



Capítulo 50/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO EN PSICOFARMACOLOGÍA

Trabajamos para su tranquilidad...

Interacciones fármaco-fármaco en psicofarmacología

Jonathan E. Alpert, MD, PhD

Puntos clave

- Las interacciones fármaco-fármaco son las alteraciones que se producen en las concentraciones o los efectos farmacológicos (o en ambos), relacionadas con la administración de dos o más fármacos prescritos con receta, adquiridos sin receta o, en su caso, usados como estupefacientes, con estrecho margen de proximidad temporal.
- Aunque algunas interacciones fármaco-fármaco asociadas a psicotrópicos son potencialmente mortales, la mayoría de ellas presentan manifestaciones de menor alcance, como incremento de los efectos secundarios, concentraciones farmacológicas anómalas o disminución de la eficacia.
- Las interacciones fármaco-fármaco farmacocinéticas inducen cambios en la concentración plasmática o tisular de uno de los principios activos, tras la coadministración de uno o más fármacos, por la acción de estos sobre uno de los cuatro procesos farmacocinéticos fundamentales: absorción, distribución, metabolismo o excreción.
- Las interacciones fármaco-fármaco farmacodinámicas conllevan un efecto de uno o más fármacos sobre otro en los sitios de acción de los receptores biológicos, y no implican cambios en las concentraciones plasmáticas o tisulares.
- El potencial de interacciones fármaco-fármaco ha de ser cuidadosamente evaluado siempre que se prescriban medicamentos asociados a interacciones infrecuentes, pero de efectos muy graves (p. ej., crisis hipertensivas, síndrome de Stevens-Johnson o arritmias cardíacas), y medicamentos con bajos índices terapéuticos (p. ej., warfarina) o intervalos terapéuticos estrechos (p. ej., ciclosporina), así como cuando se prescriben a pacientes clínicamente frágiles o debilitados, para los que pequeñas variaciones en los efectos secundarios o la eficacia pueden ser muy problemáticas.

Perspectiva general

El conocimiento de las interacciones fármaco-fármaco es esencial en la práctica de la psicofarmacología.^{1,2} Como en otras áreas de la medicina, la polifarmacoterapia se ha convertido en un abordaje de creciente aceptación en psiquiatría para trastornos difíciles de tratar.³ Por otra parte, los trastornos médicos generales concomitantes son frecuentes en pacientes con alteraciones psiquiátricas, en los que es mayor la probabilidad de regímenes de medicación complejos.^{4,5} De manera similar, el generalizado uso de suplementos que no requieren receta por parte de los pacientes que reciben tratamiento por trastornos psiquiátricos supone un riesgo adicional de interacciones fármaco-fármaco.⁶ Cuando se producen, tales interacciones se manifiestan de infinidad de formas, desde valores analíticos sorprendentes hasta síntomas que son difíciles de distinguir de los de las alteraciones psiquiátricas y médicas que se tratan. La evaluación global de pacientes con trastornos

psiquiátricos requiere, pues, una cuidadosa evaluación de las potenciales interacciones fármaco-fármaco.

Tales interacciones se relacionan con alteraciones de las concentraciones o los efectos farmacológicos (o ambos), atribuibles a la administración de dos o más fármacos, con o sin receta o utilizados como estupefacientes, en un intervalo de tiempo breve. Aunque algunas interacciones fármaco-fármaco son originadas por medicamentos que se administran con una separación de minutos u horas, otros las generan días, o incluso semanas, después de la suspensión de su uso, por sus prolongadas semividas de eliminación (p. ej., fluoxetina) o por su efecto a largo plazo sobre las enzimas metabólicas (p. ej., carbamacepina). Algunas de las interacciones fármaco-fármaco relacionadas con los psicotrópicos son potencialmente mortales, como las implicadas en la coadministración de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o de fármacos con potentes efectos serotoninérgicos (p. ej., petidina) o simpaticomiméticos (p. ej., fenilpropanolamina).⁷⁻⁹ En consecuencia, tales combinaciones están absolutamente contraindicadas. No obstante, la mayoría de las interacciones fármaco-fármaco en psicofarmacología se manifiestan de modos más sutiles, dando lugar con frecuencia a baja tolerabilidad y escaso cumplimiento debido a los efectos adversos (p. ej., hipotensión ortostática, sedación o irritabilidad), menos eficacia de la medicación o manifestaciones desconcertantes (como estado mental alterado o concentraciones farmacológicas inesperadamente altas o bajas). Las combinaciones de medicamentos que generan este tipo de interacciones de consecuencias no tan graves no suelen considerarse como contraindicaciones absolutas. Algunas pueden, de hecho, resultar útiles en el tratamiento de ciertos cuadros, mientras que causan estragos en otros pacientes. La capacidad de prever y reconocer tanto las interacciones importantes, pero infrecuentes, como las más sutiles, pero habituales, ofrece al médico la posibilidad de minimizar sus efectos como obstáculos para la seguridad del paciente y para el éxito terapéutico. Se trata, sin duda, de un importante objetivo que se debe tener en cuenta y de un considerable desafío en el ámbito de la psicofarmacología.

Aunque las interacciones fármaco-fármaco son generalizadas, son pocos los estudios que han evaluado in vivo las de mayor interés para los psiquiatras. Afortunadamente, los estudios bien diseñados sobre las interacciones fármaco-fármaco forman parte integral cada vez en mayor medida del desarrollo de los fármacos. Sin embargo, más allá de tales estudios, la bibliografía relativa a estas interacciones continúa siendo un mosaico de informes de casos, análisis posteriores a la comercialización y datos extrapolados de estudios en animales e in vitro, o referidos a lo que se conoce de otros fármacos con propiedades similares. Aunque muchos de ellos arrojan luz en ocasiones sobre los casos más sencillos, en los que un medicamento (B) ejerce un determinado efecto sobre otro (A), rara vez se considera el contexto clínico habitual, en el que múltiples fármacos con diversas interacciones entre ellos se administran simultáneamente. En tales circunstancias, el espectro de posibles interacciones fármaco-fármaco, a veces no bien delimitadas, es abrumadoramente variado.

Por fortuna, es creciente la diversidad de recursos disponibles (entre ellos paquetes de software sobre prescripciones y páginas web actualizadas, como www.drug-interactions.com) que contribuyen a la prevención y detección de potenciales interacciones. Además, es importante recordar que son numerosos los factores que contribuyen a la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos.^{10,11} Cabe citar entre ellos el cumplimiento terapéutico, la edad, el sexo, el estado nutricional, los diversos estados patológicos y los polimorfismos genéticos que pueden influir en el riesgo de efectos adversos y resistencia al tratamiento (fig. 50-1). Las interacciones fármaco-fármaco constituyen uno

de los factores que influyen en el modo en el que los pacientes reaccionan a los medicamentos. Su importancia depende en buena medida del contexto clínico. En muchos casos, la repercusión práctica de tales interacciones es muy escasa, si se compara con la de otros factores que afectan a la respuesta terapéutica, las concentraciones farmacológicas y la toxicidad. Parece, pues, razonable prestar especial atención a los contextos en los que es más probable que las interacciones fármaco-fármaco causen problemas clínicos.

Figura 50-1 Factores que contribuyen a la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos.

En primer lugar, es crucial estar familiarizado con el reducido número de interacciones fármaco-fármaco en el área de la psicofarmacología que, aunque inhabituales, pueden tener consecuencias extremadamente graves. Entre ellas se cuentan las de los fármacos asociados a arritmias ventriculares, crisis hipertensivas, síndrome serotoninérgico, síndrome de Stevens-Johnson, convulsiones y mielodisplasia grave. Además, las interacciones son importantes para pacientes tratados con fármacos de bajo índice terapéutico (p. ej., litio, digoxina o warfarina) o con intervalo terapéutico estrecho (p. ej., indinavir, nortriptilina o ciclosporina), en los que modificaciones relativamente reducidas del comportamiento farmacocinético o farmacodinámico ponen en riesgo el bienestar del paciente. Por otra parte, es importante considerar las potenciales interacciones fármaco-fármaco siempre que se evalúan pacientes con concentraciones farmacológicas inesperadamente variables o extremas, con cuadro clínico confuso (como el de deterioro clínico) o con efectos secundarios imprevistos. Por último, es probable que tales interacciones sean clínicamente relevantes en pacientes debilitados o ancianos, por su farmacocinética alterada y su vulnerabilidad, así como en casos de elevado consumo de alcohol o tabaco, drogodependencia o tratamiento de una sobredosis.

Clasificación

Las interacciones fármaco-fármaco se definen como farmacocinéticas, farmacodinámicas, idiosincrásicas o mixtas, dependiendo del supuesto mecanismo que subyace a ellas ([cuadro 50-1](#)). Las farmacocinéticas son las que comportan un cambio de concentración plasmática o distribución tisular (o ambas) de un medicamento en función de la coadministración de otro. Tales interacciones se deben a efectos en uno o más de los cuatro procesos farmacocinéticos siguientes, en virtud de los cuales los fármacos actúan en el organismo: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Dada la importancia de estos factores, en especial del metabolismo, en las interacciones fármaco-fármaco, a continuación se incluye una descripción más detallada de los citados procesos farmacocinéticos. Un ejemplo de interacción farmacocinética es la inhibición del metabolismo de la lamotrigina por el ácido valproico,¹² que eleva las concentraciones de lamotrigina y aumenta el riesgo de efectos adversos potencialmente graves, incluidas reacciones de hipersensibilidad (como las del síndrome de Stevens-Johnson). En cambio, las interacciones farmacodinámicas son las que implican un efecto farmacológico conocido en sitios (receptores) biológicamente activos. Estas interacciones se deben a un efecto farmacológico conocido por medio del cual los fármacos actúan sobre el cuerpo, sin que se registren cambios en las concentraciones farmacológicas. Un ejemplo de interacción fármaco-fármaco farmacodinámica es la

interferencia de los efectos antiparkinsonianos de un agonista de los receptores de la dopamina (como el pramipexol) por un antagonista de dichos receptores (como la risperidona). Las interacciones mixtas son aquellas que se cree que implican efectos tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos. Los síntomas de la toxicidad por serotonina, como agitación y confusión, que se han observado en algunos casos tratados con una combinación de paroxetina y dextrometorfano, por ejemplo, pueden ser reflejo del efecto farmacodinámico compartido de los dos fármacos en los sitios receptores de serotonina, así como de la elevación de las concentraciones de dextrometorfano, por inhibición del metabolismo de su citocromo P450 por la paroxetina. Por último, las interacciones idiosincrásicas son las que se producen de manera esporádica en un reducido número de pacientes, según patrones no previstos en virtud de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos implicados.

Cuadro 50-1 Clasificación de las interacciones fármaco-fármaco

Farmacocinéticas

Alteración de la concentración sanguínea o tisular (o ambas) por interacciones que afectan a la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción

Farmacodinámicas

Alteración del efecto farmacológico por interacciones en los mismos sitios (receptores) o en sitios biológicamente relacionados

Mixtas

Alteraciones de las concentraciones sanguíneas y los efectos farmacológicos por interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Idiosincrásicas

Reacciones esporádicas entre fármacos no atribuidas a sus propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas actualmente conocidas

Farmacocinética

Como se ha indicado, los procesos farmacocinéticos son absorción, distribución, metabolismo y excreción, es decir, los factores que determinan las concentraciones plasmáticas y tisulares de un medicamento.^{2,11,13} La farmacocinética es el análisis matemático de estos procesos. Los avances en química analítica y el de los métodos informáticos de modelización farmacocinética, junto con el creciente conocimiento de la farmacología molecular de las enzimas hepáticas responsables del metabolismo de la mayoría de los psicotrópicos, proporcionan perspectivas cada vez más optimizadas y complejas de la evolución y la interacción de los fármacos administrados. Aunque la farmacocinética comprende solo uno de los amplios mecanismos de interacción de los medicamentos, las

interacciones farmacocinéticas afectan a toda clase de fármacos psicotrópicos y no psicotrópicos. Una perspectiva general de los procesos farmacocinéticos constituye un prólogo útil para el análisis de las interacciones fármaco-fármaco diferenciadas por clases de psicotrópicos.

Absorción

En general, los factores que influyen en la absorción de los fármacos asociados a interacciones fármaco-fármaco que se producen entre medicamentos psiquiátricos son menos importantes que los factores que influyen en la ulterior disposición del fármaco (es decir, los procesos de distribución, metabolismo y excreción) y, en particular, en su metabolismo farmacológico. Los factores relacionados con la absorción suelen asociarse a preparados orales más que a los administrados por vía parenteral, en tanto que la absorción gastrointestinal del medicamento afecta a la tasa (velocidad) (tiempo hasta que se alcanza la concentración máxima) o el grado de la absorción, o a ambos. El alcance o la integridad de la absorción, también llamada absorción fraccional, se mide como área bajo la curva (ABC) en la representación gráfica de la concentración plasmática confrontada con el tiempo. Por su parte, la biodisponibilidad de una dosis oral de un fármaco es la comparación de la absorción fraccional del mismo, administrado por vía oral o por vía intravenosa (i.v.). Si se dice que un fármaco tiene una biodisponibilidad del 90% (p. ej., loracepam), ello indica que el grado de absorción de una dosis oral es muy próximo al de la dosis i.v., si bien la tasa de absorción puede ser bastante más lenta con la dosis oral.

