Polifarmacia en psicofarmacología. ¿Racionalidad o inercia?

Rubén Barenbaum
María Florencia Iveli
Catherine Crow
Luis Rilla Manta

Baliarda
50 años

Linprel

PREGABALINA

Hacia la Placidez Neuromuscular

- **Eficaz alivio del dolor** en fibromialgia.
- **Mejora la capacidad funcional, la calidad de vida, el dolor** y **el sueño** en los pacientes con neuropatía periférica diabética y post-herpética.
- **Avalada por diversas guías internacionales para el tratamiento** de primera elección **en pacientes con TAG.**
- **Eficaz y seguro** como coadyuvante en el **tratamiento de epilepsias focales refractarias** con o sin generalización.
- **Efectiva** en **población añosa.**
- **Bajo potencial de abuso y desarrollo de síntomas de discontinuación** durante el tratamiento a largo plazo.

Linprel
PREGABALINA

25 50 75 150 300

28 cápsulas

28 y 30 cápsulas

Linprel
PREGABALINA
MULTIDOSIS

75 mg
MULTIDOSIS

15 y 30
comprimidos birranurados

Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.

PAMI INSSJP · IOMA · Baliarda · pap Programa de ayuda al paciente · MPN Medicamentos de primer nivel

Baliarda
50 años

www.baliarda.com.ar

Rubén Barenbaum

Médico Psiquiatra (UBA). Magíster en Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro). Profesor Adjunto en la Cátedra de Psicofarmacología en la Carrera de Médico Psiquiatra, Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA). Titular de Psicofarmacología en las Carreras Universitarias de Médico Psiquiatra, Clínica Dharma y Clínica Las Heras. Supervisor de Farmacoterapia de Residentes de Psiquiatría, Hospital. "E. Tornú", CABA. Titular de Psicofarmacología en la Maestría de Neuropsicofarmacología Clínica, Universidad Barceló.

María Florencia Iveli

Doctora en Medicina. Universidad Nacional de La Plata (UNLP).
Especialista en Psiquiatría Infantojuvenil.
Equipo especializado en Psicofarmacología Infantojuvenil y Reproductiva (Epsire), La Plata.

Catherine Crow

Médica clínica y reumatóloga. Hospital Alemán, CABA.
Magíster en Neuropsicofarmacología Clínica. Universidad Barceló.
Magíster en Osteología y Metabolismo Mineral Óseo. Universidad del Salvador.
Docente adscripta Universidad de Buenos Aires (UBA).
Titular de Psiconeuroinmunoendocrinología, Maestría de Neuropsicofarmacología Clínica, Universidad Barceló.

Luis Rilla Manta

Doctor en Medicina. Universidad de la República (UDELAR), Uruguay.
Magíster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

ÍNDICE

Introducción 4

Ideas clave 6

Racionalidad

Inercia

La polifarmacia 8

Principios de la farmacoterapia y de las interacciones farmacológicas

Polifarmacia e interacciones medicamentosas en el adulto mayor 23

Conceptos generales

Interacciones farmacológicas, efectos adversos y fármacos con rango terapéutico estrecho

Interacciones farmacológicas y efectos adversos por desplazamiento de las proteínas transportadoras

Interacciones farmacológicas y absorción de un fármaco

Interacciones farmacológicas y porcentaje de la grasa corporal

Interacciones farmacológicas, envejecimiento y metabolismo de los fármacos

Variables e interacciones farmacológicas en el adulto mayor 30

Criterios de Beers: “Utilizar con precaución”

Algunas consideraciones prácticas respecto a interacciones en la población de la tercera edad

Interacciones farmacológicas y glándula tiroides

Interacciones farmacológicas y metabolismo

Síndrome serotoninérgico

Síndrome DRESS

ÍNDICE

Recomendaciones para el uso de fármacos en los adultos mayores basadas en los Criterios de Beers y STOPP-START. Algunos ejemplos 39

Hipertensión

Los criterios de Beers y los criterios STPO/START en el tratamiento de adultos mayores

Antidepresivos

Benzodiazepinas

Casos clínicos 41

Referencias bibliográficas 56

Coordinación de edición: Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar
Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez- mdpdiez@gmail.com
Imágen de tapa / interior: Foto de medicacion creado por freepik - www.freepik.es

INTRODUCCIÓN

Las interacciones farmacológicas debidas a la polifarmacia se observan con mucha frecuencia en la actualidad, ya que el número de fármacos disponibles y la expectativa de vida de la población general son cada vez mayores; sin embargo, la incidencia y el impacto son desconocidos en la mayoría de los ámbitos asistenciales.

El conocimiento y el manejo adecuado de las interacciones medicamentosas mejoran la calidad, seguridad y eficiencia de los tratamientos suministrados a los pacientes.

En esta revisión, nos vamos a referir a la polifarmacia en polimorbilidades con foco en los psicofármacos y su eventual combinación con otros grupos de fármacos. No indicamos psicofármacos a pacientes sanos, se los damos a pacientes con comorbilidades médicas y neuropsiquiátricas. Es cada vez más importante conocer en profundidad la interfase médica-metabólica-neuropsiquiátrica a la hora de elegir racionalmente las opciones terapéuticas individualizando a nuestros pacientes.

La administración simultánea de fármacos es una situación frecuente en la práctica clínica. Las propias enfermedades a menudo requieren de la co-administración de varios fármacos para conseguir un tratamiento óptimo o porque los pacientes sufren diversas afecciones. Para un paciente determinado, una combinación específica de fármacos tiene la posibilidad de presentar algún tipo de interacción y, si la hay, cómo aprovecharla en beneficio del paciente para obtener una mayor eficacia del tratamiento, o cómo intentar evitarla o controlarla si los efectos de la interacción son adversos.

En particular, la polifarmacia en personas mayores es muy común, conside-

rando que la prevalencia de enfermedades crónicas aumenta en este grupo etario, y las patologías crónicas requieren tratamiento farmacológico permanente.

Los ancianos tienen una mayor probabilidad a presentar interacciones medicamentosas debido a otros factores dependientes del estado de su organismo, con características principales que lo diferencian de otros grupos de edad: polipatología, polifarmacia y cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento que alteran la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos.

La prevalencia de la polifarmacia aumentará de manera proporcional al envejecimiento de la población y al aumento en la incidencia de enfermedades crónicas (Rodríguez, 2019).

IDEAS CLAVE

Racionalidad

Conocer el perfil de interacciones en los pacientes, su historial prescriptivo en las patologías comórbidas, sus preferencias y perfil de adherencia facilita sin dudas los programas terapéuticos para minimizar sus riesgos y maximizar sus resultados.

Se denomina *interacción farmacológica* a la modificación cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco causada por la administración simultánea o sucesiva de otro. La polimedicación facilita la aparición de interacciones cuyo resultado puede ser una reacción adversa o la pérdida de efecto terapéutico.

En terapéutica neuropsicofarmacológica, no es inusual encontrar asociaciones de fármacos que potencian sus efectos con mecanismos de acción diferentes y complementarios (vías, receptores, transportadores, etc.). Se obtiene de esta forma un beneficio terapéutico, evitando o minimizando los efectos adversos. Son las *interacciones farmacológicas beneficiosas*. Sin embargo, las interacciones farmacológicas más preocupantes, porque pueden complicar la evolución clínica del paciente, son aquéllas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien porque originan toxicidad, bien porque conducen al fracaso terapéutico.

Inercia

También se ha empleado el término *inercia terapéutica*, pero algunos autores sugieren que este es un tanto impreciso y que debe preferirse el de inercia *clínica*. Esta última comprende diferentes factores que reúnen al menos 3 categorías: a) factores del médico, b) factores del paciente y c) factores del sistema

de salud. La inercia clínica es un constructo teórico importante que conlleva la subutilización de una terapia que es eficaz y efectiva en prevenir resultados clínicos serios. El uso subóptimo de una terapia es particularmente importante en las enfermedades crónicas cuyas terapias han sido catalogadas como adecuadas y existe evidencia de su efectividad (Touzé, 2008; Allen, 2009).

Es relevante destacar que la polifarmacia en sí, entendida como el uso concomitante de múltiples fármacos, no es negativa; es más, en muchos pacientes es indispensable. No obstante, si no se maneja con cuidado y con la debida supervisión médica, la polifarmacia puede significar un riesgo para la salud.

LA POLIFARMACIA

En los últimos años, en el campo de la Medicina y particularmente en el de la Psiquiatría, la indicación de planes terapéuticos que incluyen múltiples fármacos ha aumentado de manera exponencial (Goldberg, 2019). Aunque este incremento es multifactorial, el desarrollo de nuevos fármacos con especificidad en su sitio de acción condiciona aúnmás el uso de la polifarmacia ya que si bien este tipo de drogas presentan mejor tolerabilidad, también poseen aplicaciones clínicas más limitadas cuando se utilizan en monoterapia (Preskorn, 2007).

La polifarmacia es comúnmente definida como el uso concomitante de por lo menos 5 fármacos por un mismo individuo. Sin embargo, el número de exposiciones sigue en debate y puede variar desde el uso de 2 hasta 11 medicaciones (Wolff, 2021; Ordak, 2022). A los fines prácticos relacionados a los mecanismos implicados en la exposición a más de una droga, así como los conocimientos y precauciones que el psiquiatra debe tener, consideramos que un paciente recibe polifarmacia cuando se encuentra tratado con más de un fármaco (Lodha, 2019).

A pesar de que las mayorías de las guías de práctica clínica recomiendan la monoterapia como primera línea de tratamiento, la polifarmacia se ha convertido en una práctica frecuente (Preskorn, 2007).

En la actualidad, uno de los mayores desafíos en psiquiatría se relaciona con la elección de la combinación correcta para aquellos pacientes en los cuales la utilización de múltiples fármacos es una necesidad. La psicofarmacoterapia, y en particular la polifarmacia requiere de la realización de un diagnóstico correcto y del conocimiento de los distintos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que permitan valorarla eficacia y seguridad de las indicaciones médicas.

Esta valoración no se limita al abordaje de los trastornos psiquiátricos, siendo la polifarmacia particularmente peligrosa en aquellos pacientes tratados por múltiples especialistas que no se informan sobre los distintos fármacos indicados. Esta población constituye un grupo con un alto riesgo de presentar interacciones farmacológicas, las cuales pueden resultar en una disminución de la respuesta terapéutica y/o la aparición de efectos adversos que pueden llegar a ser graves e incluso letales (Ordak, 2022; Goldberg, 2019).

En diversas situaciones la polifarmacia racional, aquella con sustento en la evidencia científica, puede tener ciertas ventajas. Son ejemplos, la titulación cruzada, es decir, cuando se cambia de una mediación a otra, la superposición de ambos medicamentos es inevitable durante un cierto tiempo o cuando la combinación de psicofármacos ha demostrado superioridad en la eficiencia en comparación con la monoterapia. La polifarmacia también puede ser útil para el tratamiento de las patologías comórbidas. En algunos casos puede representar una estrategia terapéutica para acortar los tiempos de respuesta farmacológica como, por ejemplo, en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo en los que se introduce una benzodiacepina para mitigar rápidamente los síntomas de ansiedad mientras se espera el tiempo de latencia en la respuesta a un antidepresivo. En otros casos, la combinación es requerida para potenciar la eficacia terapéutica en individuos con patología resistente. Por último, puede ser el resultado del tratamiento de efectos colaterales como, por ejemplo, la introducción de un anticolinérgico para tratar la distonía provocada por un neuroléptico (Nakagami, 2021; Goldberg, 2019).

