

MÓDULO 11.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE FÁRMACOS CON ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS, ANTIDEPRESIVOS, ANTIPSICÓTICOS.

Pilar Lalueza Broto, Lourdes Girona Brumós y Ramón Ribera Montaña

| | |
|---|----|
| OBJETIVOS DOCENTES DEL MÓDULO | 3 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 4 |
| 2..... | 6 |
| ANTIDEPRESIVOS | 6 |
| 2.1. Antidepresivos tricíclicos | 6 |
| 2.1.1. Interacciones farmacodinámicas | 7 |
| 2.1.2. Interacciones farmacocinéticas | 10 |
| 2.2. Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa | 13 |
| 2.2.1. Interacciones farmacodinámicas: | 13 |
| 2.3. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina..... | 15 |
| 2.3.1. Interacciones farmacodinámicas | 15 |
| 2.3.2. Interacciones farmacocinéticas: | 19 |
| 2.4. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina. | 22 |
| 2.4.1. Interacciones farmacodinámicas | 22 |
| 2.4.2. Interacciones farmacocinéticas: | 23 |
| 2.5. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina. | 23 |
| 2.5.1. Interacciones farmacodinámicas | 24 |
| 2.5.2. Interacciones farmacocinéticas | 24 |
| 2.6. Otros antidepresivos | 24 |
| 3. ANTIPSICÓTICOS | 27 |
| 3.1. Interacciones farmacodinámicas de los antipsicóticos | 27 |
| 3.2. Interacciones farmacocinéticas de los antipsicóticos típicos..... | 30 |
| 3.3. Interacciones farmacodinámicas de los antipsicóticos atípicos..... | 31 |
| 3.4. Interacciones farmacocinéticas de los antipsicóticos atípicos..... | 32 |
| 4. LITIO | 35 |
| 4.1. Interacciones farmacodinámicas | 35 |
| 4.2. Interacciones farmacocinéticas | 36 |
| 5. ANSIOLÍTICOS, HIPNÓTICOS Y SEDANTES | 38 |
| 5.1. Benzodiazepinas | 38 |
| 5.1.1. Interacciones farmacocinéticas | 38 |
| 6. FITOTERAPIA | 42 |
| 6.1. Plantas con acción antidepresiva: Hipérico o Hierba de San Juan. 42 | |
| 6.1.1. Interacciones farmacodinámicas: | 42 |
| 6.1.2. Interacciones farmacocinéticas: | 42 |
| 6.2. Plantas con acción sedante: <i>Valeriana officinalis</i> y Kava-Kava (<i>Piper methysticum</i>) | 44 |
| 6.2.1. Interacciones farmacodinámicas: | 44 |

7. BIBLIOGRAFÍA.....45

OBJETIVOS DOCENTES DEL MÓDULO

1. Conocer los mecanismos de las interacciones farmacológicas que pueden afectar a los fármacos con acción sobre el sistema nervioso central
2. Describir las principales interacciones farmacológicas que pueden darse con los fármacos de este grupo
3. Dar orientaciones que ayuden a tomar una actitud terapéutica

1. INTRODUCCIÓN

La polifarmacia es frecuente en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas debido, entre otras causas, a la naturaleza sindrómica de las alteraciones psiquiátricas, a la alta prevalencia y la necesidad de tratar los efectos adversos inducidos tanto por los psicofármacos como por fármacos de otros grupos terapéuticos co-prescritos, al gran aumento en las últimas décadas de la comercialización de nuevos medicamentos psicoactivos y al aumento de la esperanza de vida de la población¹. Una de las consecuencias de la suma de todos estos factores es un incremento del riesgo de presentación de reacciones adversas y de interacciones farmacológicas (IF).

En un estudio realizado por *De las Cuevas* y *Sanz* sobre una muestra de población con enfermedades psiquiátricas, casi la mitad de los pacientes (41,9%) estaban tratados con varios fármacos psicoactivos². En este mismo estudio, las benzodiazepinas fueron los fármacos más utilizados en monoterapia mientras que los anticonvulsivantes y los antipsicóticos fueron los más usados en asociación.

En un estudio de IF potencialmente peligrosas (IF-PP) en que los autores habían incluido 52 parejas de fármacos responsables de IF-PP obtenidas de 4 fuentes bibliográficas, 17 de ellas incluían antidepresivos o antipsicóticos.³

Además, algunos psicofármacos presentan márgenes estrechos de seguridad. Por ejemplo, la pimozida, clozapina, antidepresivos tricíclicos, algunos antipsicóticos típicos y algunos anticonvulsivantes pueden causar toxicidad grave si aumentan sus niveles plasmáticos por inhibición de su metabolismo enzimático.

Por otro lado, hasta hace unos 20 años, el arsenal terapéutico de este grupo de fármacos estaba constituido fundamentalmente por los antidepresivos tricíclicos, las benzodiazepinas, los antipsicóticos típicos y el litio, y el conocimiento de sus características farmacocinéticas, incluyendo aquellas que pueden afectar a las interacciones farmacológicas, estaba limitado, debido a los menores requisitos de las agencias reguladoras en aquel tiempo y al menor desarrollo de las técnicas de evaluación de isoenzimas mitocondriales y proteínas transportadoras, entre otras causas. Esto hace que sea difícil en ocasiones determinar el mecanismo de la interacción.

Muchos fármacos de este grupo terapéutico están implicados en interacciones de tipo farmacodinámico y pueden producir tanto efectos terapéuticos, como p.ej. los de tipo sedante, en ocasiones terapéuticos y deseables, como efectos perjudiciales como podrían ser el desarrollo de un síndrome serotoninérgico (SS), síndrome neuroléptico

maligno (SNM) o la prolongación del segmento QT (ver capítulo1). Por ejemplo, los fármacos más frecuentemente implicados en el desarrollo del SNM corresponden al grupo de los fármacos con acción sobre el sistema nervioso central y destacan antipsicóticos como amisulprida, aripiprazol, clotiapina, haloperidol, quetiapina, risperidona, tioridazina, ziprasidona, zuclopentixol.

2. ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos se clasifican en los grupos que se presentan en la Tabla 1. Esta clasificación es artificial ya que se mezclan criterios de estructura química y de acción farmacológica. Todos los grupos actúan por inhibición en la recaptación de neurotransmisores. Bloquean la recaptación de noradrenalina, serotonina o en menor medida dopamina. La inhibición puede ser general o selectiva para un determinado tipo de neurotransmisor. Si bien estas diferencias no se traducen, a grandes rasgos, en diferencias en la eficacia terapéutica, sí existen diferencias en los perfiles de efectos adversos, que en bastantes ocasiones acaban condicionando la selección del antidepresivo.

| Tabla 1. Fármacos antidepresivos | | | |
|---|--|---|--|
| Antidepresivos tricíclicos | Inhibidores de la recaptación de serotonina | Inhibidores de la monoamino-oxidasa | Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina |
| Amitriptilina | | Tranilcipromina | |
| Clomipramina | Citalopram | Moclobemida | Reboxetina |
| Dosulepina | Escitalopram | Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina | Otros antidepresivos |
| Doxepina | Fluoxetina | | Agomelatina |
| Imipramina | Fluvoxamina | | Bupropion |
| Maprotilina | Paroxetina | Duloxetina | Mianserina |
| Nortriptilina | Sertralina | Mirtazapina | Trazodona |
| Trimipramina | | Venlafaxina | |

2.1. Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos (ADT) ejercen su efecto en el cerebro a través de los receptores de la serotonina, norepinefrina y/o dopamina. Como consecuencia de las interacciones farmacológicas de los ADT se pueden producir efectos adversos clínicamente importantes. Estos se originan como resultado de un aumento de los efectos farmacológicos de los mismos como son la inhibición de la recaptación de noradrenalina (taquicardia, temblor, ansiedad); la inhibición de la recaptación de serotonina (nauseas, síndrome serotoninérgico); los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria); el bloqueo de los receptores de histamina (sedación, somnolencia) y el bloqueo de los receptores alfa-1-adrenérgicos (hipotensión ortostática). Por tanto, algunos efectos se relacionan con su acción antidepresiva mientras que otros se deben al bloqueo de otros receptores (acetilcolina, histamina, etc).⁴ Sin embargo, tampoco hay que olvidar que algunos de los calificados

como “efectos adversos” de los ADT, en algunas ocasiones pueden ser beneficiosos para algún tipo de paciente depresivo: así, los efectos anticolinérgicos pueden reducir la hiperactividad gastrointestinal de pacientes con síndrome de colon irritable y los efectos sedantes e antihistamínicos pueden ser útiles en depresivos con alergias. Por otra parte otros efectos adversos de los ADT, como las disfunciones sexuales, son frecuentes, pero bastante menos que con los ISRS.

También, aunque en menor grado, se puede producir una disminución en el efecto terapéutico de los mismos como consecuencia de una IF.

2.1.1. Interacciones farmacodinámicas

A nivel farmacodinámico, las IF de los ADT pueden producir prolongación del segmento QT, síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico, sedación excesiva, etc.

- **Prolongación del segmento QT:** La asociación de ADT con fármacos que pueden producir prolongación del segmento QT como citalopram, escitalopram, metadona, levofloxacino, moxifloxacino, levosimendan, ivabradina, indapamida, haloperidol, flecainida, fluoxetina, flupentixol, eritromicina, domperidona, dasatinib, disopiramida, dronedarona, eritromicina, levosimendan, pentamidina, pimozida, procainamida, quetiapina, ziprasidona, zuclopentixol, etc aumenta el riesgo de cardiotoxicidad. Se pueden provocar arritmias severas, "torsade de pointes" y parada cardíaca.

A destacar

| Interacción entre amitriptilina y amiodarona⁵ |
|--|
| Los antiarrítmicos no deberían prescribirse habitualmente con los ADT porque pueden producir prolongación del segmento QT e incluso muerte súbita en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio. |
| Además, en el caso concreto de amiodarona y ADT (sustratos del CYP2D6) se produce una interacción de tipo farmacocinético ya que la amiodarona inhibe la actividad del isoenzima CYP2D6, pudiendo aumentar las concentraciones plasmáticas de los ADT y el riesgo de toxicidad. ⁶ |



A destacar

Interacción entre Antidepresivos tricíclicos y Linezolid^{7,8}

Descripción Los antidepresivos tricíclicos potencian la toxicidad de los IMAO, posiblemente por aumento sinérgico de los niveles de monoaminas en el sistema nervioso central, con riesgo de aumento de la tensión arterial. También se ha descrito un caso de síndrome serotoninérgico (agitación, diarrea, fiebre, hiperreflexia, diaforesis, incoordinación, mioclonus, temblores) con amitriptilina.

Recomendación La FDA alerta del riesgo de síndrome serotoninérgico. El laboratorio fabricante de linezolid recomienda también evitar esta asociación si no se disponen de los medios necesarios para realizar un estrecho control de la tensión arterial. Han de pasar 2 semanas, después de suspender uno de los dos fármacos, para iniciar tratamiento con el otro. Monitorizar el paciente, por si apareciesen síntomas de síndrome serotoninérgico.