Dado que la parte superior del intestino delgado es la principal localización de la absorción de fármacos, por difusión pasiva y filtración a través de la membrana y por procesos de transporte activo y pasivo, las sustancias que aceleran el vaciamiento gástrico (p. ej., metoclopramida) o disminuyen la motilidad intestinal (p. ej., opiáceos o marihuana) facilitan el mayor contacto con la superficie mucosa y, en consecuencia, la absorción a la circulación sistémica, con el consiguiente potencial aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco. A la inversa, los antiácidos, el carbón vegetal, la combinación caolín-pectina y la colestiramina pueden unirse a los fármacos, formando complejos que pasan por la luz del tubo digestivo sin ser absorbidos. Los cambios en el pH gástrico asociados a alimentos u otros fármacos alteran la fracción no ionizada no polar del fármaco disponible para su absorción. En los medicamentos que son ácidos o bases muy débiles, en cambio, el grado de ionización es relativamente invariable en condiciones fisiológicas. Las propiedades del preparado administrado (p. ej., comprimido, cápsula o líquido) también influyen en la tasa y el grado de absorción y, para un número creciente de fármacos (p. ej., litio, bupropión, valproato y metilfenidato), se dispone de preparados de liberación lenta. Por último, la acción local de enzimas en el tubo digestivo (p. ej., monoaminoxidasa [MAO] y citocromo P450 3A4) puede ser responsable del metabolismo del fármaco antes de su absorción. Como se indica más adelante, ello es esencial para el eventual desarrollo de crisis hipertensivas que se producen cuando cantidades excesivas de tiramina, compuesto de efecto hipertensor, ingeridas con la dieta son absorbidas sistémicamente en un contexto de inhibición irreversible de las isoenzimas MAO, de las que la tiramina es sustrato.

Distribución

Los fármacos se distribuyen a los tejidos a través de la circulación sistémica. La cantidad de fármaco que, en última instancia, alcanza los sitios receptores en los tejidos es determinada por diversos factores, como concentración de fármaco libre (no unido) en el plasma, flujo sanguíneo regional y propiedades fisicoquímicas del medicamento (p. ej., lipofilia o características estructurales). Para que el medicamento acceda al sistema nervioso central (SNC), es necesario que atraviese la barrera hematoencefálica. Los fármacos liposolubles (como benzodiacepinas, neurolépticos y antidepresivos cíclicos) se distribuyen más ampliamente que los hidrosolubles (como el litio), que presentan menor volumen de distribución. Los cambios asociados a la edad, entre los cuales destaca el aumento de la relación entre la grasa corporal y la masa magra corporal, determinan, pues, un incremento neto del volumen de distribución de los fármacos lipófilos y, potencialmente, una mayor acumulación de fármacos en el tejido adiposo en pacientes de edad avanzada que en los más jóvenes.

En general, los psicotrópicos presentan afinidades relativamente altas por las proteínas plasmáticas (algunos por la albúmina y otros, como los antidepresivos, por las glucoproteínas ácidas α_1 y las lipoproteínas). La mayoría de los psicotrópicos están unidos a proteínas en un 80%. Se considera que un fármaco está altamente unido a proteínas cuando más del 90% de él está presente de forma unida en el plasma. La fluoxetina, el aripiprazol y el diacepam son ejemplos de los numerosos psicotrópicos que presentan un elevado grado de unión a proteínas. En cambio, la venlafaxina, el litio, el topiramato, la zonisamida, la gabapentina, la pregabalina, el milnaciprán y la memantina lo son de los psicotrópicos con mínima unión a proteínas y, por tanto, con mínimo riesgo de participar en interacciones fármaco-fármaco relacionadas con la unión a proteínas. Existe un equilibrio reversible entre el fármaco unido y el no unido. Solo la fracción no unida ejerce efectos farmacológicos. La competencia de dos o más medicamentos por sitios de unión a proteínas a menudo causa el desplazamiento de un fármaco previamente unido, que, al pasar al estado libre, se torna farmacológicamente activo. De manera similar, las concentraciones plasmáticas reducidas de proteínas en un paciente con malnutrición grave, o en uno que padece una enfermedad asociada a disminución pronunciada de las proteínas séricas (como las hepatopatías o el síndrome nefrótico), pueden relacionarse con un aumento de la fracción de fármaco no unido, potencialmente disponible para desarrollar su actividad en los sitios receptores pertinentes. En la mayoría de las circunstancias, los cambios netos en la concentración plasmática de fármaco activo son, de hecho, de escasa magnitud, ya que el fármaco no unido está disponible para su redistribución a otros tejidos y para su metabolismo y excreción, compensando la elevación inicial de las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, es posible que se produzcan consecuencias clínicamente significativas cuando las interacciones por desplazamiento de la unión a proteínas alteran la fracción no unida de fármacos que previamente presentaban un alto grado de unión y que tienen bajo índice terapéutico (p. ej., warfarina). En estos casos, variaciones relativamente pequeñas de la concentración plasmática pueden asociarse a efectos perjudiciales graves.

El creciente conocimiento de las proteínas de transporte de fármacos, entre las que las mejor tipificadas son las glucoproteínas P, apunta a un papel crucial de las mismas en la regulación de factores como la permeabilidad del epitelio intestinal, los linfocitos, los túbulos renales, las vías biliares y la barrera hematoencefálica. Se cree que estas proteínas de transporte son responsables de ciertas formas de resistencia y tolerancia a fármacos, aunque también se contemplan cada vez en mayor medida como probables mediadores de interacciones de importancia clínica.² Es poco lo que se sabe sobre su significación en las interacciones que

implican a fármacos de uso psiquiátrico; se cree que la capacidad de la hierba de San Juan (hipérico) para reducir las concentraciones hemáticas de diversos medicamentos esenciales (como la ciclosporina o el indinavir) puede relacionarse, al menos en parte, con un efecto de este fitoterápico sobre el sistema de transporte de los fármacos.¹⁴

Metabolismo

El metabolismo es el mecanismo mejor caracterizado de todos los procesos farmacocinéticos relacionados con las interacciones fármaco-fármaco. Dicho metabolismo es la biotransformación de un fármaco en otra forma química, proceso que suele ser mediado por enzimas y que determina la formación de un metabolito, que puede ser farmacológicamente activo o no, y que puede o no experimentar otras biotransformaciones antes de su excreción final. La mayoría de los medicamentos sufren diversos tipos de biotransformación, y son muchas las interacciones de significación clínica con psicotrópicos que se basan en la interferencia en este proceso. El cada vez más preciso conocimiento de las enzimas hepáticas y, en especial, la rápida y creciente tipificación de las isoenzimas del citocromo P450 y de otros sistemas enzimáticos, como las difosfato de uridina glucuronosiltransferasas (UGT), las monooxigenasas que contienen flavina (FMO, flavin-containing monooxygenases), las metiltransferasas y las sulfotransferasas, ha determinado un sustancial avance en la comprensión y la predicción de las interacciones farmacológicas y de la variación individual en la respuesta a fármacos.^{2,15}

Las reacciones de fase I comprenden oxidación, reducción e hidrólisis, reacciones metabólicas que, habitualmente, dan lugar a metabolitos intermedios que, con posterioridad, experimentan reacciones de fase II (como la conjugación [p. ej., glucuronidación y sulfatación] y la acetilación). Las reacciones de fase II suelen dar lugar a metabolitos hidrosolubles altamente polares, dispuestos para su excreción renal. La mayor parte de los psicotrópicos experimentan reacciones metabólicas de fases I y II; notables excepciones son el ácido valproico y un subgrupo de las benzodiazepinas (el loracepam, el oxacepam y el temacepam), que se «saltan» el metabolismo de fase I y solo experimentan reacciones de fase II. Por otra parte, ciertos medicamentos, como el litio y la gabapentina, no registran biotransformación hepática alguna antes de ser excretados por los riñones.

La síntesis o la actividad de las enzimas microsómicas hepáticas se ven afectadas por inhibidores e inductores metabólicos, así como por diversos polimorfismos genéticos (rasgos heredados de forma estable). En la [tabla 50-1](#) se enumeran los inductores e inhibidores enzimáticos frecuentes en el ámbito clínico. Estos deben interpretarse como advertencias que indican que puede ser necesaria una investigación más pormenorizada de posibles interacciones fármaco-fármaco cuando se encuentran en la lista de medicamentos de un paciente. Imaginemos, por ejemplo, dos fármacos, A y B, ambos asociados a una enzima metabólica. Es posible que el fármaco B sea inhibidor o inductor de esa enzima, mientras que el fármaco A puede ser metabolizado normalmente por la enzima, por lo que se denominaría sustrato. Si el fármaco B es inhibidor con respecto a la enzima metabólica, impedirá el metabolismo de un sustrato administrado simultáneamente (fármaco A), provocando una elevación de las concentraciones plasmáticas de dicho sustrato. Si el fármaco B es un inductor de esa enzima, potenciará el metabolismo del sustrato (fármaco A), dando lugar a una reducción de las concentraciones plasmáticas de ese sustrato ([fig. 50-2](#)). En determinadas circunstancias, un inhibidor (como el zumo de pomelo) o un inductor (como ciertas hortalizas

crucíferas, como las coles de Bruselas) no son fármacos, sino sustancias ingeridas en la dieta. Además, en ocasiones, un fármaco no solo es sustrato de una enzima, sino que también inhibe el metabolismo de otros sustratos dependientes de esa enzima, en cuyo caso se considera tanto inhibidor como sustrato. La inhibición suele ser inmediata y se registra a través de uno o más de una amplia gama de mecanismos (incluidas la inhibición competitiva y la inactivación de la enzima). En cambio, la inducción, que requiere un aumento de la síntesis de la enzima metabólica, es en general un proceso más gradual. La reducción de las concentraciones plasmáticas de un sustrato puede no ser evidente hasta días o semanas después de la introducción del inductor. Ello es particularmente importante cuando la asistencia a un paciente es transferida a un entorno distinto, en el que el deterioro clínico puede ser el primer signo de que las concentraciones farmacológicas han disminuido. Recíprocamente, la elevación de las concentraciones plasmáticas del fármaco puede obedecer a la interrupción previa de un factor inductor (p. ej., consumo de tabaco o carbamacepina), o bien a la introducción más reciente de un inhibidor (p. ej., fluoxetina o ácido valproico).

Tabla 50-1

Fármacos y sustancias habitualmente utilizados que inhiben o inducen el metabolismo hepático de otros medicamentos

Inhibidores	Inductores
Antifúngicos (ketoconazol, miconazol, itraconazol)	Barbitúricos (p. ej., fenobarbital, secobarbital)
Antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina, triacetiloleandomicina)	Carbamacepina
Fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino)	Oxcarbacepina
Isoniacida	Fenitoína
Antirretrovirales	Rifampicina
Antipalúdicos (cloroquina)	Primidona
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)	Cigarrillos
Duloxetina	Etanol (crónico)
Bupropión	Hortalizas crucíferas
Nefazodona	Carnes a la parrilla
β -bloqueantes (lipófilos) (p. ej., propranolol, metoprolol, pindolol)	Hierba de San Juan (hipérico)
Quinidina	Anticonceptivos orales
Valproato	Prednisona
Cimetidina	
Antagonistas del calcio (p. ej., diltiacem)	

Inhibidores	Inductores
Zumo de pomelo	
Etanol (agudo)	

Figura 50-2 Inhibición e inducción metabólicas. Las concentraciones séricas del fármaco A se elevan bruscamente si el fármaco B coadministrado es un inhibidor de su metabolismo, aunque dichas concentraciones disminuyen de manera gradual cuando B es inductor de su metabolismo.

Aunque las isoenzimas del citocromo P450 conforman solo uno de los numerosos sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo farmacológico, son responsables de la metabolización, al menos parcial, del 80% del total de los medicamentos prescritos. Además, la creciente atracción suscitada en los años noventa por la capacidad de muchos de los nuevos antidepresivos de inhibir las isoenzimas del citocromo P450 dio lugar a un considerable interés por los patrones de interacción de los psicotrópicos y otros fármacos con estas enzimas, en el marco del conocimiento y la predicción de las interacciones fármaco-fármaco. Las isoenzimas del citocromo P450 constituyen una familia de más de 30 enzimas que contienen hemo interrelacionadas, localizadas mayoritariamente en el retículo endoplásmico de los hepatocitos (pero también presentes en otras localizaciones, como intestino y cerebro), que median el metabolismo oxidativo de una amplia variedad de fármacos y de sustancias endógenas (como prostaglandinas, ácidos grasos y esteroides). La mayoría de los antidepresivos y antipsicóticos son metabolizados, o inhibidos, por una o más de estas isoenzimas. La [tabla 50-2](#) resume las interacciones de los fármacos psiquiátricos y no psiquiátricos con un subgrupo de isoenzimas que se han ido tipificando cada vez con más detalle (1A2, subfamilia 2C, 2D6 y 3A4). Más información sobre el alcance de estas y otras interacciones se expone en un apartado posterior de este capítulo, en el que se revisan interacciones fármaco-fármaco con repercusiones clínicas importantes.

