumentar su absorción.

La distribución de los fármacos en el organismo es modificada por factores como el pH sérico, el flujo sanguíneo, la unión a proteínas, la solubilidad en lípidos y el grado de ionización. La mayoría de los psicofármacos se une a proteínas: albúmina o glicoproteínas. Diversas enfermedades médicas pueden afectar las concentraciones de las proteínas séricas.

La mayoría de los psicofármacos es metabolizada por el hígado y excretada por el riñón. Alteraciones hepáticas o renales pueden afectar de manera importante la metabolización y la excreción de los psicofármacos.

La polifarmacia es habitual en pacientes con patologías médicas, lo que puede alterar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos.

Algunos elementos clave a considerar en la prescripción de fármacos a pacientes con comorbilidad médica y psiquiátrica son (2):

Mantener los niveles de los fármacos dentro de los rangos terapéuticos maximiza los efectos benéficos y minimiza los efectos adversos. Tener en cuenta la farmacocinética del medicamento en la dosificación para alcanzar el rango terapéutico.

Ante la polifarmacia es mejor minimizar el empleo de medicamentos que inhiben o inducen de manera significativa las enzimas del citocromo P450 y preferir aquéllos que son eliminados por múltiples vías y con un margen amplio de seguridad.

Fármacos de uso habitual, así como yerbas, medicinas complementarias y algunos alimentos pueden afectar la farmacocinética del medicamento a prescribir.

Para la administración de un fármaco de efecto agudo, la magnitud del efecto terapéutico está en función del nivel máximo alcanzado, el que está determinado por la dosis y la velocidad de absorción.

Para la administración de un fármaco de efecto crónico, el efecto terapéutico está en función de la extensión de la absorción y no de la velocidad. La absorción rápida puede causar efectos adversos transitorios, dependientes de las dosis. La monitorización del nivel del fármaco debe emplear métodos para determinar su estado libre (no unido a proteínas).

EMPLEO DE PSICOFÁRMACOS EN ENFERMEDAD HEPÁTICA

Los pacientes con insuficiencia hepática suelen presentar una capacidad reducida para metabolizar algunas sustancias circulantes, como los fármacos, los que pueden acumularse y alcanzar elevadas concentraciones. Asimismo pueden presentar una capacidad reducida para sintetizar proteínas plasmáticas y factores de coagulación, lo que se traduce en hipoalbuminemia, disminución de la coagulación y aumento de la toxicidad de los fármacos que se unen a proteínas (3).

Los siguientes son algunos principios generales para la administración de fármacos en las enfermedades hepáticas (4):

1. Prescribir el menor número posible de fármacos.
2. Iniciar el tratamiento con dosis muy bajas, especialmente en el caso de fármacos con alta unión a proteínas o que presentan un metabolismo de primer paso importante.
3. Tener especial cuidado y emplear dosis reducidas de fármacos que se metabolizan extensamente por el hígado. Incluye la mayoría de los psicofármacos, con la excepción del litio (que no se metaboliza por el hígado), y de sulpiride, amisulpride y gabapentina (que tienen metabolización hepática mínima).
4. Por el aumento de la vida media de los fármacos, los incrementos de las dosis deben ser más graduales.
5. Monitorizar los efectos secundarios que pueden ser más tardíos.
6. Evitar el empleo de fármacos muy sedativos, por el peligro de precipitar una encefalopatía hepática.
7. Evitar el empleo de fármacos que provoquen constipación para prevenir episodios de encefalopatía hepática.
8. Evitar fármacos hepatotóxicos (como la clorpromazina o los IMAOs).
9. Emplear fármacos de bajo riesgo y monitorizar regularmente la función hepática.

Los antidepresivos tricíclicos son metabolizados por el hígado, se ligan extensamente a proteínas y tienen un gran efecto de primer paso, por lo que en general debe evitarse su empleo en pacientes con enfermedad hepática (4). Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) también son metabolizados por el hígado. La fluoxetina, por su larga vida media, es un fármaco de difícil manejo en pacientes con insuficiencia hepática. Además, por la inhibición del citocromo P450-3-A4 puede aumentar los niveles de los inmunosupresores hasta valores tóxicos, limitando así su uso en pacientes con trasplante hepático (5). La paroxetina, por su corta vida media parece ser un compuesto más seguro, aunque se han reportado raros casos de hepatitis inducida por este fármaco (6). La sertralina y el escitalopram pueden emplearse en dosis bajas. Entre los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina (ISRSN), la desvenlafaxina es metabolizada fundamentalmente por conjugación y sería más segura; en cambio no sería recomendable el uso de duloxetina por su reducido metabolismo y eliminación (7).

