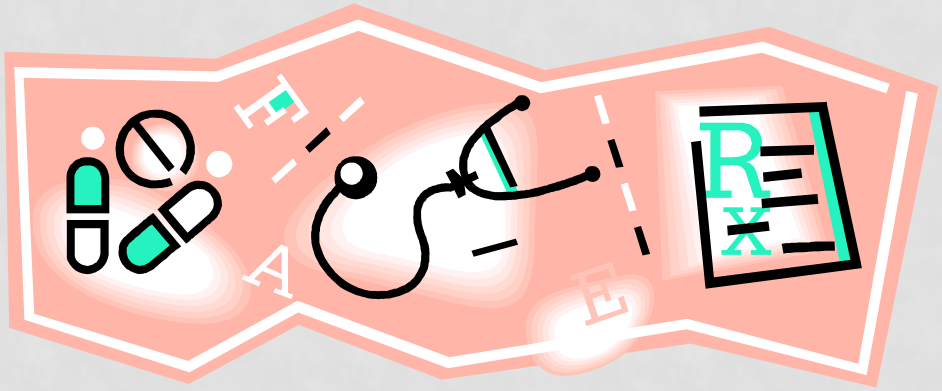


INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

FÁRMACOS Y SÍNDROME DE TOURETTE

Carmen Ramiro Bosque, Psicóloga nº colegiado A-00785

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

- La administración de dos o más fármacos puede ocasionar interacciones.
- La interacción:
  - potencia o impide los efectos de un fármaco o
  - causar otro tipo de efectos inesperados.

INTERACCIONES EN GILLES DE LA TOURETTE.

- El exceso de neurotransmisión de dopamina que caracteriza al Síndrome de Tourette puede ocasionar interacción cuando se toman ciertos fármacos.
- Cada paciente presentará sus propias interacciones y efectos adversos particulares.
- Cuando se toma medicación para el control de los tics o de los trastornos asociados los efectos secundarios son más conocidos.

INTERACCIONES FARMACODINAMICAS. (ACTUACIÓN DE LOS FARMACOS)

- Se trata de interacciones entre fármacos con efectos farmacológicos o secundarios parecidos o contrarios.
- Ocurre con pacientes sin tratamiento para los tics y que toman fármacos que aumenten el nivel de dopamina.
  - Se exacerban los tics y los síntomas.
- En pacientes con tratamiento para reducir los tics, ciertos fármacos pueden o:
  - potenciar los efectos secundarios de la medicación,
  - o no dejar actuar a los fármacos.

INTERACCIONES FARMACOCINETICAS.
(ELIMINACION DE LOS FARMACOS)

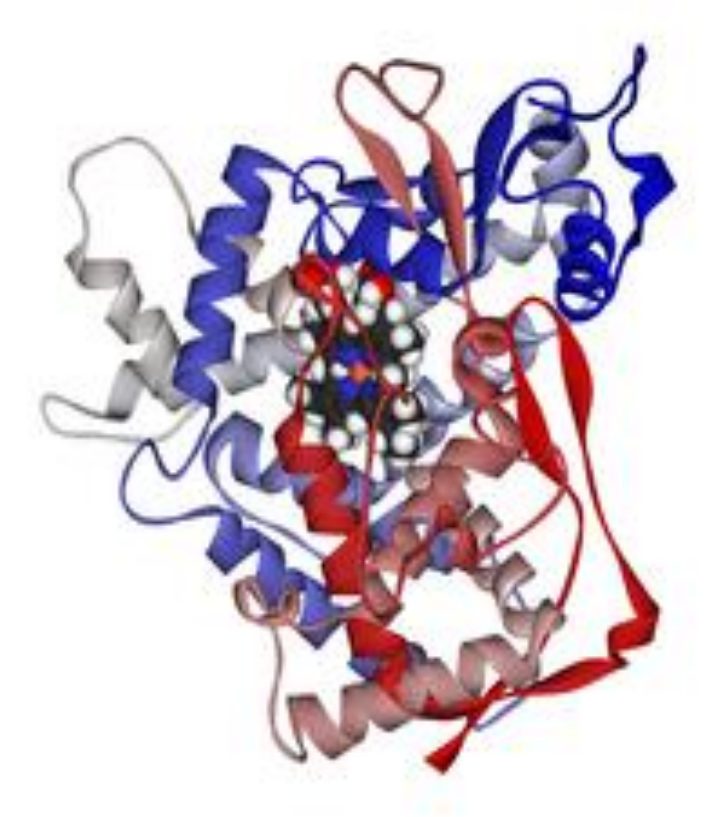
- Se producen cuando un fármaco modifica la absorción, la distribución, el metabolismo o la eliminación de otro, aumentando o reduciendo la cantidad de fármaco disponible para producir sus efectos.
- No resultan fáciles de predecir y muchas de ellas sólo afectan a un pequeño porcentaje de pacientes tratados con una asociación de fármacos.