Tabla 50-2

Sustratos, inhibidores e inductores seleccionados de las isoenzimas del citocromo P450

1A2	Sustratos	Paracetamol, aminofilina, asenapina, cafeína, clozapina, ciclobenzaprina, estradiol, fluvoxamina, haloperidol, mirtazapina, ondansetrón, olanzapina, fenacetina, procarcinógenos, propranolol, ramelteón, riluzol, ropinirol, tacrina, ATC de aminas terciarias, teofilina, verapamilo, warfarina, zileutón, zolmitriptán
	Inhibidores	Amiodarona, cimetidina, fluoroquinolonas, fluvoxamina, zumo de pomelo, metoxaleno, ticlopidina
	Inductores	Carnes a la parrilla, tabaco (cigarrillos), hortalizas crucíferas, modafinilo, omeprazol
2C	Sustratos	Barbitúricos, diacepam, fluvastatina, glipicida, gliburida, irbesartán, losartán, mefenitoína, AINE, nelfinavir, fenitoína, primidona, propranolol, proguanilo, inhibidores de la bomba de protones,

		rosiglitazona, tamoxifeno, ATC terciarios, THC, tolbutamida, R-warfarina, S-warfarina
	Inhibidores	Armodafinilo, fluoxetina, fluvoxamina, ketoconazol, modafinilo, omeprazol, oxcarbacepina, sertralina
	Inductores	Carbamacepina, noretindrona, prednisona, rifampicina, secobarbital
2D6	Sustratos	Anfetaminas, aripiprazol, atomoxetina, β -bloqueantes (lipófilos), codeína, debrisoquina, dextrometorfano, diltiacem, donepecilo, duloxetina, encainida, flecainida, galantamina, haloperidol, hidroxidona, iloperidona, lidocaína, mCPP, metoclopramida, mexiletina, nifedipino, ondansetrón, fenotiacinas (p. ej., tioridacina, perfenacina), prometacina, propafenona, risperidona, ISRS, tamoxifeno, ATC, tramadol, trazodona, venlafaxina
	Inhibidores	Amiodarona, antipalúdicos, bupropión, cimetidina, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, metadona, metoclopramida, moclobemida, paroxetina, fenotiacinas, inhibidores de la proteasa (ritonavir), quinidina, sertralina, terbinafina, ATC, yohimbina
	Inductores	Dexametasona, rifampicina
3A3/4	Sustratos	Alfentanilo, alprazolam, amiodarona, amprenavir, aripiprazol, armodafinilo, bromocriptina, buspirona, ergotamina-cafeína, antagonistas del calcio, cafeína, carbamacepina, cisaprida, clozapina, ciclosporina, dapsona, diacepam, disopiramida, efavirenz, estradiol, fentanilo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina), indinavir, lidocaína, loratadina, lurasidona, metadona, midazolam, modafinilo, nimodipino, pimocida, prednisona, progesterona, propafenona, quetiapina, quinidina, ritonavir, sildenafil, tacrolimús, testosterona, ATC de aminas terciarias, triazolam, vimblastina, warfarina, zolpidem, zaleplón, cipropridona
	Inhibidores	Antifúngicos, antagonistas del calcio, cimetidina, efavirenz, indinavir, fluvoxamina, fluoxetina (norfluoxetina), zumo de pomelo, antibióticos macrólidos, mibefradil, nefazodona, ritonavir, verapamilo, voriconazol
	Inductores	Armodafinilo, carbamacepina, glucocorticoides, modafinilo, oxcarbacepina, fenobarbital, fenitoína, pioglitazona, rifabutina, rifampicina, ritonavir, hierba de San Juan (hipérico), troglitazona

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ATC, antidepresivos tricíclicos; HMG-CoA, hidroximetilglutaril-coenzima A; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; mCPP, m-clorofenilpiperacina; THC, tetrahidrocannabinol.

Además de ser influido por los inductores o inhibidores farmacológicos, el estado metabólico de un paciente depende también del control genético. Continúan aumentando los conocimientos sobre los polimorfismos genéticos que afectan al metabolismo farmacológico.

En el grupo de las isoenzimas del citocromo P450 parece haber una distribución polimodal de la actividad metabólica en la población, en lo que respecta a ciertas enzimas (como la 2C19 y la 2D6). La mayoría de las personas son metabolizadores normales («extensos») en lo referido a la actividad de estas isoenzimas. Una proporción reducida son «metabolizadores lentos», con actividad defectuosa de una isoenzima. Probablemente, un número de personas mucho menor son metabolizadores ultrarrápidos (con actividad de la enzima superior a la normal) o metabolizadores intermedios (con un nivel comprendido entre el de los metabolizadores extensos y los lentos). Cabe prever que los metabolizadores lentos de una isoenzima del citocromo P450 en particular presenten concentraciones plasmáticas más altas de un fármaco que es metabolizado por esa isoenzima, siendo previsiblemente más sensibles, o requiriendo dosis menores, con respecto a ese fármaco que los pacientes con actividad normal de la enzima. También pueden presentar concentraciones plasmáticas superiores a las normales de metabolitos del fármaco producidos por otras vías metabólicas que no son alteradas por el polimorfismo, incurriendo, pues, potencialmente en actividad farmacológica o efectos adversos relacionados con estos metabolitos alternativos. Los metabolizadores lentos son relativamente insensibles a las interacciones farmacológicas que implican inhibición del sistema isoenzimático particular para el que ya son deficitarios. Cuando el polimorfismo se relaciona con una isoenzima necesaria para la conversión de un profármaco (p. ej., tamoxifeno, codeína o tramadol) en su forma activa, es probable que los metabolizadores lentos muestren una respuesta reducida a tales tratamientos. Los estudios sobre polimorfismos genéticos que afectan al sistema del citocromo P450 apuntan a la existencia de diferencias étnicas.¹⁶ Entre el 15 y el 20% de los estadounidenses de origen asiático o afroamericanos parecen ser metabolizadores lentos del P450 2C19, en comparación con el 3-5% de tal condición registrada en personas de raza blanca. A la inversa, la proporción de metabolizadores manifiestamente lentos con respecto al P450 2D6 parece ser mayor entre blancos (aproximadamente 5-10%) que entre los de origen asiático o los afroamericanos (aproximadamente 1-3%). Los conocimientos actuales sobre la importancia clínica de los polimorfismos genéticos en farmacoterapia psiquiátrica son escasos. Es creciente la disponibilidad de pruebas comerciales para la determinación del genotipo, destinadas a analizar los polimorfismos de potencial relevancia para el metabolismo fármaco-fármaco. Antes de que estas pruebas se incorporen de manera significativa a la práctica psicofarmacológica de rutina, son necesarios más estudios sobre el alcance de su conocimiento y de su capacidad de predicción de respuesta a los fármacos.

Excreción

Dado que la mayoría de los antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos se eliminan en buena parte por el metabolismo hepático, los factores que afectan a la excreción (filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular activa) son en general bastante menos importantes para la farmacocinética de estos fármacos que para el litio, para el cual tales factores implican en ocasiones consecuencias clínicamente significativas. Los trastornos que dan lugar a deficiencia de sodio (p. ej., deshidratación, restricción de la ingesta de sodio, uso de diuréticos tiacídicos) probablemente determinen un aumento de la reabsorción tubular proximal del litio, con el consiguiente aumento de sus concentraciones y la potencial toxicidad. Las concentraciones de litio y el estado clínico han de controlarse con especial cuidado ante un cuadro de vómitos, diarrea, pérdidas por evaporación excesiva o poliuria.

Factores como el envejecimiento, asociados a una reducción del flujo renal y de la tasa de filtración glomerular (TFG), también disminuyen la excreción de litio. Por ello, así como por su reducido volumen de distribución para el litio, debido a la pérdida relativa de agua corporal total al avanzar la edad, es característico que los pacientes ancianos requieran dosis de litio menores que los más jóvenes; en ellos, una dosis inicial baja (es decir, 150-300 mg/día) es a menudo prudente. No obstante, sin que haya relación aparente con los efectos farmacocinéticos, los pacientes ancianos pueden también mostrarse más sensibles a los efectos neurotóxicos del litio, incluso con concentraciones terapéuticas bajas. Los factores asociados a aumento de la TFG, en especial el embarazo, dan lugar a un incremento del aclaramiento del litio y a una reducción de sus concentraciones.

Para otros medicamentos, la excreción renal a veces se aprovecha en el tratamiento de las sobredosis de fármacos o drogas. La acidificación de la orina por ácido ascórbico, cloruro amónico o mandelato de metenamina incrementa la excreción de bases débiles (como anfetaminas y fenciclidina [PCP]). Por consiguiente, las medidas orientadas en este sentido son a menudo importantes en el tratamiento de urgencia de pacientes con intoxicación grave por PCP o anfetamina. A la inversa, la alcalinización de la orina mediante administración de bicarbonato sódico o acetazolamida acelera la excreción de ácidos débiles (incluyendo barbitúricos de acción prolongada, como el fenobarbital).

Antipsicóticos

Los fármacos antipsicóticos o neurolépticos comprenden las fenotiacinas (p. ej., clorpromacina, flufenacina, perfenacina, tioridacina y trifluoperacina), las butirofenonas (haloperidol), los tioxantenos (tiotixeno), las indolonas (molindona), las difenilbutilpiperidinas (pimocida), las dibenzodiazepinas (loxapina) y los nuevos fármacos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ciperasidona, aripiprazol, iloperidona, paliperidona, asenapina y lurasidona).¹⁷ Como clase, después de su administración oral se absorben en general con rapidez, aunque de forma errática, en el tubo digestivo (con concentraciones plasmáticas máximas tras un intervalo comprendido entre los 30 min y las 6 h). Son altamente lipófilos y se distribuyen rápidamente a los tejidos corporales, con volumen de distribución aparentemente grande. La unión a proteínas en la circulación oscila entre el 90 y el 98%, excepto para la molindona, la paliperidona y la quetiapina, en las que la unión es solo moderada. En general, los antipsicóticos experimentan un sustancial metabolismo hepático de primer paso (principalmente por reacciones de oxidación y reducción) y reducen su biodisponibilidad sistémica cuando se administran por vía oral, en comparación con cuando son administrados por vía intramuscular (i.m.), cuya absorción fraccional es próxima a la de la administración i.v. La mayor parte de los antipsicóticos tienen metabolitos farmacológicamente activos e inactivos. Dada su propensión al secuestro en los compartimentos corporales, la semivida de eliminación de los antipsicóticos es bastante variable, oscilando habitualmente entre las 20 y las 40 h. No obstante, en las butirofenonas, la farmacocinética de eliminación parece ser especialmente compleja, y su desaparición de la circulación sistémica, e incluso más de la cerebral, puede retrasarse más de lo habitual, cosa que también sucede con el nuevo fármaco aripiprazol (y su metabolito activo, el dehidro-aripiprazol), cuya semivida supera las 90 h.

Los antipsicóticos de baja potencia (como clorpromacina, mesoridacina, tioridacina, y clozapina) son en general los más sedantes y tienen los mayores efectos anticolinérgicos,

antihistamínicos y antagonistas α_1 -adrenérgicos, mientras que los de alta potencia (entre ellos haloperidol, loxapina, molindona y las fenotiacinas piperacínicas, como la trifluoperacina) es más probable que se asocien a una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP), como acatisia, distonía y parkinsonismo. Los antipsicóticos atípicos generalmente presentan afinidades para múltiples receptores, que incluyen antagonismo de receptores de dopamina D₁₋₄, receptores de serotonina 5-HT₁, 5-HT₅ y 5-HT₂, receptores α_1 - y α_2 -adrenérgicos, receptores de histamina-H₁ y receptores muscarínicos colinérgicos, con variaciones según los fármacos. Así, por ejemplo, la clozapina o la olanzapina presentan una afinidad notablemente superior por los receptores muscarínicos que los demás antipsicóticos, y el aripiprazol es agonista parcial del receptor D₂. A pesar del perfil farmacológico más complejo de estos nuevos fármacos atípicos, al igual que los antiguos antipsicóticos de baja potencia, se han asociado a menor riesgo de SEP. El hecho de que presenten el mismo amplio intervalo de actividad de receptores plantea también un riesgo aumentado de interacciones farmacodinámicas.

Los fármacos de baja potencia, al igual que ciertos antipsicóticos atípicos, inducen hipotensión significativa cuando se combinan con vasodilatadores o antihipertensivos relacionados con el bloqueo α_1 -adrenérgico (tabla 50-3).^{18,19} La hipotensión puede, asimismo, producirse cuando los antipsicóticos de baja potencia y los antidepresivos atípicos se combinan con antidepresivos tricíclicos (ATC) y antidepresivos IMAO. Se han referido casos de hipotensión grave cuando la clorpromacina se administra con captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). La hipotensión paradójica se registra cuando se administra epinefrina junto con antipsicóticos de baja potencia. En este contexto, el efecto estimulante β -adrenérgico de la epinefrina, inductor de vasodilatación, se cree que no encuentra oposición a su efecto hipertensor habitual, debido a que los receptores α_1 -adrenérgicos son ocupados por el antipsicótico. Un efecto similar se produce cuando se administra un neuroléptico de baja potencia a un paciente con feocromocitoma. Por último, el desarrollo de hipotensión es también posible si se utilizan antipsicóticos de baja potencia en combinación con diferentes anestésicos (como el halotano, el enflurano y el isoflurano).

Tabla 50-3

Interacciones farmacológicas seleccionadas con antipsicóticos

Fármaco	Potencial interacción
Antiácidos (con contenido de aluminio, magnesio), zumos de fruta	Interferencia en la absorción de los antipsicóticos
Carbamacepina	Disminución de las concentraciones plasmáticas del antipsicótico; riesgo adicional de mielodepresión con clozapina
Cigarrillos	Disminución de las concentraciones plasmáticas del antipsicótico; síntomas extrapiramidales reducidos
Rifampicina	Disminución de las concentraciones plasmáticas del antipsicótico

Fármaco	Potencial interacción
ATC	Aumento de las concentraciones plasmáticas del ATC y el antipsicótico; hipotensión, depresión de la conducción cardíaca (con antipsicóticos de baja potencia)
ISRS	Aumento de las concentraciones plasmáticas del ISRS y del antipsicótico; riesgo de arritmias con tioridina y pimocida
Bupropión, duloxetina	Aumento de las concentraciones plasmáticas del antipsicótico; riesgo de arritmias con tioridina
Fluvoxamina, nefazodona	Aumento de las concentraciones plasmáticas del antipsicótico; riesgo de arritmias con pimocida; riesgo de convulsiones con clozapina
β -bloqueantes (lipófilos)	Aumento de las concentraciones plasmáticas del antipsicótico; mejora de la acatisia
Anticolinérgicos	Toxicidad adicional por anticolinérgicos; reducción de síntomas extrapiramidales
Antihipertensivos, vasodilatadores	Hipotensión (con antipsicóticos de baja potencia y risperidona)
Guanetidina, clonidina	Bloqueo del efecto antihipertensivo
Epinefrina	Hipotensión (con antipsicóticos de baja potencia)
Antiarrítmicos de clase I	Depresión de la conducción cardíaca; arritmias ventriculares (con antipsicóticos de baja potencia, ciprasidona)
Antagonistas del calcio	Depresión de la conducción cardíaca; arritmias ventriculares (con pimocida)
Litio	Neurotoxicidad idiosincrásica

ATC, antidepresivos tricíclicos; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Además, los antipsicóticos de baja potencia ejercen efectos similares a los de la quinidina sobre la conducción cardíaca (y pueden prolongar los intervalos QT y PR).²⁰ La ciprasidona también induce prolongación del QT, aunque los casos de prolongación clínicamente significativa ($QTc > 500$ ms) parecen infrecuentes cuando el fármaco se administra a personas por lo demás sanas. Son posibles casos de depresión significativa de la conducción cardíaca, bloqueo cardíaco y arritmias ventriculares potencialmente mortales con coadministración de antipsicóticos de baja potencia o ciprasidona con antiarrítmicos de clase I (p. ej., quinidina, procainamida, disopiramida), con dosis altas de ATC, que ejercen una actividad similar a la de la quinidina en la conducción cardíaca, o cuando los antipsicóticos se administran en un contexto de otros factores agravantes (incluidas la hipopotasemia, la hipomagnesemia, la bradicardia o la prolongación congénita del QTc). La pimocida deprime, asimismo, la conducción cardíaca, por su acción de bloqueo de los canales del calcio, y la

combinación del fármaco con otros antagonistas del calcio (p. ej., nifedipino, diltiacem, verapamilo) está contraindicada.