Entre los antipsicóticos el haloperidol sería el más seguro, en cambio debieran evitarse las fenotiazinas (3). Entre los antipsicóticos de segunda generación los más seguros son el sulpiride y el amisulpride, por su menor metabolización hepática. En cambio hay que tener precaución con el empleo de risperidona y olanzapina. La quetiapina puede emplearse en dosis bajas, al igual que el aripiprazole (8).

Entre los estabilizadores del ánimo, el litio se puede emplear con un riguroso control de los niveles plasmáticos. Se desaconseja el empleo de ácido valproico y de carbamazepina (9). En cambio, la gabapentina parece ser una opción más segura. Los ansiolíticos como las benzodiazepinas deben emplearse con precaución y en dosis bajas (4). El fármaco de elección sería el lorazepam, cuyo metabolismo se mantiene casi inalterado.

EMPLEO DE PSICOFÁRMACOS EN ENFERMEDADES CARDÍACAS

El tratamiento con psicofármacos en pacientes con patología cardíaca debe ser particularmente cuidadoso. Hay que considerar los efectos potenciales de los fármacos, en especial en las alteraciones de la conducción aurículo-ventricular. Asimismo se debe evaluar el riesgo de hipotensión ortostática, en especial en pacientes con isquemia o insuficiencia cardíaca. También es necesario considerar el prolongamiento del intervalo QTc, el que puede llevar a *torsade de pointes* o fibrilación ventricular (10).

Algunos principios generales para la administración de psicofármacos en los pacientes con enfermedad cardíaca son los siguientes (3):

- Evitar la polifarmacia y en especial evitar fármacos asociados a alteraciones del ritmo cardíaco o del balance electrolítico.
- Monitorear el posible prolongamiento del intervalo QTc.
- Seleccionar los fármacos menos asociados a alteraciones cardíacas.
- Iniciar el tratamiento con dosis bajas y aumentarlas lentamente.

Los antidepresivos tricíclicos han sido extensamente estudiados en esta indicación (11). Están contraindicados en pacientes que han tenido un infarto cardíaco. A menudo producen hipotensión ortostática. Tienen propiedades antiarrítmicas similares a otros fármacos como la quinidina; no obstante prolongan la conducción cardíaca y por ese mecanismo aumentan el riesgo de bloqueo cardíaco completo. Asimismo prolongan el intervalo QTc, lo que puede producir arritmias potencialmente fatales. Son de especial cuidado los pacientes con QTc prolongado, lo que puede ser una condición familiar que se agrava con algunos fármacos. Actualmente se considera que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son los fármacos más seguros en pacientes con enfermedad cardíaca, en especial el escitalopram y la sertralina (12,13). Antidepresivos como el bupropion y la venlafaxina pueden producir hipertensión arterial (11). Cabe señalar que la *U.S. Food and Drug Administration* ha advertido sobre el riesgo de prolongación del QT y de arritmias cardíacas por el empleo de citalopram en dosis sobre 40 mgs. Asimismo advierte que en los mayores de 60 años, la dosis máxima no debe sobrepasar los 20 mgs. diarios. Por su parte la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* en el Reino Unido ha hecho una recomendación similar respecto al escitalopram, señalando que no se deben emplear más de 10 mgs. diarios en las personas mayores.

Los antipsicóticos pueden prolongar el QTc, siendo de mayor riesgo la tioridazina, la ziprasidona y la pimozida (14). En general, el problema se produce cuando se suman factores de riesgo como hipokalemia, hipomagnesemia, consumo crónico de alcohol, anorexia nerviosa, etcétera. En ausencia de tales factores el riesgo de los antipsicóticos es bajo (15). Por su parte la clozapina y la olanzapina tienen el riesgo de producir importante aumento de peso. Aunque el haloperidol puede prolongar el intervalo QTc, la magnitud de este efecto es menor que con otros antipsicóticos, por lo que suele emplearse con más frecuencia (3).

Los estabilizadores del ánimo tales como el valproato, la carbamazepina y lamotrigina no se asocian a efectos adversos cardiovasculares (11). En cambio el empleo del litio se ve dificultado por el empleo de antiuréticos y por la restricción en el consumo de sal, lo que aumenta el riesgo de toxicidad. Las benzodiazepinas y la buspirona están libres de efectos

cardiovasculares, por lo que se pueden emplear con seguridad en estos pacientes (11).

EMPLEO DE PSICOFÁRMACOS EN ENFERMEDAD RENAL

Cuando se prescriben psicofármacos se deben tener en cuenta dos consideraciones: el efecto de los fármacos sobre el funcionamiento renal y el efecto de una función renal disminuida sobre la farmacocinética de dichos fármacos.

