

# Interacciones farmacológicas de los antipsicóticos y mortalidad

Estos fármacos deben utilizarse con máxima precaución en los enfermos que reciben agentes cardiovasculares y psicotrópicos

Autor: Liperoti R, Sganga F, Onder F y colaboradores *Journal of Clinical Psychiatry* 78(1):e76-e82, Ene 2017

## Página 1

### ► Introducción

Los antipsicóticos se utilizan para el tratamiento de la esquizofrenia y los trastornos psicóticos; aunque las agencias reguladoras recomiendan no prescribirlos en los sujetos de edad avanzada sin alguna de estas indicaciones precisas, en la práctica se los utiliza ampliamente en los pacientes seniles con demencia.

Los antipsicóticos producen numerosos efectos adversos, entre ellos, eventos cardiovasculares, síntomas extrapiramidales, caídas, sedación, alteraciones metabólicas y trastornos hematológicos. Diversos estudios demostraron que en los enfermos de edad avanzada con demencia, el tratamiento con antipsicóticos expone a mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, fracturas, arritmias, tromboembolia venosa y neumonía, eventos que se vinculan al aumento de la mortalidad.

Los pacientes seniles con demencia representan un grupo heterogéneo de enfermos; diversos factores genéticos, clínicos y ambientales pueden interactuar entre sí y modificar el efecto de los antipsicóticos, y afectar la respuesta al tratamiento y la incidencia de efectos adversos.

Los enfermos seniles internados en institutos geriátricos (IG) son un grupo particularmente vulnerable de pacientes, a menudo con algún grado de deterioro cognitivo. No es infrecuente que sean tratados con 7 a 8 fármacos distintos. La polifarmacia, en combinación con los cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos asociados con la edad, incrementa en gran medida el riesgo de efectos adversos atribuibles a las interacciones farmacológicas.

Una revisión de estudios de observación realizados entre 2000 y 2010 identificó 16 trabajos que mostraron un mayor riesgo de internación en los sujetos de edad avanzada como consecuencia de las interacciones farmacológicas. Los medicamentos más involucrados en esas interacciones fueron los agentes cardiovasculares (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos, bloqueantes de los receptores de angiotensina, bloqueantes de los canales de calcio y digoxina), los antibióticos (trimetoprima/sulfametoxazol, macrólidos y ciprofloxacina), los psicotrópicos (benzodiazepinas, zolpidem, fenitoína y litio), las sulfonilureas, la teofilina, la warfarina y los antiinflamatorios no esteroideos.

Para las medicaciones antipsicóticas se describieron numerosas interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas; sin embargo, las consecuencias clínicas de este fenómeno no se conocen con precisión. El objetivo del presente trabajo fue estimar la prevalencia de posibles interacciones farmacológicas y conocer sus efectos sobre la evolución (específicamente sobre el riesgo de mortalidad) en una cohorte de sujetos institucionalizados en IG y tratados con antipsicóticos en 7 países de la Unión Europea e Israel.

---

### ► Pacientes y métodos

La investigación, de diseño retrospectivo y longitudinal, incluyó a sujetos de edad avanzada con deterioro cognitivo internados en IG. Los participantes fueron un subgrupo seleccionado de pacientes del estudio Services and Health for Elderly in Long TERM care (SHELTER), creado por el 7th Framework Programme de la Unión Europea. La cohorte incluyó a 4156 enfermos seniles de 59 IG que participaron en el SHELTER. El objetivo principal del estudio fue validar el inter-Resident Assessment Instrument for Long Term Care Facilities (interRAI LTCF), un instrumento destinado a conocer las necesidades de atención y los cuidados brindados a los enfermos en las IG de Europa.

El estudio SHELTER se llevó a cabo entre 2009 y 2011; los participantes fueron evaluados al inicio, y a los 6 y 12 meses. Solo se excluyeron los individuos menores de 65 años.

Se obtuvo información acerca de los fármacos indicados en los 3 días previos a la valoración; se tuvieron en cuenta las dosis, el intervalo entre las dosis y la vía de administración. Para el presente estudio se consideraron todas las interacciones farmacológicas que involucran a los antipsicóticos.