Otra interacción farmacodinámica clínicamente significativa se produce cuando los antipsicóticos de baja potencia o los antipsicóticos atípicos, sobre todo clozapina u olanzapina, se administran con otros fármacos que tengan efectos anticolinérgicos (entre ellos ATC, benzotropina y difenhidramina). Al combinar estos fármacos, existe un mayor riesgo de retención urinaria, estreñimiento, visión borrosa, pérdida de memoria y concentración y elevación de la presión intraocular, en un contexto de glaucoma de ángulo estrecho. En caso de sobredosis, es posible que sobrevenga un síndrome anticolinérgico, con delirio, íleo paralítico, taquicardia y arritmias. Los pacientes ancianos están expuestos a un mayor riesgo de toxicidad por efectos anticolinérgicos. Los fármacos de alta potencia y los atípicos no anticolinérgicos (p. ej., risperidona) están indicados cuando es necesario minimizar los efectos anticolinérgicos.

Los efectos sedantes de los antipsicóticos de baja potencia y los antidepresivos atípicos se añaden a menudo a los de los hipnótico-sedantes y el alcohol. En pacientes en los que los efectos sedantes son especialmente peligrosos, como los ancianos, la cuidadosa selección y dosificación de los antipsicóticos siempre ha de considerar la carga global de sedación, contando con los medicamentos concurrentes. En ellos, con frecuencia es conveniente comenzar con una dosis baja dividida.

Debido a que el bloqueo de los receptores de dopamina es una propiedad común a todos los antipsicóticos, es probable que interfieran, si bien en grado variable, en la eficacia de la levodopa y de los agonistas directos de los receptores de dopamina en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Cuando, en tal contexto, es necesario el tratamiento antipsicótico, son preferibles la clozapina o los nuevos fármacos atípicos, o bien los fármacos convencionales de baja potencia. Por otra parte, es probable que los antipsicóticos sean menos eficaces en el tratamiento de la psicosis, si se emplean levodopa, psicoestimulantes (p. ej., dextroanfetamina) y agonistas directos (p. ej., ropinirol), que facilitan la transmisión de la dopamina. No obstante, estos fármacos se han combinado con antipsicóticos en algunos intentos precavidos, de resultado moderadamente satisfactorio, de tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia (como afecto embotado, escasez de pensamiento o habla o aislamiento social). Además, la elevación de la prolactina es frecuente con el uso de antipsicóticos, en especial de fármacos convencionales de alta potencia y risperidona; dicha elevación se manifiesta con dismenorrea, galactorrea, disminución de la libido o hirsutismo. Si estos fármacos son necesarios y se han descartado otras causas de hiperprolactinemia, puede recurrirse, con las pertinentes precauciones, a los agonistas de la dopamina, en particular a la bromocriptina, para aminorar la prolactina.

El riesgo de agranulocitosis, reducido con antipsicóticos de baja potencia, es mucho mayor con clozapina, con la que se registra una incidencia del orden del 1-3%. Por ello, la combinación de clozapina con otros fármacos asociados a riesgo de mielodepresión (p. ej., carbamacepina) debe evitarse. De manera similar, dado que la clozapina disminuye el umbral convulsivo en mayor medida que otros antipsicóticos, la administración concurrente de otros fármacos que reduzcan significativamente dicho umbral convulsivo (p. ej., maprotilina) debe evitarse, o bien es posible considerar el uso combinado con un anticonvulsivo.

La coadministración de litio y antipsicóticos (sobre todo haloperidol) se ha asociado, de manera muy ocasional, a neurotoxicidad potencialmente irreversible, caracterizada por cambios del estado mental, SEP y, en ciertos casos, signos cerebelosos e hipertermia.²¹ Cabe citar la indicación, relacionada con este problema y no confirmada, de que el litio combinado

con un antipsicótico aumenta el riesgo de síndrome neuroléptico maligno (SNM). Es probable que otras variables clínicas, como la deshidratación y la mala nutrición, tengan mayor significación en lo que respecta al potencial riesgo de SNM. En la actualidad, las evidencias existentes no son suficientes para justificar la evitación del uso de la combinación de litio y neurolépticos, por lo demás muy utilizada. Sin embargo, tal posibilidad ha de contemplarse cuando un paciente que recibe esa combinación presenta toxicidad neuropsiquiátrica de origen desconocido.

Las interacciones farmacológicas farmacocinéticas son frecuentes cuando se utilizan antipsicóticos.^{18,19} Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de los neurolépticos varían, con magnitudes comprendidas entre 10 y 20 veces en los distintos pacientes, incluso en monoterapia, y, en conjunto, por fortuna los antipsicóticos tienen un índice terapéutico relativamente amplio. Por tanto, en numerosas circunstancias, los factores que alteran el metabolismo farmacológico de los antipsicóticos pueden no tener consecuencias clínicas perjudiciales. Excepciones a ello son los antipsicóticos asociados a riesgo de arritmia, sobre todo la tioridacina y la pimocida. Por lo que respecta a la inhibición de las isoenzimas del citocromo P450, los fármacos que interfieren en el P450 2D6 (como la fluoxetina, la paroxetina, la duloxetina o el bupropión) pueden aumentar sensiblemente las concentraciones de los fármacos de baja potencia, como la tioridacina, con el consiguiente aumento del riesgo de arritmia. De manera similar, los medicamentos que interfieren en el P450 3A4 (como la eritromicina, la fluvoxamina o la nefazodona) comportan un riesgo equiparable cuando se combinan con pimocida. Tales combinaciones están contraindicadas. La administración concomitante de inhibidores potentes del P450 3A4 y ciprasidona puede elevar las concentraciones y, en teoría, prolongar el QTc y aumentar el riesgo de arritmias. En este contexto, otra excepción es la relacionada con los pacientes que se mantienen con un tratamiento con antipsicóticos cuidadosamente regulado, con objeto de administrar gradualmente la dosis eficaz mínima. En ellos, una pequeña disminución de las concentraciones de antipsicóticos, como la producida al introducir un inductor metabólico o un fármaco que altere la absorción, hace a veces que el paciente quede por debajo del umbral de eficacia.

Las concentraciones farmacológicas de antipsicóticos pueden disminuirse con antiácidos que contengan aluminio o magnesio, que reducen su absorción y que es preferible administrar por separado. La mezcla de preparados líquidos de fenotiacinas con bebidas, como los zumos de frutas, implica riesgo de formación de precipitados insolubles y absorción gastrointestinal ineficaz. La carbamacepina, conocida como potente inductor de enzimas hepáticas, incluidas la P450 3A4 y otras, se ha asociado a una reducción de hasta un 50% de las concentraciones plasmáticas en equilibrio de antipsicóticos. Es importante tener en cuenta este efecto como posible explicación cuando un paciente tratado con neurolépticos parece experimentar deterioro en las semanas siguientes a la introducción de un tratamiento con carbamacepina. La oxcarbacepina también induce el metabolismo farmacológico de los antipsicóticos, al igual que otros antiepilépticos como el fenobarbital y la fenitoína. El consumo de tabaco se relaciona con una reducción de las concentraciones farmacológicas de antipsicóticos, a través del metabolismo enzimático. Dado que los centros hospitalarios y residenciales comunitarios son cada vez en mayor medida espacios «libres de humo», con frecuencia son sustanciales las diferencias en cuanto a consumo de tabaco en entornos hospitalarios o ambulatorios. En pacientes que fuman mucho, deben valorarse los efectos de los cambios en los hábitos de consumo de tabaco sobre las dosis necesarias de antipsicóticos.

Cuando un antipsicótico se administra al mismo tiempo que un ATC, la concentración plasmática de cada uno de los fármacos tiende a aumentar, presumiblemente por inhibición mutua de las enzimas microsómicas. En el caso inverso, es importante recordar que, cuando a un paciente con depresión psicótica se le está disminuyendo la dosis de un antipsicótico, la concentración plasmática de los ATC también puede remitir. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos con efectos inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450 inducen un aumento de las concentraciones plasmáticas de los antipsicóticos administrados simultáneamente (v. [tabla 50-1](#)). Por consiguiente, las elevaciones de las concentraciones plasmáticas de clozapina, olanzapina, asenapina y haloperidol se registran en ocasiones cuando, de modo concomitante, se utiliza fluvoxamina. Los incrementos de las concentraciones de risperidona, aripiprazol, iloperidona y antipsicóticos atípicos suceden en ocasiones a la instauración de tratamientos con fluoxetina, paroxetina, bupropión, duloxetina o sertralina. Las de quetiapina, lurasidona y cipropridona puede elevarse tras la adición de nefazodona, fluvoxamina o fluoxetina. Las concentraciones farmacológicas de fenotiacinas aumentan cuando estas son coadministradas con propranolol, otro inhibidor de las microenzimas hepáticas. Puesto que el propranolol se utiliza con frecuencia como tratamiento sintomático eficaz de la acatisia asociada a neurolepticos, es habitual el uso combinado del β -bloqueante con un antipsicótico. Cuando las interacciones constituyen un problema, el empleo de un β -bloqueante hidrosoluble, como atenolol, que no es probable que interfiera en el metabolismo hepático, es una alternativa razonable.

Estabilizadores del estado de ánimo

Litio

El litio es absorbido por completo en el tubo digestivo.¹⁷ Se distribuye a través del agua corporal total y, a diferencia de la mayoría de los psicotrópicos, no se une a las proteínas plasmáticas y no se metaboliza en el hígado. Es filtrado y reabsorbido por los riñones y el 95% de él es excretado por la orina. La eliminación del litio depende en buena medida del sodio corporal total y el balance hídrico; compite con el sodio por la reabsorción en los túbulos proximales. En menor grado, el litio es también reabsorbido en el asa de Henle, aunque, a diferencia del sodio, no se reabsorbe en los túbulos distales. Su semivida de eliminación es de unas 24 h; su aclaramiento corresponde a aproximadamente el 20% del aclaramiento de creatinina, pero está reducido en ancianos y en pacientes con nefropatía. En estos, el riesgo de toxicidad está aumentado, al igual que en afectados por enfermedad cardiovascular, deshidratación o hipopotasemia. Las interacciones fármaco-fármaco relacionadas con el litio más comunes son farmacocinéticas. Dado su bajo índice terapéutico, es probable que tales interacciones sean clínicamente significativas y, en ocasiones, graves ([tabla 50-4](#)).²²

Tabla 50-4

Interacciones farmacológicas seleccionadas con el litio

Fármaco	Potencial interacción
Aminofilina, teofilina, acetazolamida, manitol, bicarbonato sódico, sobrecarga de cloruro sódico	Reducción de las concentraciones de litio
Diuréticos tiacídicos	Aumento de las concentraciones de litio; reducción de la poliuria asociada al litio
Antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, tetraciclina, espectinomicina, metronidazol, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina	Aumento de las concentraciones de litio
Bloqueantes neuromusculares (suxametonio, pancuronio, decametonio)	Parálisis muscular prolongada
Fármacos antitiroideos (propiltiouracilo, tioamida, metimazol)	Aumento de la eficacia antitiroidea
Antagonistas del calcio (verapamilo, diltiacem)	Neurotoxicidad idiosincrásica
Antipsicóticos	Neurotoxicidad idiosincrásica

Varios medicamentos se asocian a una disminución de la excreción de litio y, en consecuencia, a un mayor riesgo de toxicidad por litio. Entre las interacciones de este tipo mejor estudiadas se cuentan las relacionadas con los diuréticos tiacídicos. Estos fármacos reducen el aclaramiento de litio y, por tanto, elevan de modo pronunciado el riesgo de toxicidad. Los diuréticos tiacídicos bloquean la reabsorción de sodio en el túbulo distal, provocando disminución del sodio, lo que, a su vez, determina un incremento de la reabsorción de litio en el túbulo proximal. Los diuréticos de asa (p. ej., furosemida, bumetanida) parecen interferir en menor grado en la excreción del litio, presumiblemente porque bloquean dicha reabsorción en el asa de Henle, lo que contrarresta los aumentos compensatorios en la reabsorción más proximal.^{23,24} Con los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, espironolactona, ácido etacrínico, triamtereno) parece menor la probabilidad de que se originen aumentos en las concentraciones de litio, aunque, cuando se introducen en un tratamiento, es preciso proceder a un estrecho control. El potencial efecto de los diuréticos tiacídicos sobre las concentraciones de litio no constituye una contraindicación para el uso combinado, de particular utilidad en el tratamiento de la poliuria asociada a litio, para el que también se han empleado diuréticos ahorradores de potasio. Cuando se usa un diurético tiacídico, se requiere una reducción de la dosis de litio, con frecuentes determinaciones de su concentración. Asimismo, el control de los electrolitos séricos, en especial del potasio, es importante cuando se introduce una tiacida, ya que la hipopotasemia potencia la toxicidad del litio. Aunque no contraindicados para el litio, los inhibidores de la ECA (p. ej., captopril) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (p. ej., losartán) elevan las concentraciones de litio, por lo que requieren igualmente un estrecho control de las mismas. Se ha notificado que muchos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (como ibuprofeno, indometacina, naproxeno, ketorolaco, meloxicam y

piroxicam) elevan las concentraciones séricas de litio, hasta un 50-60%, cuando se administran las dosis máximas permitidas. Ello puede deberse a la inhibición del aclaramiento renal por interferencia en un mecanismo dependiente de las prostaglandinas en el túbulo renal. Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) también incrementan las concentraciones de litio. Datos limitados apuntan a que el ácido acetilsalicílico es menos probable que las altere.^{25,26}

Por último, diversos antimicrobianos tienden igualmente a elevar las concentraciones de litio, entre ellos la tetraciclina, el metronidazol y la espectinomicina parenteral. En caso de que estos fármacos sean necesarios, se recomiendan un estrecho control de dichas concentraciones y, eventualmente, el correspondiente ajuste de las dosis.