CAMBIOS EN LA ABSORCIÓN

- La velocidad de absorción o la cantidad total absorbida se puede modificar por las interacciones medicamentosas.
- El retraso de la absorción no suele tener importancia clínica, salvo cuando se necesitan picos de concentración plasmática elevados (p. ej., cuando se administra un analgésico).
- Sin embargo, el descenso de la cantidad total absorbida puede dar lugar a falta de eficacia.
- Ej: tomar te junto con risperdal en solución oral.

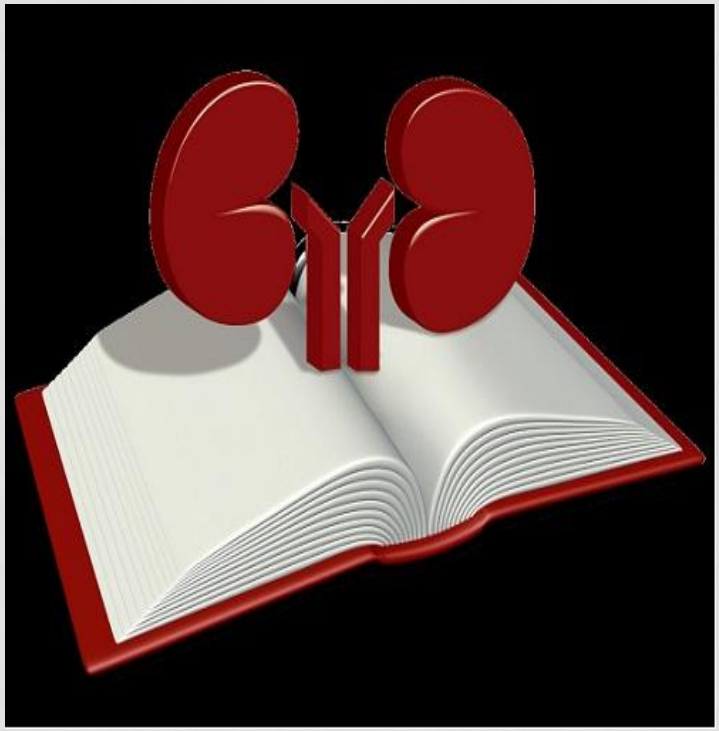
CAMBIOS METABÓLICOS

- Muchos fármacos se metabolizan en el hígado.
- Un fármaco puede inducir un incremento gradual en la velocidad de metabolización de otro, reduciendo sus concentraciones plasmáticas y su efecto.
- Al retirar el inductor, las concentraciones plasmáticas aumentan y puede producirse toxicidad.
- Sin embargo, cuando un fármaco inhibe el metabolismo de otro, se obtienen concentraciones plasmáticas más altas, que provocan un mayor efecto y riesgo de toxicidad.



CAMBIOS EN LA EXCRECIÓN RENAL

- Los fármacos son excretados por los riñones.
- Al intentar eliminar fármacos se produce una competencia entre los que comparten mecanismos de transporte activo.
- Así, por ejemplo, los salicilatos (aspirina, adiro) y otros AINE (ibuprofeno, enantyum) retrasan la excreción de algunos fármacos.
  - Ello puede dar lugar a algún tipo de toxicidad: Ej si se combina ibuprofeno y diclofenaco.



IMPORTANCIA RELATIVA DE LAS INTERACCIONES

- Muchas interacciones farmacológicas resultan inocuas y las potencialmente dañinas sólo afectan a un pequeño porcentaje de pacientes.
- La gravedad de una interacción varía de un paciente a otro
- Quienes tienen mayor riesgo de interacción farmacológica son las personas de edad avanzada y aquéllas con alteraciones renales o hepáticas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE INTERÉS EN SÍNDROME DE TOURETTE.

