

Manejo farmacológico de trastornos psicóticos en personas mayores con tratamiento de la infección por COVID19: interacciones y recomendaciones terapéuticas.



Introducción.

En personas de edad avanzada afectas de enfermedades neuropsiquiátricas es frecuente encontrar fenómenos de la esfera psicótica como delirios, alucinaciones, suspicacia, irritabilidad o agitación psicomotriz. La prevalencia de la esquizofrenia es del 1% de la población general. En la mayoría de estos pacientes la enfermedad persiste y requiere atención hasta el final de la vida. Adicionalmente hay personas que inician un cuadro psicótico por encima de los 60 años. Otras enfermedades con fenómenos psicóticos que afectan a personas mayores son la depresión con síntomas psicóticos, los trastornos bipolares y esquizoafectivos.

La segunda enfermedad que más frecuentemente produce síntomas psicóticos en el ser humano es la demencia con independencia de su etiología, que afecta al 18% de las personas de 75 a 79 años, al 26% de las personas de 80 a 84 años y hasta al 45% de las personas de más de 85 años. Junto a ella, el delirium que aparece en mayor medida en las personas mayores con vulnerabilidad cerebral puede producir síntomas psicóticos graves, disruptivos, frecuentes, y de difícil manejo en el entorno del ingreso hospitalario por descompensación clínica aguda.

Por su propia naturaleza y con independencia de la edad de quien los sufra, los fenómenos psicóticos son generalmente graves, persistentes en el tiempo, frecuentemente disruptivos, producen un gran sufrimiento al paciente y su entorno y tienen escasa tendencia a la remisión espontánea. Las circunstancias ligadas a la enfermedad médica aguda o a la hospitalización pueden inducir recaídas y descompensaciones que requieran atención urgente.

Los fármacos antipsicóticos han sido y siguen siendo la piedra angular del tratamiento de los síntomas psicóticos. Se han utilizado con diferente grado de efectividad para el tratamiento de síntomas psicóticos positivos como los delirios y las alucinaciones, de cuadros maníacos, depresivos uni y bipolares, de la ansiedad grave, agitación, irritabilidad, agresividad física y verbal, así como para algunas alteraciones graves del ciclo sueño-vigilia.

Si bien se han descrito múltiples interacciones y efectos adversos, se han intentado desarrollar fármacos más eficaces –algo conseguido sólo en parte– y más seguros.

El hecho de que existan unas u otras indicaciones oficiales no se corresponde siempre con la realidad de la verdadera utilidad de los distintos fármacos en sus potenciales indicaciones, dada la dificultad para la realización y/o ausencia de ensayos clínicos en población mayor, y es probablemente la razón más relevante por la que por ejemplo solo la risperidona tenga la indicación en las formas psicóticas de la enfermedad de Alzheimer en su ficha técnica.

Una cuestión relevante es la de las posibles alternativas a los tratamientos con antipsicóticos.

Para empezar siempre es recomendable y exigible empezar por un abordaje no farmacológico, preventivo, y de identificación de síndromes geriátricos infradiagnosticados que pudieran ser causa de los síntomas psicóticos. **Sin embargo en esta situación de alarma, aislamiento, escasez de recursos humanos y de tiempo, quizás sea difícil o imposible realizarlo.**

Algunas publicaciones señalan que grupos farmacológicos como los antidepresivos pueden ser una alternativa a los antipsicóticos en ciertas ocasiones.

Por otro lado, en el entorno hospitalario, y frecuentemente en el seno de la exacerbación de la enfermedad aguda, pueden bien reactivarse síntomas psicóticos previamente compensados, o existir situaciones de delirium o delirium sobreimpuesto a demencia que exigen frecuentemente su uso.

Actualmente y en ausencia de COVID19 las personas mayores de 65 años representan el 45,9% de todas las altas hospitalarias (Encuesta Nacional Morbilidad Hospitalaria 2018) y además son el grupo de edad que más frecuentemente sufre afectación grave que precisa ingreso hospitalario por COVID 19. Las personas mayores de 70 años suponen en España y a fecha del 24 de marzo, el 25% de los casos confirmados de COVID-19 y el 48,7% de los hospitalizados (Informe nº 55 del Ministerio de Sanidad de Actualización. Enfermedad por coronavirus (COVID-19)). Por otro lado, se dan circunstancias en el ingreso de las personas con infección por coronavirus que hacen muy difícil o imposible tanto el abordaje no farmacológico como la prevención del delirium e incluso su diagnóstico precoz, ya que el aislamiento, la imposibilidad para la estimulación sensorial, la incapacidad para establecer estrategias de comunicación y reorientación a la realidad y la incapacidad para mitigar el estrés emocional con la ausencia de cuidadores hacen que la incidencia de trastornos de agitación, inquietud psicomotriz, agresividad o psicosis sean frecuentemente esperables.