En términos inversos, son varios los fármacos que inducen disminuciones de las concentraciones de litio, con lo que aumenta el riesgo de reagudización y recidiva de los síntomas psiquiátricos. Las metilxantinas (p. ej., aminofilina, teofilina) pueden causar significativas reducciones de las concentraciones de litio, incrementando el aclaramiento renal. En caso de coadministración, se requiere un estrecho control de las concentraciones en sangre. El descenso de las concentraciones de litio se asocia, asimismo, a alcalinización de la orina (p. ej., con acetazolamida o bicarbonato sódico), a uso de diuréticos osmóticos (p. ej., urea o manitol) o a ingestión de una cantidad importante de cloruro sódico, que aumenta la excreción de litio.

Es probable la interacción farmacodinámica entre el litio y los fármacos utilizados para inducir bloqueo neuromuscular durante la anestesia (p. ej., suxametonio, pancuronio, decametonio). Cuando estos fármacos se administran a un paciente tratado con litio, es posible una prolongación de la parálisis muscular. Si bien el mecanismo es desconocido, una probable base para la sinergia la constituyen la eventual inhibición por parte del litio de la síntesis de acetilcolina y la liberación en la unión neuromuscular.

El litio interfiere en la producción de hormonas tiroideas, a través de diversos mecanismos, como la alteración de la captación de yodo, la yodación de la tirosina y la liberación de triyodotironina (T₃) y tiroxina (T₄). Así pues, el litio potencia en ocasiones la eficacia de los medicamentos antitiroideos (p. ej., propiltiouracilo, tioamida, metimazol), y también se ha empleado preoperatoriamente para prevenir la crisis hipertiroidea (tormenta tiroidea) en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Graves.

Existen informes aislados de varias formas de neurotoxicidad, habitualmente reversibles, aunque no siempre, cuando el litio se combina con ISRS, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y otros serotoninérgicos, antagonistas del calcio, antipsicóticos y anticonvulsivos (como la carbamacepina). En ciertos casos se registran características propias del síndrome serotoninérgico o el SNM. Aunque conviene tener todo ello en cuenta al evaluar cambios del estado mental de origen desconocido en el paciente tratado con litio, la combinación de estas clases de medicamentos y el litio no está contraindicada ni es infrecuente.

Ácido valproico

El ácido valproico es un ácido carboxílico de cadena ramificada simple que, como otros anticonvulsivos, tiene propiedades de estabilización del estado de ánimo. Está unido a proteínas en un 80-95% y se metaboliza con rapidez, principalmente por glucuronidación y oxidación microsómica hepática. Tiene una semivida de eliminación corta, de unas 8 h. Su

aclaramiento no se ve esencialmente modificado en ancianos o pacientes con nefropatía, mientras que está reducido de modo significativo en pacientes con hepatopatía primaria. Diferenciándose de otros antiepilépticos mayores (como la carbamacepina y el fenobarbital), el valproato no induce enzimas microsómicas hepáticas. En cambio, tiende a actuar como inhibidor de las reacciones de oxidación y glucuronidación, incrementando potencialmente las concentraciones de fármacos coadministrados metabolizados por vía hepática, entre ellos la lamotrigina y ciertos ATC, como clomipramina, amitriptilina y nortriptilina (tabla 50-5).²⁷⁻²⁹ Cuando se administran de forma concomitante ácido valproico y carbamacepina se produce una interacción farmacocinética compleja. El ácido valproico no solo inhibe el metabolismo de la carbamacepina y de su metabolito activo, carbamacepina-10,11-epóxido (CBZ-E), sino que desplaza a ambos de los sitios de unión a proteínas. Aunque el efecto sobre las concentraciones plasmáticas de carbamacepina es variable, las concentraciones del metabolito epóxido no unido (activo) están aumentadas, con el consiguiente riesgo de neurotoxicidad por carbamacepina. Al contrario, la coadministración con carbamacepina causa disminución de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. En cualquier caso, la combinación de valproato y carbamacepina se ha utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar que respondían solo de manera parcial a cada uno de los fármacos por separado. Los anticonceptivos orales y los antibióticos carbapenémicos también se han asociado a reducciones en las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. Al utilizar esta combinación se recomiendan refuerzo del control de las concentraciones y ajuste de las dosis de valproato.

Tabla 50-5

Interacciones farmacológicas seleccionadas con el valproato y la carbamacepina

Fármaco	Interacción con el valproato
Carbamacepina	Reducción de las concentraciones plasmáticas de valproato; aumento de las concentraciones del metabolito epóxido de la carbamacepina; efectos variables sobre las concentraciones plasmáticas de carbamacepina
Fenitoína	Reducción de las concentraciones plasmáticas de valproato; efectos variables sobre las concentraciones plasmáticas de fenitoína
Fenobarbital	Reducción de las concentraciones plasmáticas de valproato; aumento de las concentraciones plasmáticas de fenobarbital
Anticonceptivos orales	Reducción de las concentraciones plasmáticas de valproato
Antibióticos carbapenémicos	Reducción de las concentraciones plasmáticas de valproato
Lamotrigina	Aumento de las concentraciones de lamotrigina; reacción de hipersensibilidad
Ácido acetilsalicílico	Aumento de la fracción de valproato no unido (activo)

Fármaco	Interacción con el valproato
Cimetidina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de valproato
Fluoxetina	
Clonacepam	Crisis de ausencia infrecuentes
Fármaco	Interacción con la carbamacepina
Fenitoína	Reducción de las concentraciones plasmáticas de carbamacepina
Fenobarbital	
Primidona	
Antibióticos macrólidos	Aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamacepina
Isoniacida	
Fluoxetina	
Verapamilo	
Diltiacem	
Danazol	
Propoxifeno	
Anticonceptivos orales	Inducción de metabolismo por la carbamacepina
Corticoesteroides	
Hormonas tiroideas	
Warfarina	
Ciclosporina	
Fenitoína	
Etosuximida	
Carbamacepina	
Valproato	
Lamotrigina	
Tetraciclina	
Doxiciclina	
Teofilina	
Metadona	
Benzodiacepinas	
ATC	
Antipsicóticos	
Metilfenidato	

Fármaco	Interacción con el valproato
Modafinilo	
Diuréticos tiacídicos	Hiponatremia
Furosemida	

ATC, antidepresivos tricíclicos.

La cimetidina, un potente inhibidor de las enzimas microsómicas hepáticas, se asocia a menor aclaramiento del ácido valproico, con el consiguiente incremento de su concentración. Las reducciones en las dosis de ácido valproico son en ocasiones precisas en el paciente que inicia un tratamiento con cimetidina, pero no para otros antagonistas de los receptores H₂. También se han notificado elevaciones esporádicas de las concentraciones de ácido valproico con fluoxetina y otros ISRS. El ácido acetilsalicílico y otros salicilatos pueden desplazar la unión a proteínas del ácido valproico, incrementando su fracción no unida (libre), lo que eleva el riesgo de toxicidad por valproato aunque las concentraciones séricas totales no se modifiquen.

Se ha comunicado ausencia de convulsiones con la combinación de clonacepam y valproato, si bien es probable que se trate de casos inhabituales y limitados a personas con trastornos neurológicos.

Lamotrigina

La lamotrigina es un compuesto feniltriacínico antiepiléptico, moderadamente unido a proteínas (50-60%) y metabolizado principalmente por glucuronidación. Su efecto adverso más importante es una reacción de hipersensibilidad, de potencial riesgo vital, habitualmente con exantema, aunque no siempre, que se produce en los primeros 2 meses de su utilización. Su incidencia en personas con trastorno bipolar se estima en 0,8 por cada 1.000 pacientes con monoterapia de lamotrigina y en 1,3 por cada 1.000 pacientes tratados con lamotrigina combinada con otros fármacos.

El riesgo de efectos adversos, entre ellos reacciones de hipersensibilidad y temblor, es mayor cuando la lamotrigina se combina con ácido valproico. Si este se añade al tratamiento, se registra un aumento de dos a tres veces en la concentración de lamotrigina, relacionado con la inhibición de su glucuronidación.^{12,28} En consecuencia, el Physicians' Desk Reference (PDR) ofrece directrices para un ajuste gradual de la dosis de lamotrigina y para plantear un objetivo de dosis inferior al habitual cuando el paciente ya está tomando valproato. Si el valproato se añade a la lamotrigina, la dosis de esta última ha de reducirse, normalmente a la mitad o a dos tercios.

A la inversa, las concentraciones de lamotrigina pueden reducirse hasta el 50% cuando el fármaco se administra con inductores metabólicos, en particular con otros anticonvulsivos (incluidos la carbamacepina y el fenobarbital). Se han desarrollado directrices para la dosificación de lamotrigina en presencia de tales anticonvulsivos inductores metabólicos. Es especialmente reseñable el hecho de que reducciones de magnitud similar en las concentraciones de lamotrigina se han comunicado en pacientes que toman anticonceptivos orales y que requieren aumentos de la dosis de lamotrigina.³⁰ Las concentraciones de esta y

el estado de los síntomas han de controlarse estrechamente una vez que se inicia la administración de anticonceptivos orales o anticonvulsivos inductores metabólicos.

Carbamacepina

La carbamacepina es un anticonvulsivo derivado del iminoestilbeno, estructuralmente relacionado con el ATC imipramina. Su grado de unión a proteínas es moderado (60-85%). Es escasamente soluble en los fluidos digestivos, y hasta el 15-25% de una dosis oral del fármaco se excreta sin modificar a través de las heces. Su metabolito CBZ-E es neuroactivo. La carbamacepina, potente inductor del metabolismo hepático, puede inducir también su propio metabolismo, de modo que la semivida de eliminación disminuya de un intervalo de entre 18 y 55 h a uno de entre 5 y 20 h, en un plazo de algunas semanas, alcanzando generalmente una fase de meseta a las 3-5 semanas.¹⁷

La mayoría de las interacciones fármaco-fármaco con carbamacepina tienen lugar a través de mecanismos farmacocinéticos.^{29,31,32} El metabolismo de una amplia variedad de fármacos (p. ej., ácido valproico, fenitoína, etosuximida, lamotrigina, alprazolam, clonacepam, ATC, antipsicóticos, metilfenidato, doxiciclina, tetraciclina, hormona tiroidea, corticoesteroides, anticonceptivos orales, metadona, teofilina, warfarina, hipoglucemiantes orales, ciclosporina) es inducido por la carbamacepina, lo que disminuye las concentraciones farmacológicas y da lugar a veces a fracaso terapéutico y recidiva de los síntomas (v. [tabla 50-5](#)). A las pacientes en edad de procrear que toman anticonceptivos orales se les debe aconsejar que utilicen un método de control de la natalidad adicional.

Numerosos fármacos inhiben el metabolismo de la carbamacepina; cabe citar entre ellos los antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina, triacetiloleandomicina), la isoniacida, la fluoxetina, el ácido valproico, el danazol, el propoxifeno y los antagonistas del calcio verapamilo y diltiacem. Por su bajo índice terapéutico, el riesgo de toxicidad por carbamacepina aumenta significativamente cuando estos fármacos se administran de modo concomitante. Por el contrario, la coadministración de fenitoína o fenobarbital, ambos inductores de enzimas microsómicas, puede incrementar el metabolismo de la carbamacepina, dando lugar a posibles concentraciones plasmáticas subterapéuticas.

La carbamacepina se ha asociado a hiponatremia. La combinación de carbamacepina con diuréticos tiacídicos o furosemida se ha correlacionado, además, con casos de hiponatremia sintomática grave, lo que subraya la necesidad de un minucioso control de los electrolitos cuando estos fármacos se emplean de manera concurrente. Asimismo, la carbamacepina se ha relacionado con mielodipresión, y su combinación con otros medicamentos que interfieren en la hematopoyesis (como la clozapina) debe en general evitarse.

La oxcarbacepina es un inductor metabólico en apariencia menos potente que la carbamacepina; sin embargo, hace que algunos compuestos, como los sustratos del citocromo P450 3A4, sean menos eficaces como consecuencia de interacciones farmacocinéticas similares. Las mujeres en edad de procrear deben recibir orientación sobre la complementación de los anticonceptivos orales con una segunda forma, no hormonal, de control de la natalidad, como en el caso de la carbamacepina. Asimismo, al igual que en el caso de la carbamacepina, la oxcarbacepina se asocia a riesgo de hiponatremia.