Si bien en los últimos años ha habido un mayor conocimiento sobre la farmacocinética y farmacodinamia de los psicofármacos, el uso racional de la polifarmacia requiere de mayor investigación. Habitualmente, la información disponible sobre los fármacos proviene de los programas de desarrollo de la industria farmacéutica requeridos por las distintas agencias de regulación de medicamentos para su aprobación, registro y posterior comercialización. Estos ensayos clínicos se encuentran diseñados para evaluar eficacia y seguridad en donde las drogas se evalúan como monoterapia y en comparación con placebo y/o con otro agente activo (Preskorn, 2007). Por otro lado, los pacientes reclutados en estos estudios se encuentran en situaciones ideales; cumplen rigurosamente con los criterios nosológicos, no poseen comorbilidades y son adherentes al tratamiento. Estas características son difícilmente extrapolables a los pacientes llamados "del mundo real", los cuales muchas veces requieren la combinación de dos o más fármacos (Goldberg, 2019).

Con la finalidad de guiarla práctica clínica y minimizar el riesgo de efectos no deseados los autores Preskorn y Lacey desarrollaron criterios para orientar la polifarmacia racional. En los mismos incluyen:

1. la combinación de fármacos debe tener un efecto beneficioso sobre la fisiopatogenia del trastorno,

2. debe haber evidencia de que la combinación haya demostrado una eficacia superior a la monoterapia,
3. la coadministración de fármacos no debe aumentar sustancialmente la aparición de efectos adversos requiriendo particular atención las drogas con un margen estrecho de seguridad o que poseen baja tolerabilidad,
4. se debe propiciar combinaciones entre fármacos que no tengan interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas salvo que posean mecanismos de acción que interactúen de forma tal que aumenten la respuesta o eficacia del tratamiento,
5. de ser posible utilizar fármacos con un solo mecanismo de acción ya que cuanto mayor es el número de los mismos, mayor es la probabilidad de interactuar y provocar dificultades en la seguridad y tolerabilidad,
6. combinar fármacos que no tengan el mismo mecanismo de acción siendo una práctica más razonable optimizar la dosis de un fármaco que combinar, salvo algunas excepciones donde el objetivo es aprovechar la diferencia en la farmacocinética de ambas drogas para ampliar la magnitud del efecto,
7. evitar la coadministración de fármacos con un mecanismo de acción opuesto,
8. elegir fármacos con una vida media intermedia que permita una concentración plasmática relativamente estable durante los intervalos entre las tomas,
9. indicar drogas con un metabolismo simple evadiendo aquellos fármacos con potencialidad de inducir o inhibir el mismo,
10. preferiblemente utilizar aquellas drogas con farmacocinética lineal en donde la magnitud del efecto producida por los ajustes de dosis sea más predecible (Preskorn, 2007).

Si bien la polifarmacia puede ser una herramienta útil para el abordaje de trastornos psiquiátricos complejos, su uso también puede ser irracional.

En algunos casos puede corresponderse con un mal diagnóstico o con la utilización de dosis inadecuadas inferiores a las terapéuticas, pero que, a consecuencia de sus interacciones, pueden disminuir la tolerabilidad e incluso generar toxicidad. Por otro lado, la polifarmacia puede ser el resultado de interpretaciones erradas como resistencia farmacológica y en donde se ha subestimado la falta de adherencia del paciente al tratamiento. También puede corresponder al temor, por parte del psiquiatra, de retirar medicación innecesaria. En algunas situaciones se debe al cumplimiento sin juicio clínico de las recomendaciones de las guías de tratamiento o la falta de conocimiento de la neurobiología y las variables intervinientes en la combinación de medicamentos (Ordak, 2020).

El uso inadecuado de psicofármacos, así como la combinación inadecuada de los mismos genera un escenario nocivo para los pacientes, exponiéndolos a riesgos, aumentando los costos en salud e impactando negativamente en la adherencia al tratamiento (Lodha, 2019).

En un estudio en donde se exploró el conocimiento y uso de la polifarmacia por 1335 psiquiatras entrevistados en los seis continentes, únicamente el 20% asociaron el uso de polifarmacia a mayores tasas de hospitalización. Por otro lado, las combinaciones más utilizadas fueron de antidepresivos y antipsicóticos y la mayoría de los psiquiatras reportaron haber iniciado la polifarmacia a causa de una disminución en la adherencia del paciente y no por la complejidad del cuadro psicopatológico (Ordak, 2022).

El presente trabajo tiene como objetivo revisar las distintas variables farmacocinéticas y farmacodinámicas que intervienen en el uso de la polifarmacia desde una perspectiva teórica y práctica que ofrezca al médico herramientas que nutran su ejercicio clínico.

Principios de la farmacoterapia y de las interacciones farmacológicas

Entre los individuos, existe variabilidad en la respuesta farmacológica la cual se encuentra condicionada por distintos factores. Estos incluyen, la concentración, la afinidad y la actividad intrínseca de la droga en el sitio de acción y factores biológicos tales como la edad, la genética, el ambiente y la o las patologías involucradas (Preskorn, 2013).

El uso apropiado de la farmacoterapia requiere del conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia de las distintas drogas utilizadas, así como de la interacción y modificación de estos parámetros cuando se indica la polifarmacia. El entendimiento de estos principios puede ayudar al psiquiatra clínico a optimizar los planes terapéuticos logrando una mayor eficacia, una mejor tolerabilidad y por lo tanto tratamientos más eficientes para sus pacientes (Goldberg, 2019).

La farmacodinamia hace referencia a lo que el fármaco le hace al cuerpo a través del efecto que posee sobre su o sus sitios de acción. Este mecanismo, que clínicamente podemos valorar como un cambio en el comportamiento, posee variabilidad interindividual, la cual puede estar relacionada con diferencias en la expresión de múltiples genes involucrados en codificar los sitios de acción del fármaco (Preskorn, 2013; Schatzberg, 2017).También puede asociarse a efectos adversos que pueden ser más frecuentes en algunas poblaciones. Por ejemplo, los individuos asiáticos poseen diez veces más probabilidad de desarrollar reacciones alérgicas serias en la piel como el Síndrome de Stevens Johnson con carbamazepina, lo que se asocia a una mutación del HLA B*1502. Por este motivo, la agencia reguladora del uso y comercialización de medicamentos de los EE. UU., la FDA *(Food and Drug Administration)*, ha incluido una advertencia y requerimiento de la realización del análisis del genotipo HLA previo al inicio del tratamiento con dicha droga en esa población (Aiken, 2022; Ramamoorthy, 2015; Ferrell, 2008).

Las interacciones farmacodinámicas se producen cuando el efecto farmacológico de una droga es afectado directamente por otra. Esto es relevante, por

ejemplo, cuando se combinan fármacos anticolinérgicos o con capacidad de prolongar el intervalo QT. Los fármacos anticolinérgicos disminuyen las acciones centrales y periféricas de la acetilcolina, lo que puede generar múltiples efectos adversos como boca seca, confusión, constipación, retención urinaria y delirium. Por otro lado, la combinación de fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT predispone al desarrollo de arritmias ventriculares como la torsión de punta y el paro cardíaco (Wolff, 2021). Otro efecto adverso grave asociado a la combinación de fármacos con capacidad de aumentar la serotonina en el sistema nervioso central es el síndrome serotoninérgico, el cual, en algunos casos, puede llegar a ser letal. Se caracteriza por la presencia de al menos tres de los siguientes signos y síntomas: ataxia, agitación, diaforesis, diarrea, hiperreflexia, psicosis, confusión, tremor, mioclonía e hipertermia. Algunos ejemplos de combinaciones farmacológicas con interacciones farmacodinámicas con potencialidad de generar este síndrome son: el uso concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa con antidepresivos serotoninérgicos y noradrenérgicos o meperidina, el empleo de buspirona con inhibidores de la recaptación de serotonina o litio, el del tramadol con inhibidores de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, entre otros (Goldberg, 2019).

Sin embargo, no todas las interacciones farmacodinámicas poseen consecuencias negativas, por ejemplo, la utilización de la metformina para prevenir el aumento de peso ocasionado por los antipsicóticos. El mecanismo por el cual la metformina induce a una pérdida de peso aún no está bien establecido. No obstante, algunos estudios han reportado que se asociaría a una disminución de la glucogénesis hepática y a la mejoría de la sensibilidad a la insulina en el hígado y en el tejido muscular. A su vez, dado que los pacientes suelen tener hiperinsulinemia secundaria al aumento de peso y que la insulina aumenta el apetito, la mejora de la resistencia a la insulina inducida por la metformina podría reducir la ingesta calórica. Además, se ha demostrado que la metformina afecta a la vía hipotalámica, regulando la sensibilidad a la leptina, la fisiología digestiva y los ritmos circadianos, que pueden, no solo influir en la ingesta de alimento, sino también en la oxidación de lípidos y el almacenamiento de lípidos en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo (Correll, 2020).

La farmacocinética estudia el curso y el tiempo en el cual los fármacos y sus metabolitos permanecen en el cuerpo. Es decir que incluye todos los obstáculos que el fármaco deberá atravesar hasta llegar a su sitio de acción siendo, en el caso de los psicofármacos, el sistema nervioso. Un gran impedimento en la acción de psicofármacos es la barrera hematoencefálica (BHE), ya que las uniones estrechas entre las células endoteliales junto con la presencia de bombas de eflujo, previenen que aproximadamente el 90% de los fármacos ingresen al cerebro. Para los psicofármacos esto es un requerimiento por lo que su estructura debe ser lo suficientemente pequeña y liposoluble como para poder atravesarla. Este es el caso del tratamiento de los trastornos depre-

sivos los cuales se asocian a un déficit serotoninérgico. Dado que la serotonina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, el interés terapéutico ha sido crear moléculas lo suficientemente pequeñas y liposolubles que puedan llegar al cerebro y, por distintos mecanismos como la inhibición de la recaptación de serotonina en el espacio intersináptico, aumentar la concentración de este neurotransmisor (Aiken, 2022).

Uno de los mayores objetivos del estudio de la farmacocinética y la farmacodinamia es lograr alcanzar la respuesta farmacológica esperada y evitar los efectos no deseados. La relación entre la dosis administrada y la intensidad del efecto puede variar entre individuos y a su vez en el mismo individuo en distintas circunstancias, como aquellos expuestos a la polifarmacia. Se ha reportado que, dependiendo de la cantidad de drogas, la incidencia de interacciones farmacológicas oscila entre el 15% y el 85% (Li, 2019).

La coadministración de más de un fármaco puede modificar tanto las variables farmacodinámicas como farmacocinéticas. Estas últimas incluyen cuatro componentes: la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación (Schatzberg, 2017).

La vía de administración es uno de los principales determinantes del inicio y duración de los efectos del fármaco. En la infusión endovenosa, la totalidad de la droga es depositada directamente en el torrente sanguíneo. Estrategia que, si bien puede ser útil en determinadas situaciones clínicas, tiene un uso limitado en psiquiatría. La vía intramuscular es una opción cuando se requiere un rápido resultado o cuando el paciente no colabora. Sin embargo, algunos fármacos pueden presentar una absorción errática y difícilmente sea una estrategia sostenible en el tiempo (Schatzberg, 2017; Sadek, 2021).