Observaciones El linezolid es un antibiótico que tiene un efecto inhibitor de la monoamino oxidasa (IMAO) reversible no selectiva. Dos de sus metabolitos se relacionan estructuralmente con la moclobemida, lo que hace que su asociación con otros fármacos pueda tener consecuencias graves para los pacientes



Idea clave

En general, no se recomienda la administración conjunta de ADT con fármacos que puedan producir una prolongación del segmento QT, especialmente en pacientes de riesgo.



- **Síndrome Serotoninérgico:** Los ADT potencian la toxicidad de los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), posiblemente por aumento sinérgico de los niveles de monoaminas en el sistema nervioso central, con riesgo de presentar un síndrome serotoninérgico (agitación, diarrea, fiebre, hiperreflexia, diaforesis, incoordinación, mioclonus, temblores). La FDA alerta del riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se asocian estos fármacos. Han de pasar al menos 2 semanas, después de suspender uno de los dos fármacos, para iniciar tratamiento con el otro.
- **Síndrome neuroléptico maligno:** Si bien el SNM se relaciona sobretodo con fármacos neurolépticos, también los ADT (amitriptilina, imipramina, nortriptilina, trimipramina)⁹ pueden estar implicados en la presentación de

este efecto adverso tanto por sobredosificación como por una IF que dé lugar a un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

- **Aumento riesgo convulsivo:** Los ADT podrían favorecer la inducción de convulsiones al asociarse con otros fármacos que también reduzcan el umbral convulsivo, tales como atomoxetina, bupropión, tramadol, o antipsicóticos. Si no es posible evitar la administración conjunta o modificar la dosis, se debe controlar el posible efecto epileptógeno.¹⁰

- **Antagonismo farmacológico:**
 - Los ADT pueden disminuir, e incluso anular, el efecto hipotensor de la clonidina. Esta interacción puede producirse por antagonismo farmacológico sobre los receptores adrenérgicos centrales. Esta interacción no se ha observado con los antidepresivos tetracíclicos maprotilina y mianserina.

 - La administración de fármacos con acción anticolinérgica como los antidepresivos tricíclicos junto con fármacos colinérgicos como los utilizados en la enfermedad de Alzheimer (con acción anticolinesterasa) puede dar lugar a una disminución en el efecto por antagonismo farmacológico. La acción farmacodinámica de fármacos anti-Alzheimer con acción anticolinesterasa (colinomiméticos) se opone también a la de otros medicamentos que aprovechan terapéuticamente sus propiedades anticolinérgicas como son: atropina, escopolamina, tolterodina, oxibutinina, solifenacina, flavoxato, ipratropio, tiotropio, ciclopentolato, etc. Un estudio prospectivo de cohortes¹¹ muestra que los pacientes geriátricos tratados concomitantemente con anticolinesterásicos anti-Alzheimer y fármacos anticolinérgicos indicados para la incontinencia urinaria, presentan un deterioro cognitivo un 50 % más rápido que los pacientes a los que solo se les administra fármacos para la demencia, sugiriendo los investigadores del estudio que la causa sería el efecto antagónico de los dos tipos de fármacos.

- **Riesgo hipertensión:** Los antidepresivos tricíclicos podrían potenciar los efectos vasopresores de las aminas simpaticomiméticas como la efedrina, epinefrina, etilefrina, fenilefrina, etc, dando lugar a crisis hipertensivas. También, los ADT potencian la toxicidad de los IMAO, posiblemente por aumento sinérgico de los niveles de monoaminas en el sistema nervioso central, con riesgo de aumento de la tensión arterial. Además la asociación de ADT e IMAO también puede dar lugar a la presentación de un síndrome serotoninérgico (ver más arriba).

- **Potenciación acciones farmacológicas:**
 - Los ADT por presentar actividad anticolinérgica, puede producirse una potenciación de la misma (sequedad de boca, estreñimiento y somnolencia) cuando se asocia a otros fármacos con actividad anticolinérgica como la tolterodina, oxibutinina, cloruro de trospio, etc.
 - También, en general, la asociación de ansiolíticos e hipnóticos y ADT puede aumentar el efecto depresor del sistema nervioso central con presentación de somnolencia o incoordinación motora, aunque esta asociación puede tener un efecto beneficioso en algunos pacientes.

2.1.2. Interacciones farmacocinéticas

Los ADT se absorben rápidamente tras su administración oral y se unen en elevada proporción a las proteínas plasmáticas (90-95%). Sufren metabolismo oxidativo hepático por el sistema del citocromo P450 (ver tabla 2).

Las IF más significativas son las siguientes:

- **Relacionadas con la Absorción:** Se puede producir disminución del efecto farmacológico de los ADT al reducirse su absorción intestinal al administrarse conjuntamente con resinas por lo que se recomienda tomar los antidepresivos al menos 2 horas antes o 4 horas después de la resina. Se ha descrito con imipramina, amitriptilina, nortriptilina y doxepina, y colestiramina, pero debe tenerse precaución con el resto de fármacos de ambos grupos

- **Relacionadas con el Metabolismo:** Las IF farmacocinéticas de los antidepresivos tricíclicos se relacionan especialmente con el metabolismo oxidativo de las mismas (sistema citocromo P450) (ver capítulo 1).

En la Tabla 2 se recoge el metabolismo oxidativo de los ADT comercializados actualmente en el mercado farmacéutico español y los principales sistemas de citocromos implicados. Como se observa, todos los ADT coinciden en la vía metabólica predominante, isoenzima CYP2D6. A su vez, la mayoría de ellos son inhibidores del CYP2D6 y algunos también del CYP2C19 y del CYP1A2.

| Tabla 2: Isoenzimas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo oxidativo de los antidepresivos tricíclicos | | |
|--|--|------------------|
| | sustrato | inhibidor |
| amitriptilina | 2C19, 2D6 , 3A4, UGT, P-gp | 2C19, 2D6, P-gp |
| clomipramina | 2C19, 2D6 , 3A4, P-gp | 2D6, P-gp |
| doxepina | 2D6 , 3A4, 1A2, UGT, P-gp | 2C19, P-gp |
| imipramina | 2C19, 3A4, 2D6 , 1A2, UGT, P-gp | 2C19, 2D6, P-gp |
| nortriptilina | 2D6 ; P-gp | 2D6; P-gp |
| trimipramina | 2D6 , 3A4, 2C19, P-gp | |

P-gp: glicoproteína P, UGT: uridina-5'-difosfato glucuronosiltransferasas. En negrita se indica el isoenzima predominante

- La asociación de los ADT con **inhibidores enzimáticos del CYP2D6** (amiodarona, clozapina, fluoxetina, fluvoxamina, haloperidol, metadona, paroxetina, quinidina, risperidona, sertralina, tioridazina,...) puede resultar en un aumento de la toxicidad de los antidepresivos. Se recomienda evitar la asociación con inhibidores potentes y especialmente en poblaciones más susceptibles a los efectos adversos como son los ancianos. Con inhibidores moderados se recomienda valorar los riesgos de manera individualizada.

Idea clave

Todos los ADT coinciden en su metabolización por el isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 y por tanto no se recomienda su asociación con inhibidores potentes de este isoenzima como quinidina, amiodarona, fluoxetina, fluvoxamina, metadona, risperidona, etc



- En menor grado, la asociación de los ADT (excepto algunos como nortriptilina que no sufre metabolización por el CYP3A4) con **inductores enzimáticos del isoenzima CYP3A4** como barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan puede dar lugar a una disminución de los efectos de los ADT con resultado de fracaso terapéutico.
- La doxepina (inhibidor del isoenzima **CYP2C19**) utilizada a las dosis de sedante de 5-25 mg es improbable que cause IF clínicamente significativas pero si se utiliza a dosis elevadas interacciona con fármacos metabolizados por el **CYP2C19**.¹²

Polimorfismos CYP2D6

Muchas enzimas que metabolizan los fármacos son polimórficas debido a la presencia de mutaciones. Estas mutaciones causan ausencias, reducción o incremento de la actividad enzimática. Generan variabilidad en el metabolismo de un mismo fármaco en diferentes pacientes dando lugar a variabilidad en la respuesta terapéutica y en el perfil de seguridad. Existen 3 fenotipos diferentes: rápido (sobreexpresión elevada del isoenzima) que produce concentraciones bajas; normal (expresión del isoenzima de forma normalizada) que produce concentraciones normales; y lentos (expresión del isoenzima disminuida) que produce concentraciones elevadas.

El isoenzima CYP2D6 es un enzima polimórfico con más de 75 mutaciones alélicas identificadas que está codificado en el cromosoma 22. Estas variaciones polimórficas se relacionan también con factores geográficos y étnicos y así, hasta un 5-10% de los caucasianos son metabolizadores lentos del CYP2D6¹³ por lo que estas poblaciones pueden ser más susceptibles a la presentación de IF clínicamente significativas.¹⁴

Idea clave

Los metabolizadores lentos del CYP2D6 presentan mayor riesgo de sufrir IF clínicamente significativas de los ADT.



2.2. Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa

Los antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) se introdujeron en la terapéutica al mismo tiempo que los ADT clásicos pero su perfil de interacciones con otros medicamentos y con alimentos ricos en tiramina provocó que se relegaran en la práctica clínica psiquiátrica a aquellos casos en que las otras alternativas no eran eficaces o no estaban indicadas. Sin embargo, se dispone de fármacos que presentan acción farmacológica de IMAO como linezolid (antibiótico), selegilina y rasagilina (antiparkinsonianos) y que pueden dar lugar a este tipo de interacciones.

2.2.1. Interacciones farmacodinámicas:

- **Síndrome Serotoninérgico:** Los síntomas del síndrome serotoninérgico (SS) se describieron por primera vez en los años 50 en pacientes en tratamiento con iproniazida, un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) no selectivo (utilizado como tuberculostático) y con petidina. En la década de los 80 se utiliza ya el término síndrome serotoninérgico al describir los síntomas aparecidos en pacientes en tratamiento con IMAO y clomipramina, y se atribuye a la interacción farmacológica entre estos fármacos. El SS es el resultado de una sobreestimulación de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} y posiblemente otros receptores serotoninérgicos y puede aparecer como resultado de la sobredosificación de fármacos que aumenten el tono serotoninérgico o bien por la interacción de éstos con fármacos con acciones parecidas o que incrementen sus concentraciones plasmáticas. Los antidepresivos IMAO como tranilcipromina (IMAO no selectivo) pueden interactuar con fármacos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, algunos opiáceos (tramadol, meperidina, fentanilo, oxicodona, tapentadol) y ADT, desencadenando un síndrome serotoninérgico, aunque el riesgo es mayor con imipramina y clomipramina que con el resto del grupo. Los laboratorios fabricantes advierten de esta interacción. Además, esta contraindicada la asociación de moclobemida (inhibidor potente del CYP2D6) con clomipramina ya que también se produce interacción farmacocinética.

A destacar

Interacción entre IMAO y opiáceos¹⁵

Los IMAO pueden modificar la acción de los analgésicos opiáceos, produciendo excitación o depresión del sistema nervioso central, con crisis hiper o hipotensivas. Por otra parte, con algunos opiáceos como fentanilo, oxicodona, pentazocina, meperidina, tramadol y tapentadol puede producirse también un síndrome serotoninérgico. Se recomienda evitar esta asociación y dejar un tiempo de 2 semanas para eliminar el antidepressivo antes de iniciar el tratamiento con opiáceos si se precisa.