Antidepresivos

Los fármacos antidepresivos comprenden los ATC, los IMAO, los ISRS, los antidepresivos atípicos (bupropión, trazodona, nefazodona y mirtazapina) y los IRSN (duloxetina, venlafaxina y desvenlafaxina). Aunque los ATC y los IMAO se utilizan con escasa frecuencia, continúan siendo útiles para tratar trastornos depresivos y de ansiedad graves resistentes a otros abordajes, a pesar del amplio espectro de interacciones fármaco-fármaco que su uso comporta.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros nuevos antidepresivos

Los ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram y vilazodona) comparten acciones farmacológicas similares, entre ellas mínimos efectos anticolinérgicos, antihistamínicos y de bloqueo α_1 -adrenérgicos, y una potente inhibición presináptica de la recaptación de la serotonina. La vilazodona es también agonista parcial de los receptores de 5-HT_{1A}, mientras que la vortioxetina es antagonista, agonista o agonista parcial de múltiples subtipos de receptores de la serotonina. Existen notables diferencias farmacocinéticas, responsables de las distinciones entre ellos en lo que respecta a las potenciales interacciones farmacológicas (tabla 50-6).^{2,3,33} La nefazodona, similar a la trazodona, se diferencia de los ISRS clásicos por su antagonismo de los receptores de 5-HT₂ (y también de la trazodona por su menor antagonismo de los receptores α_1 -adrenérgicos). La mirtazapina bloquea igualmente los receptores de 5-HT₂, pero también los de 5-HT₃ y los α_2 -adrenérgicos. Por su parte, venlafaxina, desvenlafaxina, levomilnaciprán y duloxetina, similares a los ATC, inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina, pero, a diferencia de lo que les sucede a estos, están relativamente desprovistos de actividad anticolinérgica, antihistamínica y α_1 -adrenérgica postsináptica. El milnaciprán es un ISRS aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) solo para tratar la fibromialgia. Mientras que la venlafaxina es predominantemente serotoninérgica en dosis bajas o moderadas, la duloxetina es un potente inhibidor de los transportadores, tanto de noradrenalina como de serotonina, a todo lo largo del intervalo de dosis clínicas. Aunque no aprobado como antidepresivo, el inhibidor de la recaptación de noradrenalina atomoxetina, indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), ocupa un lugar significativo en la farmacoterapia de la depresión, en monoterapia o como abordaje complementario. No es inhibidor ni inductor significativo del sistema del citocromo P450, pero, por su acción adrenérgica, es probable que induzca un riesgo de palpitations o efectos hipertensores mayor que en el caso de los fármacos serotoninérgicos, cuando se combina con simpaticomiméticos, prescritos con receta o de libre dispensación; su uso con IMAO está contraindicado.

Tabla 50-6

Potenciales interacciones farmacológicas con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros nuevos antidepresivos

Fármaco	Potencial interacción
IMAO	Síndrome serotoninérgico

Fármaco	Potencial interacción
ATC de aminas secundarias	Aumento de las concentraciones de ATC cuando se coadministran con fluoxetina, paroxetina, sertralina, bupropión, duloxetina
ATC de aminas terciarias	Aumento de las concentraciones de ATC con fluvoxamina, paroxetina, sertralina, bupropión, duloxetina
Antipsicóticos (típicos) y risperidona, aripiprazol	Aumento de las concentraciones de antipsicóticos con fluoxetina, sertralina, paroxetina, bupropión, duloxetina
Tioridacina	Riesgo de arritmias con antidepresivos inhibidores del P450 2D6
Pimocida	Riesgo de arritmias con antidepresivos inhibidores del P450 3A4 (nefazodona, fluvoxamina)
Clozapina y olanzapina	Aumento de las concentraciones de antipsicóticos con fluvoxamina
Diacepam	Aumento de las concentraciones de benzodiacepina con fluoxetina, fluvoxamina, sertralina
Triazolobenzodiacepinas (midazolam, alprazolam, triazolam)	Aumento de las concentraciones con fluvoxamina, nefazodona, sertralina
Carbamacepina	Aumento de las concentraciones de carbamacepina con fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona
Teofilina	Aumento de las concentraciones de teofilina con fluvoxamina
Antiarrítmicos tipo 1C (encainida, flecainida, propafenona)	Aumento de las concentraciones del antiarrítmico con fluoxetina, paroxetina, sertralina, bupropión, duloxetina
β -bloqueantes (lipófilos)	Aumento de las concentraciones de β -bloqueante con fluoxetina, paroxetina, sertralina, bupropión, duloxetina
Antagonistas del calcio	Aumento de las concentraciones con fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona

ATC, antidepresivos tricíclicos; IMAO, inhibidores de la monoaminoxidasa.

Todos los ISRS, al igual que la nefazodona, presentan un elevado grado de unión a proteínas (95-99%), con las excepciones de la fluvoxamina (77%), el citalopram (80%) y el escitalopram (56%). La mirtazapina y el bupropión presentan un nivel de unión moderado (85%). La duloxetina, un IRSN, muestra un grado de unión elevado (90%), mientras que la venlafaxina, la desvenlafaxina y el levomilnaciprán presentan un porcentaje de unión mínimo (15-30%). Todos los antidepresivos se metabolizan por el hígado y también todos ellos (excepto la paroxetina y la duloxetina) tienen metabolitos activos. No obstante, los

principales metabolitos de la sertralina y el citalopram parecen ser mínimamente activos. Las semividas de eliminación oscilan entre las 5 h de la venlafaxina, o las 11 h de su metabolito, la O-desmetilvenlafaxina, y los 2-3 días de la fluoxetina, o los 7-14 días de su metabolito, la norfluoxetina. La nefazodona, similar a la venlafaxina, tiene una semivida corta (2-5 h), en tanto que la fluvoxamina, la sertralina, la paroxetina, el citalopram, el escitalopram, el bupropión, la mirtazapina y la duloxetina presentan semividas intermedias, de entre 12 y 36 h. El alimento tiene efectos variables sobre la biodisponibilidad de los antidepresivos, aumentándola en el caso de la sertralina y la vilazodona, reduciéndola en el de la nefazodona, y sin que se registren cambios en el del escitalopram.

El creciente conocimiento de las interacciones de los nuevos antidepresivos con las isoenzimas del citocromo P450 ha puesto de manifiesto diferencias entre los distintos fármacos, en cuanto al patrón de inhibición enzimática, probablemente esenciales para la comprensión y la predicción de las interacciones fármaco-fármaco.

P450 2D6

La fluoxetina, la norfluoxetina, la paroxetina, el bupropión, la duloxetina, la sertralina (en grado moderado) y el citalopram y el escitalopram (en grado mínimo) inhiben el citocromo P450 2D6, lo que es la posible causa de sus efectos inhibidores del aclaramiento de los ATC y del metabolismo de otros sustratos del P450 2D6. Otros fármacos metabolizados por el P450 2D6, cuyas concentraciones pueden elevarse en un contexto de inhibición del mismo, son los antiarrítmicos tipo 1C (p. ej., encainida, flecainida, propafenona), así como los β -bloqueantes lipófilos (p. ej., propranolol, timolol, metoprolol), antipsicóticos (p. ej., risperidona, haloperidol, aripiprazol, iloperidona, tioridacina, perfenacina), ATC y la trazodona. El P450 2D6 convierte la codeína y el tramadol en sus formas activas, por lo que la eficacia de estos analgésicos disminuye cuando se administra de manera concomitante un inhibidor del P450 2D6. Además, dado que el P450 2D6 convierte también el tamoxifeno en su forma activa, N-desmetil tamoxifeno, para tratar neoplasias, el uso de inhibidores de 2D6 ha de reevaluarse cuidadosamente durante los tratamientos con tamoxifeno. Estas observaciones subrayan la necesidad de actuar con precaución y proceder a un estrecho control cuando se recetan estos ISRS, bupropión o duloxetina en un contexto de regímenes médicos complejos. Las concentraciones plasmáticas de ATC no suelen incluir de modo sistemático las de los metabolitos activos o potencialmente tóxicos, que pueden alterarse por desviación a otras vías metabólicas cuando el P450 2D6 es inhibido. Así pues, en especial en pacientes con retraso de la conducción, la electrografía y el control de las concentraciones hemáticas se recomiendan cuando se combinan ATC con ISRS, duloxetina o bupropión.

P450 3A4

El principal metabolito de la fluoxetina (norfluoxetina), la fluvoxamina, la nefazodona, y, en menor medida, la sertralina, la desmetilsertralina, el citalopram y el escitalopram inhiben el citocromo P450 3A4. Así pues, todos estos fármacos presentan cierto potencial de elevación de las concentraciones de pimocida y cisaprida (riesgos de arritmia), metadona, oxicodona, fentanilo (riesgo de depresión respiratoria), antagonistas del calcio, «estatinas», carbamacepina, midazolam y muchos otros sustratos habitualmente recetados de esta isoenzima del P450, profusamente reclutada.

P450 2C

Las concentraciones séricas de fármacos metabolizados por esta subfamilia aumentan con la fluoxetina, la sertralina y la fluvoxamina. Las interacciones notificadas comprenden una disminución del aclaramiento del diazepam con los tres ISRS, una leve reducción del aclaramiento de la tolbutamida con sertralina y aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína con fluoxetina. La warfarina también es metabolizada por esta subfamilia, y sus concentraciones pueden ser incrementadas por la inhibición de estas enzimas. En ocasiones los ISRS interactúan con la warfarina, aumentando el riesgo de diátesis hemorrágica a través de otros mecanismos, probablemente farmacodinámicos (como la reducción de la serotonina plaquetaria). Aunque la combinación es frecuente, se recomienda un incremento del control cuando un ISRS se prescribe con warfarina.

P450 1A

De entre los ISRS, solo la fluvoxamina parece ser un potente inhibidor del citocromo P450 1A2. En consecuencia, las concentraciones séricas elevadas de teofilina, haloperidol, clozapina, olanzapina, asenapina y de los ATC que son aminas terciarias (incluidas la clomipramina, la amitriptilina y la imipramina) se registran cuando estos fármacos son coadministrados con ese ISRS. Dado que la teofilina y los ATC tienen un índice terapéutico más bien estrecho, y que el grado de elevación de las concentraciones sanguíneas de antipsicóticos parece sustancial (con incrementos de hasta cuatro veces en las concentraciones de haloperidol), las medidas de control adicionales y la consideración de posibles reducciones de estos sustratos son necesarias si se coadministra fluvoxamina.

Aunque no es ni inhibidora ni inductora potente de las isoenzimas del citocromo P450, la mirtazapina tiene numerosos efectos farmacodinámicos, entre ellos el antagonismo de los receptores de histamina- H_1 , α_2 -adrenérgicos, 5-HT $_2$, 5-HT $_3$ y muscarínicos, lo que crea la posibilidad de infinidad de interacciones farmacodinámicas (incluido el bloqueo de la actividad antihipertensiva de la clonidina), pero también la de generar beneficio en la atenuación de las náuseas y la mejora de la disfunción sexual que pueden producirse con los ISRS.

El síndrome serotoninérgico es una alteración potencialmente mortal, caracterizada por confusión, diaforesis, hipertermia, hiperreflexia, rigidez muscular, taquicardia, hipotensión y coma.^{9.34} Aunque puede desarrollarse siempre que un ISRS se combina con un fármaco serotoninérgico (p. ej., L-triptófano, clomipramina, venlafaxina, triptanos) o que tenga propiedades serotoninérgicas (p. ej., litio, mirtazapina, dextrometorfano, tramadol, petidina, pentazocina), el mayor riesgo conocido se asocia a la coadministración de un ISRS o un IRSN con un IMAO, que constituye una contraindicación absoluta. Por la prolongada semivida de eliminación de la fluoxetina y la norfluoxetina, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la suspensión de la fluoxetina para que un IMAO pueda incorporarse al tratamiento en condiciones seguras. Para los demás ISRS e IRSN, un intervalo de 2 semanas parece adecuado. Dado el tiempo necesario para que las enzimas MAO se regeneren, es preciso que pasen al menos 2 semanas desde la suspensión de un IMAO antes de la introducción de un ISRS u otro fármaco serotoninérgico potente. El antimicrobiano IMAO reversible débil linezolid, utilizado para tratar infecciones por grampositivos resistentes a múltiples fármacos, se ha relacionado con un reducido número de casos de síndrome serotoninérgico, posterior a la comercialización del fármaco, en pacientes que estaban

tomando antidepresivos serotoninérgicos, en particular ISRS, así como otros fármacos, (incluidos los opiáceos y los opioides). En pacientes que están tomando antidepresivos serotoninérgicos y reciben linezolid han de controlarse los posibles síntomas de síndrome serotoninérgico. La coadministración de ISRS y otros serotoninérgicos no está contraindicada, pero debe interrumpirse de inmediato en cualquier paciente que reciba esta combinación de fármacos y presente cambios del estado mental, fiebre o hiperreflexia de origen desconocido.

Antidepresivos tricíclicos

Se cree que los ATC ejercen su acción farmacológica mediante la inhibición de la recaptación neuronal presináptica de noradrenalina y serotonina en el SNC, con ulterior modulación de los receptores β -adrenérgicos, tanto presinápticos como postsinápticos. Los ATC también ejercen actividad anticolinérgica, antihistamínica y α -adrenérgica, así como efectos similares a los de la quinidina sobre la afectación cardíaca, asemejándose a este respecto a los antipsicóticos de baja potencia, estructuralmente similares.

Los ATC se absorben bien en el tubo digestivo y están sujetos a un significativo metabolismo hepático de primer paso antes de la entrada en la circulación sistémica, donde están en buena medida unidos a proteínas, en un porcentaje que oscila entre el 85% (trimipramina) y el 95% (amitriptilina). Son altamente lipófilos, con un notable volumen de distribución. Los ATC son metabolizados extensamente por las enzimas microsómicas hepáticas y, en su mayor parte, tienen metabolitos farmacológicamente activos.