Es de destacar que los psicofármacos son compuestos no ionizados, altamente liposolubles, por lo que poseen una buena absorción gastrointestinal. Tras la administración oral, los psicofármacos se absorben en el intestino delgado por medio de un mecanismo de difusión pasiva, es decir sin consumo de energía por parte de las células involucradas y a favor de un gradiente de concentración (Brunton, 2019). Por otro lado, los enterocitos expresan una gran variedad de transportadores, que incluyen bombas de influjo y eflujo cuya funcionalidad impacta en la biodisponibilidad de los fármacos. La p-glucoproteína es una de las bombas de eflujo más importantes y posee un papel determinante en el grado en que varias sustancias se absorben o excretan del organismo. Su sobreexpresión puede disminuir la biodisponibilidad de algunas drogas mientras que su disminución en la expresión o funcionalidad la aumenta (Almazroo, 2017).

Existen distintas variables que modifican la velocidad y la cantidad en la que un psicofármaco es absorbido en el tracto intestinal tales como: el estado fisiológico del paciente, la presencia simultánea de alimentos o la coadministración con antiácidos, que interfieren la absorción (Schatzberg, 2017).

Una vez que los fármacos atraviesan la pared intestinal, llegan al torrente sanguíneo y por medio de la vena porta acceden al hígado para ser metabolizados, posteriormente continuar su recorrido por la vena cava inferior hacia el corazón y, finalmente, distribuirse, por la circulación mayor, en los distintos tejidos. El volumen de distribución (Vd) es una medida que determina la amplitud con la que un fármaco se distribuye en el organismo y corresponde a la razón entre la cantidad del fármaco en el organismo y la cantidad de este en el torrente sanguíneo. Es de destacar que un alto Vd significa que poca cantidad del fármaco se encuentra en el torrente sanguíneo y, por lo tanto, es más difícil lograr una concentración terapéutica. Las drogas liposolubles tienden a acumularse en el tejido adiposo, el cual funciona como reservorio y limita la posibilidad de que gran parte del fármaco llegue a otros tejidos. Por el contrario, un bajo Vd implica una mayor concentración plasmática (Aiken, 2020).

Otro parámetro farmacocinético relevante es la concentración plasmática máxima o pico plasmático. La velocidad y la cantidad en la que un fármaco llega y se encuentra en el torrente sanguíneo luego de una única dosis puede representarse, en el gráfico cartesiano de concentración plasmática en función del tiempo, como el área bajo la curva. Existen diversos efectos colaterales que pueden relacionarse con la concentración pico; la sedación es uno de ellos. Por ejemplo, la combinación de quetiapina y lorazepam en la misma toma provoca una superposición temporal de los picos plasmáticos, potenciando el efecto sedativo con la consiguiente disminución de la tolerabilidad farmacológica.

Otro parámetro útil para calcular los intervalos de administración entre las dosis del fármaco es la vida media, la cual representa el tiempo en el que la mitad de la droga es eliminada. Por ejemplo, un fármaco con una vida media de 24 horas podrá indicarse una vez al día, mientras que uno con 12 horas u 8 horas requerirá de dos a tres tomas diarias. La vida media también permite calcular el tiempo en el que se logra el estado estacionario o la concentración meseta, la cual se llega tras calcular cuatro a cinco vidas medias. Este estado ocurre cuando la cantidad de droga que ingresa al organismo es igual a la que se elimina. A su vez, el mismo tiempo será requerido para lograr un nuevo estado de equilibrio tras la disminución o aumento de la dosis o para su total eliminación tras la suspensión de la droga. Es de destacar que el término "estado estacionario" es, en parte, inapropiado ya que, en términos estrictos, ocurre únicamente cuando el fármaco se administra por infusión continua endovenosa. Por el contrario, cuando se indica una droga por cualquier otra vía, los procesos simultáneos de absorción, distribución y eliminación generan variaciones en los intervalos entre las dosis. El psiquiatra conocedor de estos principios farmacocinéticos puede manipular la concentración de los picos y valles plasmáticos y así mejorar la eficacia y tolerabilidad farmacológica. La selección de un régimen terapéutico adecuado requiere la consideración tanto de la dosis terapéutica como de la frecuencia de administración. Si bien muchos fármacos con vidas medias prolongadas pueden administrarse una vez al día,

la asociación de efectos no deseados al pico plasmático requiere que la dosis total se fraccione en varias tomas. Por ejemplo, la clozapina suele indicarse en dos a tres tomas para evitar el riesgo de crisis epilépticas asociadas a la concentración pico (Schatzberg, 2017; Aiken, 2022). En el caso de la polifarmacia, el conocimiento de la vida media de la droga es necesario cuando queremos evitar la superposición de fármacos o, por el contrario, cuando requerimos que estén presentes de manera simultánea; por ejemplo, si tratamos una distonía provocada por el uso de haloperidol con biperideno. Luego de suspenderse el haloperidol, el biperideno, cuya vida media es más corta, deberá sostenerse por dos o tres días para prevenir una recurrencia (Jufe, 2017).

El hígado es un órgano fundamental en el metabolismo de los psicofármacos y de particular interés en la polifarmacia. El mismo es conocido como metabolismo de fase I, primer paso o metabolismo presistémico y es un factor decisivo de la farmacocinética (Li, 2019). Este mecanismo puede ser el resultado de una disminución de la biodisponibilidad de la droga como ocurre con el midazolam, o puede generar metabolitos activos como sucede con la risperidona y el aripiprazol cuyos metabolitos activos son la 9-hidroxirisperidonay el dehidro-aripiprazol respectivamente (Fang, 1999; Molden, 2006). Estos mecanismos de biotransformación son determinantes de la evolución de los tratamientos e influencian la acción de la droga, su seguridad, su biodisponibilidad y la resistencia farmacológica (Zhao, 2021).

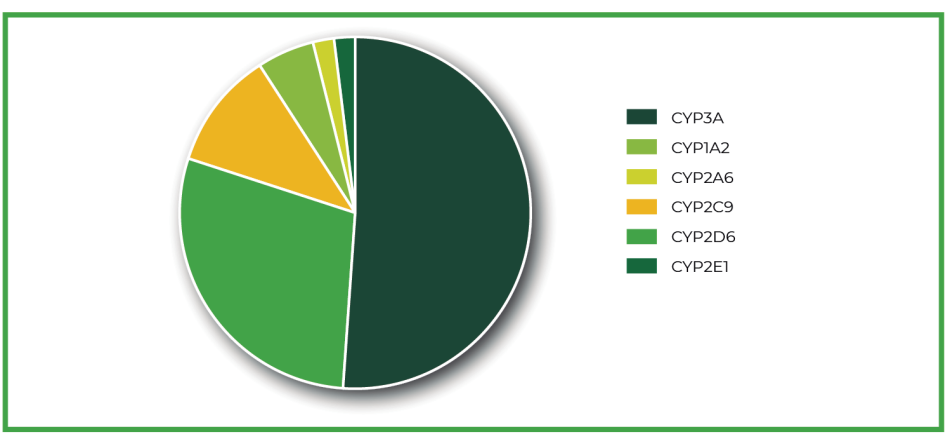
El metabolismo de primer paso se produce por un gran complejo enzimático conocido como citocromo P450 que se encuentra mayoritariamente presente en el retículo endoplasmático y en las mitocondrias de los hepatocitos y de las células epiteliales intestinales y, en menor medida, en el túbulo proximal del riñón (Almazroo, 2017; Schatzberg, 2017; Zhao, 2021). Si bien el citocromo P450 cataliza más de 20 reacciones distintas, las más frecuentes son la oxidación, la reducción y la hidrólisis (Almazroo, 2017). La función de estos procesos es aumentar la hidrosolubilidad de los fármacos favoreciendo su excreción. Este es un paso importante ya que, de no ser así, la naturaleza lipofílica de los psicofármacos, que propicia su larga permanencia en el organismo, aumentaría el riesgo de toxicidad (Li, 2019).

Las distintas enzimas pertenecientes al complejo P450 se clasifican según su similitud en la secuencia de aminoácidos y son agrupadas en familias y subfamilias en función a los genes que las codifican. Estas son nombradas con una raíz CYP que hace alusión a citocromo, seguido de un número arábigo que denota la familia con la cual comparten al menos un 40% de la homología en la cadena de aminoácidos, una letra correspondiente a la subfamilia y, por último, otro número arábigo que numera secuencialmente la isoforma individual (Ortiz, 2012). El ser humano posee 18 familias y 33 subfamilias, con un total de 57 isoformas funcionales. Las familias 1, 2 y 3 catalizan aproximadamente el 80% de los xenobióticos e incluye las isoformas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9,

2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/7 (Zhao, 2021). Cada familia posee sus características. Por ejemplo, la familia del CYP 1A incluye a las subfamilias 1A1 y 1A2. La primera se encuentra expresada mayoritariamente en el hígado, pero también en otros tejidos como el pulmón, mientras que la isoenzima 1A2 se ubica exclusivamente en el tejido hepático. La familia CYP 2 es la más amplia y las isoformas 2D6 y 2D9 son las que más contribuyen en su función. Poseen distintos sustratos, mientras que el 2D6 metaboliza sustancias básicas, el 2D9 cataliza sustancias levemente ácidas. Todas las isoformas de la familia CYP2 se expresan principalmente en el hígado con excepción del CYP2J2 que se encuentra en el corazón y se asocia a distintas patologías cardíacas como hipoxia y enfermedad coronaria. Por último, la familia CYP3, y en particular la subfamilia CYP3A, posee un rol fundamental en el desarrollo de nuevos fármacos ya que es la enzima más abundante en el cuerpo humano y responsable del metabolismo de aproximadamente el 30% de los fármacos conocidos (Zhao, 2021). A su vez, el CYP3A4 representa aproximadamente el 70% de los CYP intestinales con su máxima expresión en duodeno, yeyuno e íleon (Almazroo, 2017) y posee un rol fundamental y limitante en la absorción de fármacos como el midazolam, que es inactivado en más del 43% mientras atraviesa la pared intestinal. Es de destacar que, en el caso del metabolismo intestinal, la accesibilidad del sustrato al CYP no está limitada por la unión a proteínas como ocurre en el metabolismo hepático *(ver gráfico 1)* (Schatzberg, 2017).

La expresión y actividad de las distintas isoenzimas del citocromo P450 varía considerablemente entre los individuos y a su vez en un mismo individuo durante su desarrollo. Mediante técnicas de inmuno ensayos se ha comprobado que los niveles de CYP450 durante la vida fetal representan un tercio del valor del de los adultos, y que, luego del nacimiento, existe un incremento sustancial de los mismos hasta llegar a equiparar los valores de un adulto al año (Guengerich, 2006).

Gráfico 1. Estimación porcentual de la contribución de las isoenzimas en el metabolismo de fármacos (Alcorn, 2002).



Una vez llegada a la adultez, la expresión y la funcionalidad enzimática de la mayoría de los CYP suele mantenerse a lo largo de la vida con excepción del CYP2D6 y CYP 1A2, los cuales tienden a declinar. Sin embargo, las alteraciones en el metabolismo en el adulto mayor suelen asociarse al hipoflujo sanguíneo, la polifarmacia, el aumento de depósitos adiposos intrahepáticos y un menor volumen hepático, el cual disminuye a una tasa de entre el 0.5 y 1% por año (Almazroo, 2017).