Sobre la base de los posibles efectos adversos, las interacciones farmacológicas se clasificaron en las siguientes

categorías: interacciones farmacodinámicas asociadas con prolongación del intervalo QT o riesgo aumentado de neutropenia o agranulocitosis, sedación, efectos adversos anticolinérgicos, disminución de la presión arterial o caídas, convulsiones, aumento de peso o cambios metabólicos; e interacciones farmacocinéticas atribuibles a la inducción o inhibición de las isoenzimas 1A2, 2D6 y 3A4 del sistema enzimático hepático citocromo P-450. La presencia de, al menos, una de las interacciones señaladas permitió categorizar al enfermo como posiblemente expuesto a interacciones con los antipsicóticos.

Se estimó el intervalo hasta la muerte; el seguimiento máximo fue de 12 meses. Se tuvieron en cuenta las características sociodemográficas (edad y sexo), los indicadores del estado funcional y cognitivo, las enfermedades intercurrentes y el uso simultáneo de otros fármacos. El estado cognitivo se valoró con la Cognitive Performance Scale (CPS), en tanto que el estado funcional se conoció con la escala de 7 puntos, Minimum Data Set (MDS) Activities of Daily Living (ADL) Hierarchy Scale, que agrupa las actividades cotidianas según el grado de dependencia (0 = sin dependencia; 6 = dependencia total). Para el presente artículo se consideraron 2 categorías: necesidad de asistencia (2 a 4 puntos de la escala) y dependencia total (5 puntos o más). La presencia de síntomas depresivos se conoció con la MDS Depression Rating Scale (los puntajes de 3 o más altos sugieren depresión). Se consideró la presencia de dolor en los 3 días antes de la valoración.

Se seleccionaron los 1064 enfermos de la cohorte original del estudio SHELTER tratados con antipsicóticos; tras excluir a los pacientes con esquizofrenia, sin deterioro cognitivo o con deterioro cognitivo extremo, la muestra final para el análisis se compuso de 604 enfermos. El criterio principal de valoración fue el riesgo de mortalidad asociado con posibles interacciones farmacológicas entre los antipsicóticos y otros fármacos.

Las comparaciones estadísticas se realizaron con análisis de la varianza, pruebas de la U de Mann-Whitney y de la chi al cuadrado. Se aplicaron modelos de Cox para evaluar los efectos de las interacciones farmacológicas de los antipsicóticos sobre el intervalo hasta la muerte luego de considerar diversas variables de confusión. La supervivencia se estimó con curvas de Kaplan-Meier.

---

## ► Resultados

Los participantes tenían 82.9 años en promedio ( $\pm$  8.8 años) y 71.7% eran mujeres. Se identificaron interacciones farmacológicas con los antipsicóticos en el 46% de la cohorte analizada (n: 278). El 89% de ellos (n: 248) tuvieron una interacción, en tanto que 30 pacientes (11%) reunieron criterios para 2 o más interacciones.

En comparación con la totalidad de la cohorte, los pacientes con interacciones farmacológicas por lo general fueron mujeres, recibieron un mayor número de fármacos y presentaron más enfermedades intercurrentes, sobre todo enfermedad cardíaca isquémica e insuficiencia cardíaca.

Las interacciones más comunes fueron las asociadas con disminución de la presión arterial y mayor riesgo de caídas (n: 210; 34.8% del totalidad de la cohorte); le siguieron en frecuencia las interacciones posiblemente asociadas con prolongación del QT (n: 44; 7.3%), sedación (n: 43; 7.1%) e inhibición del sistema citocromo P-450 (n: 9; 1.5%). La mayoría de los enfermos con posibles interacciones farmacológicas al inicio continuaban con el mismo tratamiento 6 y 12 meses más tarde (64.5% y 61.1%, respectivamente).

Ciento ocho enfermos (17.9%) murieron durante el seguimiento de 12 meses; la mediana del período de observación fue de 11.4 meses en los 2 grupos. En el grupo de exposición a interacciones farmacológicas con los antipsicóticos se observaron índices más altos de mortalidad (59 de 278, incidence rate [IR] = 0.26 por personas/año), en comparación con 49 de 326 pacientes en el grupo sin interacciones con los antipsicóticos (IR = 0.17 por personas/año).