Con dos grupos metilo en el nitrógeno terminal de la cadena lateral del ATC, la imipramina, la amitriptilina, la trimipramina, la doxepina y la clomipramina se denominan aminas terciarias. La desmetilación de la imipramina, la amitriptilina y la trimipramina da lugar a los ATC conocidos como aminas secundarias, la desipramina, la nortriptilina y la protriptilina, que son generalmente menos sedantes y presentan menor afinidad por los receptores anticolinérgicos. La desmetilación de la imipramina depende de las isoenzimas de los citocromos P450 1A2 y 3A3/4, mientras que la de la amitriptilina parece depender principalmente de la 1A2. Estas aminas terciarias, al igual que sus derivadas secundarias, son a continuación hidroxiladas a través del citocromo P450 2D6, paso sensible a la inhibición por parte de otros muchos fármacos. Los hidroximetabolitos de la mayor parte de los ATC habitualmente recetados pueden ser activos. Además, el hidroximetabolito de la nortriptilina bloquea el efecto antidepresivo del fármaco del que procede y algunos de los hidroximetabolitos de los ATC son cardiotoxicos.

Se registran efectos anticolinérgicos adicionales cuando los ATC son coadministrados con otros fármacos que poseen propiedades anticolinérgicas (p. ej., antipsicóticos de baja potencia, antiparkinsonianos), lo que induce en ocasiones un síndrome anticolinérgico. Los ISRS, IRSN, antidepresivos atípicos e IMAO están relativamente desprovistos de actividad anticolinérgica, si bien los IMAO potencian indirectamente las propiedades anticolinérgicas de la atropina y la escopolamina. Los efectos sedantes adicionales no son infrecuentes si los ATC se combinan con hipnótico-sedantes, ansiolíticos, opiáceos y opioides o alcohol ([tabla 50-7](#)).

Tabla 50-7

Interacciones farmacológicas seleccionadas con antidepresivos tricíclicos

Fármaco	Potencial interacción
Carbamacepina	Reducción de las concentraciones plasmáticas de ATC
Fenobarbital	
Rifampicina	
Isoniacida	
Antipsicóticos	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ATC
Metilfenidato	
ISRS	
Quinidina	
Propafenona	
Antifúngicos	
Antibióticos macrólidos	
Verapamilo	
Diltiacem	
Cimetidina	
Antiarrítmicos de clase I	Depresión de la conducción cardíaca; arritmias
Antipsicóticos de baja potencia	
Guanetidina	Interferencia en el efecto antihipertensivo
Clonidina	
Aminas simpaticomiméticas (p. ej., isoproterenol, epinefrina)	Arritmias, hipertensión
Antihipertensivos, vasodilatadores	Hipotensión
Anticolinérgicos	Toxicidad anticolinérgica adicional
IMAO	Delirio, fiebre, convulsiones
Sulfonilureas hipoglucemiantes	Hipoglucemia

ATC, antidepresivos tricíclicos; IMAO, inhibidores de la monoaminoxidasa; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Los ATC poseen actividad antiarrítmica de clase 1A y pueden inducir depresión de la conducción cardíaca, con potenciales bloqueo cardíaco o arritmias ventriculares al combinarse con fármacos de efectos similares a los de la quinidina (como la propia quinidina, procainamida y disopiramida, así como los antipsicóticos de baja potencia).^{35,36} Los

antiarrítmicos quinidina y propafenona, inhibidores del citocromo P450 2D6, también provocan elevaciones significativas de los ATC, incrementando el riesgo de cardiotoxicidad mediante mecanismos tanto farmacodinámicos como farmacocinéticos.

Los riesgos arritmógenos de un ATC son mayores en personas con cardiopatía coronaria o valvular subyacente, infarto de miocardio reciente o hipopotasemia, y en los tratados con aminas simpaticomiméticas, como la dextroanfetamina.

Los ATC también interactúan con varios fármacos antihipertensivos y pueden antagonizar los efectos antihipertensivos de la guanetidina, la betanidina, la debrisoquina o la clonidina, por interferencia en la recaptación neuronal por parte de las neuronas noradrenérgicas. A la inversa, también inducen hipotensión postural, o la agravan, si se coadministran con vasodilatadores, antihipertensivos o neurolépticos de baja potencia.

Se ha observado hipoglucemia con ATC tanto secundarios como terciarios, en especial en presencia de sulfonilureas hipoglucemiantes, lo que obliga a extremar el control en estos casos.

Las interacciones farmacocinéticas que afectan a los ATC son a menudo de importancia clínica. Se sabe que los antipsicóticos (como haloperidol, clorpromacina, tioridacina y perfenacina) elevan las concentraciones de los ATC de un 30 a un 100%. La cimetidina incrementa, asimismo, las concentraciones de los ATC terciarios, como se predice por la inhibición de las enzimas microsómicas, al igual que en el caso del metilfenidato. Los antifúngicos (p. ej., ketoconazol), los antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina) y los antagonistas del calcio (p. ej., verapamilo y diltiacem), en tanto que inhibidores del citocromo P450 3A4, también alteran el aclaramiento de los ATC que son aminas terciarias, por lo que requieren un ajuste de la dosis. Los ISRS, particularmente la fluoxetina, la paroxetina y, en menor grado, la sertralina, se han asociado a aumentos clínicamente significativos de las concentraciones plasmáticas de ATC, según se cree debido, principalmente, aunque no de modo exclusivo, a la inhibición del citocromo P450 2D6. Elevaciones similares de las concentraciones de ATC son previsibles con otros antidepresivos que sean inhibidores potentes del P450 2D6 (incluidos la duloxetina y el bupropión).

Los inductores de enzimas del P450 incrementan el metabolismo de los ATC. Así pues, las concentraciones plasmáticas en estos pueden reducirse significativamente cuando se coadministran carbamacepina, fenobarbital, rifampicina o isoniacida, en un contexto de consumo crónico de alcohol o tabaco.

Inhibidores de la monoaminoxidasa

La MAO es una enzima localizada sobre todo en la membrana mitocondrial externa, responsable del catabolismo intracelular de las monoaminas. Se halla en concentraciones altas en el cerebro, el hígado, el intestino y los pulmones. En las terminaciones nerviosas presinápticas, la MAO metaboliza las monoaminas citoplásmicas. En el hígado y el intestino, cataboliza las aminas bioactivas ingeridas, protegiendo contra la absorción a la circulación sistémica de sustancias potencialmente vasoactivas, en especial tiramina. Se distinguen dos subtipos de MAO: la MAO intestinal es predominantemente MAO_A, mientras que la cerebral es sobre todo MAO_B. La MAO_A metaboliza preferentemente la noradrenalina y la serotonina, y ambos subtipos metabolizan la dopamina y la tiramina. Los IMAO tradicionales que se han utilizado para tratar la depresión –la fenelcina, la tranilcipromina y la isocarboxacida– son inhibidores específicos tanto de la MAO_A como de la MAO_B. Más recientemente, la

selegilina, disponible en forma transdérmica, ha sido también aprobada para tratar la depresión. En dosis bajas, la selegilina es principalmente un inhibidor de MAO_B, aunque, en dosis altas, es un inhibidor mixto de MAO_A y MAO_B. Cuando los pacientes están tomando IMAO, las restricciones dietéticas^{37,38} y de la medicación han de ser objeto de un minucioso control, a fin de evitar interacciones graves. En consecuencia, los IMAO suelen reservarse para su uso por parte de pacientes responsables o bien supervisados, cuando las pruebas con otros tipos de antidepresivos han fracasado.

Los dos principales tipos de interacciones fármaco-fármaco con los IMAO son el síndrome serotoninérgico y la crisis hipertensiva (también llamada hiperadrenérgica).^{7,8,33} Esta última es una urgencia y se caracteriza por una brusca elevación de la presión arterial, cefalea intensa, náuseas, vómitos y diaforesis, en ocasiones con hemorragia intracraneal o infarto de miocardio. La pronta intervención para disminuir la presión arterial, con el antagonista α_1 -adrenérgico fentolamina o el antagonista del calcio nifedipino, puede salvar la vida del paciente. La hipertensión potencialmente mortal parece deberse a la liberación de reservas intraneuronales unidas de noradrenalina y dopamina por acción de sustancias hipotensoras. La reacción puede verse precipitada por la administración concurrente de aminas hipotensoras, estimulantes, anorexígenos y diversos preparados dispensados sin receta contra la tos y el resfriado. Entre todos ellos se cuentan la L-DOPA, la dopamina, las anfetaminas, el metilfenidato, la fenilpropanolamina, la fentermina, la mefentermina, el metaraminol, la efedrina y la seudofedrina. En cambio, las aminas simpaticomiméticas directas (p. ej., noradrenalina/epinefrina, isoproterenol), que basan sus efectos cardiovasculares en la estimulación directa de los receptores postsinápticos, más que en la liberación presináptica de reservas de catecolaminas, son a veces más seguras cuando se administran a pacientes que están tomando IMAO, aunque también están contraindicadas.

Las crisis hipertensivas son desencadenadas a veces por la ingesta de aminas simpaticomiméticas de origen natural (en particular de tiramina), presentes en diversos alimentos, como quesos curados (p. ej., stilton, cheddar, queso azul o camembert, más que los quesos frescos como el requesón y otros similares), extractos de levadura (p. ej., pasta de concentrado de levadura o pastillas de levadura de cerveza), habas, frutas muy maduras (p. ej., aguacate), arenque en escabeche, embutidos (p. ej., salami, mortadela y diversos tipos de salchichas), higadillos de pollo, tofu fermentado, chucrut, varios tipos de vinos tintos y cervezas (sobre todo de importación) y algunos vinos blancos. Aunque la ginebra, el vodka y el whisky parecen no contener tiramina, durante los tratamientos con IMAO, o con otros antidepresivos, su consumo debe reducirse al mínimo, por el riesgo de que se intensifiquen los efectos secundarios y se reduzca su eficacia antidepresiva. Otras limitaciones, menos estrictas, son las relativas a la ingesta moderada de cafeína, chocolate, yogur y salsa de soja. Dado que la actividad de la MAO continúa estando reducida durante al menos 2 o 3 semanas tras la suspensión de los IMAO, la dieta libre de tiramina y las limitaciones pertinentes en la medicación han de mantenerse durante al menos 14 días después de interrumpir el uso del IMAO. La dosis más baja disponible de selegilina transdérmica ha demostrado comportar mínimos riesgos de crisis hipertensiva, por lo que no requiere un mismo nivel de control. Sin embargo, dosis de 9 mg/24 h o superiores están sujetas a las mismas recomendaciones que los IMAO orales.

El síndrome serotoninérgico, la otra interacción fármaco-fármaco importante relacionada con los IMAO, se registra cuando se coadministran IMAO y fármacos serotoninérgicos. Reacciones potencialmente mortales, muy similares a las del síndrome serotoninérgico, también se registran con otros fármacos de menor actividad serotoninérgica selectiva, como

la petidina y el dextrometorfano, un antitusígeno de uso frecuente. Estos dos fármacos, similares a los ISRS, los IRSN y la clomipramina, son contraindicaciones absolutas cuando se emplean IMAO. Los triptanos, agonistas de la 5-HT₁ utilizados en el tratamiento de la migraña, se han relacionado con el síndrome serotoninérgico cuando se administran a pacientes que toman IMAO. Ello resulta particularmente problemático en los triptanos metabolizados en parte por las enzimas MAO, es decir, el sumatriptán, el rizatriptán y el zolmitriptán. Otros fármacos serotoninérgicos (p. ej., buspirona y trazodona), aunque no absolutamente contraindicados, deben usarse con precaución. Varios analgésicos opiáceos y opioides (p. ej., propoxifeno, codeína, oxicodona, morfina o alfentanilo) parecen ser alternativas seguras a la petidina, aunque, coadministrados con IMAO, sus efectos analgésicos y depresores del SNC pueden potenciarse, y se han referido, además, ocasionales presentaciones similares al síndrome serotoninérgico.^{33,39} Si son necesarios opiáceos u opioides, su uso debe iniciarse con una dosis equivalente a entre una quinta parte y la mitad de la estándar, con un ajuste gradual al alza y control de posibles alteraciones imprevistas, hemodinámicas o del estado mental.

Sobre el uso combinado de imipramina e IMAO, se han referido síntomas extremadamente adversos, aunque reversibles, de fiebre, delirio, convulsiones, hipotensión y disnea. Ello ha hecho que en la actualidad se evite utilizar la combinación ATC-IMAO, en su día de uso generalizado. No obstante, aunque los casos no se han estudiado de manera completa, en ocasiones se ha observado que este régimen resulta a veces satisfactorio para pacientes inusualmente resistentes a los tratamientos. En combinación, se recomienda el inicio simultáneo del ATC y el IMAO o el inicio del ATC antes, nunca después, del IMAO, aunque resulta prudente la evitación de los ATC más serotoninérgicos (incluidas la clomipramina, la imipramina y la amitriptilina).

Los efectos sedantes de los depresores del SNC (como los de las benzodiazepinas, los barbitúricos y el hidrato de cloral) son a veces potenciados por los IMAO, que a menudo inducen hipotensión postural, y se han registrado efectos aditivos cuando se coadministran con vasodilatadores o antihipertensivos o con antipsicóticos de baja potencia.

De manera similar a lo observado en los ATC, se ha constatado que los IMAO potencian el efecto de hipoglucemiantes como la insulina y las sulfonilureas, lo que obliga a proceder a un control más frecuente de la glucemia cuando ambos tipos de fármacos se coadministran. La fenelcina se ha asociado a concentraciones séricas reducidas de pseudocolinesterasa y bloqueo neuromuscular prolongado. El uso concomitante de IMAO no constituye una contraindicación para la cirugía o la terapia electroconvulsiva (TEC), aunque requiere una detallada consulta previa con el anestesiólogo.