La evidencia disponible de esta IF con otros opiáceos es baja pero se recomendaría precaución.



A destacar

Interacción entre IMAO y antidepressivos inhibidores selectivos de recaptación serotoninina (ISRS)¹⁶

Se han comunicado un gran número de casos de desarrollo de síndrome serotoninérgico (incluyendo desenlace mortal) en pacientes que tomaban IMAO y ISRS por lo que su asociación está contraindicada. Los IMAO pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Se recomienda un periodo de lavado de 1 ó 2 semanas entre ambos fármacos (5 semanas para la fluoxetina).



- **Sinergismo farmacológico:** La capacidad de los IMAO de inhibir de forma total y no selectiva la monoaminoxidasa favorece la acumulación en el organismo de aminas vasopresoras exógenas pudiendo dar lugar a crisis hipertensivas. Así, los IMAO interactúan con los fármacos simpaticomiméticos como las anfetaminas, metilfenidato o efedrina, al inhibir su metabolización, pudiendo producir: hipertensión grave, hipertermia, convulsiones, arritmias por lo que se recomienda evitar estas asociaciones. Por ejemplo, el metilfenidato no debe administrarse en pacientes que se encuentren en tratamiento con inhibidores no selectivos e irreversibles de la MAO, o que lo hayan estado en las dos semanas anteriores.
- La administración conjunta de **bupropión** e IMAO puede incrementar la toxicidad del bupropión (convulsiones, agitación, síntomas psicóticos). El

mecanismo no está bien establecido aunque se atribuye al aumento de la actividad dopaminérgica y serotoninérgica. La administración conjunta está contraindicada. Debe realizarse un periodo de lavado de unas dos semanas para administrar el bupropión cuando el paciente ha recibido un IMAO.¹⁷

2.3. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

A diferencia de los ADT y los IMAO, los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) presentan un menor potencial de interacciones farmacológicas clínicamente significativas, especialmente las de tipo farmacodinámico. Sin embargo, es importante considerar la posibilidad que tiene este grupo de desarrollar un síndrome serotoninérgico cuando se combinan con fármacos serotoninérgicos.

2.3.1. Interacciones farmacodinámicas

- **Síndrome serotoninérgico:** La administración de ISRS junto con fármacos que presentan acción serotoninérgica (IMAO, ADT, ciertos opiáceos, antagonistas de la 5HT1) puede desencadenar la presentación de un síndrome serotoninérgico por lo que su administración conjunta está contraindicada en algunos casos por los laboratorios fabricantes. Si no es posible evitar esta asociación, se debe dejar pasar 2 semanas, tras suspender uno de estos fármacos, para iniciar tratamiento con el otro. En el caso de fluoxetina, deben dejarse 5 semanas, debido a su larga vida media de eliminación y a que su metabolito, la norfluoxetina, también puede producirlo. Si no se puede esperar, debe estarse alerta y si aparecen síntomas de síndrome serotoninérgico (agitación, diarrea, fiebre, hiperreflexia, diaforesis, incoordinación, mioclonus, temblores) administrar benzodiazepinas y terapia de soporte.

Caso clínico

Interacción entre fluoxetina, linezolid y opiáceos¹⁸

Mujer de 73 años, alérgica a los antiinflamatorios no esteroideos y al metamizol que presenta los antecedentes médicos de hipertensión, hipotiroidismo, hernia discal intervenida 7 años antes, síndrome depresivo y prótesis total de cadera intervenida 5 años antes. Recientemente ha sido intervenida de artrodesis posterolateral. Acude a urgencias por dolor coxofemoral derecho y se diagnostica de luxación de la prótesis de cadera. Durante el ingreso hospitalario presenta fiebre y exudado en la herida quirúrgica de la artrodesis. El tratamiento que recibe es fluoxetina para el control del síndrome depresivo; fentanilo transdérmico, tramadol y paracetamol para el control del dolor y tratamiento antibiótico inicial con amoxicilina-clavulánico y posterior cambio a linezolid 600 mg/12h p.o.

Debido al riesgo de interacción (ya conocido) se retira fluoxetina 4 días antes de iniciar linezolid (fármaco antibiótico con acción IMAO reversible y no selectivo) ya que no es posible esperar más tiempo. Tras la primera dosis de linezolid, la paciente presenta temblores, sudoración, taquicardia, hipertensión. Se interrumpe la administración y se pauta diazepam, captopril, bromacepam y control constantes. El diagnóstico de síndrome serotoninérgico (SS) se confirma por el cumplimiento de los criterios de Sternbach. La paciente desarrolla SS a pesar de la retirada de la fluoxetina y ello se explica tanto por la vida media larga (5-6 semanas) de la fluoxetina y su metabolito (norfluoxetina) como por la administración simultánea de opiáceos (fentanilo transdérmico y tramadol) ámbos con propiedades serotoninérgicas. Estaríamos ante un caso de interacción múltiple lo cual explicaría la persistencia de la presentación de los síntomas.

- **Prolongación del segmento QT:** La Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios advierte del riesgo de interacción entre el citalopram y escitalopram con fármacos capaces de prolongar el segmento QT como la amiodarona y contraindica su asociación. El citalopram y el escitalopram producen un alargamiento dosis dependiente del segmento QT.¹⁹

Caso clínico

Interacción entre citalopram y amiodarona²⁰

Mujer de 83 años con antecedentes de hipertensión, depresión y fibrilación auricular en tratamiento con amiodarona 200 mg al día se le prescribe 20 mg de citalopram para el tratamiento de su estado depresivo. Al cabo de 3 semanas presentó un cuadro de taquicardia y el ECG mostró ritmo sinusal con prolongación del segmento QT y ondas T negativas profundas. Se suspendió el tratamiento con amiodarona y citalopram y el intervalo QT se normalizó al cabo de 3 días. Posteriormente ya no se produjeron más episodios de *Torsades de Pointes* y la paciente pudo ser dada de alta del hospital sin complicaciones.



Concretamente para el citalopram, las agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea han revisado los datos procedentes de un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado para valorar el intervalo QT del electrocardiograma en adultos sanos a los que se les administró 20 y 60 mg diarios de citalopram. Los resultados del estudio han puesto de manifiesto, que comparado con placebo, el cambio medio respecto al control basal en el QTcF (QT con corrección de Fridericia) fue de 7,5 milisegundos (mseg) (IC 90% 5,9-9,1) para la dosis de 20 mg/día de citalopram y de 16,7 mseg (IC 90% 15,0-18,4) para la dosis de 60 mg/día.²¹ Adicionalmente, se han evaluado las notificaciones espontáneas recibidas tras la comercialización de citalopram en Europa, identificándose casos de prolongación del intervalo QT, así como de arritmia ventricular incluyendo Torsade de Pointes, predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca.²²

Asimismo, en relación con el escitalopram también las agencias reguladoras de la Unión Europea han revisado los datos para valorar la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma en adultos sanos a los que se les administró 10 y 30 mg diarios de escitalopram. Se ha puesto de manifiesto que escitalopram produce un alargamiento dosis dependiente del intervalo QT y el cambio medio respecto al control basal en el QTcF (QT con corrección de Fridericia) fue de 4,3 milisegundos (mseg) (IC 90% 8,6-12,8) para la dosis de 10 mg/día de escitalopram, y de 10,7 mseg (IC 90% 15,0-18,4) para la dosis de 30 mg/día.²³

Idea clave

La administración conjunta de citalopram y escitalopram con fármacos que puedan producir una prolongación del segmento QT está contraindicada.



- **Aumento riesgo de sangrado:** La asociación de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y de los antagonistas de la vitamina K (AVK) puede aumentar el riesgo de sangrado. Aunque el mecanismo de esta interacción no está del todo claro, la inhibición vía isoenzimas del citocromo P450 (interacción farmacocinética ya que la fluoxetina, la fluvoxamina y la sertralina son inhibidores del CYP2C19) y la alteración de la agregación plaquetar, mediada por la serotonina (interacción farmacodinámica), podrían ser las causas de esta interacción.

También la administración concomitante de antidepresivos ISRS y antiinflamatorios no esteroideos se ha asociado a un aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal.²⁴ En un metanálisis publicado en 2008, el riesgo de hemorragia gastrointestinal con el uso de ISRS y antiinflamatorios fue superior al observado con ISRS solos, OR 6,33 (95% IC 3,40-11,8) y 2,36 (95% IC 1,44-3,85) respectivamente ($p < 0,00001$).²⁵

- **Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) e hiponatremia:** Los ISRS pueden causar SIADH e hiponatremia cuando se asocian a diuréticos tiazídicos. Además los diuréticos aumentan la excreción urinaria de sodio por lo que se potencia este efecto. La hiponatremia suele ocurrir al cabo de 2-3 semanas de añadir el segundo fármaco. Los ancianos, especialmente mujeres, son más susceptibles a esta IF. Algunos estudios prospectivos correlacionan también al antidepresivo dual venlafaxina con SIADH e hiponatremia. También se han efectuado comunicaciones de casos con duloxetina. El SIADH con hiponatremia se ha asociado también con otros antidepresivos, con algunos antipsicóticos, con algunos antineoplásicos y con fármacos diversos como, aparte de los ya citados diuréticos, carbamazepina, oxcarbazepina, clofibrato y clorpropamida. La hiponatremia ligada al SIADH puede ser asintomática, pero si presenta sintomatología, ésta, al principio es poco específica (anorexia, cefalea, náuseas, letargia, debilidad muscular...) pudiendo incluso confundirse con la misma sintomatología de la depresión. El SIADH, si no se detecta y trata a tiempo puede llegar a producir secuelas graves e incluso la muerte. Los factores de riesgo principales son: personas mayores, de sexo femenino, bajo peso corporal y que usan concomitantemente diuréticos. Dado que se manifiesta dentro de las primeras semanas se recomienda monitorizar los niveles de sodio después de iniciar tratamiento con ISRS (o con algunos de los otros fármacos implicados) especialmente en ancianos con factores de riesgo.
- **Aumento de efectos adversos:** El uso de fluoxetina y de pimozida puede provocar síntomas extrapiramidales y distonía por adición de efectos. También se puede producir aumento del riesgo de cardiotoxicidad por prolongación del segmento QT. Además de la interacción farmacodinámica,

la fluoxetina inhibe el isoenzima CYP2D6 que metaboliza a la pimozida y dará lugar a un aumento en los niveles plasmáticos de la pimozida. Esta interacción también se produce entre fluoxetina y risperidona (síntomas extrapiramidales y distonía).