Diversas guías y la práctica clínica habitual suelen recomendar haloperidol, risperidona o quetiapina para el tratamiento agudo de estados de psicosis, agitación o agresividad grave en el contexto de la demencia. El tratamiento específico recomendado por los protocolos de COVID19 son lopinavir/ritonavir, cloroquina/hidroxicloroquina, y en casos seleccionados el interferón, el tocilizumab y remdesivir. Tanto lopinavir/ritonavir como hidroxicloroquina/cloroquina pueden prolongar el intervalo QT y ya de por sí interaccionan entre sí aumentando este riesgo, por lo que la adición de un tercer fármaco con este efecto podría ser aún de mayor toxicidad y propiciar la aparición de arritmias y este hecho puede estar potenciado por el uso de haloperidol, risperidona o quetiapina, lo que hace que el uso de estos psicofármacos pueda ser problemático.

En los protocolos clínicos del tratamiento de la esfera psicótica, la agresividad o los trastornos del comportamiento en las personas mayores se consideran como principales alternativas los fármacos antipsicóticos, principalmente de segunda generación.

La escasa experiencia de uso de los fármacos COVID19 en personas de edad muy avanzada, especialmente en combinación con psicofármacos, promueve un escenario de incertidumbre, en el que se impone la búsqueda de alternativas terapéuticas.

Pero la necesidad clínica de prescribir conjuntamente fármacos experimentales para el COVID19 y psicofármacos claramente existe y las personas ingresadas por infección por COVID19, en aislamiento y en el entorno hospitalario –así como aquellas con tratamiento específico ambulatorio- necesitan un abordaje farmacológico racional que resuelva o palíe los síntomas de agitación psicomotriz o psicosis entre otros.

Este documento pretende ayudar al clínico a tomar decisiones sensatas y lo más informadas posibles para esta frecuente y demandante encrucijada clínica, en una situación de incertidumbre pero de necesidad de respuesta asistencial.

El documento aborda específicamente el uso de psicofármacos en personas mayores pero sus conclusiones, especialmente en lo referente a las interacciones, podrían ser extrapoladas a población más joven.

Métodos: se han revisado los protocolos de recomendación de antipsicóticos de la Sociedad Española de Psicogeriatría.

Se han revisado las interacciones potenciales y su grado de significación clínica, utilizando dos herramientas online de identificación de interacciones (portal de Medscape Interactions, disponible en <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, y portal de interacciones de www.drugs.com (Wolters Kluwer Health, American Society of Health-System-Pharmacists, Cerner Multum e IBM-Watson Micromedex) disponible en www.drugs_interactions.html) y las recomendaciones del grupo de interacciones medicamentosas de la Universidad de Liverpool disponibles en <http://www.covid19-druginteractions.org/>, identificando el riesgo de las mismas y por tanto la posibilidad de administrar dichos tratamientos, en caso de ser necesarios. En algunos casos, existiría la posibilidad de administración de algunos fármacos con dosis reducidas, por lo que se indica la dosificación posible.

Se quiere hacer notar el carácter absolutamente excepcional de estas recomendaciones, que en circunstancias normales no serían de aplicación clínica en personas mayores ingresadas en el hospital con agitación psicomotriz o delirium, y su circunscripción únicamente a las personas tratadas con lopinavir/ritonavir/cloroquina/hidroxicloroquina por infección concomitante por coronavirus-COVID-19.

Resultados:

Al contrario que Lopinavir/ritonavir, Remdesivir (empleado en Unidades de Cuidados Intensivos-UCI) solo interacciona de manera significativa con: Carbamazepina, Oxcarbamazepina (moderado), Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, pudiendo disminuir el efecto del remdesivir.

Tocilizumab tampoco presenta gran problema con prácticamente ninguno de los psicofármacos de uso común, salvo con carbamazepina (tocilizumab disminuye nivel y efecto de la carbamazepina vía CYP450, por lo que podría ser necesario aumentar dosis de carbamazepina, según los niveles sanguíneos obtenidos, por lo que se recomienda monitorizar niveles en sangre).

Tocilizumab también interacciona de manera significativa con midazolam y triazolam pudiendo disminuir los niveles de estos fármacos.

La siguiente tabla resume las interacciones más significativas de lopinavir/ritonavir, cloroquina e hidroxicloroquina sulfato con los psicofármacos más comunes de uso en personas mayores. Las dosis recomendadas están dirigidas a personas mayores.

Se ha establecido un código de colores tipo semáforo, en el que el rojo significa contraindicado o evitar, el naranja alto riesgo y evitar salvo que sea imprescindible, el amarillo precaución y el verde no contraindicado. Dentro del verde, se han codificado en verde claro los no contraindicados pero tampoco indicados de primera elección y en verde intenso los recomendados como opción preferente.