Hierba de San Juan

Aunque la eficacia de la hierba de San Juan, o hipérico, contra la depresión no se ha definido con precisión, es uno de los preparados de fitoterapia mejor estudiados en lo que respecta a las interacciones fármaco-fármaco. La inquietud inicial sobre la actividad IMAO, en general débil, aunque potencialmente variable, de esta hierba medicinal y el riesgo asociado de síndrome serotoninérgico al combinarla con fármacos serotoninérgicos solo fue confirmada por evidencias de escaso alcance, y son pocos los casos de síndrome serotoninérgico notificados, a pesar del generalizado uso concomitante de hierba de San Juan y antidepresivos serotoninérgicos. Sin embargo, tanto los informes de casos como los ensayos clínicos sobre

el tema indican que algunos medicamentos esenciales pierden eficacia si se administran a personas que toman hierba de San Juan.^{14,40} Entre ellos se cuentan inmunodepresores (como ciclosporina y tacrolimús), anticoagulantes cumarínicos, antirretrovirales, teofilina, digoxina, amitriptilina y anticonceptivos orales. Si bien los mecanismos precisos y los componentes vegetales responsables de estos efectos aún están por determinar, el principal objeto de la investigación a este respecto son el citocromo P450 3A4 y la glucoproteína P. Es escasa la información sistemática existente en relación con las interacciones farmacológicas y los efectos adversos potenciales de otros productos naturales, entre los que merecen mención el posible riesgo aumentado de hemorragia en pacientes que toman Ginkgo biloba y warfarina o la hepatotoxicidad en pacientes que toman ciertos preparados a base de kava.⁶

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son una clase de psicotrópicos recetados con frecuencia que tienen propiedades ansiolíticas, sedantes, miorelajantes y anticonvulsivas. La velocidad del inicio de su acción, la duración de la misma, la presencia de metabolitos activos y la tendencia a acumularse en el cuerpo varían dentro de amplios márgenes e influyen en sus efectos secundarios y en el éxito del tratamiento.¹⁷ La mayoría de las benzodiazepinas se absorben bien con el estómago vacío y las concentraciones plasmáticas máximas suelen alcanzarse en un intervalo de entre 1 y 3 h, aunque el inicio de la acción es más rápido en unas (p. ej., diazepam, clorazepato) que en otras (p. ej., oxazepam). En general, la duración de la acción de una sola dosis de una benzodiazepina depende más de la distribución de la circulación sistémica a los tejidos que de su posterior eliminación (p. ej., el proceso es más rápido con el diazepam que con el lorazepam). Sin embargo, con dosis repetidas, el volumen de distribución se satura y la semivida de eliminación se transforma en el parámetro más importante para determinar la duración de la acción (p. ej., el proceso es más rápido con el lorazepam que con el diazepam). Una benzodiazepina de acción comparativamente corta cuando se administra de forma aguda pasa, pues, a tener una acción relativamente prolongada cuando se utiliza a largo plazo. Las benzodiazepinas son altamente lipófilas y se distribuyen con facilidad al SNC y los tejidos. La unión a las proteínas plasmáticas oscila entre el 70% (alprazolam) y el 99% (diazepam).

Entre las benzodiazepinas, solo el lorazepam, el oxazepam y el temazepam no experimentan metabolismo de fase I. Dado que el metabolismo de fase II (conjugación de glucuronato) no produce metabolitos activos y se ve menos afectado que el de fase I por la hepatopatía primaria, el envejecimiento y los inductores o inhibidores de enzimas microsómicas hepáticas utilizados de modo concomitante, las benzodiazepinas 3-hidroxi-sustituidas se prefieren a menudo en pacientes de edad avanzada o con afectación hepática.

Tal vez las interacciones más frecuentes y de mayor significación clínica relacionadas con las benzodiazepinas sean los efectos depresores del SNC aditivos, que pueden registrarse cuando una benzodiazepina se administra junto con barbitúricos, opiáceos u opioides o etanol. Estas interacciones son en ocasiones importantes, por la posibilidad de causar sedación excesiva, deterioro cognitivo y psicomotor o, en dosis elevadas, depresión respiratoria potencialmente mortal. Una interesante interacción farmacodinámica es la existente entre las benzodiazepinas y la fisostigmina, que actúa en ocasiones como inhibidor competitivo de los receptores de las benzodiazepinas, antagonizando los efectos de estas. En

la actualidad, el tratamiento de elección más habitual para la sobredosis de benzodiazepinas grave es el flumazenilo, antagonista específico de ellas.

Las interacciones farmacocinéticas comprenden la disminución, pero no la expansión, de la tasa de absorción de las benzodiazepinas en presencia de antiácidos o alimento. Esta característica es más probable que se vea implicada en la determinación de los efectos subjetivos que acompañan al inicio de la acción de las benzodiazepinas para una sola dosis que en la eficacia global de la administración de dosis repetidas. La carbamacepina, el fenobarbital y la rifampicina pueden inducir metabolismo, reduciendo las concentraciones de benzodiazepinas que son metabolizadas oxidativamente. En cambio, los potenciales inhibidores del citocromo P450 3A4 (incluidos los antibióticos macrólidos, los antifúngicos [p. ej., ketoconazol, itraconazol], la nefazodona, la fluvoxamina y la cimetidina) se asocian a menor aclaramiento y, en consecuencia, a mayores concentraciones de triazolobenzodiazepinas, así como de hipnótico-sedantes no benzodiazepínicos (zolpidem, zaleplón y eszopiclona), que son metabolizados por esa vía.² El metabolismo del diazepam depende en parte del citocromo P450 2C19. Se han referido casos de disminución del aclaramiento del diazepam con administración concomitante de diversos fármacos (incluidos la fluoxetina, la sertralina, el propranolol, el metoprolol, el omeprazol, el disulfiram, los anticonceptivos orales que contienen dosis bajas de estrógenos y la isoniacida).

Psicoestimulantes y modafinilo

Se han notificado numerosas interacciones fármaco-fármaco asociadas a los psicoestimulantes.⁴¹ Cabe citar entre ellas el aumento de las concentraciones plasmáticas de ATC (y posiblemente de otros antidepresivos), de fenobarbital, primidona y fenitoína; el mayor tiempo de protrombina con anticoagulantes cumarínicos; la atenuación o inversión del efecto antihipertensivo de la guanetidina, y el incremento de las respuestas hipertensoras a los fármacos hipotensores. El riesgo de arritmias e hipertensión ha de considerarse cuando se combinan psicoestimulantes y ATC. Aunque el metilfenidato se ha relacionado con presuntas interacciones farmacológicas con mayor frecuencia que la dextroanfetamina o las sales de anfetamina mixtas, las interacciones asociadas a psicoestimulantes no se han estudiado lo suficiente como para extraer conclusiones firmes sobre la idoneidad comparativa de su uso en pacientes que toman regímenes médicos complejos. Aunque está contraindicada, por el riesgo de crisis hipertensiva, la combinación de psicoestimulantes e IMAO se ha empleado, con las pertinentes precauciones, en pacientes con depresión excepcionalmente resistente a otros tratamientos o en pacientes con hipotensión limitante tratados con IMAO que exhiben resistencia a otras medidas.^{42,43} La alcalinización de la orina (p. ej., con bicarbonato sódico) induce toxicidad por anfetaminas, probablemente por aumento de la reabsorción tubular de la anfetamina no ionizada.

El modafinilo y el armodafinilo interactúan con las isoenzimas del citocromo P450 como inductores mínimos o moderados del citocromo 1A2 y 3A4 y también de las isoformas 2C.² El modafinilo y el armodafinilo pueden, pues, intervenir en interacciones fármaco-fármaco con sustratos comunes, como anticonceptivos orales (cuyas concentraciones disminuyen) y β-bloqueantes lipófilos, ATC, clozapina y warfarina (cuyas concentraciones pueden aumentar), requiriendo por tanto control e instrucciones al paciente. Es importante recomendar el uso de una segunda forma de anticoncepción no hormonal a pacientes que estén tomando anticonceptivos orales tratadas con modafinilo o armodafinilo. Al igual que

la hierba de San Juan, el modafinilo se ha relacionado con una reducción en las concentraciones de ciclosporina, presumiblemente por inducción a través del P450 3A4, y ha de emplearse con extrema precaución en pacientes que estén recibiendo inmunodepresores cuyo metabolismo se basa en esa enzima. Aunque el modafinilo y el armodafinilo se han combinado con profusión con ISRS y otros antidepresivos de primera línea, su seguridad en combinación con IMAO no se conoce.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, eds. *Drug interactions in psychiatry*. ed 3. Baltimore: Williams & Wilkins; 2005.
2. Wynn GH, Cozza KL, Armstrong SC, et al. *Clinical manual of drug interaction principles for medical practice*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2008.
3. Preskorn SH, Flockhart D. 2010 guide to psychiatric drug interactions. *Prim Psychiatry*. 2009;16(12):45–74.
4. Owen JA. Psychopharmacology. In: Levenson JL, ed. *The American Psychiatric Publishing textbook of psychosomatic medicine: psychiatric care of the medically ill*. ed 2. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2011.
5. Alpert JE. Drug-drug interactions in psychopharmacology. In: Stern TA, Herman JB, Gorrindo T, eds. *Massachusetts General Hospital psychiatry update and board preparation*. ed 3. New York: McGraw-Hill; 2012:401–409.
6. Mills E, Wu P, Johnston B, et al. Natural health product-drug interactions: a systematic review of clinical trials. *Ther Drug Monit*. 2005;27(5):549–557.
7. Livingston MG, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors: an update on drug interactions. *Drug Saf*. 1997;14:219–227.
8. Flockhart DA. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(Suppl. 1):17–24.
9. Boyer EW, Shannon M. Current concepts: the serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1112–1120.
10. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005;352:2211–2221.

11. Buxton ILO, Benet LZ. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Chabner BA, Knollman BC, eds. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. ed 12. New York: McGraw-Hill; 2011.
12. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002;43(4):365–385.
13. Kahn AY, Preskorn SH. Pharmacokinetic principles and drug interactions. In: Soares JC, Gershon S, eds. *Handbook of medical psychiatry*. New York: Marcel Dekker; 2003.
14. Zhou S, Chan E, Pan SQ, et al. Pharmacokinetic interactions of drugs with St. John's wort. *J Psychopharmacol*. 2004;18:262–276.
15. Levy R, Thummel K, Trager W, eds. *Metabolic drug interactions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
16. Ruiz P, ed. *Ethnicity and psychopharmacology*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2000.
17. Rosenbaum JF, Arana GW, Hyman SE, et al. *Handbook of psychiatric drug therapy*. ed 5. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
18. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotics. In: Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, eds. *Drug interactions in psychiatry*. ed 3. Baltimore: Williams & Wilkins; 2005.
19. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer anti-psychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007;100:4–22.
20. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107:85–95.
21. Goldman SA. Lithium and neuroleptics in combination: the spectrum of neurotoxicity. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32(3):299–309.
22. Sarid-Segal O, Creelman WL, Ciraulo DA, et al. Lithium. In: Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, eds. *Drug interactions in psychiatry*. ed 3. Baltimore: Williams & Wilkins; 2005.
23. Jefferson JW, Kalin NH. Serum lithium levels and long-term diuretic use. *JAMA*. 1979;241:1134–1136.
24. Saffer D, Coppen A. Furosemide: a safe diuretic during lithium therapy? *J Affect Disord*. 1983;5:289–292.
25. Reinman IG, Diener U, Frolich JC. Indomethacin but not aspirin increases plasma lithium ion levels. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;40:283–286.

26. Ragheb MA. Aspirin does not significantly affect patients' serum lithium levels. *J Clin Psychiatry*. 1987;48:425.
27. DeVane CL. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of valproate. *Psychopharmacol Bull*. 2003;37(Suppl. 2):25–42.
28. Fleming J, Chetty M. Psychotropic drug interactions with valproate. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(2):96–101.
29. Ciraulo DA, Pacheco MN, Slattery M. Anticonvulsants. In: Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, eds. *Drug interactions in psychiatry*. ed 3. Baltimore: Williams & Wilkins; 2005.
30. Sabers A, Ohman I, Christensen J, et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology*. 2003;61:570–571.
31. Ketter TA, Post RM, Worthington K. Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine: part I. *J Clin Psycho-pharmacol*. 1991;11:198–203.
32. Ketter TA, Post RM, Worthington K. Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine. Part II. *J Clin Psycho-pharmacol*. 1991;11:306–313.
33. Ciraulo DA, Creelman WL, Shader RI, et al. Antidepressants. In: Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, eds. *Drug interactions in psychiatry*. ed 3. Baltimore: Williams & Wilkins; 2005.
34. Keck PE, Arnold LM. The serotonin syndrome. *Psychiatr Ann*. 2000;30:333–343.
35. Jefferson JW. Cardiovascular effects and toxicity of anxiolytics and antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 1989;50:368–378.
36. Witchel HJ, Hancock JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia and sudden death. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:58–77.
37. Gardner DM, Shulman KI, Walker SE, et al. The making of a user-friendly MAOI diet. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:99–104.
38. McCabe BJ. Dietary tyramine and other pressor amines in MAOI regimens: a review. *J Am Diet Assoc*. 1986;86:1059–1064.
39. Gratz SS, Simpson GM. MAOI-narcotic interactions. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(11):439.
40. Markowitz JS, DeVane CL. The emerging recognition of herb-drug interactions with a focus on St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Psychopharmacol Bull*. 2001;35:53–64.

41. Markowitz JS, Morrison SD, DeVane CL. Drug interactions with psychostimulants. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14:1–18.

42. Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N, Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 1985;46:206–209.

43. Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM, et al. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11:127–132.

(Stern, 20171024, pp. 551.e8-566.e1)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.