También como sinergismo farmacológico se ha descrito hiperprolactinemia y osteoporosis, con fractura de costilla, en una paciente de 52 años en tratamiento crónico con risperidona y con antidepresivos ISRS, venlafaxina y trazodona. Los autores atribuyeron el efecto a la actividad antidopaminérgica de la risperidona, potenciada por los ISRS.²⁶

2.3.2. Interacciones farmacocinéticas:

- **Relacionadas con el Metabolismo:** Las IF farmacocinéticas de los ISRS se relacionan especialmente con el metabolismo oxidativo de las mismas (sistema citocromo P450). En la Tabla 3 se recoge el metabolismo oxidativo de los ISRS comercializados actualmente en el mercado farmacéutico español y los principales sistemas de citocromos implicados así como los sistemas de transportadores. Algunos antidepresivos ISRS son inhibidores potentes de varios sistemas enzimáticos por lo que tenemos que tener especial precaución en la utilización de fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina en pacientes polimedicados con alto riesgo de interacciones. Algunos autores denominan a la fluoxetina y la fluvoxamina como *pan-inhibidores* debido a la capacidad de inhibir muchos isoenzimas del sistema del citocromo P450 con capacidad de metabolizar muchos fármacos.

| Tabla 3: Metabolismo de los antidepresivos ISRS | | | |
|---|--|---------------------------------------|---------------------|
| | sustrato | Inhibidor potente/moderado | Inhibidor débil |
| fluoxetina (norfluoxetina) | 2C9, 2D6 , 2C19, 1A2, 2B6, 2E1, 3A4 | 2D6 , 2C19, 1A2, P-gp | 3A4, 2B6, 2C9 |
| paroxetina | 2D6, 3A4, P-gp | 2D6, 2B6 , P-gp | 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 |
| fluvoxamina | 2D6, 1A2 , P-gp | 1A2, 2C19 , P-gp | 2D6, 3A4, 2B6, 2C9 |
| citalopram | 2C19, 3A4 , 2D6, P-gp | 2D6 | |
| escitalopram | 2C19, 3A4 , 2D6 P-gp | 2D6 | |
| sertralina (desmetilsertralina) | 2D6, 2C19, 3A4, 2B6, 2C9 | 2B6, 2C19, 2D6, UGT 1A4 , P-gp | 1A2, 2C9, 3A4 |

P-gp: glicoproteína P; UGT 1A4: uridina-5'-difosfato glucuronosiltransferasas. En negrita se indica el isoenzima predominante.

- Tal como se ve en la Tabla 3, la **fluoxetina** presenta múltiples vías metabólicas (**2C9**, **2D6**, 2C19, 1A2, 2B6, 2E1, 3A4) por lo que los niveles plasmáticos no estarán tan afectados por los inhibidores enzimáticos. Sin embargo, la fluoxetina sí se afecta por inductores enzimáticos potentes como los anticonvulsivantes fenitoina y fenobarbital entre otros.
- La **fluoxetina** y **paroxetina** son inhibidores potentes del sistema CYP2D6 por lo que producirán un aumento en los niveles de los sustratos de este enzima como por ejemplo los **ADT** y la **risperidona** en que se elevaron los niveles hasta en un 75%.²⁷
- **ISRS** y **tamoxifeno**: El tamoxifeno es un profármaco que necesita metabolizarse mediante el CYP2D6 a endoxifeno para ser activo. Según los resultados de un estudio presentado al Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, la utilización de fluoxetina, paroxetina o sertralina, inhibidores potentes o moderados del CYP2D6, en pacientes en tratamiento con tamoxifeno, sustrato de este isoenzima, podría doblar el riesgo de recurrencia de cáncer de mama. En el estudio²⁸ se compararon los resultados en 945 mujeres que sólo tomaban tamoxifeno, con los de 353 que además tomaban estos antidepresivos. En el grupo de los antidepresivos, la tasa de recaídas fue del 13,9% frente al 7,5% en el grupo que sólo tomaba tamoxifeno. En el estudio de Kelly *et al*²⁹ se observó un efecto de reducción del riesgo, no significativo, con fluvoxamina, por lo que puede ser el antidepresivo de elección en pacientes en tratamiento con tamoxifeno. Existe controversia sobre el papel real que ejercen los inhibidores del CYP2D6 en la transformación del tamoxifeno y su significación clínica ya que también pueden influir los polimorfismos de este isoenzima y la adherencia a los tratamientos por lo que resulta difícil determinar la influencia del papel de las IF.³⁰

A destacar

A pesar de la controversia actual, y hasta disponer de más información, se recomienda evitar el uso concomitante durante periodos prolongados de tamoxifeno con ciertos antidepresivos ISRS, o con otros fármacos inhibidores potentes o moderados del CYP2D6.



- Los **inhibidores de la proteasa** pueden disminuir el metabolismo de los ISRS por inhibición de los isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, pudiendo aumentar las concentraciones plasmáticas y la toxicidad de éstos. Si no es posible su sustitución, se debe vigilar la aparición de efectos adversos, especialmente cardíacos y neurológicos.
- **ISRS y fenitoina:** la fenitoina se metaboliza por los isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 que son inhibidos en mayor o menor grado por los ISRS por lo que se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la fenitoina con riesgo de toxicidad.
- La **fluoxetina** y sobretodo la **fluvoxamina** (inhibidores del CYP1A2) pueden aumentar ligeramente los niveles plasmáticos de la **olanzapina**, favoreciendo la aparición de efectos adversos. Se ha descrito tanto síndrome serotoninérgico como la prolongación del segmento QT.
- **Fluoxetina y ácido valproico:** se ha descrito alteración de las concentraciones plasmáticas del ácido valproico cuando se administra junto con fluoxetina por un mecanismo no establecido. Dado que se ha producido tanto aumento como disminución de los niveles se recomienda su monitorización.
- La **fluvoxamina** presenta muchas IF clínicamente relevantes con fármacos de estrecho margen terapéutico como warfarina, fenitoina y ADT por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas e ir vigilando la toxicidad.
- **Fluvoxamina y clozapina:** La multiinhibidora fluvoxamina puede aumentar las concentraciones plasmáticas y la toxicidad de la clozapina al inhibir su metabolismo, mediado principalmente por el isoenzima CYP1A2, pero también por otros isoenzimas del citocromo P450 como el 3A4, el 2D6 y el 2C19, Los niveles de clozapina pueden llegar a duplicarse o triplicarse con respecto a los valores basales.³¹ Se ha descrito distonía, disartria, disfagia, sialorrea y vértigo en un paciente en el que se asoció fluvoxamina y clozapina.³²
- **Fluvoxamina y humo del tabaco:** Varios de los componentes del humo del tabaco inducen el metabolismo de algunos fármacos, como la

fluvoxamina, pudiendo necesitar dosis superiores a las habituales. Al dejar de fumar, se elimina el efecto inductor del tabaco, por lo que puede ser necesario reducir las dosis de estos fármacos.

- **Fluvoxamina y otros fármacos:** Fluvoxamina también puede aumentar considerablemente los niveles de haloperidol, imipramina y teofilina.³³
- **Fluvoxamina y tizanidina:** La fluvoxamina (inhibidor potente del isoenzima CYP1A2) puede causar un incremento muy importante en los niveles plasmáticos de la tizanidina (hasta 33 veces la biodisponibilidad) por inhibición de su metabolismo dando lugar a un aumento de los efectos sedantes e hipotensión. Se recomienda evitar esta asociación.³⁴
- **Sertralina es inhibidor del CYP2D6** de manera dosis-dependiente, a dosis elevadas (>150 mg al día) es un inhibidor potente del CYP2D6 y a dosis inferiores a 100 mg al día sólo inhibe de manera débil este isoenzima.

2.4. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS-N) se utilizan en caso de depresiones refractarias a los ISRS y ADT

2.4.1. Interacciones farmacodinámicas

- **Síndrome serotoninérgico:** Los ISRS-N debido a su acción serotoninérgica estarán implicados en las mismas interacciones que los ISRS debidas a esta acción. Podrán presentar un síndrome serotoninérgico si se asocian a IMAO, ADT, ciertos opiáceos, antagonistas de la 5HT1 por lo que su administración conjunta está contraindicada en algunos casos por los laboratorios fabricantes.
- **Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) e hiponatremia:** Los ISRS-N pueden causar SIADH e hiponatremia cuando se asocian a diuréticos tiazídicos. Además los diuréticos aumentan la excreción urinaria de sodio por lo que se potencia este efecto. La hiponatremia suele ocurrir

al cabo de 2-3 semanas de añadir el segundo fármaco. Los ancianos, especialmente mujeres, son más susceptibles a esta IF.

2.4.2. Interacciones farmacocinéticas:

- **Relacionadas con el metabolismo:** En la Tabla 4 se recoge el metabolismo oxidativo de los ISRS-N comercializados actualmente en el mercado farmacéutico español y los principales sistemas de citocromos implicados.

| Tabla 4: Isoenzimas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo oxidativo de los ISRS-N | | |
|---|-----------------------------------|----------------------------|
| fármaco | sustrato | Inhibidor potente/moderado |
| Venlafaxina | 2D6 , 3A4, 2C9, 2C19, P-gp | 2D6, P-gp |
| Duloxetina | 2D6, 1A2 | 2D6 |
| Mirtazapina | 2D6, 1A2, 3A4 | --- |

P-gp: glicoproteína P. En negrita se indica el isoenzima predominante.

- **Duloxetina y tamoxifeno:** Debido a que la duloxetina es inhibidor del CYP2D6 se puede producir la interacción con tamoxifeno con resultado de disminución de eficacia de éste (ver ISRS y tamoxifeno).
- **Duloxetina (inhibidor del CYP2D6) y sustratos del CYP2D6:** la duloxetina al inhibir el metabolismo de fármacos que se metabolizan por CYP2D6 (aripiprazol, ADT, carvedilol, propranolol, nebivolol, metoprolol, codeína, oxicodona, flecainida, propafenona) se produce la acumulación de éstos con el consecuente aumento del riesgo de la toxicidad.

2.5. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina.

Su eficacia antidepresiva parece similar a la de otros antidepresivos. Puede considerarse como tratamiento alternativo a los ISRS

2.5.1. Interacciones farmacodinámicas

- La asociación de **reboxetina** y de **IMAO** aumenta el riesgo de toxicidad, dado su mecanismo de acción (efecto similar al de la tiramina). El laboratorio fabricante de reboxetina contraindica esta asociación.

2.5.2. Interacciones farmacocinéticas

- **Reboxetina:** La reboxetina se metaboliza principalmente por el isoenzima CYP3A4, por lo que si se asocia con **inhibidores potentes del CYP3A4 (macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa, cimetidina, diltiazem, verapamilo, etc)**, pueden aumentarse sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de toxicidad. Puesto que la reboxetina es un fármaco de estrecho margen terapéutico, ante el riesgo de toxicidad, el laboratorio fabricante contraindica su asociación con inhibidores del CYP3A4.
- Se ha descrito disminución de las concentraciones plasmáticas de la reboxetina y pérdida de efectividad, cuando se administró con **carbamazepina y fenobarbital, inductores del isoenzima CYP3A4.**
- **Reboxetina y diuréticos:** Aunque no se disponen de datos procedentes de estudios controlados, la asociación de reboxetina y de diuréticos que eliminan potasio, puede aumentar el riesgo de hipopotasemia. Especial riesgo en ancianos y si se utilizan dosis elevadas o tratamientos prolongados.