Fármaco	Dosis habitual/ disponible parenteral	Interacción LOP/r Lopinavir/ritonavir (LOP/r)	Interacción Cloroquina (QC)	Interacción Hidroxicloroqui na sulfato (HCQ)	Interac ción Tociliz umab	Contraindicado	Aceptado con dosis reducida
ANTIPSICÓTICOS							
Haloperidol	1-2,5mg oral o Parenteral iv/im	Ritonavir+haloperidol ambos umentan el intervalo QTc . Ritonavir aumenta el nivel o efecto de Haloperidol por afectación del metabolismo hepático vía CYP450-2D6 por inhibición competitiva por ritonavir.	Cloroquina aumenta efecto y nivel haloperidol vía CYP2D6 Aumento QT Grave	Aumenta QTc sobreañadido al efecto de LOP/r y HCQ sobre QT	NO interacción	Contraindicado ALTO RIESGO torsade y muerte súbita, especialmente en administración iv. La dosis real equivale al doble de la administrada	NO Alto Riesgo QT. Monitorización ECG continua Si se usa alto Riesgo de muerte súbita, torsade de pointes
Risperidona	Oral, 1,25-3,5mg/día Esquizofrenia/TDC Oral, 0,125-2mg Demencia	Ritonavir aumenta niveles de risperidona y su efecto mediante interacción a nivel transportador p-glycoprotein (MDR1) Ritonavir aumenta efecto de risperidona mediante reducción de su metabolismo por inhibición competitiva CYP450-2D6 por ritonavir. Lopinavir: prolongación QTc con efectos aditivos , alto Riesgo de arritmias ventriculares	Cloroquina aumenta efecto y nivel risperidona vía CYP2D6 Aumento QT moderada	Aumento QT Contraindica Lopinavir HCQ y risperidona aumentan QTc.	NO interacción	Alto Riesgo Efectos aditivos con lopinavir/hidroxicloroquina o cloroquina. Mayor riesgo si Sd congénito de QT largo, cardiopatías, alteración hidroelectrolítica (hipokalemia, hipomagnesemia) Impredecible	Debería evitarse o administrar dosis reducida solo si imprescindible Vigilar ECG, mareo, palpitaciones, cefalea, disnea o síncope Dosis máxima 0,5 mg /Día
Paliperidona	3-6mg/día dosis Ajuste insuf renal SOLO ORAL o im acción prolongada No se puede partir dosis 3mg	Ritonavir aumenta el nivel y efecto de paliperidona mediante interacción a nivel transportador p-glycoprotein (MDR1)	Aumento QT moderado, Uso concomitante de varios fcos que aumenten el QT añade riesgo aditivo	Aumento QT leve	NO interacción	No contraindicación en personas que ya lo tomen previamente REDUCIR DOSIS	Mantener si lo tomaba previamente, con precaución y dosis reducida de 3mg Precaución 3mg puede ser dosis alta para paciente frágil o con demencia
Tiaprida	25-100mg Disponible Presentación iv	Lopinavir: Aumento QTc	Aumento QTc	Aumento QTc	NO interacción	NO interacción	Efecto aditivo aumento de QT. No recomendado
Olanzapina	2,5-15 mg/día Disponible presentación im Excepcionalmente iv	Ritonavir disminuye niveles de olanzapina aumentando su metabolismo (ajuste dosis al alza) mediante inducción de enzimas CYP450-1A2 y uridina-5' difosfatoglucuronosiltransferasa.	Aum QTc leve incierta o leve significación clínica	Aumento QTc leve incierta o leve significación clínica	NO interacción	NO Buena opción en agitación aguda.	Buena opción Recomendado inicio por 2,5mg y subidas de 2,5 en 2,5mg, máx 15 mg Excepcionalmente se puede poner iv, mejor im.
Aripiprazol	2-15 mg/día Oral en comp Oral en solución (fácil ajuste de dosis) Oral en velotabim de liberación rápida, dosis 7,5mg	Ritonavir eleva niveles o efecto de aripiprazole mediante interacción metabolismo CYP3A4 y CYP2D6 Interacción leve Si administración con inhibidores de CYP450-3A4 podría aumentar las concentraciones de aripiprazol que se metaboliza parcialmente por esa isoenzima. Podría aumentar niveles hasta un 63% (aripiprazol)-77% (D-hidropiraprazol) Lopinavir: efecto aditivo sobre QT incierta o leve, no contraindica	Cloroquina eleva nivel o efecto de aripiprazol vía CYP2D6 (leve) Requiere ajuste de dosis)	Aumento QT incierto o leve Significación clínica escasa o incierta	NO interacción	NO Buena opción en agitación aguda, existe presentación intramuscular. POCO EFECTO EXTRAPIRAMIDAL Y ANTICOLINÉRGICO: DE ELECCIÓN EN INICIO AGUDO	Dosis reducida al 50% con ritonavir, no con el resto. Dosis de inicio 1mg vo oral. Existe en solución oral (disfagia) e im Dosis 1-2 mg im (existe presentación de 7,5 mg im, podría administrar dosis de 2,5 mg im en ausencia de la vía oral)