INTERACCIÓN CUANDO SE TOMA MEDICACIÓN PARA TICS O TRASTORNOS ASOCIADOS

- Analgésicos
- Anestésicos generales.
- Ansiolíticos.
- Antihipertensivos.
- Antiulcerosos y antiácidos.
- Antifúngicos.
- Antidiarreicos.
- Relajantes musculares.
- Antivíricos.
- Antibióticos.
- Broncodilatadores.
- Antipalúdicos.

INTERACCIÓN CUANDO NO SE TOMAN FÁRMACOS.

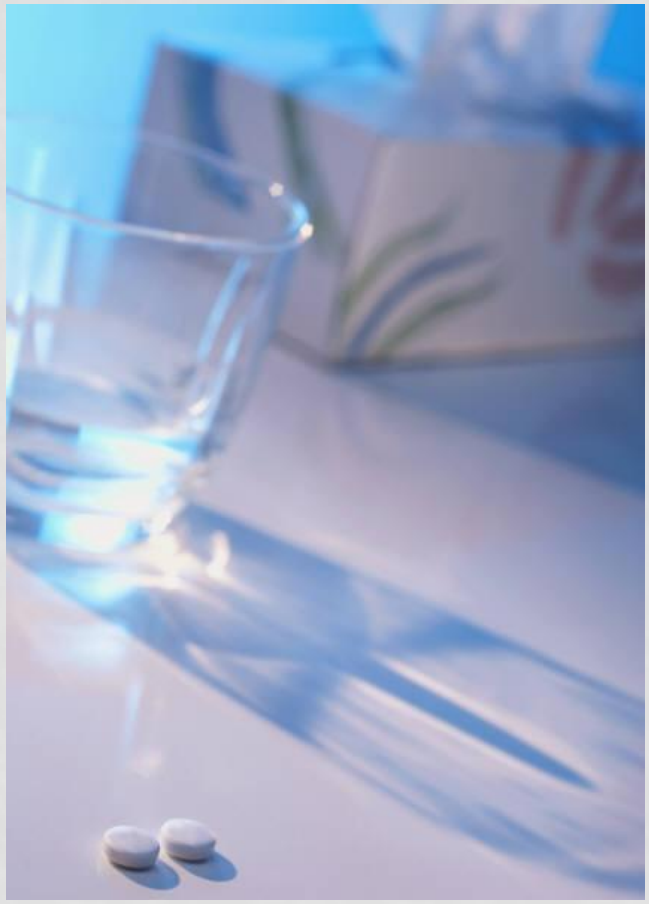
- Antivíricos
- Analgésicos.
- Antihistamínicos.
- Teofilinas.
- Relajantes musculares.
- Antidiarreicos.
- Antibióticos.
- Broncodilatadores.