2.6. Otros antidepresivos

- **Agomelatina**
 - **Agomelatina e inhibidores potentes del CYP1A2:** La agomelatina se metaboliza fundamentalmente por el CYP1A2 (90%), por lo que si se asocia con inhibidores potentes de este isoenzima como la fluvoxamina o el ciprofloxacino, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y la toxicidad. El laboratorio fabricante de la agomelatina contraindica su asociación con inhibidores potentes de este isoenzima. La fluvoxamina, potente inhibidor del CYP1A2 y moderado del CYP2C9 (isoenzima que también metaboliza a la agomelatina), inhibe de manera notable su metabolismo, haciendo que aumente unas 60 veces (rango 12-412) la exposición a agomelatina.³⁵

- **Trazodona**

- **Trazodona y fármacos que pueden prolongar el segmento QT.** La administración conjunta de fármacos que pueden prolongar el segmento QT y la trazodona puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad con prolongación del segmento QT que puede provocar arritmias severas, "torsade de pointes" y parada cardíaca. Se recomienda evitar esta asociación pero si se decide asociar estos fármacos se debe vigilar la aparición de efectos adversos y monitorizar el ECG. Pueden requerirse ajustes de dosis.
- La administración de **trazodona y fármacos serotoninérgicos** (IMAO, ADT, ciertos opiáceos, algunos ISRS y ISRS-N entre otros) puede desencadenar un síndrome serotoninérgico (ver antes).
- **Trazodona y sertralina:** Se han descrito síntomas disociativos, con falta de concentración, anorexia, apatía y "pérdida y enlentecimiento del tiempo", en una mujer en tratamiento durante un año con sertralina, 100mg/día, y trazodona, 50mg/día. Tras aumentar la dosis de sertralina, atribuyendo los síntomas a la depresión, el cuadro empeoró. Se recomienda suspender uno de los dos fármacos. Tras suspender la sertralina, los síntomas depresivos, disociativos y neurológicos se resolvieron.³⁶
- La trazodona e inhibidores potentes del CYP3A4: La trazodona se metaboliza por el isoenzima CYP3A4, por lo que si se asocia con **inhibidores potentes del CYP3A4 (algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa, cimetidina, diltiazem, verapamilo, etc)**, pueden aumentarse sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de toxicidad (nauseas, mareos, hipotensión, síncope).
- Se ha descrito disminución de las concentraciones plasmáticas de la trazodona y pérdida de efectividad, cuando se administró con **carbamazepina y fenobarbital, inductores del isoenzima CYP3A4.**

▪ **Bupropion**

El bupropión **se metaboliza fundamentalmente por el isoenzima CYP2B6** y es un inhibidor potente/moderado del CYP2D6.

- Al ser inhibidor potente del CYP2D6 afectará a los fármacos que se metabolizan por esta isoenzima (ver Tabla 6 del módulo 1).
- **La fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y paroxetina** (inhibidores del CYP2B6) **podrán aumentar las concentraciones plasmáticas del bupropión** y aumentar el riesgo de toxicidad. La **carbamazepina y fenitoína** (inductores del CYP2B6) **producirán el efecto contrario.**²⁷

3. ANTIPSICÓTICOS

En la Tabla 5 se presenta la clasificación de los antipsicóticos atendiendo sobre todo a su estructura química. Presentan estructuras químicas muy diversas pero coinciden en el mecanismo básico de acción bloqueando los receptores dopaminérgicos cerebrales D2, aunque la mayoría de antipsicóticos tienen también actividad sobre otros receptores. La clasificación en típicos y atípicos no es afortunada y es imprecisa pero todavía tiene vigencia en la práctica médica. Así se considera antipsicótico atípico (AA), no convencional o de segunda generación a aquel que bloquea los receptores D2 (con diferencias en afinidad y % de ocupación) y también los serotoninérgicos 5HT2 por lo que, teóricamente, presentara menos efectos secundarios extrapiramidales, origina menores elevaciones de concentraciones séricas de prolactina y muestra eficacia clínica en cuadros refractarios a los antipsicóticos típicos (AT).³⁷

| Tabla 5. Fármacos antipsicóticos | | |
|----------------------------------|----------------------|-------------------------|
| Antipsicóticos Típicos | | Antipsicóticos Atípicos |
| Fenotiazinas | Butirofenonas | Amisulprida |
| Clorpromazina | Haloperidol | Aripiprazol |
| Trifluoperazina | Loxapina | Asenapina |
| Flufenazina | Tioxantenos | Clozapina |
| Levomepromazina | Zuclopentixol | Olanzapina |
| Perfenazina | Ortopramidas | Quetiapina |
| Periciazina | Sulpirida | Risperidona |
| Pipotiazina | Tiaprida | Sertindol |
| Tiopropereazina | Otros | Ziprasidona |
| | Pimozida | |

3.1. Interacciones farmacodinámicas de los antipsicóticos

Algunas de estas IF son de grupo y las presentan por igual tanto los antipsicóticos típicos como los atípicos.

- **Síndrome neuroléptico maligno:** Se relaciona sobretodo con amisulprida, aripiprazol, clotiapina, haloperidol, quetiapina, risperidona, tioridazina, ziprasidona, zuclopentixol. La sobredosificación de éstos fármacos o bien las IF que produzcan una elevación en sus niveles plasmáticos podrían aumentar el riesgo de desarrollar un SNM.

Caso clínico

Interacción entre clozapina y aripiprazol³⁸

Un hombre de 27 años en tratamiento con clozapina, 300mg al día, y aripiprazol, 15mg al día, desarrolló Síndrome Neuroleptico Maligno a los 10 días de aumentar la dosis de aripiprazol a 30mg al día. El paciente presentó confusión, rigidez de origen extrapiramidal, taquicardia, aumento de la temperatura (38,5°C), de la creatininkinasa (22.560UI/L) del LDL (1.235UI/L) y de la creatinina (139µmol/L). Ambos fármacos se suspendieron, se administró terapia de soporte, hidratación y benzodiazepinas, y el paciente a las 72 horas mejoró. El motivo se atribuyó a la competitividad y mayor afinidad del aripiprazol por los receptores dopaminérgicos que el metabolito de la clozapina, N-desmetilclozapina, lo que pudo favorecer su disminución en el área dopaminérgica subcortical, y causar el SNM.



- **Potenciación de la sedación:** La asociación de medicamentos depresores del sistema nervioso central y los antipsicóticos, puede causar efectos depresores aditivos. Puede producirse una sedación excesiva, somnolencia, hipotensión, depresión respiratoria, si se administran conjuntamente fármacos antipsicóticos de perfil sedativo con otros fármacos sedantes como ciertos antihistamínicos, benzodiazepinas, opiáceos, etc. Sin embargo, en ciertos casos con sintomatología prominente de tipo agitado-agresivo ésta interacción puede ser beneficiosa y buscada por ello. Por otra parte, en los últimos años se observa un aumento preocupante en la utilización off-label y la mayoría de veces incorrecta de antipsicóticos (sobre todo los de perfil sedante) en categorías diagnósticas como alteraciones del sueño, ansiedad, estrés agudo, etc.
- **Aumento de la neurotoxicidad:** El litio aumenta los efectos neurotóxicos de los antipsicóticos (síntomas extrapiramidales, discinesias) por un mecanismo desconocido. Se recomienda administrar sólo si los beneficios superan los riesgos y deberá tenerse especial precaución en poblaciones más susceptibles como pacientes con enfermedad de Parkinson.

Caso clínico

Interacción entre risperidona y litio³⁹

Varón de 75 años con diagnóstico de desorden bipolar en tratamiento con litio 450 mg dos veces al día que inicia tratamiento con risperidona 2 mg noche para control de los síntomas maníacos ya que el paciente rechaza el tratamiento con quetiapina.

Al cabo de 4 días del tratamiento combinado, el paciente presenta letargia y falta de respuesta. El examen físico rebela temperatura de 37.8°C, temblor en reposo, falta de expresión en la cara, rigidez y debilidad general sugestivos de síntomas extrapiramidales. Los niveles séricos de litio son de 1,47 mEq/l.

Se suspenden el litio y la risperidona y su estado de confusión y orientación va mejorando, así como la rigidez.



- **Antagonismo farmacológico (dopaminérgico):** Los antipsicóticos son antagonistas dopaminérgicos y por tanto pueden inhibir la acción de los agonistas dopaminérgicos utilizados en la enfermedad de Parkinson y cuadros afines (bromocriptina, levodopa, ropinirol, cabergolida, pramipexol) dando lugar a un empeoramiento del parkinsonismo.⁴⁰ Por el contrario, los efectos terapéuticos de los antagonistas de la dopamina podrían estar reducidos por los agonistas de la dopamina. Parece ser que los antipsicóticos atípicos (sobre todo clozapina, aunque también olanzapina y quetiapina) no inhiben de manera significativa a los agonistas de la dopamina y, de hecho, una de las indicaciones autorizadas en ficha técnica de clozapina es el tratamiento de los trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar.
- **Antagonismo farmacológico (colinérgico):** La acción de los inhibidores de la colinesterasa utilizados en la enfermedad de Alzheimer (donepezilo, rivastigmina, galantamina) podría atenuar la acción de fármacos con un componente de acción anticolinérgica como son algunos antipsicóticos (especialmente clozapina y olanzapina) produciendo un empeoramiento de las alteraciones cognitivas.⁴¹ Es importante considerar que ambos grupos de fármacos son frecuentemente asociados en este grupo de pacientes.

- **Acción hipotensora:** La administración conjunta de hipotensores y antipsicóticos puede producir efectos hipotensores aditivos. Entre algunos de ellos se dan además interacciones farmacocinéticas.
- **Prolongación del segmento QT:** La asociación de fármacos que pueden producir prolongación del segmento QT aumenta el riesgo de cardiotoxicidad. Se pueden provocar arritmias severas, "torsade de pointes" y parada cardíaca. Este efecto ha sido descrito especialmente con antipsicóticos clásicos (tioridazina, pimozida y haloperidol) y es dependiente de la dosis. En una alerta de la FDA se advierte del riesgo de arritmias cuando el haloperidol se administra por vía endovenosa.⁴² Con respecto a los nuevos antipsicóticos, el sertindol y la ziprasidona son los fármacos más relacionados con la prolongación del segmento QT pero no con "torsade de pointes", seguidos por risperidona.^{42,43} En el estudio de Sala M y cols⁴⁴ los autores concluyen que existe un mayor riesgo de prolongación del segmento QT cuando se combinan antipsicóticos con antidepresivos tricíclicos en comparación con antipsicóticos solos.

3.2. Interacciones farmacocinéticas de los antipsicóticos típicos

Están relacionadas con el metabolismo. Los antipsicóticos típicos (AT) son fármacos antiguos por lo que se dispone de escasa información sobre su metabolismo. En la Tabla 6 se presentan los datos disponibles sobre el metabolismo oxidativo de los AT más utilizados en la práctica clínica.

| AT | sustrato | Inhibidor potente/moderado |
|---------------|----------------------------|----------------------------|
| Clorpromazina | 2D6 , 1A2, 3A4, UGT | 2D6 , P-gp |
| haloperidol | 2D6, 1A2, 3A4 | 2D6 , P-gp |
| pimozida | 1A2, 3A4 | 2D6 , 3A4, P-gp |

En negrita los vías metabólicas principales

- Este grupo de fármacos son **inhibidores potentes del CYP2D6** por lo que afectaran a fármacos que se metabolizan por esta isoenzima como flecainida, propafenona, ADT, tamoxifeno, etc pudiendo producir aumento en los efectos tóxicos de estos fármacos. En el caso del tamoxifeno, como es un profármaco,

se disminuye la concentración del metabolito activo por lo que se reduciría la acción farmacológica.