Quetiapina	12,5-300 mg/día	Ritonavir eleva el nivel y efecto de quetiapina mediante interacción metabolismo CYP-450-3A4 y 2D6 Lopinavir y quetiapina aumentan recíprocamente toxicidad aditiva sobre aumento QTc	Moderada: aumento QT (evitar o disminuir dosis)	Aumento QTc contraindica	NO interacción	SI CONTRAINDICADA En paciente con dosis previas, disminuir a 1/6 si dosis altas (Esquizofrenia, etc) No de nuevo inicio (delirium, demencia) ALTO RIESGO arritmogénico	NO EVITAR En algunas guías recomiendan disminuir dosis a 1/6 de la habitual (pacientes Esquizofrénicos adultos más jóvenes con dosis altas)
Ziprasidona	20-60mg vo	Ritonavir eleva el nivel y efecto de ziprasidona mediante inhibición metabolismo CYP3A4 en 1/3 Lopinavir contraindicado ppr aumento QTC efecto aditivo	Grave: aumento QT	Aum QTc grave Efecto aditivo evitar	NO interacción	SI CONTRAINDICADO	NO CONTRAINDICADO
Amisulprida	Vo 100-300mg/d	No interacción	No interacción	No interacción SIGNIFICATIVA Aumento QT significativo de significación clínica incierta	NO interacción	NO, se puede mantener en los que lo estuvieran tomando ya , no es la mejor opción de inicio agudo	Utilizar con precaución NO INDICACIÓN DE INICIO AGUDO
Clozapina	Vo, 12,5-50mg/día	Ritonavir eleva el nivel o efecto de clozapina mediante inhibición metabolismo CYP3A4 y 2D6 Lopinavir: efecto aditivo Aum QTc	Riesgo incrementado de Agranulocitosis	Aum QTc grave Efecto aditivo evitar	NO interacción	NEUTROPENIA GRAVE frecuente en COVID Toxicidad hematológica aditiva	CONTRAINDICADA

ANTIDEPRESIVOS Y FÁRMACOS UTILIZADOS COMO ESTABILIZADORES DEL HUMOR

Sales de litio	VO, dosis según litemia	Aumenta QT con Lopinavir Puede producir arritmias y potencialmente fatal, pero frecuencia baja	Aumenta QT Puede producir arritmias y potencialmente fatal, pero frecuencia baja	Aumenta QT Puede producir arritmias y potencialmente fatal, pero frecuencia baja		No inicio en situación aguda Alto Riesgo de arritmias Contraindicado en Sd QT congénito, cardiopatías, alteración electrolíticas (hipomagnesemia o hipokalemia por diarrea o vómitos)	En situación aguda se puede discontinuar o tomar dosis infraterapéutica 2-4 semanas medir litemia. NOTA: el efecto del litio es a largo plazo, se podría discontinuar 14-30 días o reducir dosis.
Valproico (VPA)		Ritonavir: Podría reducir niveles de VPA mediante inhibición mediante proteasas de CYP 450 sobre todo glucuronosiltransferasas que incrementa el metabolismo de VPA Lopinavir: podría reducir niveles plasmáticos y efectos terapéuticos de VPA	Moderado: Cloroquina puede disminuir el umbral convulsivo lo que puede antagonizar la acción de los antiepilépticos (mecanismo incierto)	No interacción	No interacción	NO No discontinuar en los que lo tomaban previamente Información discordante, en el grupo de Liverpool (tabla) aumento 38% niveles. En resto, reducción metabolismo.	No discontinuar pero no de elección en inicio agudo
Carbamazepina (CBMZ)	VO 100-1200mg/d IV	CBMZ aumenta el metabolismo de LOP/r disminuyendo su acción antiretroviral y LOP/r disminuye el metabolismo de CBMZ via CYP450-3 A4 con aumento de niveles y toxicidad.	Moderado: cloroquina disminuye efecto de carbamazepina y puede aumentar el umbral convulsivo	NO interacción	Disminuye dosis de CBMZ via CYP450	SI; CONTRAINDICADA Efectos adversos podrían continuar durante semanas	Discontinuar, no iniciar Si imprescindible disminuir dosis CBMZ
Lamotrigina	vo 25-100mg	Lopinavir y Ritonavir: disminuye niveles y efectos de lamotrigina aumentando su metabolismo en un 50%.	Moderado: cloroquina disminuye efecto de lamotrigina y puede aumentar el umbral convulsivo	NO interacción	NO interacción	NO Podría aumentar el PR Efecto moderado	Podría necesitar subida de dosis 50%