La variabilidad en el metabolismo hepático también se ha relacionado con el sexo. Las mujeres poseen entre 1.5 a 2 veces más probabilidad de presentar efectos adversos en comparación con los hombres. Esta diferencia posiblemente se encuentre asociada al impacto de las hormonas sexuales, el peso, la distribución del tejido adiposo y el volumen de distribución de los fármacos. Se ha reportado que la actividad de la CYP2D6 y CYP1A2 es mayor en hombres mientras que la CYP3A4 es mayor en mujeres (Almazroo, 2017).

En las últimas dos décadas la farmacogenética ha despertado un interés particular. Este capítulo de la farmacología se define como el estudio de las bases genéticas que determinan la variación individual de la respuesta farmacológica. La identificación de las variantes genómicas que codifican las enzimas y transportadores involucrados en el metabolismo de drogas se han convertido en la meta de la farmacoterapia moderna, también conocida como medicina personalizada. Si bien aún falta mayor conocimiento, el estudio de los polimorfismos genéticos nos permite una mejor comprensión de la diferencia interindividual en la actividad intrínseca de las isoenzimas (Serpe, 2015).

Los polimorfismos de la isoenzima 2D6 han sido de los más estudiados, reconociéndose hasta la fecha cientos de variantes, que pueden aumentar o disminuir la actividad enzimática, por lo que poseen un rol fundamental en la eficacia y tolerabilidad farmacológica (Preskorn, 2019; Zhao, 2021).

Se han identificado cuatro posibles fenotipos de las isoenzimas de citocromo P450; estos son: los metabolizadores pobres (MP), los intermedios (MI), los normales (MN) y los ultrarrápidos (MUR). Los MP no poseen actividad de la isoenzima afectada, los MI poseen una menor actividad -estos dos grupos son susceptibles a presentar efectos adversos a dosis habituales del fármacomientras que los MUR poseen aumento de la actividad enzimática por lo que suelen presentar baja eficacia en los fármacos sustratos de las variantes afectadas (Preskorn, 2019).

Los polimorfismos varían en su prevalencia entre las distintas razas y etnias. Por ejemplo, entre el año 2008 y 2013 la FDA aprobó 167 nuevas moléculas de las cuales en el 21% se reportaron diferencias en la farmacocinética, seguridad y eficacia entre los distintos grupos raciales y étnicos (Ramamoorthy, 2015). Por ejemplo, en el caso del CYP 2D6, el 10% de la raza blanca y 1% de los asiáticos son MP. Por otro lado, estos últimos poseen más probabilidad de ser MI en comparación con la raza blanca. Solo el 2% de las poblaciones antes

mencionadas son MUR en contraste con el 20% de los individuos del norte de África (Preskorn, 2019; Ramamoorthy, 2015). Se ha reportado que el 2 al 5% de la población blanca y entre el 13 al 23% de la asiática son MP del CYP 2C19, lo que afecta el metabolismo de drogas como el omeprazol, el diazepam, la imipramina y el propranolol, entre otras (Zhou, 2000).

Estas diferencias han generado que las agencias reguladoras internacionales realicen especificaciones para algunas razas. Por ejemplo, para un tercio de los fármacos aprobados por la agencia de regulación de medicamentos de Japón las dosis recomendadas son inferiores a las de las otras agencias (Ramamoorthy, 2015).

Es de destacar que los fármacos pueden ser sustratos de distintas isoenzimas, entre las que las 1A2, 2D6, 2C19 y 3A4 son fundamentales para el metabolismo de psicofármacos *(ver Tabla 1)*. A su vez, las enzimas del citocromo P450 pueden ser inhibidas o inducidas por distintas sustancias. Se ha reportado que los fumadores poseen mayor actividad de las CYP2D6, CYP2E1 y CYP2B6 que los individuos no fumadores. Por otro lado, el CYP 3A puede ser inhibido por el jugo de pomelo. Existen distintos fármacos que pueden modificar la actividad catalítica de los CYP los cuales pueden ser inductores como es el caso de la fenitoína y carbamazepina o inhibidores como la paroxetina y la fluoxetina (Zhao, 2021).

La inhibición de las CYP es más común que la inducción y se asocia a la aparición de efectos adversos. Este mecanismo puede ser reversible (competitivo o no competitivo) o irreversible. Lo más frecuente es que dos o más drogas compitan sobre el sitio de unión del CYP obstaculizándose la biotransformación y la eliminación de las drogas que son sustrato del CYP con el consecuente aumento de los niveles plasmáticos y el desarrollo de efectos adversos. La inhibición no competitiva es más infrecuente y se produce cuando el inhibidor se une al CYP disminuyendo su función metabólica al obstaculizar su unión al sustrato o actuando directamente sobre el complejo CYP-sustrato, como ocurre con fármacos como el omeprazol, ellansoprazol y la cimetidina (Zhao, 2021).

Es de destacar que la inhibición puede producirse rápidamente tras la administración del fármaco inhibidor y que funcionalmente un individuo que es un MN, en presencia de un inhibidor se comporta como MP por lo que será más vulnerable a desarrollar efectos adversos a dosis terapéuticas y tendrá menor eficacia con las pro-drogas, es decir, en aquellas que se administran en su forma inactiva y requieren del metabolismo para activarse (Zhao, 2021; Almazroo, 2017) *(Ver Tabla 2)*.

La inducción es un proceso relativamente frecuente entre aquellos CYP involucrados en el metabolismo de fármacos. Mayoritariamente se debe a regulación de la transcripción a pesar de que otros mecanismos como de estabilización enzimática o inhibición de proteínas de degradación han sido reportados. La inducción aumenta la capacidad metabólica del CYP generando disminución en la eficacia farmacológica, aumentando la cantidad de metabolitos activos

Tabla 1. Psicofármacos sustratos de las distintas CYP (Flockhart, 2021)

1A 2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A457
Clomipramina	Bupropion	Fluoxetina	Atomoxetina	Amitriptilina	Alprazolam
Clozapina	Clobazam	Ac. valproico	Citalopram	Anfetaminas	Amitriptilina
Duloxetina	Ketamina	Venlafaxina	Clobazan	Aripiprazol	Ariprprazol
Fluvoxamina			Clomipramina	Atomoxetina	Buspirona
Haloperidol			Diazepam	Brexpiprazol	Carbamazepina
Imipramina			Escitalopram	Carbamazepina	Cariprazina
Olanzapina			Imipramina	Clorpromazina	Clorpromazina
			Fenobarbital	Citalopram	Citalopram
			Fenitoína	Clomipramina	Clobazan
			Venlafaxina	Clonidina	Diazepam
			Vilazodona	Desmipramina	Escitalopram
				Duloxetina	Haloperidol
				Escitalopram	Midazolam
				Fluoxetina	Pimozida
				Fluvoxamina	Pimavanserina
				Haloperidol	Quetiapina
				Imipramina	Risperidone
				Nortriptilina	Venlafaxina
				Paroxetina	Vilazodona
				Primavanserina	Ziprazidona
				Prometazina	Zolpidem
				Risperidona	
				Tioridazina	
				Venlafaxina	
				Vilazodona	

Tabla 2. Psicofármacos inhibidores enzimáticos con efecto moderado (++) y potente (+++) (Flockhart, 2021)

1A2	2B6	2C9	2C19	2D6
Fluvoxamina (+++)			Fluoxetina (++)	Bupropion (+++)
			Fluvoxamina (+++)	Duloxetina (++)
				Fluoxetina (+++)
				Paroxetina (+++)

de las pro-drogas y funcionalmente convirtiendo a un individuo MN en MUR (Zhao, 2021) *(Ver tabla 3)*.

Tabla 3. Psicofármacos inductores enzimáticos (Flockhart, 2021)

2B6	2C9	2C19	3A457
Carbamazepina	Carbamazepina	Carbamazepina	Barbitúricos
Fenitoína			Carbamazepina
Fenobarbital			Clobazam
			Oxcarbazepina
			Fenobarbital
			Fenitoína

Algunas sustancias, luego de ser catalizadas por las enzimas del citocromo P450 continúan su metabolismo por conjugación con compuestos endógenos a cargo de las enzimas transferasas, mecanismo de biotransformación denominado segundo paso o metabolismo de fase II. El mismo tiene como finalidad hacer a las sustancias aún más hidrosolubles y fácilmente eliminables del cuerpo e incluye la glucuronidación, sulfatación, metilación, acetilación y conjugación con aminoácidos. Se diferencia del de fase I porque todos los metabolitos resultantes, salvo raras excepciones, son inactivos (Aiken, 2022; Jancova, 2010).

La conjugación más frecuente es con ácido glucurónico a cargo de la enzima UDP-glucuroniltransferasa, la cual se encarga del 40% al 70% de las reacciones de conjugación de los fármacos (Almazroo, 2017). En humanos se han identificado dos familias, la UGT 1 y la UGT 2, que a su vez poseen subfamilias ubicadas mayoritariamente en la pared del intestino delgado y en el hígado (Jancova, 2010).

Las reacciones de fase II han recibido menos atención que las de fase I dado que sus interacciones suelen ser menos frecuentes. Sin embargo, la modificación de la actividad de estas enzimas es relevante con los fármacos que no poseen metabolismo de fase I como sucede, por ejemplo, con la lamotrigina, el valproato, el oxazepam y el lorazepam (Aiken, 2022).

Al igual que como ocurre con el complejo enzimático del citocromo P450, también existen diferencias interindividuales en la actividad de las enzimas de fase II. Estas pueden estar influenciadas tanto por factores externos, como el tabaquismo y la polifarmacia, como internos, tales como la edad, el sexo, las enfermedades y las características genéticas del sujeto (Jancova, 2010). La actividad funcional de las enzimas transferasas es regulada por la cantidad de enzimas y de los co-sustratos disponibles para la conjugación de la droga o del metabolito (Almazroo, 2017).

El metabolismo de fase II es un sitio de interacción importante entre algunos fármacos. Este es el caso del valproato, que inhibe el metabolismo de la lamotrigina, pudiendo aumentar su concentración plasmática al doble. En la prácti-

ca clínica esta interacción justifica la recomendación de la utilización de dosis inferiores a las habituales cuando se introduce la lamotrigina en terapia combinada con valproato. Por el contrario, en el caso del agregado de rifampicina, un inductor enzimático de las UGT, al plan terapéutico de un paciente medicado con lamotrigina, requiere el aumento de dosis de esta última (Aiken, 2022).

Es de destacar que no todas las interacciones tienen relevancia clínica; sin embargo, aproximadamente el 10 al 20% de los pacientes desarrollarán efectos adversos a consecuencia de la interacción entre medicamentos (Sandson, 2007).

Es importante focalizar en aquellos medicamentos que poseen una única vía metabólica o se metabolizan por una única isoenzima o en aquellos fármacos que poseen potencialidad de toxicidad grave. Por el contrario, cuando un fármaco es metabolizado por varios CYP es menos probable que la inhibición de una de sus vías metabólicas tenga impacto en la concentración plasmática. En la polifarmacia, los ajustes de dosis a causa de las interacciones en el metabolismo suelen ser frecuentes. Es fundamental tener presente que cuando se inicia tratamiento con un inhibidor enzimático potente, la inhibición puede ser inmediata, por lo que se deberá disminuir a la mitad la dosis del fármaco vulnerable (que es sustrato de la enzima inhibida). Por otro lado, al iniciar tratamiento con un inductor enzimático, como este proceso suele llevar desde días a semanas, hay que esperar un tiempo para aumentar la dosis del sustrato (Sandson, 2007).