- A su vez, el **haloperidol** y la **clorpromazina** se metabolizan fundamentalmente por el isoenzima CYP2D6 y se verán afectados (aumento de la toxicidad con riesgo de reacciones extrapiramidales y distonía) por **inhibidores potentes del CYP2D6** (clorpromazina, fluoxetina, miconazol, paroxetina, quinidina, quinina) e **inhibidores moderados del CYP2D6** (cimetidina, difenhidramina, haloperidol, ketoconazol, metadona, nicardipino, sertralina).
- El **haloperidol** sufre un importante metabolismo por el isoenzima CYP3A4 por lo que se afectará por **inhibidores potentes del CYP3A4** (amprenavir, atazanavir, imatinib claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, miconazo) y **moderados del CYP3A4** (amiodarona, ciclosporina, eritromicina, zumo pomelo, verapamil, voriconazol) dando lugar a un aumento del riesgo de toxicidad.
- La fluvoxamina al inhibir a los isoenzimas **CYP3A4** y **CYP1A2** y a la glicoproteína P puede producir un aumento significativo en los niveles plasmáticos del **haloperidol** y por tanto de su toxicidad (aumento de los efectos extrapiramidales y otros).^{45,46}

3.3. Interacciones farmacodinámicas de los antipsicóticos atípicos

- **Aumento toxicidad:**
 - El uso conjunto de **clozapina** y fármacos citotóxicos puede provocar discrasias sanguíneas y, potencialmente, granulocitopenia mortal. Si no es posible evitar esta asociación, se debe vigilar estrechamente la posible aparición de efectos adversos.
 - Se ha descrito un caso de pancreatitis, con dolor epigástrico, náuseas y aumento de las enzimas pancreáticas, en una mujer de 69 años que recibía **olanzapina** tras iniciar un tratamiento con lisinopril. Ambos medicamentos pueden causarla, por lo que la asociación aumenta el riesgo de toxicidad.⁴⁷

3.4. Interacciones farmacocinéticas de los antipsicóticos atípicos

- **Relacionadas con la distribución:** Todos los antipsicóticos atípicos, excepto quetiapina, presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas por lo que pueden sufrir desplazamiento de su unión cuando se administran junto con otros fármacos que también se unan en elevada proporción a las proteínas. Por ello, también es importante tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática importante o en ancianos debilitados ya que los niveles plasmáticos de albúmina pueden estar disminuidos

- **Relacionadas con el metabolismo:**

En la Tabla 7 se presentan los datos disponibles sobre el metabolismo oxidativo de los AA. Los isoenzimas de mayor importancia en el metabolismo de los AA son el CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4.

| AA | sustrato | Inhibidor potente/moderado | Inhibidor débil |
|-------------|-------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| clozapina | 1A2, 2C19*, 2D6, 3A4, 2A6, 2C9, UGT | 2D6 | 1A2,2C19,3A4, 2E1, 2C9 |
| risperidona | 2D6**, 3A4 | --- | 2D6, 3A4 |
| olanzapina | 2D6, 1A2, UGT | --- | 1A2,2C19,2D6,3A4, 2C9 |
| quetiapina | 3A4, sulfatación | --- | --- |
| ziprasidona | 1A2, 3A4 | --- | 2D6,3A4 |
| sertindol | 2D6**, 3A4 | --- | |

* 20% japoneses y chinos son metabolizadores lentos del 2C19: ** elevado polimorfismo

Idea clave

Todos los AA (excepto ziprasidona y quetiapina) sufren metabolismo en mayor o menor grado por el isoenzima CYP2D6 por lo que se verán afectados por inhibidores potentes y moderados de este isoenzima (con resultado de aumento del efecto y por tanto de su toxicidad).



- **Risperidona**

- **Risperidona y simvastatina:** la risperidona inhibe el metabolismo oxidativo de la estatina y se produce un aumento de su toxicidad con riesgo de rabdomiolisis. Se ha descrito dolor y debilidad muscular, con aumento de la creatin-kinasa, en un paciente en tratamiento con simvastatina, 20 mg/día, a los 12 días de tomar risperidona, 1 mg/día.⁴⁸
- **Risperidona e inhibidores del CYP2D6:** Debido a que la metabolización de la risperidona por el CYP2D6 produce un metabolito activo (9-hidroxi-risperidona, paliperidona), que, en estudios *in vitro* y con animales se ha visto que atraviesa la BHE con mayor dificultad que la molécula original, los inhibidores 2D6 podrían en teoría aumentar la concentración de risperidona en las dianas terapéuticas cerebrales.⁴⁹

- **Clozapina**

- **Clozapina** sufre un importante metabolismo por el **isoenzima CYP1A2** por lo que se verá afectado por **inhibidores potentes** de este isoenzima (con resultado de aumento de la toxicidad) como la fluvoxamina, ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, ketoconazol y el zumo de pomelo (en cantidades elevadas) y por los **inductores** de este isoenzima como el humo del tabaco (con resultado de disminución del efecto terapéutico). En el caso concreto de la fluvoxamina (inhibe 1A2, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6, 2C9), se bloquean todas las vías metabólicas de la clozapina y se pueden duplicar o triplicar los niveles plasmáticos de ésta.⁵⁰
- **Clozapina** también sufre metabolización por el **isoenzima CYP3A4** por lo que se verá afectado por **inhibidores potentes** de este isoenzima (con resultado de aumento de toxicidad) como los macrólidos, antifúngicos azólicos e inhibidores de la proteasa y por los **inductores** de este isoenzima (con resultado de disminución del efecto) como los barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan (hipérico) y corticoides.
- **Clozapina y carbamazepina:** Esta es una asociación que está contraindicada ya que la carbamazepina es un inductor potente del CYP1A2 por lo que se producirá una disminución en los niveles de la

carbamacepina por un lado y por otro también se produce un aumento en el riesgo de mielosupresión por un mecanismo desconocido.

▪ **Olanzapina**

Olanzapina se considera de bajo potencial de IF y de baja significación clínica.⁴⁰

- **Olanzapina** sufre un importante metabolismo por el isoenzima **CYP1A2** por lo que se verá afectado por inhibidores potentes de este isoenzima (con resultado de aumento de la toxicidad) como la fluvoxamina, ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, ketoconazol y el zumo de pomelo (en cantidades elevadas) y por los inductores de este isoenzima como el humo del tabaco (con resultado de disminución del efecto terapéutico).
- La administración de la olanzapina con **fenitoína** o **carbamazepina** (inductores del sistema enzimático de reacciones de conjugación **UGT 1A4**) dará lugar a una disminución en los niveles plasmáticos de la olanzapina.
- **Olanzapina** también se metaboliza por el **CYP2D6** por lo que los inhibidores potentes de este isoenzima podrán producir un aumento de la toxicidad de la olanzapina.

Caso clínico

Interacción entre olanzapina y paroxetina⁵¹

Se ha descrito un caso de síndrome neuroléptico maligno en una paciente que recibía tratamiento antidepresivo con olanzapina al añadirse a éste paroxetina, y otro en una mujer de 38 años en tratamiento con ambos fármacos, olanzapina 10mg al día y paroxetina, 20mg al día.



- **Quetiapina y ziprasidona:** Se metabolizan ambos básicamente por el CYP3A4 (ziprasidona también por el CYP1A2). Por tanto se verán afectados por **inhibidores potentes/moderados e inductores del CYP3A4**.

4. LITIO

Las sales de litio se utilizan en el tratamiento de la manía y en la profilaxis de la depresión bipolar.

Presenta un intervalo terapéutico estrecho (0,6-1 mEq/l) lo que obliga a la monitorización de sus niveles plasmáticos. Valores superiores a 1 mEq/l dan lugar a la presentación de efectos adversos como alteraciones intestinales y anorexia y superiores a 1,5 mEq/l producen hiperreflexia, ataxia, somnolencia, alteraciones electroencefalográficas e incluso convulsiones. Por tanto, en este contexto será muy importante el control de posibles IF que puedan dar lugar tanto a una ineficacia como a una posible toxicidad del tratamiento con litio.

4.1. Interacciones farmacodinámicas

- **Aumento de toxicidad:**
 - **Litio y amiodarona:** Se han descrito casos de hipotiroidismo en pacientes en tratamiento con amiodarona a los que se añadió litio, al parecer por un efecto aditivo por lo que se contraindica la asociación.
 - **Litio y antipsicóticos:** Aumento del riesgo de neurotoxicidad (ver antes). Por ejemplo, la asociación de litio y haloperidol puede producir un estado encefalopático aunque en la mayoría de las ocasiones estas combinaciones son bien toleradas.²⁷

Caso clínico

| Interacción entre litio y aripiprazol ⁵² |
|---|
| Una mujer de 20 años de edad desarrolló bruxismo, acatisia y parkinsonismo durante la administración concomitante de aripiprazol, 15mg al día, y de litio, 1.200mg al día, para el tratamiento del trastorno bipolar. Los autores atribuyeron a la asociación de ambos fármacos, y a la elevación de las dosis, la aparición de los efectos extrapiramidales. En el caso descrito la reducción de la dosis de aripiprazol a 10mg al día y la administración de lorazepam, mejoraron la sintomatología. Previamente la paciente tomaba aripiprazol, 5mg al día, y litio, 600mg al día, aumentando en 2 semanas hasta las dosis con las que se desarrolló la interacción. A la semana de estar con dosis elevadas, los síntomas psiquiátricos habían mejorado, pero apareció la toxicidad descrita. |



4.2. Interacciones farmacocinéticas

El litio se elimina principalmente por vía renal. No presenta metabolismo hepático y no tiene por tanto actividad inhibidora o inductora.

▪ Relacionadas con la excreción:

- **Litio y IECAS:** Se ha descrito aumento de las concentraciones plasmáticas de litio de hasta un tercio en pacientes que tomaban lisinopril, enalapril, captopril, imidapril o perindopril. Los IECA inhiben la producción de angiotensina y la secreción de aldosterona, lo que promueve la excreción de potasio. La posterior reabsorción de potasio, cuando está presente el litio, permite la reabsorción de litio, lo que hace que aumenten sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de toxicidad. Se recomienda controlar la tensión arterial y la posible toxicidad. También se recomienda introducir o retirar estos fármacos de forma paulatina y ajustar las dosis si es necesario.⁵³

Caso clínico

| Interacción entre litio y lisinopril |
|--|
| Una mujer de 62 años en tratamiento con litio, desde hacía 5 años, desarrolló toxicidad por litio con dificultad al habla, en el razonamiento, ataxia y aumento de la creatinina sérica, al mes de incluir a su pauta lisinopril, 10mg al día. Las concentraciones de litio eran de 2,88 mEq/L. ⁵⁴ Los autores de otra publicación ⁵⁵ (Meyer et al, 2005) que describe elevaciones muy importantes de litio después del cambio de fosinopril a lisinopril, recomiendan monitorización en las 4-6 semanas después de cambio fosiniprilo-lisinopril. |



- **Litio y antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** Los AINE pueden provocar una disminución de la excreción de litio, aumentando el riesgo de toxicidad por litio (letargo, náuseas, vómitos, sialorrea, temblores, confusión, fiebre, ataxia e hiperreflexia).⁵⁶ La neurotoxicidad puede a su vez reducir la eliminación del litio. En caso de que se deban asociar AINEs y litio se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones plasmáticas de litio. En base a las publicaciones sobre esta interacción, las precauciones deben extremarse con indometacina, ibuprofeno (más si cabe por la posibilidad de dispensación sin receta

médica), diclofenaco y piroxicam. La aspirina parece tener pocos efectos (nulos o leves) sobre los niveles plasmáticos de litio.