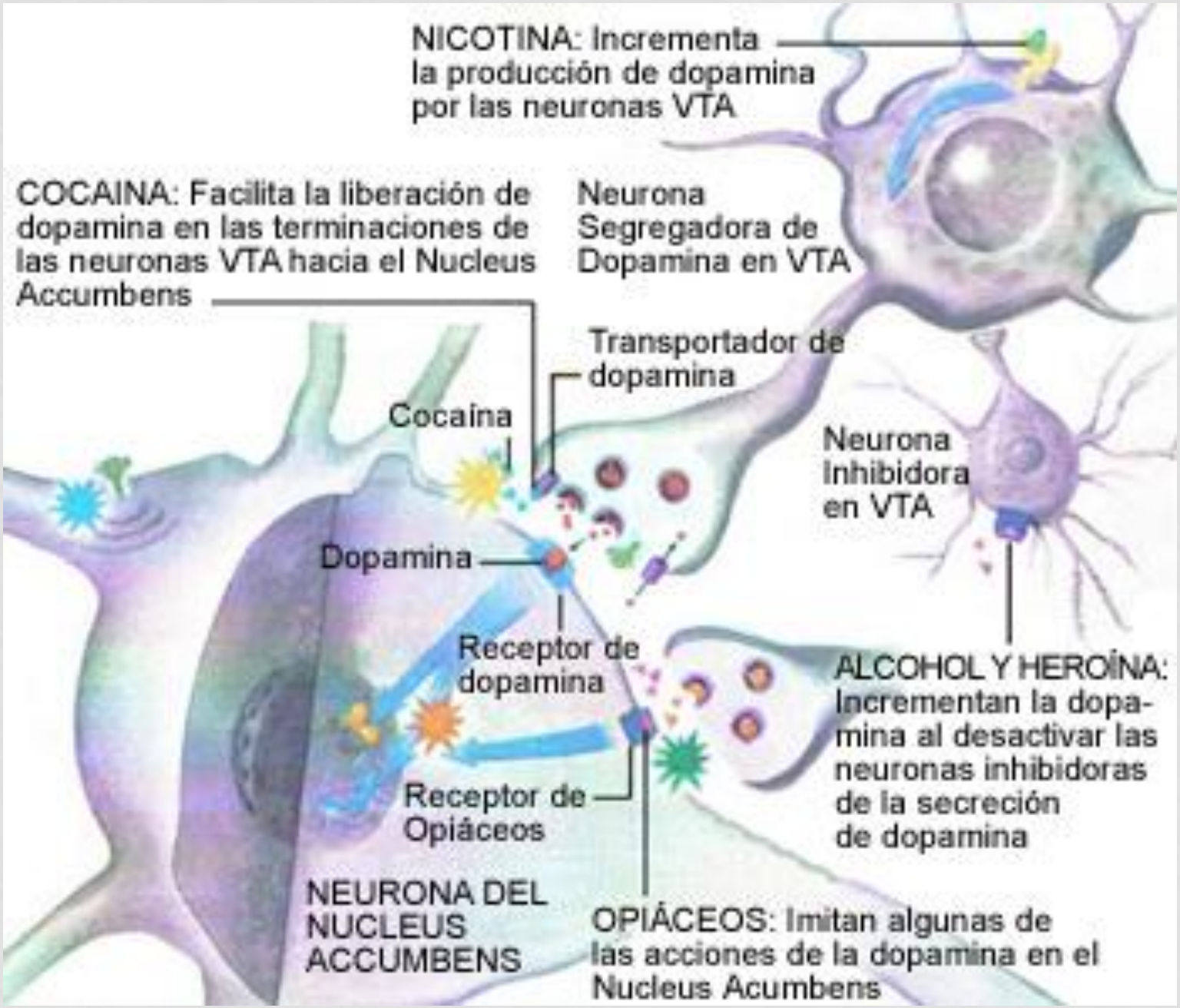
DOPAMINA Y ACCION DE LOS ANALGÉSICOS.

- Los mensajes que son "felices" o positivos, son llevados por los "MENSAJEROS ALEGRES", técnicamente se conoce como: sistema biogenético de amino/endorfina. (Dopamina, como no)
- Otros mensajes son sombríos y depresores. Estos son llevados por los "MENSAJEROS TRISTES".
- La mayor parte de los centros nerviosos reciben ambos tipos de mensajes.
- Si ésta transmisión esté en equilibrio todo funciona con normalidad.
- Cuando la función de la dopamina disminuye también disminuye la función de la endorfina.
- Si el estrés causa una alteración de la dopamina a la baja, la persona pierde su "anestésico" natural. (Por eso lo primero que intentan hacer los sanitarios cuando alguien llega con dolor es tratar de tranquilizarle).
- En el caso de los pacientes con Tourette el estrés puede producir todo lo contrario, un aumento de la dopamina y por tanto una acción combinada de sus endorfinas y analgésicos le puede llevar a: una hipersensibilidad, mareos, malestar, disminución de la conciencia,…

ANALGÉSICOS.

- Pero cuando el paciente toma medicación además puede ocurrir lo siguiente:
  - Posible somnolencia intensa si haloperidol se administra junto con **indometacina;**
  - El riesgo de convulsiones aumenta si se administra **tramadol** con risperdal o haloperidol.
  - Los efectos hipotensores y sedantes aumentan si la medicación se administra junto con analgésicos opioideos: **adolonta u oxicodona.**