La distribución de los fármacos comienza casi inmediatamente luego de su absorción y va a depender de variables como la permeabilidad de las membranas, la hidratación del paciente, el flujo tisular y la unión a proteínas, entre otras. A pesar de que el fármaco tiende a buscar una concentración de equilibrio entre el plasma y los tejidos, esto no siempre ocurre. Por ejemplo, en el sistema nervioso la concentración de algunas drogas puede ser mayor o menor a la plasmática. Por otro lado, la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas limita la difusión a los tejidos. El desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas puede ser el resultado de la interacción entre fármacos, y por lo tanto aumentar la fracción libre y la cantidad de droga que difunde a los tejidos. Sin embargo, son pocos los casos documentados que demuestran relevancia en este tipo de interacción farmacológica, ya que la mayor fracción libre también implica más fármaco sensible a su metabolismo y eliminación (Schatzberg, 2017).

Las drogas son eliminadas del organismo por medio de la excreción renal. El cálculo del aclaramiento de creatinina nos permite estimar la capacidad del riñón para filtrar los metabolitos. Sin embargo, algunos fármacos no requieren ser metabolizados para ser eliminados como es el caso del litio (Preskorn, 2020). Algunas interacciones farmacológicas que modifican la litemia intervienen a este nivel. Por ejemplo, los diuréticos que actúan en el túbulo distal como la hidroclorotiazida aumentan la eliminación de Na+ provocando una reabsorción de litio pudiendo llegar a aumentar su concentración plasmática hasta un 40% (Aiken,

2022). En algunos pacientes con poliuria secundaria al tratamiento con litio, en donde no se logra una concentración dentro del rango terapéutico, la utilización de dosis bajas de hidroclorotiazida es una estrategia recomendada por expertos para optimizar la litemia y, por consiguiente, el tratamiento (Tondo, 2019). Otras interacciones con capacidad de aumentar el litio plasmático son con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los cuales disminuyen el filtrado glomerular. Por el contrario, la cafeína, al aumentar el mismo, disminuye la litemia (Aiken, 2022; Ghibellini, 2011; Methaneethorn, 2018).

El sistema biliar también posee un papel importante en la eliminación de los psicofármacos que luego de ser metabolizados en la fase I y/o II, se excretan por el sistema hepatobiliar hacia la luz intestinal. Generalmente, las alteraciones en esta vía de excreción van acompañadas de disfunción hepática (Aiken, 2022).

En resumen, las variaciones interindividuales como las interacciones resultantes de la polifarmacia son decisivas en la farmacocinética y farmacodinamia, variables que deben ser evaluadas e interpretadas por el psiquiatra clínico a fin de lograr un tratamiento eficiente con el mejor perfil riesgo-beneficio.

POLIFARMACIA E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN EL ADULTO MAYOR

La OMS (Organización Mundial de la Salud), en su informe sobre envejecimiento y salud en Ginebra en el año 2015, define como persona de la tercera edad a aquella comprendida entre los 60 a 74 años, como anciano a aquel individuo entre 75 a 90 años y persona longeva a la de más de 90 años.

Para las Naciones Unidas se considera tercera edad a partir de los 65 años en los países desarrollados y 60 años o más en los países en desarrollo.

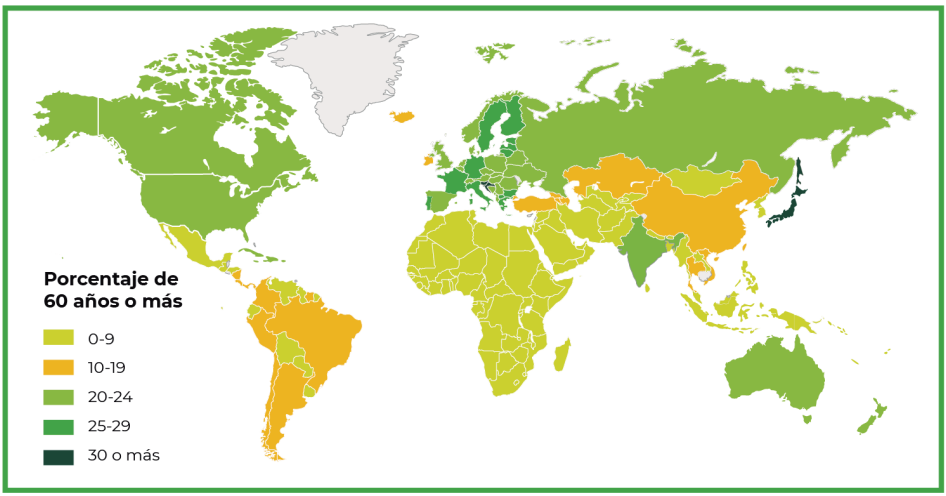
En abril del año 1994, la OPS (Organización Panamericana de la Salud) decidió aplicar el término de *adulto mayor* a toda persona a partir de los 65 o más años de edad.

Al envejecer es más probable la multimorbilidad, que se define como la existencia de dos o más enfermedades crónicas al mismo tiempo en una misma persona. Más de la mitad de las personas de la tercera edad padecen de multimorbilidad, con una prevalencia que aumenta con la edad. La polimedicación en este grupo es y será cada vez más frecuente debido a la mayor expectativa de vida de la población, sobre todo en los países desarrollados, como puede verse reflejado en los *Gráficos 2 y 3*.

Por ello, la Organización Mundial de la Salud define el concepto de uso racional de medicamentos al hecho de recibir un medicamento apropiado para la necesidad clínica del paciente, en las dosis necesarias a sus requerimientos, por un tiempo adecuado y a un menor costo para él y la comunidad (OMS, 2002).

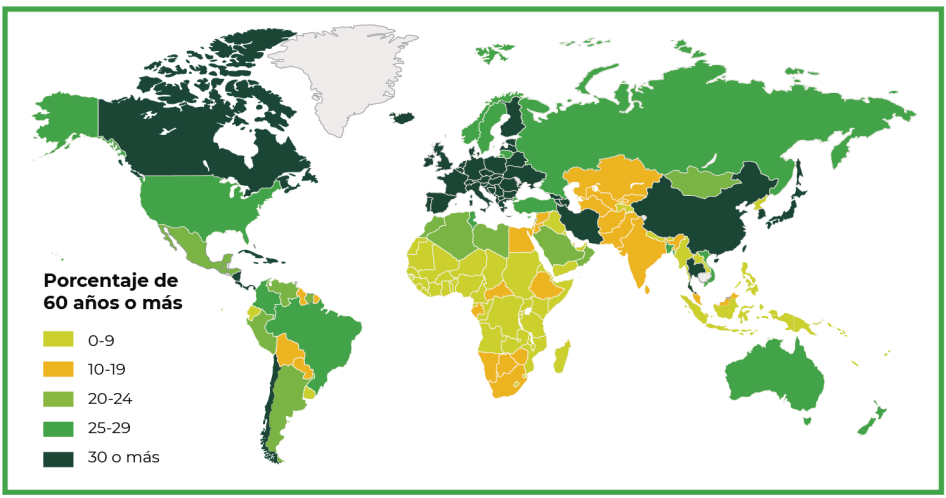
Las afecciones más frecuentes de la tercera edad comprenden los déficits sensoriales, el dolor crónico, la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular, el ACV (accidente cerebro vascular), la diabetes tipo 2, la dislipemia, el síndrome metabólico, la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica),

Gráfico 2. Distribución mundial del porcentaje de personas de 60 años o más en el año 2015.



Adaptado del informe de la OMS, sobre envejecimiento y salud, Ginebra 2015.

Gráfico 3. Estimación para el año 2030 del porcentaje de personas de 60 o más años.



Adaptado del informe de la OMS, sobre envejecimiento y salud, Ginebra 2015.

los trastornos depresivos, las caídas, la demencia, la artrosis, la osteoporosis y la enfermedad de Parkinson.

Se estima que las enfermedades crónicas ocupan el 80% de todas las consultas de atención primaria y que el 94% de las personas que padecen enfermedades crónicas están polimedicadas.

Se conoce que más del 50% de todos los medicamentos expendidos son consumidos por adultos mayores, y más del 80% de las personas adultas mayores toman al menos una medicación diaria.

Prescribir minimizando los riesgos en el adulto mayor es una necesidad y todo un desafío, ya que los ensayos aleatorizados de terapéutica que son la base de las guías clínicas, no suelen incluir una población representativa de adultos de tercera edad.

Como se indicó antes *(vide supra)* se denomina polifarmacia al uso simultáneo de dos o más medicamentos, aunque la problemática de la polimedicación ocurre significativamente con el uso de 5 o más fármacos.

Combinar medicamentos puede ser una estrategia ideada para cumplir una acción "sinérgica" (beneficiosa) entre fármacos, como es el caso de la asociación entre amoxicilina y clavulánico o de carbidopa con levodopa. O, por el contrario, asociar medicamentos puede desencadenar interacciones farmacológicas (IF) no deseadas, ocasionando una reacción adversa o la pérdida del efecto terapéutico.

La incidencia de IF es difícil de precisar con exactitud, pero se relaciona sin duda con el número de fármacos administrados conjuntamente a un mismo paciente, y con los cambios fisiológicos inherentes al envejecimiento que alteran la farmacodinamia y la farmacocinética.

Los fármacos pueden interactuar con alimentos, suplementos nutricionales, productos herbarios o enfermedades previas del individuo (interacción fármaco-enfermedad), así como con otro fármaco (IF). También una enfermedad como, por ejemplo, la depresión, ejerce un efecto deletéreo, en comorbilidad con cardiopatía, artrosis y deterioro cognitivo.

La prevalencia de la polifarmacia aumentará de manera proporcional al envejecimiento de la población y al aumento en la incidencia de enfermedades crónicas (Rodríguez, 2019).

La administración simultánea de fármacos es un evento frecuente de la práctica clínica en la atención del adulto mayor. Para un paciente determinado, a mayor número de fármacos que reciba, mayor será la posibilidad de que pueda presentar algún tipo de IF.

Una clasificación clínica de IF ampliamente utilizada es la presentada por el Departamento de Farmacología del Hospital Huddinge de Estocolmo, Suecia, *Pharmaceutical Specialties in Sweden Stockholm* 1997 (FASS). Esta clasificación permite identificar a las interacciones medicamentosas según su implicancia clínica y terapéutica, en 5 grupos, A-B-C-D y X, como puede verse en el *Gráfico 4.* El grupo A comprende las interacciones sin importancia clínica, el grupo B considera que no se ha establecido un efecto entre los fármacos. En el grupo C puede haber cambios en el efecto terapéutico o eventos adversos, pero que pueden evitarse con el ajuste de dosis de manera individual. En el grupo D se encuentran las asociaciones que pueden dar efectos adversos severos, o ausencia de efecto terapéutico, siendo el ajuste de dosis difícil, por lo que se recomienda evitar la asociación. En el grupo X está contraindicada la asociación de esos fármacos.

La prevalencia de interacciones farmacológicas en pacientes adultos mayores ambulatorios fue estudiado por Bjorkamn y el *Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research Group* (PEER) (Bjorkamn, 2002). En el *Gráfico 5* pueden verse las interacciones farmacológicas más frecuentes en la tercera edad.

Es fundamental que, a la hora de indicar un nuevo fármaco, se conozca en profundidad la unidad *infirmum corpus* (del latín *cuerpo enfermo*) y *psyche* (del latín *mente*), para decidir racionalmente la mejor opción terapéutica para un paciente, con un enfoque personalizado, bajo la premisa de que no hay enfermedades sino enfermos.

