

## **PSICOFÁRMACOS EN LA PANDEMIA POR COVID-19**

Tras las alarmistas predicciones del Prof. J.R. Laporte y la sensata contestación del Dr. N. Cardoner en la que la Societat Catalana de Psiquiatria i Salut Mental afirma que “no hay pruebas científicas sólidas” que muestren un mayor riesgo de neumonía por Covid-19 por el uso de diversos medicamentos y alerta que retirar psicofármacos en las personas que los necesiten les puede causar graves perjuicios, discrepando de un informe del Prof. Laporte que advierte que muchos antipsicóticos, antidepressivos, antiácidos, analgésicos opiáceos, sedantes y otros fármacos de uso común en población de más edad aumentan el riesgo de neumonía y por ello debería revisarse la medicación de las personas de las residencias –que muchas veces toman varios de estos fármacos– e intentar retirarla, entendemos que procede hacer algunas matizaciones.

La Societat de Psiquiatria considera que el informe genera “alarmismo” y que los estudios no son suficientemente concluyentes ni extrapolables. El Dr. Cardoner se refería a estudios que no hallan relación (o es muy baja, o se cuestiona) entre antidepressivos, antiepilépticos y algunos antipsicóticos y el mayor riesgo de neumonías, si bien cuando se ve esta asociación es principalmente por neumonías bacterianas o las derivadas de broncoaspiración, lo que no sería extrapolable a las neumonías víricas, como es el caso de la causada por el coronavirus.

Compartimos la apreciación del Dr. Cardoner que no se pueden retirar los tratamientos sin más, y que ya forma parte del seguimiento para con nuestros pacientes psíquicos el reajustar su medicación.

Cardoner hace referencia a que en los casos de enfermos por el virus ya se valora la medicación que tomaba el paciente y la que pudiera necesitar para tratar la infección y se analizan posibles interacciones. Cardoner señaló que, en personas con patología mental, los psiquiatras ya están alerta para que los pacientes no dejen el tratamiento, porque precisamente la situación de confinación y alerta derivada de la epidemia podría propiciar que su estado empeore.

Completando lo indicado por el Dr. Cardoner, si que consideramos importantes las interacciones entre los psicofármacos y tratamiento utilizados en el Covid-19. Para ello consideramos de referencia el documento redactado por varias sociedades, entre las que están la Sociedad Española de Psiquiatría y la de Psiquiatría Biológica, en el que presentan unas tablas que pueden ser de utilidad, especialmente en pacientes mayores. Las referidas tablas que exponemos seguidamente han sido elaboradas por:

Ainhoa Esteve Arrién. Médico especialista en Geriátría. Sección de Geriátría. 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.

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 codifican en verde claro los no contraindicados pero tampoco indicados de primera elección, y en verde intenso los recomendados como opción preferente.