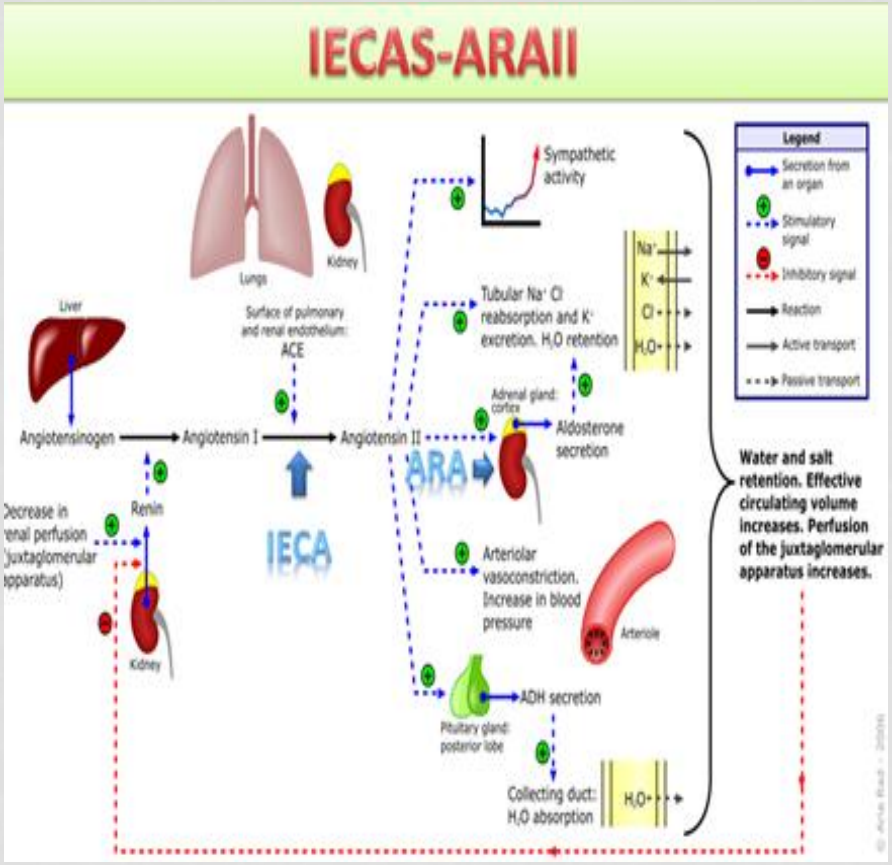

NICOTINA: Incrementa la producción de dopamina por las neuronas VTA
COCAINA: Facilita la liberación de dopamina en las terminaciones de las neuronas VTA hacia el Nucleus Accumbens
Neurona Segregadora de Dopamina en VTA
Transportador de dopamina
Cocaina
Neurona Inhibidora en VTA
Dopamina
Receptor de dopamina
ALCOHOL Y HEROÍNA: Incrementan la dopamina al desactivar las neuronas inhibidoras de la secreción de dopamina
Receptor de Opiáceos
NEURONA DEL NUCLEUS ACCUMBENS
OPIÁCEOS: Imitan algunas de las acciones de la dopamina en el Nucleus Acumbens

ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

- El efecto sedante del haloperidol o del risperdal aumenta si se administran junto con ansiolíticos e hipnóticos.
- El riesgo de hipotensión, bradicardia y depresión respiratoria aumenta cuando el haloperidol se administra por vía intramuscular junto con benzodiazepinas por vía parental (gotero)
- La concentración plasmática de haloperidol es aumentada por la buspirona. (Buspar, neuroalivio, dalpas).

ANTIHIPERTENSIVOS

- El efecto hipotensor de estos fármacos aumenta si se administran junto con risperdal o haloperidol.
- Por ello las tomas deben de espaciarse en el tiempo.
- **Antagonistas de los canales de calcio**:
  - **dihidropiridinas:** nicardipina, nifedipina, amlodipina, felodipina.
  - **benzotiazepinas:** diltiazem.
  - **fenialquilaminas:** verapamil, gallopamil.
- **Antagonistas de los receptores a-adrenérgicos**: Fenilalanina, alfuzosina.
- **Antagonistas de los receptores de angiotensina II:** Losartán,Telmisartán,Irbesartán,Olmesartá, Valsartán.



ANTIULCEROSOS Y ANTIACIDOS

- Los efectos de la medicación para controlar tics:
  - posiblemente son potenciados por la cimetidina: Ali-veg, Fremet, Tagamet.
  - Su concentración plasmática posiblemente es reducida por el omeprazol;
  - Su absorción es reducida por los antiácidos.
  - Sus efectos son potenciados por la metoclopramida (Primperam, Aeroflat) que además exacerba sus efectos secundarios.

ANTIBIÓTICOS:

- Siempre que nos vayan a administrar antibiótico por vía parental (intravenoso) advertir:
  - Que se padece Síndrome de Gilles de la Tourette.
  - Si se toma medicación para los tics, comunicar el nombre y que usualmente se usa como antipsicótico.
- Preguntar si conoce el Síndrome y asegurarnos de que saben que se caracteriza por un exceso de transmisión dopaminérgica.