En los modelos con ajuste, el riesgo de mortalidad fue más alto en los pacientes con posibles interacciones farmacológicas con los antipsicóticos respecto del grupo no expuesto a estos fármacos (hazard ratio [HR] = 1.71; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.15 a 2.54). El exceso de riesgo observado para la mortalidad aumentó en relación con el número de interacciones farmacológicas (1 interacción: HR = 1.68, IC 95%: 1.15 a 2.53; 2 interacciones o más: HR = 1.96; IC 95%: 0.90 a 4.25). Al analizar las curvas de supervivencia se comprobó un aumento significativo de la mortalidad en los enfermos expuestos a interacciones farmacológicas con los antipsicóticos respecto de los pacientes sin exposición ( $p = 0.02$ ).

---

## ► Discusión

En el presente estudio se comprobó que casi la mitad de los sujetos seniles con deterioro cognitivo residentes en IG tratados con antipsicóticos reciben también, al menos, otro fármaco con posibilidad de interactuar con aquellos. La posibilidad de interacciones farmacológicas se asoció con un aumento aproximado del 70% del riesgo de mortalidad, en comparación con los sujetos tratados con antipsicóticos y con fármacos sin capacidad potencial de interacción.

En abril de 2005, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos emitió un alerta a partir de la revaloración de 17 estudios aleatorizados y controlados que demostraron un incremento de alrededor de 1.7 veces en el riesgo de mortalidad por cualquier causa en los pacientes seniles con demencia tratados con antipsicóticos atípicos,

respecto de placebo. En junio de 2008, el alerta de la FDA se extendió a los antipsicóticos convencionales. Las causas más frecuentes de mortalidad en estos trabajos fueron los eventos cardiovasculares (muerte súbita e insuficiencia cardíaca) y las infecciones (neumonía). Sin embargo, algunos efectos negativos pueden atribuirse a las interacciones farmacológicas que involucran a los antipsicóticos.

En el presente estudio se observó que más del 40% de los posibles efectos adversos, debidos a interacciones farmacológicas, fueron de índole cardiovascular, esencialmente disminución de la presión arterial y prolongación del intervalo QT. El uso simultáneo de antihipertensivos puede agravar aún más el riesgo de caídas y de síncope. Asimismo, la utilización concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT puede aumentar de modo considerable el riesgo de arritmias con riesgo de vida, potencialmente asociadas con el uso de antipsicóticos.

Diversos estudios demostraron que el exceso de riesgo de paro cardíaco, arritmias ventriculares y accidente cerebrovascular isquémico fue más importante entre los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o cerebrovascular tratados con fármacos cardiovasculares. Cabe recordar, también, que los antipsicóticos inducen efectos anticolinérgicos y antihistaminérgicos que incrementan el riesgo de trastornos de la deglución y de neumonía por aspiración. Diversos fármacos con acción anticolinérgica, por ejemplo, algunos antiparkinsonianos y antidepresivos, pueden agravar aún más el riesgo de efectos adversos en asociación con el uso de antipsicóticos.

La mayoría de las consecuencias de las interacciones farmacológicas de los antipsicóticos, como la prolongación del QT, la sedación, la disminución de la presión arterial y los efectos adversos anticolinérgicos, obedecen a mecanismos farmacodinámicos. Entre las interacciones farmacocinéticas, los efectos sobre las isoenzimas del sistema enzimático hepático citocromo P-450 merecen una atención especial.

En un amplio estudio poblacional reciente, los enfermos de edad avanzada tratados por primera vez con quetiapina, risperidona u olanzapina tuvieron casi 70% más riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda, posiblemente en relación con la retención urinaria aguda, la rabdomiólisis, la neumonía, el infarto agudo de miocardio y las arritmias ventriculares, vinculados a los antipsicóticos. El deterioro agudo de la función renal puede afectar las propiedades farmacocinéticas de diversos medicamentos.

Los efectos adversos por fármacos se relacionan con una importante morbimortalidad y costos significativos para los sistemas de salud (10% de los costos intrahospitalarios). La implementación de instrumentos aptos para identificar el uso inapropiado de fármacos, como los criterios de Beers y del Screening Tool of Older Person's Prescriptions (STOPP), podría contribuir a mejorar el abordaje global de los pacientes y reducir el riesgo de efectos adversos secundarios a interacciones farmacológicas. En el caso de los enfermos seniles con compromiso cognitivo, en el momento de decidir la indicación de antipsicóticos se debe prestar especial atención al uso de otros fármacos, sobre todo psicotrópicos y fármacos cardiovasculares, que pueden producir interacciones farmacológicas.

♦ SIIC- Sociedad Iberoamericana de Información Científica