Topiramato	vo	Topiramato puede disminuir el efecto del Lopinavir/Ritonavir mediante interacción CYP 450-3A4	Moderado: cloroquina disminuye efecto de topiramato y puede aumentar el umbral convulsivo	NO interacción	NO interacción	NO	No discontinuar, SEGURO
ANTIDEPRESIVOS							
Vortioxetina	Vo dosis 5-20mg	Lopinavir/Ritonavir aumenta niveles de vortioxetina por inhibición metabolismo CYP-450-2D6	NO interacción	No interacción	NO interacción	No contraindica pero ajuste de dosis En Drugs.com refieren Posible Sd serotoninérgico	Disminuir dosis de vortioxetina 50%
Desvenlafaxina	Vo 50-100mg	Lopinavir/Ritonavir aumenta niveles de venlafaxina mediante interacción CYP-450-3A4 Use caution/monitor.	NO interacción	No interacción	NO interacción	No discontinuar si es necesario, potencial toxicidad aumentada, reducir dosis	Reducir dosis 50%, se puede usar con precaución. REDUCIR DOSIS
Venlafaxina	Vo 37,5-150mg	Lopinavir/Ritonavir aumentan niveles de venlafaxina mediante interacción CYP-450-3A4 metabolism. Ritonavir: Mayor interacción en metabolizadores lentos CYP-450-2D6 (7% caucásicos y 2% afroasiáticos) Podría aumentar niveles en un 20% y 70% en metabolizadores lentos 2D6. Lopinavir: aumento QTc	NO interacción Drugs.com advierte de discreto aumento QTc	Aumento QTc moderado Efecto aditivo.	NO interacción	No discontinuar si es necesario. Posible efecto arritmogénico vía efecto noradrenérgico o QTc	Reducir dosis 50%, se puede usar con precaución. REDUCIR DOSIS.
Duloxetina	Vo 30-120mg	Ritonavir pueden aumentar efecto duloxetina mediante interacción CYP-450-2D6	Drugs.com advierte de discreto aumento QTc Podría aumentar niveles de duloxetina vía inhibición CYP2D6	No interacción	NO interacción	NO Podría producir mayor HTA, taquiarritmias y sd serotoninérgico o noradrenérgico (raro)	NO precisa discontinuar, valorar bajar dosis si otros noradrenérgicos o inhibidores CYP 2D6
Mirtazapina	Vo 7,5-45mg	Lopinavir aumenta niveles de mirtazapina vía CYP3A4 y efecto sobre el QT aditivo Ritonavir eleva niveles de mirtazapina vía CYP3A4 1º, 2D6 y/o 3A4 El efecto eleva el 50% niveles de mirtazapina	Aumento QT leve. Efecto teórico y de escasa significación clínica	Aumento QT leve, efecto teórico y de escasa significación clínica	No interacción	NO. Vigilar excesivo efecto Mayor riesgo QT si sd congénito de QT largo, cardiopatías, alteración hidroelectrolítica (hipokalemia, hipomagnesemia) Impredecible.	Se puede dar, pero REDUCIR DOSIS 50% Inicio en 3,25mg-7,5mg, máximo 15mg VIGILAR sedación y efecto respiratorio El efecto QT es dosis-dependiente
Sertralina	Vo 25-100mg	Ritonavir aumentará dosis y niveles de sertralina por disminución del metabolismo vía CYP450-3A4. Aumenta 3 veces los niveles (200%) Lopinavir: aumenta QTc	Aumento QTc moderado	Aumento QTc moderado	NO interacción	NO Efectos aditivos con lopinavir/hidroxicloroquina. Mayor riesgo si sd congénito de QT largo, cardiopatías, alteración hidroelectrolítica (hipokalemia, hipomagnesemia) Impredecible	Aumento Riesgo Sd serotoninérgico y QTc No contraindicado: vigilar toxicidad DISMINUIR DOSIS
Citalopram/ Escitalopram	Vo 5-30mg	Ritonavir aumenta los niveles citalopram interacción vía CYP3A4 Lopinavir: Aumento QTc	Aumenta QTc GRAVE Efecto aditivo	Aumenta QTc GRAVE Efecto aditivo	NO interacción	CONTRAINDICADO DOSIS DEPENDIENTE Además depresión respiratoria sobre todo personas mayores o gravedad .	CONTRAINDICADO o monitorizar ECG ALTO RIESGO muerte súbita, Torsade de pointes
ANSIOLÍTICOS Y BENZODIACEPINAS							
Lorazepam o Lormetazepam	VO 0.25-1mg Vo	no interacción	NO interacción	no interacción	NO	NO Precaución por insuficiencia respiratoria	SI, precaución por insuficiencia respiratoria