ANTIHISTAMÍNICOS:

- Pueden potenciar los efectos secundarios de los fármacos para los tics y de los antidepresivos.
- Cuando no se toma medicación pueden llegar a producir hipersensibilidad.
- Debemos de advertir que padecemos Gilles de la Tourette antes de que nos receten un antihistamínico.

ANTIPALÚDICOS

- Los laboratorios que comercializan antipalúdicos aconsejan evitar su uso con fármacos antipsicóticos.
- El riesgo de arritmias ventriculares aumenta si risperdal o haloperidol se administra junto con la mefloquina o la quinina.

ANTIVÍRICOS

- Si se toma haloperidol o risperdal el ritonavir aumenta la concentración plasmática, pudiendo llegar a niveles tóxicos.
- **Clorhidrato de Difenhidramina:** Compuesto antivírico que se emplea en la profilaxis y el tratamiento de la gripe de tipo A.
- Aumenta la liberación de dopamina, y produce graves reacciones extrapiramidales.
- Antes de tomar un antivírico avisar de que se padece Síndrome de Tourette.

ANTIDEPRESIVOS:

- La concentración plasmática del haloperidol, la risperidona, el sertindol y la zotepina:
  - es aumentada por la fluoxetina;
  - posiblemente es reducida por el hipérico (hierba de San Juan)
- Como el haloperidol y el risperdal aumentan la concentración plasmática de antidepresivos tricíclicos; los antidepresivos más recetados en Gilles de la Tourette son los ISRS.
- Si tenemos síntomas depresivos debemos advertir que en nuestra familia hay antecedentes de Gilles de la Tourette.

OTRAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN SÍNDROME DE TOURETTE

- Se han encontrado interacciones clínicamente relevantes (en muchos pacientes con Síndrome deTourette), pero no estadisticamente significativas (de entre todas las personas que lo toman es muy infrecuente que ocurran) en fármacos como:
  - Antidiarreicos. (Tipo Fortasec)
  - Antitusivos derivados morfínicos o teofilinas. (Terbasmín, ventolín, codeína, Efedrina)
  - Miorrelajantes (Myolastan)
  - Corticoestoroides
  - Teofilina

FARMACOS USADOS MÁS FRECUENTEMENTE EN SINDROME DE TOURETTE

HALOPERIDOL

- Somnolencia o sedación por depresión del SNC con: alcohol, hipnóticos, sedantes, analgésicos potentes.
- Riesgo de depresión respiratoria con: morfinomiméticos, barbitúricos.
- No asociar a: analgésicos, antitusígenos morfínicos (teofilinas), antihistamínicos H_1 , barbitúricos, benzodiazepinas y otros tranquilizantes, clonidina y derivados.

RISPERDAL

- Puede alterar la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central.
- Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se recete RISPERDAL a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio intenso, exposición a calor extremo,
- Se debe usar risperidona con precaución en combinación con otras sustancias de acción central incluyendo notablemente el alcohol, opiáceos, antihistamínicos ,benzodiazepinas debido al riesgo del aumento de la sedación.

NITOMAN (TETRABENAZINA)

- Puede tener posible interacción con antibióticos como gatifloxacino, moxifloxacino.
- A diferencia del risperdal el nitoman puede producir hipotermia (disminución de la temperatura del cuerpo).
- Se recomienda suspender gradualmente el tratamiento. La interrupción brusca del mismo podría inducir un síndrome neuroléptico maligno (afección grave caracterizada por rigidez muscular, fiebre alta y somnolencia).

OXICODONA

- Puede tener otras indicaciones médicas independientes de las analgésicas.
- En el síndrome de Tourette los tics y el comportamiento automutilatorio mejora con la combinación de clonidina más 50 mg.día⁻de oxicodona.
  - Demuestra la implicación del mecanismo de acción opioide y del sistema noradrenérgico

EFECTO DEL CONSUMO DE CAFÉ Y TABACO.

FARMACOS, CAFEINA Y NICOTINA.