Como se señaló inicialmente *(vide supra)*, toda decisión terapéutica comprende factores que contemplan tres aspectos: a) factores del médico, b) factores del paciente y c) factores del sistema de salud.

En la tercera edad se da el fenómeno que se denomina *inercia clínica*, que se define como un constructo teórico que conlleva a la subutilización de una terapia probadamente eficaz, por temor a los efectos adversos.

Gráfico 4. Clasificación de las interacciones medicamentosas (FASS, 1997)

A	No se conoce interacción
B	No se requiere modificación
C	Monitorización del tratamiento
D	Se debe considerar la modificación del tratamiento
X	Evitar la combinación

Gráfico 5. Interacciones farmacológicas más frecuentes en la tercera edad, Grupo de estudio (PEER, 2002)

Fármacos	**Frecuencia (%) (n=1601)**
Digoxina / Diuréticos	13,6
Diuréticos / AINEs	9,6
Furosemida / Inhibidores ECA	9,4
Inhibidores ECA / Dosis bajas de ASA	7,0
Inhibidores ECA / AINEs o dosis altas de ASA	5,0
Betabloqueadores / AINEs	4,3
Digitálicos / Verapamilo	3,1
Diuréticos / Sotalol	1,7
Codeína, combinaciones / antidepresivos	1,6

Bjorkman, I.G., Fasbom, J., Schmidt, I., Bernsten, C. B. y Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug Interactions in the Elderly. Ann Pharmacother.

El uso subóptimo de una terapia es particularmente importante en las enfermedades crónicas cuyos tratamientos han sido reconocidos y aceptados como adecuados porque existe evidencia de su efectividad (Touzé, 2008; Allen, 2009).

La polifarmacia en sí, entendida como el uso concomitante de 5 o más fármacos, es necesaria e indispensable en muchos pacientes de la tercera edad. Pero requiere de mayor supervisión médica, ya que representa una causa significativa de morbimortalidad en este grupo etario.

Conceptos generales

Interacciones farmacológicas, efectos adversos y fármacos con rango terapéutico estrecho

Los efectos adversos que surgen de las interacciones farmacológicas son más frecuentes con el uso de los fármacos de rango terapéutico estrecho, es decir, cuando los niveles tóxicos del fármaco están cercanos a los niveles terapéuticos, como es el caso de los aminoglucósidos, la ciclosporina, la carbamazepina, la digoxina, el tacrólimus, la flecainida, el litio, la fenitoina, el fenobarbital, la rifampicina, la teofilina y la warfarina.

Estos datos surgen de estudios científicos, tanto prospectivos como retrospectivos. Un estudio realizado en Noruega (Blix, 2010), prospectivo, comparativo en pacientes hospitalizados, incluyó pacientes de medicina interna y reumatología de 5 hospitales. Se registraron datos de la historia clínica, como datos demográficos, los medicamentos utilizados, y resultados de laboratorio. Se compararon los pacientes que usaban medicamentos de rango terapéutico estrecho con los pacientes que usaban otros medicamentos para evaluar la aparición de interacciones farmacológicas. De los 827 pacientes incluidos, 292 (35%) recibieron medicamentos de rango terapéutico estrecho. Estos estaban significativamente más asociados a IF, 40% versus 19%.

Interacciones farmacológicas y efectos adversos por desplazamiento de las proteínas transportadoras

En general, en la práctica clínica las interacciones farmacológicas por desplazamiento de las proteínas plasmáticas no producen cambios clínicamente significativos, a menos que esté afectada su eliminación como ocurre en la insuficiencia renal.

Por ejemplo, el ácido salicílico presenta alta afinidad por la albúmina. Esto produce que aumenten las concentraciones plasmáticas de otras drogas que se unen a la albúmina como el metrotrexato, con posibles efectos de mayor riesgo de hepatotoxicidad y mielotoxicidad.

Interacciones farmacológicas y absorción de un fármaco

Las variables que modifican la absorción de un fármaco se relacionan, sobre todo, con la vía de administración. Cuando se usa la vía oral, ciertas comorbi-

lidades del anciano pueden entorpecer la absorción de un medicamento. Por ejemplo, en un paciente con insuficiencia cardíaca, puede haber edema de la pared intestinal, lo que dificultará la absorción de fármacos, con disminución del efecto terapéutico.

Un estado de deshidratación, y una dieta hiposódica aumentarán la toxicidad del litio.

El jugo de pomelo es un importante inhibidor del CYP 3A4, y debe evitarse si el paciente recibe fármacos que se metabolizan por esta enzima, como atorvastatina, simvastatina, oxicodona, losartán, nifedipina, cilostazol, ciclosporina y benzodiacepinas.

Los inhibidores de la bomba de protones, la metformina y los antiácidos, de prescripción frecuente, interfieren con la absorción de la vitamina B12 (Schatzberg, 2017).

La hipoclorhidria disminuye la digestión de las proteínas, ya que el ácido clorhídrico transforma el pepsinógeno en pepsina, necesaria para la digestión proteica. También el ácido clorhídrico participa en la absorción de minerales como el calcio, el hierro, el magnesio, el cobre, el zinc y el selenio.

También, la acidez gástrica adecuada favorece la absorción de fármacos débilmente básicos, cuya solubilidad depende del pH gástrico.

Interacciones farmacológicas y porcentaje de la grasa corporal

Las drogas liposolubles se acumulan en el tejido adiposo, el cual funciona como reservorio, pero a la vez limita la posibilidad de que el fármaco llegue a otros tejidos. Esto se va a ver reflejado en una menor concentración plasmática del fármaco, y en un mayor requerimiento de aporte, para que llegue a otros tejidos. Un ejemplo es el mayor requerimiento de vitamina D en los pacientes obesos y con sobrepeso, ya que la vitamina D es una vitamina liposoluble que se acumula en el tejido graso.

Interacciones farmacológicas, envejecimiento y metabolismo de los fármacos

La mayoría de los medicamentos se metabolizan en el hígado, a través de un complejo enzimático conocido como citocromo P450 (CYPP450), que también está presente en otros grupos celulares como enterocitos, túbulos renales, corazón, y pulmón.

Su función es la de favorecer la excreción de los fármacos, aumentando su hidrosolubilidad, que en el caso de los fármacos liposolubles, permanecerían más tiempo en el organismo aumentando su toxicidad (Li, 2019).

La actividad enzimática de los CYP es variable entre los individuos, y difiere según la edad y el sexo, en especial el CYP 2D6 con sus múltiples polimorfismos y el CYP 1A2 (Almazroo, 2017).

No todas las IF tienen relevancia clínica; sin embargo, aproximadamente un 20% de los pacientes desarrollarán efectos adversos a consecuencia de las IF (Sandson, 2007).

VARIABLES E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN EL ADULTO MAYOR

Como se mencionó anteriormente, los fármacos pueden interactuar con alimentos, suplementos nutricionales, productos herbarios y otros fármacos.

En el caso del adulto mayor, la edad, el sexo, el estado de salud o enfermedad del individuo y la polifarmacia determinarán la acción de un fármaco, sobre todo en su seguridad y eficacia.

La polifarmacia requiere de una mayor competencia médica, cuando el paciente a tratar sea parte de alguna de las poblaciones especiales, como el adulto mayor, la mujer embarazada o lactante, la población pediátrica y el paciente oncológico.

ES IMPORTANTE TENER PRESENTE QUE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS INDESEABLES REPRESENTAN UN PROBLEMA PREVENIBLE.

Se recomienda que en cada visita médica del adulto mayor se realice una minuciosa anamnesis farmacológica, incluyendo medicamentos de venta libre, homeopáticos y hierbas medicinales.

Otro aspecto importante a tener en cuenta en la vida real es el hecho de que una reacción adversa a un fármaco pueda ser malinterpretada y confundida como un nuevo síntoma de una nueva enfermedad. Esto ocurre con más frecuencia en la población de adultos mayores. En este escenario, se puede desarrollar lo que se ha llamado una "cascada prescriptiva", de la que surgen nuevas indicaciones médicas para el tratamiento del nuevo síntoma, que es interpretado erróneamente como una nueva enfermedad en lugar de una interacción farmacológica adversa (Rochon, 1997).

En el adulto mayor con polifarmacia, la aparición de un nuevo evento adverso debe interpretarse en primera instancia como atribuible a un fármaco (Upto-Date, 2022).

Se recomienda reducir la prescripción inadecuada de medicamentos en el adulto mayor.

La prescripción inadecuada comprende aspectos variados, como elegir un fármaco que no es el más eficaz para una enfermedad dada, indicar fármacos con interacciones entre sí, prescribir dosis incorrectas, y elegir la vía de administración equivocada.

Se dispone de herramientas que nos asisten en la toma de decisiones en estudios fármacoepidemiológicos como los criterios de Beers; los criterios de STOP/START; los criterios de McLeod de práctica inadecuada en la prescripción a adultos mayores; los criterios de Laroche sobre medicación potencialmente inadecuada en población mayor de 75 años; el ACOVE *(Assessing Care Of Vulnerable Elders)*, y el índice de uso adecuado de medicamentos *(Medication Appropriateness Index o MAI)* (Oscanoa, 2013; Fick, 2003; Gallagher, 2008). Se han desarrollado nuevos grupos de criterios para la detección de medicación inapropiada en pacientes mayores, la lista PRISCUS (Holt, 2010); el algoritmo de buena práctica paliativa geriátrica (Garfinkel, 2010), y el IPET *(Improved Prescribing in the Elderly Tool)* (Naugler, 2000).

Según datos obtenidos con el uso de estas herramientas, conocemos que una prescripción inapropiada puede fluctuar desde un 14% utilizando los criterios de Beers en la comunidad, un 40% en consulta hospitalaria de geriatría según criterios STOPP *(Screening Tool of Older Person´s Prescriptions)* o un 92% en estudios hospitalarios según los criterios MAI (*Medication Appropriateness Index)*.

Estos instrumentos evalúan el proceso y el resultado en base a valoraciones implícitas (basados en el juicio) y explícitas (basadas en criterios).

En los criterios de STOPP/START, un instrumento que trata de mejorar algunas limitaciones de los criterios de Beers, además de enumerar medicamentos inapropiados (STOPP), hay otro listado de medicamentos que deberían prescribirse en patologías concretas (START), basadas en evidencias disponibles respecto a su uso.

Oscanoa propone una lista de chequeo para el uso seguro de medicamentos en el adulto mayor, la cual está constituida por diez pasos validados, con la finalidad de prevenir la sobreprescripción (prescribir más medicamentos de lo clínicamente necesarios), disprescripción (prescripción incorrecta de un fármaco que tiene una indicación clínica) y la infraprescripción (omisión de la intervención farmacológica de probada efectividad).

Tanzi recomienda, además, cuidar otras pautas basadas en dificultades comunes, como reducir al máximo el riesgo de caídas, evitar los anticolinérgicos, evitar el uso de antipsicóticos en psicosis asociada a demencia, conocer los medicamentos de venta sin prescripción, considerar la asistencia para manipular envases de medicamentos, y alertar sobre la existencia de medicamentos que suenan de manera similar (homófonos) o se escriben parecido (homógrafos).

En el año 1991, surgieron los criterios de Beers, en un panel de consenso de expertos, que se actualizan cada 3 años desde el 2011; la última actualización fue en 2019 (Lewis, 2019), y fue publicada el 29 de enero en la versión electrónica del *Journal of the American Geriatrics Society*.