Clorazepato	Vo, iv	Ritonavir puede aumentar efecto o nivel de Clorazepato vía inhibición metabolismo CYP450-3A4	NO interacción	No interacción	NO interacción	NO PODRÍA AUMENTAR EFECTO SEDACIÓN precaución por insuficiencia respiratoria	Si, Disminuir dosis o usar alternativas UTILIZABLE CON CUIDADO SI NECESARIA LA VÍA PARENTERAL
Midazolam	1-10 MG Vo, sc, iv	Ritonavir: Aumenta concentrac plasmáticas midazolamy aumenta riesgo sedación (inhibición metabolismo vía CYP3A4) Efecto grave con inhibidores de la proteasa. Oral o parenteral Midazolam disminuye efecto o nivel de ritonavir mediante transportador p-glicoprotein MDR1	NO interacción	NO interacción	Moderado: podría disminuir niveles de midazolam	SI ALTISIMO RIESGO DEPRESION RESPIRATORIA	NO: evitar Aumento sedación grave, precaución respiratoria SALVO EN UVI
Triazolam	Vo 0,125-0,25mg	Ritonavir Aumento concentrac plasmáticas de triazolam y riesgo sedación vía CYP 450 3A4 Efecto grave con inhibidores de la proteasa. Oral o parenteral	Moderado: efectos aditivos o sinérgicos sobre SNC sobre todo en personas mayores aumento de sedación/depresión respiratoria	NO interacción	Moderado: podría disminuir niveles de triazolam	SI ALTISIMO RIESGO DEPRESION RESPIRATORIA	NO: evitar Aumento sedación grave, precaución respiratoria
Diazepam	Vo, sc, iv	Lopinavir/ritonavir aumentan efecto y nivel de Diazepam mediante vía CYP-450-3A4	NO interacción	NO interacción		SI PODRÍA AUMENTAR EFECTO SEDACIÓN precaución por insuficiencia respiratoria	NO: evitar o disminuir dosis Aumento sedación grave, precaución respiratoria por aumento sedación/insuf resp
OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS COMO ANSIOLÍTICOS/HIPNÓTICOS O PARA LA INQUIETUD O AGITACIÓN PSICOMOTRIZ							
Trazodona	Vo /iv 25-100mg como inductor del sueño Ampollas 100mg, comp 100mg	Trazodona disminuye el efecto o nivel de ritonavir mediante interacción con el transportador p-glycoprotein (MDR1) Ritonavir aumenta el nivel o efecto de trazodona mediante interacción metabolismo CYP-450-3A4 pero podría ajustarse las dosis	Aumenta QT: moderado Puede producir arritmias y potencialmente fatal. Mayor riesgo depresión respiratoria Contraindicado en Sd QT congénito, cardiopatías, arritmias, alterac electrolíticas(hipomagnesemia o hipokalemia por diarrea o vómitos	Aumenta QT pero el efecto es leve o clínicamente no significativo a dosis 25-50mg	NO interacción	NO contraindica. Se puede usar con reducción de dosis. Útil vía oral o iv. Útil como inductor del sueño. Precaución en Insuficiencia respiratoria severa.	Con reducción de dosis de inicio a 25mg podría usarse. REDUCCIÓN DOSIS 50-75%
Gabapentina	VO 100-1200mg	No interacciona	Moderado. Cloroquina puede disminuir la efectividad de gabapentina	No interacción	NO interacción	No Útil en ansiedad, insomnio, y agitación en demencia puede ser de elección	Elección vía oral y síntomas leves o moderados
Pregabalina	Vo 25-100mg	No interacción	Moderado. Cloroquina puede disminuir el umbral convulsivo	No interacción	NO interacción	NO. Útil en ansiedad, insomnio, y agitación en demencia puede ser de elección	Elección vía oral y síntomas leves o moderados

Legenda: vo Vía oral IV vía intravenosa, IM vía intramuscular. mg miligramos QTC Intervalo QT corregido

Conclusiones.

Recomendaciones sobre la adecuación de la prescripción de psicofármacos en personas mayores afectas por coronavirus (COVID-19) y tratadas con algunas de las medicaciones experimentales (lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina/cloroquina, tocilizumab/remdesivir) que presentasen previamente trastornos psicóticos o los inicien durante la estancia hospitalaria o la enfermedad aguda.