<b>Quetiapina</b>	12,5-300 mg/día	Ritonavir eleva el nivel y efecto de quetiapina mediante interacción metabolismo CYP-450-3A4 y 2D6 <b>Lopinavir y quetiapina aumentan recíprocamente toxicidad aditiva sobre aumento QTc</b>	<b>Moderada: aumento QT (evitar o disminuir dosis)</b>	<b>Aumento QTc contraindica</b>	NO interacción	<b>SI CONTRAINDICADA</b> En paciente con dosis previas, disminuir a 1/6 si dosis altas (Esquizofrenia, etc) <b>No de nuevo inicio (delirium, demencia)</b> <b>ALTO RIESGO arritmogénico</b>	<b>NO EVITAR</b> En algunas guías recomiendan <b>disminuir dosis a 1/6 de la habitual</b> (pacientes Esquizofrénicos adultos más jóvenes con dosis altas)
<b>Ziprasidona</b>	20-60mg vo	Ritonavir eleva el nivel y efecto de ziprasidona mediante inhibición metabolismo CYP3A4 en 1/3 <b>Lopinavir contraindicado ppr aumento QTc efecto aditivo</b>	<b>Grave: aumento QT</b>	<b>Aum QTc grave Efecto aditivo evitar</b>	NO interacción	<b>SI CONTRAINDICADO</b>	<b>NO CONTRAINDICADO</b>
<b>Amisulprida</b>	Vo 100-300mg/d	No interacción	No interacción	No interacción <b>SIGNIFICATIVA Aumento QT significativo de significación clínica incierta</b>	NO interacción	NO, se puede <b>mantener en los que lo estuvieran tomando ya</b> , no es la mejor opción de inicio agudo	Utilizar con precaución <b>NO INDICACIÓN DE INICIO AGUDO</b>
<b>Clozapina</b>	Vo, 12,5-50mg/día	Ritonavir eleva el nivel o efecto de clozapina mediante inhibición metabolismo CYP3A4 y 2D6 <b>Lopinavir: efecto aditivo Aum QTc</b>	<b>Riesgo incrementado de Agranulocitosis</b>	<b>Aum QTc grave Efecto aditivo evitar</b>	NO interacción	<b>NEUTROPENIA GRAVE frecuente en COVID</b> <b>Toxicidad hematológica aditiva</b>	<b>CONTRAINDICADA</b>
<b>ANTIDEPRESIVOS Y FÁRMACOS UTILIZADOS COMO ESTABILIZADORES DEL HUMOR</b>							
<b>Sales de litio</b>	VO, dosis según litemia	<b>Aumenta QT con Lopinavir</b> Puede producir arritmias y potencialmente fatal, pero frecuencia baja	<b>Aumenta QT</b> Puede producir arritmias y potencialmente fatal, pero frecuencia baja	<b>Aumenta QT</b> Puede producir arritmias y potencialmente fatal, pero frecuencia baja		<b>No inicio en situación aguda</b> Alto Riesgo de arritmias Contraindicado en Sd QT congénito, cardiopatías, arritmias, 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.
<b>Valproico (VPA)</b>		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	<b>Moderado: Cloroquina puede disminuir el umbral convulsivo lo que puede antagonizar la acción de los antiepilépticos (mecanismo incierto)</b>	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
<b>Carbamacepina (CBMZ)</b>	VO 100-1200mg/d IV	<b>CBMZ aumenta el metabolismo de LOP/r disminuyendo su acción antiretroviral y LOP/r disminuye el metabolismo de CBMZ vía CYP450-3 A4 con aumento de niveles y toxicidad.</b>	Moderado: cloroquina disminuye efecto de carbamazepine y puede aumentar el umbral convulsivo	NO interacción	Disminuye dosis de CBMZ vía CYP450	<b>SI; CONTRAINDICADA</b> Efectos adversos podrían continuar durante semanas	<b>Discontinuar, no iniciar</b> Si imprescindible disminuir dosis CBMZ
<b>Lamotrigina</b>	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%

<b>Topiramato</b>	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
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>							
<b>Vortioxetina</b>	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	<b>Disminuir dosis de vortioxetina 50%</b>
<b>Desvenlafaxina</b>	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
<b>Venlafaxina</b>	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.
<b>Duloxetina</b>	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
<b>Mirtazapina</b>	Vo 7,5-45mg	Lopinavir aumenta niveles de mirtazapina vía CYP3A4 y efecto sobre el QT aditivo  Ritonavir eleva niveles de mirtazapina vía CYP3A4 1#2, 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
<b>Sertralina</b>	Vo 25-100mg	Ritonavir aumentará dosis y niveles de sertralina por disminución del metabolismo vía CYP450-3 A4. Aumenta 3 veces los niveles (200%) <b>Lopinavir: aumenta QTc</b>	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
<b>Citalopram/ Escitalopram</b>	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
<b>ANSIOLÍTICOS Y BENZODIACEPINAS</b>							
<b>Lorazepam o Lormetazepam</b>	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 midazolam y 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
Diaepam	Vo, sc, iv	Lopinavir/ritonavir aumentan efecto y nivel de Diaepam 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
<b>OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS COMO ANSIOLÍTICOS/HIPNÓTICOS O PARA LA INQUIETUD O AGITACIÓN PSICOMOTRIZ</b>							
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

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

Consideramos importante señalar las conclusiones de dicho documento que suscribimos plenamente.

### **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 fuese imprescindible una benzodiacepina, 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 1-5 mg), olanzapina (perfil más sedante, administración nocturna, dosis de inicio 2,5 mg) o paliperidona (oral, tercera elección, de rescate, aunque la dosis inferior de 3 mg 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: duloxetina, 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 3 mg. 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 2,5 mg, que es un tercio de la dosis de 7,5 mg. de liberación rápida intramuscular) u olanzapina intramuscular (dosis de inicio 1,25

mg.) en primer lugar y, en circunstancias excepcionales, intravenosa si es preciso.

Consideramos que este documento, tal como mencionan los autores, 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.

**Prof. Juan Gibert Rahola.**  
**Neurólogo y Catedrático de Farmacología.**  
**ASEPP**

En Cádiz a 14 de abril del 2020

  
SIF  
Prof. Dr. J. Gibert Rahola