Esta revisión, una de las más citadas en la literatura, se ocupa de las prescripciones farmacológicas inadecuadas. Los criterios de Beers tienen como propósito mejorar la selección de fármacos, reducir los efectos adversos de los fármacos y proporcionar una herramienta para evaluar costos, patrones y calidad en la prescripción de fármacos utilizados en personas de 65 años de edad o mayores.

Los criterios del 2019 comprenden 30 fármacos o clases de fármacos que se deben evitar en adultos mayores en general, y 40 fármacos o clases de fármacos que se han de utilizar con cautela o incluso evitar en algunos pacientes con determinadas enfermedades o trastornos. En la última revisión se añadieron dos criterios en relación a los opioides: no prescribir opioides con benzodiacepinas o gabapentinoides.

Criterios de Beers: "Utilizar con precaución"

- Dextrometorfano/quinidina debe utilizarse con cautela, pues tiene eficacia limitada para aliviar los síntomas conductuales de demencia y porque puede incrementar el riesgo de caídas e interacciones farmacológicas.
- Rivaroxabán se debe utilizar con precaución para tromboembolia venosa o fibrilación auricular en pacientes mayores de 75 años debido al riesgo de hemorragia digestiva.
- Trimetoprima y sulfametoxazol pueden incrementar el riesgo de hipercalemia en pacientes con disminución de la función renal que están tomando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina.
- Carbamacepina, mirtazapina, oxcarbacepina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y tramadol se han de utilizar con cautela, pues pueden exacerbar o producir un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).
- Asimismo, se debe utilizar con cautela el ácido acetilsalicílico para la prevención primaria contra la enfermedad cardiovascular o cáncer colorrectal en pacientes mayores de 70 años, no de 80 años, pues nuevos datos demuestran que ha disminuido la edad en la cual se eleva el riesgo de hemorragia.

- Los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina se deben prescribir con cautela a pacientes con riesgo de caídas o de sufrir fracturas.
- Para la enfermedad de Parkinson se ha revisado el consejo general de evitar todos los antipsicóticos para aceptar quetiapina, clozapina y pimavanserina.
- Para la insuficiencia cardiaca no se deben prescribir dihidropiridínicos y bloqueantes de canales de calcio a pacientes con baja fracción de eyección, y se han de recetar con cautela antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tiazolidinedionas y dronedarona a pacientes que no tienen síntomas de insuficiencia cardiaca.
- Los macrólidos (excepto azitromicina) o ciprofloxacinano deben prescribirse con warfarina debido al riesgo de hemorragia.
- No hay que prescribir ciprofloxacina y teofilina debido al incremento de la toxicidad de teofilina.
- En pacientes con disminución de la función renal, el uso de ciprofloxacina se asocia a más riesgo de rotura de tendones e incremento en los efectos sobre el sistema nervioso central. El empleo de trimetoprima-sulfametoxazol se asocia a agravamiento de la insuficiencia renal e hipercalemia.

LA POBLACIÓN GERIÁTRICA EN EL MUNDO REAL ES LA MÁS VEROSÍMIL DE ESTAR POLIMEDICADA, POR RAZONES INHERENTES A LA MAYOR EDAD DE ESTOS INDIVIDUOS Y EL HECHO DE TENER MÁS COMORBILIDADES.

Algunas consideraciones prácticas respecto a interacciones en la población de la tercera edad

1. La absorción de algunas drogas puede verse afectada por la disminución del ácido clorhídrico gástrico y las sales biliares, así como la menor capacidad metabólica del enterocito.
2. La distribución de un fármaco se puede alterar por cambios en el volumen de distribución generado por otros fármacos o una condición inherente al envejecimiento como el aumento proporcional de grasa corporal y la disminución de la musculatura esquelética del individuo, así como una menor afinidad entre un fármaco y su proteína plasmática transportadora.
3. El metabolismo de primer y segundo paso se puede deteriorar con la edad.
4. Muchos fármacos tienen eliminación renal, la cual también declina normalmente con la edad (deterioro fisiológico del filtrado glomerular).
5. Desde la perspectiva de la farmacodinamia, la edad avanzada aumenta la sensibilidad a los fármacos, en especial a las benzodiacepinas y a los opioides.

La mayoría de los eventos adversos asociados a la medicación en esta población, están relacionados a la dosis de la droga y al número de fármacos recibidos de manera simultánea en cada paciente.

Algunos grupos farmacológicos tienen más riesgo de desarrollar eventos adversos, como es el caso de los que tienen actividad anticolinesterásica, utilizados en el tratamiento de la demencia y los que tiene actividad sedativa, como los antipsicóticos, los opioides y las benzodiazepinas.

Se ha estimado que la probabilidad teórica de que se presente una IF es del 50% cuando un paciente está tomando 5 medicamentos y esta se incrementa hasta el 100% cuando el número de medicamentos que recibe el paciente es 7 (De la Fuente, 2003).

También es necesario conocer cuáles son las sustancias con capacidad de ser inhibidoras enzimáticas, como, por ejemplo, los antifúngicos imidazólicos, los antibióticos macrólidos y algunos inhibidores de la recaptación de serotonina (Mallet, 2007).

En el mundo real, las interacciones medicamentosas son causantes del 4,4% de todas las hospitalizaciones atribuidas a fármacos, y representan el 4,6% de todas las reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados (UptoDate, 2022).

Un estudio caso control de 1980 asoció el riesgo de fractura de cadera con el uso de ansiolíticos de vida media prolongada, antidepresivos tricíclicos, y neurolépticos (Ray, 1987).

Por el contrario, otro estudio mostró que fue la dosis de benzodiazepinas y no la vida media de eliminación, un factor de riesgo independiente para la fractura de cadera en una población de adultos de 55 y más años (Herings, 1995).

En el cuadro *(ver página siguiente)* se representan algunas de las interacciones farmacológicas más frecuentes en la práctica clínica.

No hay que desestimar el uso de productos medicinales de venta libre y suplementos dietarios en esta población, ya que es frecuente y aumentó en los últimos años. Los compuestos más consumidos, con capacidad de generar interacciones medicamentosas, son Ginseng, Ginkobiloba, glucosamina e hipérico.

Por ejemplo, el Ginkobiloba usado con warfarina aumenta el riesgo de sangrado, y la raíz de Saint John (hierba de san Juan) usada con ISRS puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Interacciones farmacológicas y glándula tiroides

Algunos órganos son más sensibles que otros a la acción de determinados fármacos. Un ejemplo de ello es la glándula tiroides, que puede verse afectada por fármacos de uso frecuente, indicados para tratar otras patologías.

La disminución en la síntesis de hormona tiroidea ocurre a menudo en pacientes tratados con litio, amiodarona y tionamidas.

La disminución en la absorción de T4 puede ocurrir si se toma con alimentos y si se asocia a tratamiento con colestiramina, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, sucralfato, sulfato ferroso, raloxifeno, omeprazol y lansoprazol.

Resultado de la interacción	Fármaco objeto	Mecanismo	Fármaco precipitante
Hemorragia	Anticoagulantes orales	Farmacocinético. Aumento de concentraciones de anticoagulantes por inhibición de su metabolismo hepático inducida por amiodarona.	Amiodarona
Rabdomiólosis	Simvastatina	Farmacocinético. Aumento de las concentraciones de simvastatina por inhibición del CYP3A4 inducida por claritromicina.	Claritromicina
Bradiarritmia	Digoxina	Farmacocinético. Aumento de las concentraciones de digoxina por disminución de su eliminación renal como consecuencia del deterioro de la función renal inducido por diclofenaco.	Diclofenaco
Hemorragia	Aspirina	Farmacodinámico. Suma de efectos antiplaquetarios.	Clopidogrel
Hiperpotasemia	IECA	Farmacodinámico. Incremento de las concentraciones de potasio por suma de efectos.	Espironolactona
Depresión respiratoria	Tramadol	Farmacodinámico. Suma de efectos depresores de sistema nervioso central	Diazepam

En otros casos, un fármaco puede causar una alteración en el resultado de un test, por interferencia en su transporte y su unión a proteínas plasmáticas.

Esto sucede, por ejemplo, cuando el fármaco, interfiere con el transporte de la hormona tiroidea, modificando su unión a proteínas plasmáticas, y, por ende, su concentración plasmática.

Tal es el caso de los fármacos que disminuyen o aumentan la globulina transportadora de hormona tiroidea, como los andrógenos, danazol, corticoides, ácido nicotínico en el primer caso y estrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, metadona, y clofibrato en el segundo caso.

Por ejemplo, la dosis de levotiroxina deberá ajustarse (aumentarse) en una paciente hipotiroidea que inicie tratamiento hormonal de reemplazo.

Otros fármacos compiten por la unión de la T4 a la globulina transportadora, como los salicilatos, los AINE, la furosemida y la heparina.

También hay drogas que pueden aumentar el aclaramiento de T4, es decir, que, si el paciente está recibiendo levotiroxina, e inicia tratamiento con fenitoína, carbamacepina, rifampicina, o fenobarbital, se requerirá un aumento de la dosis de levotiroxina.

La secreción de TSH también puede verse disminuida por los glucocorticoides y el octreotide.

La conversión de T4 a T3 se altera por la amiodarona, los glucocorticoides, el propranolol y el nadolol.

En un estudio llevado a cabo en pacientes con trastorno bipolar, se observó que el 50% de los pacientes tratados con litio presentaron un aumento del 50% del tamaño de la tiroides, y en un 20% de los casos se asoció a hipotiroidismo (Perrild, 1990).

Interacciones farmacológicas y metabolismo

La diabetes (DBT) tipo 2 es la forma de diabetes más frecuente en el adulto (90%), y es la principal carga de enfermedad en América Latina y en el mundo (Barcelo, 2003).

Se caracteriza por hiperglucemia debida a una pérdida progresiva de la secreción de insulina por las células beta del páncreas, sobreimpuesta a una condición de resistencia a la insulina.

La mayoría de los pacientes están asintomáticos al diagnóstico, siendo la hiperglucemia un hallazgo casual en un examen periódico de salud.

La metformina es el fármaco más usado a nivel mundial en el tratamiento de la DBT tipo 2, en especial si se acompaña de resistencia a la insulina u obesidad. La metformina es la primera opción terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2, según lo recomendado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD).

La metformina pertenece a la familia de la biguanidas, reduce la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, aumenta la disponibilidad de la glucosa a nivel muscular y retarda la absorción intestinal de glucosa.

En la última década se han conocido nuevas interacciones entre metformina y algunas vitaminas (como vitamina B12 y ácido fólico), así como propiedades para favorecer el descenso de peso, el metabolismo de los carbohidratos, la protección vascular y propiedades antitumorales.

La baja concentración sérica de vitamina B12 es una situación frecuente en personas con diabetes tipo 2 tratadas con metformina. El consumo diario de 1,5 gramos o más de metformina, por más de 6 meses, se asocia en forma significativa con niveles plasmáticos deficientes de vitamina B12, y es independiente del sexo, la edad, el consumo de alcohol, el uso de antagonistas H2 y de inhibidores selectivos de la bomba de protones.

La metformina causa déficit de B12 por varios mecanismos, puede disminuir su absorción en el íleon terminal, por bloqueo competitivo de la unión del complejo factor intrínseco-vitamina B12 a su receptor la cubilina en presencia de calcio, también la metformina disminuye la producción de ácido clorhídrico gástrico y de factor intrínseco de Castle por las células parietales gástricas.