Algunos principios generales para la administración de fármacos en las enfermedades renales son los siguientes (16): Asumir que los pacientes mayores tienen una insuficiencia renal leve, aunque pueden tener niveles de creatinina normales debido a la disminución de su masa muscular.

En pacientes con compromiso renal, iniciar el tratamiento con una dosis baja y aumentarla lentamente, debido a una prolongación de la vida media y a un mayor tiempo para alcanzar el estado de equilibrio del fármaco.

Evitar el empleo de fármacos de larga acción (como los preparados de depósito) ya que las dosis y la frecuencia de administración son difíciles de ajustar en casos de insuficiencia renal. Prescribir la menor cantidad posible de fármacos, con el fin de evitar las interacciones y los efectos adversos.

Monitorizar la aparición de efectos adversos, la que puede ser tardía en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos adversos más comunes son la sedación, la confusión y la hipotensión postural.

Tener precaución con los fármacos que tienen efecto anticolinérgico ya que pueden producir retención urinaria. Existen insuficientes estudios sistematizados acerca de los efectos tóxicos renales de los psicofármacos. Con la excepción del litio, el sulpiride y el amisulpride, que son extensamente eliminados por vía renal, la mayoría de los psicotrópicos pueden ser empleados en pacientes con patología renal, con los necesarios ajustes de las dosis.

No hay antidepresivos específicamente recomendados en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución con los antidepresivos tricíclicos, como la imipramina y la amitriptilina, por el riesgo de sus efectos anticolinérgicos y porque pueden producir confusión, sedación, hipotensión postural y retención urinaria. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en dosis bajas parecen ser una alternativa más segura (17, 18).

Una complicación, felizmente infrecuente, del uso de los antipsicóticos es la aparición del síndrome neuroléptico

maligno (3). Suele presentarse al inicio del tratamiento, pero puede aparecer en cualquier momento del mismo. Se caracteriza por rigidez muscular, hipertermia, alteraciones autonómicas (hipo o hipertensión, taquicardia, sudoración, palidez), alteración de conciencia, rabdomiolisis e insuficiencia renal aguda.

Tal como se ha señalado anteriormente, se desaconseja el empleo de sulpiride y de amisulpride. Otros antipsicóticos se pueden emplear en dosis bajas, tratando de evitar los efectos anticolinérgicos, sedativos e hipotensivos de algunos de ellos (19).

Respecto a los estabilizadores del ánimo se desaconseja el empleo del litio, que es el estabilizador más clásico. Como efecto adverso puede provocar poliuria secundaria a deficiente capacidad de concentrar la orina, la que puede ser crónica. La aparición de diabetes insípida, por ausencia de respuesta a la hormona antidiurética, puede presentarse hasta en el 10% de quienes reciben litio en el largo plazo. Raramente el empleo de litio se asocia a nefritis intersticial con insuficiencia renal. Aunque en la mayoría de los pacientes los efectos renales del litio son benignos, por su potencial nefrotóxico está contraindicado en casos de insuficiencia renal grave. Alternativamente se pueden emplear el valproato, la carbamazepina y la lamotrigina, partiendo con dosis bajas y con una cuidadosa monitorización (20).

No hay ansiolíticos o hipnóticos específicamente recomendados en la insuficiencia renal, pero de acuerdo a los estudios publicados serían buenas opciones el lorazepam y la zopiclona (19).

CONCLUSIONES

Existe una elevada coexistencia de enfermedades médicas con trastornos psiquiátricos, lo que representa un desafío desde el punto de vista del tratamiento farmacológico de estos pacientes. La comorbilidad sería de alrededor de un 20% en el área de la cardiología, de un 25% en el de la nefrología y de un 30% en patologías hepáticas (3). Se estima que en promedio, uno de cada cuatro pacientes con estas patologías médicas sufre de cuadros ansiosos, trastornos del ánimo, abuso de sustancias o cuadros psicóticos.

El médico debe ser especialmente cuidadoso al tratar a estos pacientes y mantenerse actualizado respecto al empleo de los fármacos en las diferentes condiciones médicas. Las indicaciones y contraindicaciones de los psicofármacos varían según las patologías médicas. En la Tabla 1 se resumen los psicofármacos más recomendables en patologías hepáticas, cardíacas y renales (ver Tabla 1).