- **Litio y diuréticos tiazídicos y del asa:** Los diuréticos tiazídicos y del asa reducen la excreción de litio por incremento de la reabsorción a nivel del túbulo proximal aumentando el riesgo de toxicidad por litio (letargo, náuseas, vómitos, sialorrea, temblores, confusión, fiebre, ataxia e hiperreflexia). El efecto puede producirse varios días después de iniciar esta asociación.

5. ANSIOLÍTICOS, HIPNÓTICOS Y SEDANTES

La mayoría de los medicamentos utilizados como ansiolíticos e hipnóticos son las benzodiazepinas. Recientemente se han comercializado otros fármacos, zopiclona, zoleplon y zolpidem, con acción sobre los mismos receptores pero que no tienen la estructura química de las benzodiazepinas (Tabla 8).

| Tabla 8. Fármacos ansiolíticos, hipnóticos y sedantes | | | |
|--|---------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Ansiolíticos | | Hipnóticos y sedantes | |
| Benzodiazepinas | | Benzodiazepinas | Análogos de benzodiazepinas |
| Alprazolam | Ketazolam | Brotizolam | Zaleplon |
| Benzazepam | Lorazepam | Flunitrazepam | Zolpidem |
| Bromazepam | Pinazepam | Flurazepam | Zopiclona |
| Clobazam | Oxazepam | Loprazolam | Otros hipnóticos y sedantes |
| Clorazepato | Medazepam | Lormetazepam | Clometiazol |
| Clordiazepóxido | Otros ansiolíticos | Midazolam | |
| Clotiazepam | Buspirona | Quazepam | |
| Diazepam | Hidroxizina | Triazolam | |
| Halazepam | | | |

La asociación de ansiolíticos, hipnóticos y sedantes con fármacos con acción depresora del sistema nervioso central como antihistamínicos, fenotiazinas, antipsicóticos no convencionales con acción sedante (clozapina, olanzapina, quetiapina) clonidina, opiáceos, etc potencian los efectos sedantes de aquellos pudiendo producir depresión respiratoria, hipotensión y sedación excesiva. Sin embargo, en muchos casos es una acción buscada.

5.1. Benzodiazepinas

Todas las benzodiazepinas tienen las mismas acciones farmacológicas (ansiolítica/hipnótica, relajante muscular y anticonvulsivante) y las diferencias se atribuyen a variaciones de intensidad por lo que las diferencias entre ellas son de tipo farmacocinético. Una consideración farmacocinética diferencial que va a tener repercusión sobre las IF son las diferencias en el metabolismo hepático.

5.1.1. Interacciones farmacocinéticas

- **Relacionadas con la absorción:**
 - Los antiácidos y las benzodiazepinas, administrados conjuntamente por vía oral, pueden ocasionar una reducción en la absorción de las

benzodiazepinas por lo que se recomienda separar la administración de ambos fármacos al menos 2 h.

▪ **Relacionadas con la distribución:**

Se unen en elevado porcentaje a la albúmina plasmática y aunque pueden sufrir desplazamiento por otros ácidos carboxílicos, esta interacción no parece tener relevancia clínica.

- **Diazepam y digoxina:** Se ha descrito aumento de las concentraciones plasmáticas de la digoxina cuando se administró diazepam. El mecanismo se atribuye a la disminución de la unión a proteínas plasmáticas que afecta la eliminación renal de los glucósidos digitálicos, aumentando el riesgo de aparición de efectos adversos. No es necesario evitar la administración conjunta pero sí es importante realizar un seguimiento de los efectos adversos, especialmente en los ancianos.

▪ **Relacionadas con el metabolismo:**

Las diferencias farmacocinéticas entre las diferentes benzodiazepinas radican especialmente en su metabolización hepática. Las reacciones metabólicas principales son de oxidación por las oxidasas mixtas microsomales hepáticas. Algunas benzodiazepinas como lorazepam, lormetazepam y oxazepam (no comercializada actualmente en España) no presentan metabolismo oxidativo y se metabolizan sólo por conjugación (Tabla 9), por lo que serían de elección (intentando evitar la presentación de 2 mg de lormetazepam) en pacientes ancianos, en los que está disminuido el metabolismo oxidativo.

| Tabla 9: Metabolismo de las benzodiazepinas más utilizadas | |
|--|-----------------------------------|
| Benzodiazepina | Metabolismo |
| alprazolam | 3A4, glucuronización |
| clonazepam | 3A4, acetilación |
| diazepam | 3A4,2C19, 2B6,2C9 glucuronización |
| lorazepam | UGT |
| midazolam | 3A4, glucuronización |
| flunitrazepam | 2C19, 3A4 |

- **Benzodiazepinas con metabolismo oxidativo por CYP3A4** (alprazolam, clonazepam, clorazepato, diazepam, fluracepam, midazolam, triazolam) e **inhibidores del CYP3A4** como macrólidos (eritromicina, claritromicina, ...); inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir,,); antifúngicos azólicos (fluconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol...); otros (fluvoxamina, cimetidina, diltiazem, verapamilo, ciclosporina, zumo de pomelo...): Puede producirse un aumento en la toxicidad de las benzodiazepinas (somnolencia, sedación excesiva, riesgo de caídas, falta de coordinación, cuadros pseudemenciales, etc). El laboratorio fabricante de itraconazol contraindica la asociación con midazolam y triazolam. Una alternativa sería la utilización de benzodiazepinas sin metabolismo oxidativo como lorazepam o lorazepam. Diazepam, al tener una “vía de escape” metabólica alternativa fuera del 3A4, está menos afectado por los inhibidores del 3A4, aunque sí puede verse afectado por inhibidores de los dos isoenzimas (3A4 y 2C19) como son p. ej. los anticonceptivos orales)

- **Benzodiazepinas con metabolismo oxidativo.** Por otro lado, los estrógenos y progestágenos pueden aumentar la toxicidad del resto de las benzodiazepinas, metabolizadas por oxidación, **por CYP3A4** (alprazolam, clonazepam, clorazepato, diazepam, fluracepam, midazolam, triazolam) e **inductores del CYP3A4** (rifampicina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan...) se producirá una disminución en la acción farmacológica de la benzodiazepina.

- **Estrógenos/Progestágenos y benzodiazepinas:** Las interacciones relacionadas con las BDZ metabolizadas por glucuronidación no están aún suficientemente estudiadas, aunque sí se ha constatado la inducción de la glucuronidación de estas BDZ por los estrógenos y progestágenos. También se ha visto que valproato y probenecid pueden inhibir la conjugación con ácido glucurónico de lorazepam. Por ello, se recomienda controlar los efectos terapéuticos de las benzodiazepinas metabolizadas por conjugación y los tóxicos de las metabolizadas por oxidación.

5.2. Otros

▪ Zolpidem

- **Zolpidem y amiodarona:** Se ha descrito prolongación del segmento QT y "torsade de pointes" en un paciente en tratamiento con zolpidem tras añadir amiodarona.
- **Zolpidem y otros fármacos:** zolpidem se metaboliza principalmente por la 3A4, aunque también por la 1A2 y la 2C9. Se han descrito diversos casos de reducción del aclaramiento de zolpidem por inhibidores del 3A4, como ritonavir, ketoconazol, itraconazol y sertralina.

6. FITOTERAPIA

Contrariamente a la cultura popular que propone que lo “natural es seguro”, existe una creciente evidencia de efectos adversos causados por plantas entre los que se encuentran los producidos por las interacciones entre plantas y medicamentos⁵⁷.

En este capítulo se presentan solamente aquellas plantas con acción más significativa sobre el sistema nervioso central (más extensamente en módulo 13).

6.1. Plantas con acción antidepresiva: Hipérico o Hierba de San Juan

Los extractos obtenidos de la parte aérea del Hipérico (*Hypericum perforatum*) ó Hierba de San Juan (HSJ) han sido recomendados para un amplio espectro de problemas médicos, de los cuales el más destacado es el tratamiento de la depresión. Diversas revisiones sistemáticas han demostrado mayor eficacia que placebo e igual eficacia que los antidepresivos sintéticos de la HSJ en el tratamiento a corto plazo de la depresión.⁵⁸ La HSJ (más concretamente su ingrediente activo, hiperforina) inhibe la recaptación de neurotransmisores como serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato y ácido gammaaminobutírico.⁵⁷

El Hipérico y sus derivados fitoterapéuticos es el producto de fitoterapia más implicado en interacciones con medicamentos. Existe suficiente evidencia clínica de interacciones tanto de tipo farmacocinético como farmacodinámico.

6.1.1. Interacciones farmacodinámicas:

- **Síndrome serotoninérgico (SS):** La administración de HSJ junto con fármacos que presentan acción serotoninérgica como IMAOs, ADT, ciertos opiáceos (tramadol, fentanilo, oxicodona...), antagonistas de la 5HT1 pueden desencadenar la presentación de un síndrome serotoninérgico. Diferentes series de casos han mostrado la interacción entre HSJ con paroxetina, sertralina, venlafaxina y nefazodona dando lugar a un SS.⁵⁹

6.1.2. Interacciones farmacocinéticas:

La hiperforina es el ingrediente químico del extracto de HSJ responsable de la inducción enzimática sobretodo del CYP3A4 y de la glicoproteína-P intestinal. También induce otros isoenzimas como el CYP2E1 y el CYP2C9. Debido a que el contenido en

hiperforina de diferentes extractos de la HSJ puede ser muy variable, es de esperar que se produzcan interacciones con muy variable significación clínica y magnitud.

- **Relacionadas con la absorción:**

- **Hipérico y digoxina:** El extracto de hipérico reduce los niveles plasmáticos y al área bajo la curva de digoxina. La interacción no se debería a inducción enzimática (digoxina se excreta inalterada por la orina), sino a una alteración de su absorción intestinal, debido a que el hipérico estimula la actividad del transportador glucoproteína-P. Tras 10 días de cotratamiento con hipérico, el AUC, la C_{max} y la C_{min} de la digoxina se redujeron en un 25%, 33% y 26%, respectivamente.⁶⁰ Se recomienda seguimiento clínico del paciente, vigilando posible aparición de sintomatología reveladora de disminución de eficacia de digoxina.
61,62

- **Relacionadas con el metabolismo:**

- **Hipérico y benzodiazepinas:** Algunas benzodiazepinas como alprazolam y midazolam sufren metabolismo oxidativo por el CYP3A4 por lo que se afectan por inductores de este isoenzima como la HSJ. Las benzodiazepinas que no tienen este metabolismo como lorazepam y lormetazepam serán la alternativa a utilizar.
- **Hipérico y sustratos del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, ciclosporina, irinotecan, etc):** Los fármacos que tengan un metabolismo mayoritario por el CYP3A4 se verán afectados por la HSJ dando lugar a una disminución en sus niveles plasmáticos y por tanto de su eficacia. El hipérico reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la proteasa, ya que es un inductor del isoenzima CYP3A4 por lo que se recomienda evitar esta asociación.⁶³ El efecto puede mantenerse hasta 2 semanas tras suspender el tratamiento con hipérico. También, el hipérico puede disminuir significativamente los niveles plasmáticos y la eficacia del irinotecan y de su metabolito activo SN-38, por inducción de su metabolismo hepático a nivel del isoenzima CYP3A4 del citocromo P450
- **Hipérico y sustratos del CYP2C9 (acenocumarol, etc):** Los fármacos que tengan un metabolismo mayoritario por el CYP2C9 se verán afectados por la HSJ dando lugar a una disminución en sus niveles plasmáticos y por

tanto de su eficacia. Se recomienda controlar el INR y puede ser necesario aumentar la dosis de anticoagulante. ⁶⁴

6.2. Plantas con acción sedante: *Valeriana officinalis* y Kava-Kava (*Piper methysticum*)

Entre las plantas con acción sedante, la más utilizada es la valeriana, aunque también tiene un papel importante el kava-kava

6.2.1. Interacciones farmacodinámicas:

- ***Valeriana officinalis***
 - Las plantas con acción sedante pueden aumentar el efecto depresor del sistema nervioso central de los ansiolíticos e hipnóticos. Se ha descrito un caso de somnolencia y alteración del movimiento en un hombre de 40 años que tomaba lorazepam, valeriana y pasiflora.