Haloperidol, risperidona y quetiapina, fármacos habitualmente utilizados para esta indicación, están **contraindicados** en el contexto de los tratamientos experimentales para el COVID-19. Tienen alto riesgo de reacciones adversas mediadas por el incremento del intervalo QTc además de interacciones a nivel de citocromos con potenciales reacciones adversas graves. **NO SE RECOMIENDA SU UTILIZACIÓN.**

1. En la situación de infección respiratoria aguda COVID19, de personas mayores que tuvieran previamente un trastorno psicótico estable, bien controlado con medicación oral, pero que precisen por situación urgente tratamiento con lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina o tocilizumab:

- Si el tratamiento previo está contraindicado tratar de cambiar por una de las siguientes opciones:

1.A. Si ansiedad, insomnio, incluso agitación en psicosis se pueden recomendar, de primera elección, gabapentina o pregabalina. Con reducción de dosis entre 50 y 75% se podrían usar mirtazapina (3,25-15mg) o trazodona (25-50mg).

1.B. Si es imprescindible una benzodiazepina, por dependencia previa, se podría usar loracepam siempre que no exista insuficiencia respiratoria aguda grave con vigilancia de los efectos sobre la depresión respiratoria.

1.C. Si es necesario un antipsicótico de perfil sedante, se podría utilizar Olanzapina 2,5-7,5mg/día. Existe presentación oral, intramuscular (indicación preferente si vía parenteral necesaria) y en circunstancias excepcionales intravenosa. Dosis máxima 15mg/día.

1.D. Si es necesario un antipsicótico de perfil incisivo, se podría recomendar Aripiprazol a dosis reducidas, vía oral (perfil de efecto activador, se recomienda para trastornos psicóticos graves de predominio diurno). Existe presentación oral en solución si disfagia. Existe presentación intramuscular si la vía oral no estuviera disponible. Existe administración intramuscular de liberación rápida para rescates en presentación de 7,5 mg, se podría empezar por 2,5mg y ver respuesta.

1.E. En última opción se podría recomendar Paliperidona, teniendo en cuenta que la dosis de inicio de 3mg es alta para pacientes frágiles o con demencia. Podría utilizarse en síntomas psicóticos refractarios que precisen dosis altas. Existe posología vía oral.

2. Recomendaciones para la elección de antipsicótico en el tratamiento de personas de edad avanzada sin síntomas psicóticos previos, que desarrollan síntomas psicóticos en el curso de la infección aguda por coronavirus- COVID 19 con o sin ingreso hospitalario.

NOTA: Descartar síndromes geriátricos tratables como estreñimiento, deshidratación (manejo cuidadoso debido al riesgo de edema intersticial), dolor, ansiedad, u otros.

NOTA para insomnio o ansiedad: el propio tratamiento con lopinavir/ritonavir puede producirlos.

2.A. Si ansiedad, insomnio, o inquietud psicomotriz el tratamiento de elección serían gabapentina o pregabalina como primera elección. Inicio de dosis en 100mg-300mg de gabapentina y 25 de pregabalina. Con reducción de dosis entre 50 y 75% se podría usar mirtazapina (3,25-15mg) o trazodona (25-50mg).

2.B. Si es imprescindible una benzodiacepina, lorazepam (0.5-1mg) o lormetazepam (0.5-2mg) con vigilancia de la insuficiencia respiratoria. Si necesidad de tratamiento parenteral, clorazepato a dosis reducidas con vigilancia de la situación respiratoria.

2.C. Si insomnio el tratamiento de elección podrían ser lorazepam (0.5-1mg) o trazodona (25mg), con precaución por el efecto respiratorio.

2.D. Si síntomas psicóticos claros, aripiprazol (perfil más incisivo, administración diurna, dosis de inicio 1-5mg), olanzapina (perfil más sedante, administración nocturna, dosis de inicio 2,5mg) o paliperidona (oral, tercera elección, de rescate, aunque la dosis inferior de 3mg puede ser alta en determinados pacientes vulnerables). Si existe necesidad de tratamiento de administración parenteral, olanzapina o aripiprazol intramuscular con ajuste de dosis según respuesta.

3. Recomendaciones para el tratamiento de la depresión con síntomas psicóticos en personas de edad avanzada y tratamiento específico para infección por COVID 19.

3.A. Antidepresivos. En los trastornos depresivos con síntomas psicóticos, la suspensión brusca del antidepresivo puede ocasionar una recidiva severa del mismo por lo que se aconseja cambiar la prescripción a alguno de los fármacos que tienen menos posibilidad de interacción: duloxetine, vortioxetina, o sertralina temporalmente hasta la suspensión del tratamiento antirretroviral.

Si asocian insomnio o ansiedad, manejar con mirtazapina a dosis reducidas al 50% para evitar otro fármaco. Si ya tomaban mirtazapina, reducir dosis 50%.

Si están en tratamiento con venlafaxina/desvenlafaxina, se recomienda reducción de dosis al menos al 50% y vigilar efectos noradrenérgicos, serotoninérgicos y aparición de complicaciones cardiovasculares: hipertensión arterial o taquiarritmias (fibrilación auricular).