TABLA 1. Psicofármacos con menor perfil de riesgo según patología médica

PSICOFÁRMACOS	TIPOS DE PATOLOGÍA MÉDICA		
	Hepática	Cardíaca	Renal
Antidepresivos	ISRS (paroxetina, sertralina, escitalopram) ISRSN (desvenlafaxina)	ISRS (escitalopram, sertralina)	ISRS
Antipsicóticos	Haloperidol, sulpiride, amisulpride	Haloperidol	Haloperidol, olanzapina
Estabilizadores del ánimo	Litio	Valproato, carbamazepina, lamotrigina	Valproato, carbamazepina, lamotrigina
Ansiolíticos e hipnóticos	Lorazepam	Benzodiacepinas, zolpidem, buspirona	Lorazepam, zopiclona

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ruiz A. Psicofarmacología en condiciones médicas especiales. En Silva H (editor). *Manual de Psicofarmacología Clínica*, 2ª Edición. Santiago de Chile, Editorial Mediterráneo, 2016. Págs. 181-188.
- Owen J, Crouse E. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and principles of Drug-Drug Interactions. En Levenson JL, Ferrando SJ (editores). *Clinical Manual of Psychopharmacology in the medically ill*. Second Edition. Arlington, American Psychiatric Association Publishing, 2017. Págs. 3-44.
- Telles-Correia D, Guerreiro DF, Coentre R, Zuzarte P, Figueira L. Psychopharmacology in medical illness: cardiology, nephrology, hepatology. *Acta Med Port*. 2009 Nov-Dec;22(6):797-808.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th Edition. Chichester, Wiley-Blackwell, 2015.
- Trzepacz PT, Brenner R, Van Thiel DH. A psychiatric study of 247 liver transplantation candidates. *Psychosomatics*. 1989 Spring;30(2):147-53.
- Hale AS. New antidepressants: use in high-risk patients. *J Clin Psychiatry*. 1993 Aug;54 Suppl:61-70.
- Crone C, Marcangelo M, Lackamp J, DiMartini A, Owen JA. Gastrointestinal Disorders. En Levenson JL, Ferrando SJ (editores). *Clinical Manual of Psychopharmacology in the medically ill*. Second Edition. Arlington, American Psychiatric Association Publishing, 2017. Págs. 129-193.
- Thyrum PT, Wong YW, Yeh C. Single-dose pharmacokinetics of quetiapine in subjects with renal or hepatic impairment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000 May;24(4):521-33.
- Caparros-Lefebvre D, Lecomte-Houcke M, Pruvot FR, Declerck N, Paris JC, Petit H. Unusual electronmicroscopic changes in valproate-associated liver failure. *Lancet*. 1993 Jun 19;341(8860):1604.
- Potočnjak I, Degoricija V, Vukičević Baudoin D, Čulig J, Jakovljević M. Cardiovascular side effects of psychopharmacologic therapy. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 15;219:367-72.
- Shapiro PA. Cardiovascular disorders. En Levenson JL, Ferrando SJ (editores). *Clinical Manual of Psychopharmacology in the medically ill*. Second Edition. Arlington, American Psychiatric Association Publishing, 2017. Págs. 233-270.
- Jiang W, Davidson JR. Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J*. 2005 Nov;150(5):871-81
- Wang JT, Hoffman B, Blumenthal JA. Management of depression in patients with coronary heart disease: association, mechanisms, and treatment implications for depressed cardiac patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Jan;12(1):85-98
- Stöllberger C1, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005 Sep;20(5):243-51.
- Hasnain M, Vieweg WV. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014 Oct;28(10):887-920.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, Surman OS. Association between pretransplant psychological assessments and posttransplant psychiatric disorders in living-related transplantation. *Psychosomatics*. 2002 Jan-Feb;43(1):49-54.
- Friedli K, Almond M, Day C, Chilcot J, Ganemda S, Davenport A et al. A study of sertraline in dialysis (ASSertID): a protocol for a pilot randomised controlled trial of drug treatment for depression in patients undergoing haemodialysis. *BMC Nephrol*. 2015 Oct 26;16:172.
- Jain N, Trivedi MH, Rush AJ, Carmody T, Kurian B, Toto RD, et al. Rationale and design of the Chronic Kidney Disease Antidepressant Sertraline Trial (CAST). *Contemp Clin Trials*. 2013 Jan;34(1):136-44.
- Levenson J, Owen J. Renal and urological disorders. En Levenson JL, Ferrando SJ (editores). *Clinical Manual of Psychopharmacology in the medically ill*. Second Edition. Arlington, American Psychiatric Association Publishing, 2017. Págs. 195-231.
- Jacobson S. Psychopharmacology: prescribing for patients with hepatic or renal dysfunction. *Psychiatr Times* 2002; 19:65-70.