- **Kava-kava (*Piper methysticum*) :**
 - Teóricamente, el kava-kava puede causar una sedación aditiva cuando se combina con medicamentos depresores del sistema nervioso central, como son los opiáceos por lo que se recomienda evitar esta asociación. Se ha descrito hipotensión, sedación profunda o coma si petidina y kava se usan concomitantemente.
 - También, el kava puede aumentar el efecto antidopaminérgico de las fenotiazinas y aumentar el riesgo de toxicidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Mistler LA, Mellman TA, Drake RE. A pilot study testing a medication algorithm to reduce polypharmacy. *Qual Saf Health Care* 2009; 18: 55-58.
- ² De las Cuevas C, Sanz EJ. Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry* 2004; 4:18-26.
- ³ Roughead EE, Kalish LM, Barratt JD, Gilbert AL. Prevalence of potentially hazardous drug interactions amongst Australian veterans. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(2): 252-257.
- ⁴ Adams SM, Miller KE, Zylstra RG. Pharmacologic management of adult depression. *Am Fam Phys* 2008; 77(6):785-792.
- ⁵ Ficha técnica de Trangorex. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 11 de febrero de 2012)
- ⁶ Pawar PS, Woo DA. Extrapyramidal symptoms with concomitant use of amitriptyline and amiodarone in an elderly patient. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2010; 8: 595-598
- ⁷ FDA.FDA. Zyvox (linezolid): Drug Safety Communication: Serious CNS Reactions Possible When Given to Patients Taking Certain Psychiatric Medications. Internet Document: [3 pag], 21 Oct 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm265479.htm>
- ⁸ FDA.FDA Drug Safety Communication: Serious CNS reactions possible when linezolid (Zyvox) is given to patients taking certain psychiatric medications. Internet Document: [2 pag], 26 Jul 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm265305.htm>
- ⁹ Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com> (consultado 10 septiembre 2011).
- ¹⁰ Información técnica de Strattera del BOT. <http://pfarmals.portalfarma.com/default.asp> (consultado el 21 de agosto de 2011)
- ¹¹ Sink KM, Thomas J, Xu H, et al. Dual use of bladder aznticholinergics and cholinesterase inhibitors: long term functional and cognitive outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(5): 847-53
- ¹² Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007; 151:737-748.
- ¹³ Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Gibiino S, Calati R et al. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36(2):87-113.
- ¹⁴ Westenberg HGM, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract* 2006; 60(4): 482-491.
- ¹⁵ Ficha técnica de Palexia. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 20 de noviembre de 2011)
- ¹⁶ Wu M-L, Deng J-F. Serotonin toxicity caused by moclobemide too soon after paroxetine-selegiline. *Journal of the Chinese Medical Association* 2009; 72: 446-449
- ¹⁷ Ficha técnica de Zyntabac. <http://www.aemps.gob.es/cima> (consultado el 10 de octubre de 2011)
- ¹⁸ Hernández E, Lalueza P, Girona L, Simeón CP. Síndrome serotoninérgico desencadenado por linezolid. *Med Clin (Barc)* 2009; 132849.157-160.
- ¹⁹ AEMPS: Nota informativa de seguridad: Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Publicado el 27 de octubre de 2011. Disponible en http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm
- ²⁰ Fayssoil A, Issi J, Guerbaa M, Raynaud JC, Herogueulle V. Torsade de pointes induced by citalopram and amiodarone. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2011; 60(3): 165-8
- ²¹ http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm
- ²² Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005; 111: 171-176.
- ²³ AEMPS: Nota informativa de seguridad: Escitalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Publicado el 2 de diciembre de 2011. Disponible en http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm

- ²⁴ Van Cann EM, Koole R. Abnormal bleeding after an oral surgical procedure leading to airway compromise in a patient taking a selective serotonin reuptake inhibitor and a nonsteroidal antiinflammatory drug. *Anesthesiology* 2008;109: 568-569.
- ²⁵ De Jong JCF, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 55: 591-595.
- ²⁶ Laekeman G, Zwaenepoel L, Reyntens J, De Vos M, Casteels M. Osteoporosis after combined use of a neuroleptic and antidepressants. *Pharmacy World and Science* 2008; 30: 613-616.
- ²⁷ Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of Psychotropic Drug-Drug interactions. *Psychosomatics* 2005; 46:464-494.
- ²⁸ Aubert RE, Staneck EJ, Yao J, Teagarden JR, Subar M, Epstein RS, Skaar TC, Desta Z, Flockhart DA. Increased risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. Disponible en: http://www.abstract.asco.org/AbstView_65_31983.html (consultado el 10 de junio de 2011).
- ²⁹ Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, Paszat LF. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010; 340:693.
- ³⁰ Pritchard KI. Do selective serotonin receptor inhibitor antidepressants reduce tamoxifen's effectiveness and increase the risk of death from breast cancer?. *Breast Cancer Research* 2010; 12(suppl 4):s18
- ³¹ Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A, et al. Pharmacokinetic interactions of clozapine with ISRS: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:2-9
- ³² Vaiao P, Sofia T, Dimitrios P, Venetsanos M. Acute effects of clozapine-fluvoxamine combination. *Schizophrenia Research* 2005; 79: 345-346.
- ³³ Brosen K. Drug interactions and the cytochrome P450 system: the role of cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacokinet* 1995; 19 (suppl 1): 20-25
- ³⁴ Ficha técnica de Sirdalud. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 2 de febrero de 2012)
- ³⁵ Ficha técnica de Valdoxan. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf (consultado el 20 de octubre de 2010)
- ³⁶ Lacy T, Mathis M. Dissociative symptoms from combined treatment with sertraline and trazodone. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2003; 15: 241-242
- ³⁷ Hensiek AE, Trimble MR. Relevance of new psychotropic drugs for the neurologist. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:281-285.
- ³⁸ Dassa D, Drai-Moog D, Samuelian JC. Neuroleptic malignant syndrome with the addition of aripiprazole to clozapine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2010; 34: 427-428.
- ³⁹ Boora K, Xu J, Hyatt J. Encephalopathy with combined lithium-risperidone administration. *Acta Psychiatrica Scandinavica: Online first* [3 pages], 2008. Available from: URL: <http://www.blackwell-synergy.com> - USA
- ⁴⁰ Sharif ZA. Pharmacokinetics, Metabolism, and Drug-Drug Interactions of Atypical Antipsychotics in special populations. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5(suppl 6):22-25.
- ⁴¹ Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bagueri H, Montarastruc JL. Drug interactions with cholinesterase inhibitors. An analysis of the French Pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Safety* 2007; 30(11): 1063-71.
- ⁴² Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(41):687-93.
- ⁴³ Vieweg WVR. New generation antipsychotic drugs and QTc interval prolongation. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5:205-215.
- ⁴⁴ Sala M, Vicentini A, Brambilla P, Montomoli C, Jogia JRS, Caverzasi E y cols: QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Annals of General Psychiatry* 2005; 4:1-6.
- ⁴⁵ Daniel DG, Randolph C, Jaskiw G, Handel S, Williams T, Abi-Dargham A et al. Coadministration of fluvoxamine increases serum concentrations of haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:340-343.

-
- ⁴⁶ Yasui-Furukori N, Kondo T, Mihara K, Inoue Y, Kaneko S: Fluvoxamine dose-dependent interactions with haloperidol and the effects on negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2004; 171:223-227.
- ⁴⁷ Bracamonte JD, Underhill M, Sarmiento P. Acute pancreatitis associated with lisinopril and olanzapine. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010; 67: 214-6
- ⁴⁸ Patier JL, Ferrere F, Moreno-Cobo MA, Echaniz A. Rhabdomyolysis caused by the association of simvastatin and risperidone. *Medicina Clinica* 2007; 129: 439
- ⁴⁹ De Leon, Wynn G, Sanadson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics* 2010; 51: 80-88
- ⁵⁰ Vaios P, Sofia T, Dimitrios P, Venetsanos M. Acute effects of clozapine-fluvoxamine combination. *Schizophrenia Research* 2005; 79: 345-346
- ⁵¹ Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Pappa DA, Katriasis DE, Chistodoulou GN. Neuroleptic Malignant syndrome after addition of paroxetine to olanzapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23: 671-672
- ⁵² Caykoylu A, Ekinci O, Ugurlu GK, Albayrak Y. Aripiprazole-associated bruxism, akathisia, and parkinsonism in a bipolar patient. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011; 31: 134-135
- ⁵³ Handler J. Lithium and antihypertensive medication: a potentially dangerous interaction. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)* 2009; 11: 738-42.
- ⁵⁴ Bauza P, Melin G. A case study: lithium toxicity and ACE inhibitors. 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association: 118 abstr. NR3-069, 18 May 2009. Disponible en: <http://www.psyco.org>
- ⁵⁵ Meyer JM, Dollarhide A, Tuan IL. Lithium toxicity after switch from fosinopril to lisinopril. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20:115-118
- ⁵⁶ Chen L, Pym H. Rapid onset of neurological symptoms and lithium toxicity on starting meloxicam. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2010; 44:95
- ⁵⁷ Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's Wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *The AAPS Journal* 2009; 11(4):710-727.
- ⁵⁸ Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; CD000448.
- ⁵⁹ Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12:7-10.
- ⁶⁰ Skalli S, Zaid A, Soulaymani R. Drug Interactions with Herbal Medicines. *The Drug Monit* 2007; 29: 679-686
- ⁶¹ Cheng TO. St. John's wort interaction with digoxin. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2548
- ⁶² John A, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A et al. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:338-45
- ⁶³ Gilmour J, Harrison C, Asadi L, Cohen MH, Vohra S. Natural health product-drug interactions: Evolving responsibilities to take complementary and alternative medicine into account. *Pediatrics* 2011, 128 (Suppl. 4): S155-S160.
- ⁶⁴ Skalli S, Zaid A, Soulaymani R. Drug Interactions with Herbal Medicines. *The Drug Monit* 2007; 29: 679-686.