CAFEÍNA E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Diazepam	Café	Disminución de la unión a receptores por antagonismo competitivo
Clozapina	Café	Reversión de la acción antisicótica
Cocaína y metamfetamina	Café	Potenciación del efecto estimulante
Fenotíazinas	Café	Aumenta los requerimientos de fenotíazinas para controlar la sintomatología
Terapia electroconvulsiva	Café	Prolonga el tiempo de convulsión y disminuye la respuesta terapéutica

TABACO Y FARMACOS

- **Tabaco y teofilina**
- El tabaco acelera el metabolismo de la teofilina.
- La eliminación es mucho más rápida, por lo que las dosis efectivas deben de ser entre un 30 y un 50% más elevadas.
  - Ello exarceba los síntomas en pacientes con Tourette, lleven o no medicación.
- Una privación brusca de tabaco va acompañada de una acumulación de la teofilina por disminuir la activación del metabolismo.
  - Si estamos dejando de fumar hay que avisar a nuestro médico, y vigilar el riesgo de sobredosis.

TABACO Y ANTIPSICÓTICOS.

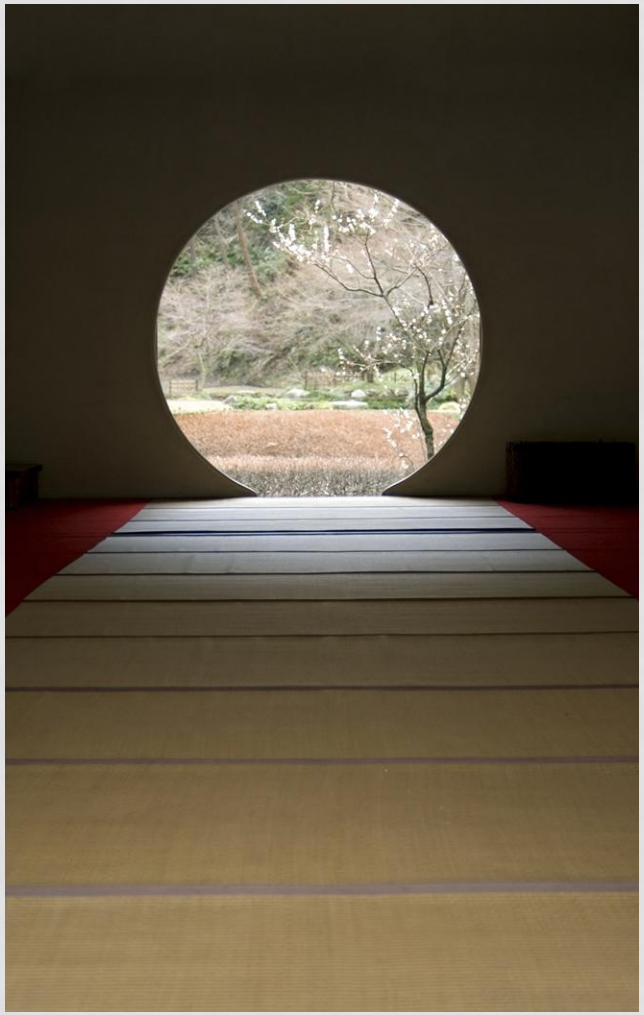
- Las concentraciones plasmáticas son más bajas entre los fumadores, independientemente del sexo.
- La interrupción brusca del tabaco puede entonces desencadenar una mayor intensidad de los efectos no deseables.
- Estas variaciones se explican probablemente por el efecto del tabaco sobre el metabolismo y/o sobre los fenómenos de absorción intestinal.

TABACO Y BENZODIACEPINAS

- Los efectos del **humo** del tabaco sobre el metabolismo de las benzodiacepinas son insignificantes.
- Estudios epidemiológicos han mostrado que el **consumo de tabaco** disminuye la eficacia de las benzodiacepinas en la sedación entre los fumadores con respecto a los no fumadores, como ocurre con los neurolépticos.
- Este efecto es proporcional al número de cigarrillos fumados al día y puede necesitar un aumento en la posología.

TABACO Y ANTIULCEROSOS

- La interacción medicamentosa está sobre todo ligada al aumento de la secreción clorhídrica gástrica por el tabaco.
- Las dosis de antiulcerosos deberán ser mayores, y si se toman antipsicóticos aumentará el riesgo de interacción



ANESTESICOS GENERALES.

- Reproducimos una carta de los doctores R. García-López, M. Llácer Pérez y M. de las Mulas Béjar.
- Del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Costa del Sol de Marbella y del Departamento de Anestesiología y Reanimación del Hospital Virgen de la Macarena de Sevilla.