3.B. Si precisan o están en tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo: valorar efecto arritmogénico de litio o valproato. Se recomienda reducir dosis de litio al menos al 50% y/o mantener dosis de valproico. Mantener estos tratamientos y ajustar la dosis. Cambio de la prescripción si el fármaco habitual está contraindicado.

4. Demencia y Síntomas Psicóticos.

En principio, los pacientes con demencia leve-moderada o no diagnosticada, podrían ser candidatos a tratamiento con tratamiento específico con antirretrovirales, y estarían en riesgo de exacerbación de trastornos de conducta o desarrollo de delirium intrahospitalario tanto por la propia enfermedad como por el aislamiento y el perfil de efectos secundarios.

4.A. Para el insomnio o ansiedad se podrían utilizar gabapentina (inicio 100-300mg) o pregabalina (inicio 25mg), lorazepam (inicio 0,5mg). Con reducción de dosis entre 50 y 75% se podría usar mirtazapina (3,25-15mg) o trazodona (25-50mg).

4.B. Para los trastornos psicóticos, podrían utilizarse aripiprazol (primera elección, perfil incisivo y activador, diurno, dosis de inicio 1-5mg) olanzapina (primera elección perfil sedante, nocturno, dosis de inicio 2,5-5mg), paliperidona solo de rescate si son necesarias dosis altas y la vía oral está disponible (tercera elección, la dosis inferior de 3mg podría ser excesiva en pacientes muy vulnerables, o de bajo peso). Si es preciso tratamiento vía parenteral se podría utilizar dosis reducidas de aripiprazol intramuscular de liberación rápida (inicio dosis 2,5mg, que es un tercio de la dosis de 7,5mg de liberación rápida intramuscular) u olanzapina intramuscular (dosis de inicio 1,25mg) en primer lugar y, en circunstancias excepcionales, intravenosa si es preciso.

Autores:

Esteve Arrien, Ainhoa. Médico especialista en Geriátria. Sección de Geriátria. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

Luis Agüera Ortiz. Médico especialista en Psiquiatría. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid.

Sagrario Manzano Palomo. Médico especialista en Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 2019 (COVID19): The Epidemic and the Challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(3): 105-924. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
2. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID 19: results of an open-label non-randomized trial. *INT Journal of antimicrobial agents*- In press March 2020. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
3. Agüera-Ortiz L, Moriñigo-Dominguez A, Olivera-Pueyo J, Pla-Vidal J, Azanza JR. Documento de la Sociedad Española de Psicogeriatría sobre el uso de antipsicóticos en personas de edad avanzada. *Psicogeriatría* 2017; 7 (Supl 1): S1-S37
4. Sociedad Española de Psicogeriatría, 2020. Documento de la Sociedad Española de Psicogeriatría sobre el Uso de Antipsicóticos en Personas de Edad Avanzada. Online. Disponible en <file:///C:/Users/porti/Downloads/Documento%20SEPG%20antipsicoticos.pdf> (última consulta 23.3.2020)
5. Agüera-Ortiz LF. Consenso de la Sociedad Española de Psicogeriatría sobre la depresión en el anciano. 2ª Edición. Barcelona, 2020. ISBN 978-84-09-13470-0
6. Angora-Cañego R, Esquinas-Requena JL, Agüera-Ortiz L. Guía de selección de psicofármacos en el anciano con patología médica concomitante. *Psicogeriatría* 2012; 4(1): 1-19
7. Khorassani F, Saad M. Intravenous Olanzapine for the Management of Agitation: Review of the Literature. *Annals of Pharmacotherapy*; 53(8):853-859 DOI: 10.1177/1060028019831634 journals.sagepub.com/home/aop
8. Herramienta online de interacciones medicamentosas de www.drugs.com (Wolters Kluwer Health, American Society of Health-System-Pharmacists, Cerner Multum e IBM-Watson Micromedex) Disponible en www.drugs_interactions.html
9. University of Liverpool. Interactions with experimental COVID-19 Therapies. Published in www.covid19-druginteractions.org Vestion 20-march 2020 (last update) (última consulta 22.Marzo.2020)
10. Herramienta online de interacciones medicamentosas de Medscape disponible en <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (última consulta 22.Marzo.2020)
11. Documento del Ministerio de Sanidad Actualización Nº 55.Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) 25.3.2020. Disponible en https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_55_COVID-19.pdf (última consulta 25.Marzo.2020)
12. Hereu P, Vallano A, Uso de antipsicóticos en pacientes con demencia. *Revista Española de Geriátria y Gerontología* 2011;46(1):50-53 DOI: 10.1016./j.regg.2010.11.003