- La entrevista preanestésica permite conocer la sintomatología neurológica del paciente, alteraciones psicopatológicas, medicación que toma, presencia de otras patologías asociadas y disminuir el estrés ante la intervención.
- Una adecuada premedicación ansiolítica está más indicada que nunca, las benzodiacepinas como el clonazepam son utilizadas frecuentemente en el ST y esta habituación deberá ser tenida en cuenta en la premedicación.
- Debemos mantener la medicación crónica para mejorar el control de la sintomatología y para evitar un severo efecto rebote. De considerarse necesaria su suspensión, debería ser gradual hasta quedar sin tratamiento las 48 horas previas.

- Los neurolépticos presentan como efecto secundario más frecuente la sedación que puede potenciarse con benzodiacepinas, hipnóticos y opiáceos. Producen bloqueo alfa-adrenérgico que puede conducir a hipotensión severa que requiera tratamiento inotrópico e hipotermia de origen talámico.

- Debemos prever los más graves efectos secundarios como la discinesia tardía, el síndrome neuroléptico maligno y el síndrome anticolinérgico central y periférico. Pimozide, risperidona o ziprasidona se han relacionado con arritmias severas e incluso mortales por alargamiento del PR y QT, que obliga a monitorización adecuada. Los macrólidos están contraindicados en pacientes tratados con pimozide debido a la inhibición del citocromo P450, que aumenta la cardiotoxicidad del neuroléptico.

- Los derivados anfetamínicos mejoran la concentración y no deben ser suspendidos de forma brusca, ya que pese a lo que pudiera esperarse no aumentan los tics ni producen agitación.
- Debemos mantener hasta la mañana de la intervención los ISRS, atentos a la aparición de un síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, mioclonos, fiebre, temblor). Se han relacionado con una alteración de la agregación plaquetaria pudiendo aumentar el sangrado. También pueden desplazar de las proteínas plasmáticas a anticoagulantes orales y digoxina, potenciando su efecto.
- El antagonista serotoninérgico ondansetrón se ha usado sin problemas. La metoclopramida se puede utilizar con seguridad e incluso se ha utilizado como tratamiento de los tics en casos refractarios a tratamientos habituales.
- Consideramos que no hay ninguna técnica anestésica contraindicada. En todos los casos comunicados tanto la sedación como la anestesia general suprimen los tics. Se ha recurrido a midazolam para sedación en procedimientos dentales sin problemas.

- Aunque la sedación con benzodiacepinas podría considerarse la más adecuada, es seguro usar propofol como inductor anestésico, habiéndose comunicado el uso de tiopental, opiáceos, gases halogenados, relajantes neuromusculares y protóxido de nitrógeno.
- La administración de ketamina, por su estimulación central, o etomidato por su potencial distónico debería realizarse con precaución.
- Concluimos que cuando sea necesario anestesiar a un paciente con ST debemos realizar una cuidada anamnesis para delimitar la sintomatología neurológica y asociada, buscar factores desencadenantes de las crisis de tics, conocer y mantener la medicación que toman. En quirófano estar alerta ante la posible aparición de depresión nerviosa central, hipotensión, hipotermia, complicaciones neurológicas graves o posible sangrado excesivo, monitorizar el electrocardiograma y vigilar las interacciones medicamentosas. La anestesia regional puede realizarse aunque es previsible una mayor dificultad técnica, debemos facilitar una postura quirúrgica cómoda.
- Los medicamentos catecolaminérgicos deben ser titulados juiciosamente. Esta vigilancia debe extenderse al área postoperatoria.

BIBLIOGRAFIA

- **R. García-López, M. Llácer Pérez y M. de las Mulas Béjar**. "Consideraciones anestésicas en el Síndrome de Tourette"
- **Sandyk R.** "Tourette syndrome: successful treatment with clonidine and oxycodone". Journal neurologist 1986; 233: 178-9.
- **Sanz Ortiz J.** " Oxycodone". Revista de la Sociedad Española del Dolor 2005; 12: 525-531
- **Vicente N, Díaz H, Ochoa E.** "Consumo de sustancias en pacientes con esquizofrenia". Psiquiatría.com; 2001 5: 1-7
- Imagen interacción café www.geodon.com
- **Gaudoneix-Taieb, M., Beauverie, P; Poisson, N.**, « Tabaco y medicamentos: ¿amistades peligrosas?" www.adicciones.es