En apoyo a este último mecanismo, Bauman (2000) demostró que el efecto negativo de la metformina sobre la absorción de B12-Factor intrínseco se revierte con la ingesta de calcio.

Según datos obtenidos del estudio NHANES (Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición) de los EE. UU. entre 1999-2006 se realizó un sub análisis en adultos ≥ 50 años de edad con diabetes tipo 2 (n = 1,621) y sin diabetes tipo 2 (n = 6,867) (Reinstatler, 2012). En este estudio encontraron que en los sujetos diabéticos que tomaban metformina el 22% presentó niveles plasmáticos de vitamina B12 bajos ≤ 221 pmol/L versus un 7,7% en los que no tomaban metformina. Entre las personas con diabetes, el uso de metformina se asoció con la deficiencia de la vitamina B12 (OR: 2,92; IC: 95% 1,26–6,78). Estos resultados son similares a los encontrados en otras revisiones.

DIFERENTES ESTUDIOS INDICAN QUE ENTRE 20 Y 30% DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2, PRESENTAN DÉFICIT DE ESTE MICRONUTRIENTE.

El déficit de vitamina b12 causa enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Su dosaje en sangre debe tenerse en consideración en el estudio de los pacientes con demencia, depresión y psicosis.

No podemos dejar de mencionar dentro de las interacciones farmacológicas dos síndromes que merecen nuestra atención, el síndrome serotoninérgico y el síndrome DRESS.

Síndrome serotoninérgico

Como ya se ha mencionado, es un cuadro que surge como resultado de la interacción farmacológica de agonistas de la serotonina, potencialmente mortal, caracterizado por: 1) disfunción autonómica (hipertermia, diaforesis, rubicundez, temblor, diarrea), 2) síntomas neuromusculares (rigidez, hipertonía, hiperreflexia, mioclonías, ataxia) y 3) alteraciones del estado mental (inquietud motriz, nerviosismo, desorientación, confusión, letargo, coma), llegando a producir rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. Algunos ejemplos de combinaciones farmacológicas con potencialidad de generar este síndrome son el uso concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa con antidepresivos ISRS; analgésicos como tramadol y meperidina, con inhibidores de la recaptación de serotonina, y duales (Goldberg, 2019).

Al examen físico el paciente se presenta con rubicundez, sudoración, mucosas secas, pupilas dilatadas, rigidez muscular, ruidos hidroaéreos aumentados, hiperreflexia y clonus. El diagnóstico es clínico.

En el cuadro a continuación adaptado del UptoDate, 2022, se pueden ver los criterios diagnósticos de Hunter para el síndrome serotoninérgico:

Síndrome serotoninérgico
Diagnóstico clínico: criterios de Hunter (S: 84%; E:97%) El paciente tomó un agente serotonérgico y tiene 1 o más de los siguientes:
Clonus espontáneo
Clonus inducido + agitación o sudoración
Clonus ocular + agitación o sudoración
Temblor + hiperreflexia (+ frecuente en miembros inferiores)
Hipertonía
Temperatura > 38° + clonus ocular o clonus inducido

Síndrome DRESS *(Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms)*

Este síndrome representa una reacción adversa grave a drogas. En su patogenia participan variantes polimórficas del CYP 450 y una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos T.

Su frecuencia en de 0,9 a 2 por 100.000 pacientes. Se caracteriza por una erupción cutánea morbiliforme, fiebre, linfadenopatías, eosinofília, leucocitosis, y compromiso orgánico. Puede tener una latencia prolongada de varias semanas y un curso prolongado de unos 2 meses. Puede haber recidivas, aunque se suspenda la droga que lo desencadenó.

Los fármacos con más riesgo de DRESS son allopurinol, sulfasalazina, trimetoprimasulfametoxazol, minociclina, vancomicina, dapsona, isoniazida, etambutol, rifampicina, pirazinamida, carbamacepina, oxcarbacepina, lamotrigina, fenitoína y fenobarbital. También se ha reportado DRESS con el uso de olanzapina, fluoxetina, AINE, omeprazol, ampicilina, amoxicilina e imatinib.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE FÁRMACOS EN LOS ADULTOS MAYORES BASADAS EN LOS CRITERIOS DE BEERS Y STOPP-START. ALGUNOS EJEMPLOS

Hipertensión

La hipertensión arterial (HTA) es una de las patologías más frecuentes en la población adulta mayor y los tratamientos antihipertensivos no están exentos de riesgo. Como regla general, se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo en dosis bajas, para evitar el riesgo de hipotensión y caídas.

Los criterios de Beers recomiendan evitar el uso de nifedipina sublingual, debido a que su uso se ha asociado a hipotensión e isquemia miocárdica.

Los criterios STOPP sugieren evitar:

- El uso de cualquier diurético en presencia de incontinencia urinaria.
- Los diuréticos de asa como la furosemida en monoterapia de primera línea en HTA.
- Los diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida, en pacientes con gota (las tiazidas aumentan la uricemia).
- Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con HTA moderada a grave, ya que estos últimos se asocian con un empeoramiento en el control de la presión arterial.

Los criterios de Beers y los criterios STOPP/START en el tratamiento de adultos mayores

Antidepresivos

El trastorno depresivo es uno de los problemas más prevalentes de salud mental en el adulto mayor, repercutiendo de forma negativa en la carga de enfermedad del paciente, en su calidad de vida y en la sobrecarga del cuidador.

- Los criterios de Beers establecen que los antidepresivos con alto potencial de generar efectos adversos anticolinérgicos, aquellos con efecto sedante y los que puedan causar hipotensión ortostática, no deberían ser prescritos en este grupo etario.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y los duales (IRSN), deben ser utilizados con precaución en pacientes con hiponatremia o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), recomendando medir los niveles de sodio plasmático antes de iniciar el tratamiento.

- También la advertencia sobre los ISRS abarca al adulto con tendencia a caerse, y más aún si hubo fracturas previas.
- Los criterios STOPP/ START mencionan evitar el uso de antidepresivos tricíclicos en presencia de glaucoma de ángulo estrecho, trastornos del sistema excito-conductor, prostatismo y en pacientes con antecedentes de retención urinaria.
- Tampoco recomiendan la utilización de ISRS en pacientes con historia de sangrado gastrointestinal o en combinación con fármacos que promuevan daño en la mucosa gástrica, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o corticoesteroides.

Benzodiazepinas

Se recomienda evitar el uso prolongado (> 1 mes) de benzodiazepinas (BZD) de vida media larga, salvo en condiciones especiales como convulsiones, dependencia a otras BZD, abstinencia alcohólica, trastorno de ansiedad generalizada y procedimientos peri-anestésicos, y de BZD de vida media corta e intermedia por el aumento de la sensibilidad a estos fármacos y a la disminución del metabolismo hepático de las BZD de vida media larga, lo que expone al adulto mayor a riesgo aumentado de deterioro cognitivo, delirium, caídas, fracturas y accidentes asociados a la maniobra de vehículos.

Además, cabe destacar que los hipnóticos no benzodiazepínicos presentan un perfil de seguridad similar al de las BZD, por lo que su uso crónico tampoco está recomendado por estas guías de prescripción inapropiada.

CASOS CLÍNICOS

A pesar de la importancia de las interacciones farmacológicas y de la creciente bibliografía publicada, su abordaje en la práctica clínica no ha sido suficientemente desarrollado. Asociar fármacos, siempre debe basarse en la evidencia disponible en el momento de la toma de decisiones. Si es necesaria una combinación que entrañe algún riesgo de interacción, deben tomarse las precauciones necesarias para evitarla, prevenirla o detectarla.

Estos elementos clave nos ayudan a conocer y a anticipar los riesgos de interacciones, ya que las consecuencias suelen ser una disminución o un aumento de su acción farmacológica, incluyendo tanto la efectividad terapéutica como la toxicidad.

A continuación, y a los efectos prácticos, describiremos doce casos clínicos resumidos, que ponen de manifiesto interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en la administración de neuropsicofármacos.

Caso clínico 1

Interacción entre antidepresivos y tamoxifeno

El Dr. Chittaranjan Andrade, psiquiatra y psicofarmacólogo oriundo dela India, publicó en el año 2012 un caso clínico acerca de una mujer de 38 años que estaba recibiendo tamoxifeno por un cáncer de mama (Andrade, 2012).

Cursaba un cuadro depresivo-ansioso y sofocos, relacionados con la menopausia química provocada por el tamoxifeno.

Se le indicó paroxetina, antidepresivo perteneciente a los inhibidores de la recaptación de serotonina que posee eficacia en el tratamiento de los cuadros

depresivo-ansiosos y también para los sofocos que se manifiestan en la menopausia. Sin embargo, hay algunas preocupaciones en relación con el uso de paroxetina en pacientes que reciben tamoxifeno (Andrade, 2012).

El tamoxifeno es un fármaco con muchas indicaciones en el contexto del cáncer de mama. Es usado tanto en mujeres pre y postmenopáusicas con receptores positivos para estrógenos como en varones con cáncer de mama (Clemons, 2002; Agrawal, 2007).

El tamoxifeno es un antagonista de receptores de estrógenos, y es una pro-droga, por lo cual tiene una débil actividad antiestrogénica. La actividad antiestrogénica se logra a través de sus metabolitos (endoxifeno y 4OH-tamoxifeno). Una de las enzimas que activan al tamoxifeno y logran su pasaje a su metabolito activo es la isoenzima del citocromo P450 2D6 (CYP2D6).

Diversas investigaciones mostraron que las personas que son metabolizadores pobres (MP) del CYP2D6, tienen bajos niveles de endoxifeno (Singh, 2011; Henry, 2008).

Aunque la paroxetina es efectiva para la ansiedad, la depresión y los sofocos no debería ser indicada para pacientes con cáncer de mama que reciben tamoxifeno. Esto es así porque la paroxetina es un fuerte inhibidor del CYP2D6 (Zhou, 2009); por lo tanto, reduce la activación del tamoxifeno y su transformación en su metabolito activo, comprometiendo de esta manera el resultado del tratamiento oncológico.

La fluoxetina, el bupropion y la duloxetina, también inhiben de forma moderada a potente el CYP2D6 (Knadler, 2011; Desmarais, 2009), por lo cual habría que evitar su uso en pacientes con cáncer de mama que reciben tamoxifeno *(Figura 1)*.

Es poco probable que la inhibición del CYP2D6 sea clínicamente significativa con fluvoxamina, sertralina, venlafaxina y desvenlafaxina (Lam, 2002; Oganesian, 2009). Por lo tanto, son fármacos más seguros que la paroxetina, fluoxetina, bupropion y duloxetina en pacientes tratadas con tamoxifeno. La mirta-

Figura 1

Adaptado de Andrade, Ch. J Clin Psychiatry, 2012.

zapina, citalopram, escitalopram, son otros ejemplos por la poca propensión para inhibir el CYP2D6 (Spina, 2008).

Hertz y col. analizaron los resultados de más de veinte estudios publicados en donde se examinó la asociación entre las variaciones en la funcionalidad del CYP 2D6 y la eficacia al tratamiento con tamoxifeno. Los resultados de estos estudios fueron sorprendentemente inconsistentes. Los autores sugirieron que la respuesta al tratamiento es multifactorial y dependiente de variables tales como la eficacia, la clasificación de los receptores hormonales, el estado menopáusico, la terapia combinada con tamoxifeno, la exhaustividad del genotipo y la coadministración de inhibidores del CYP2D6 (Hertz, 2012) *(Figura 2)*.

Figura 2

¿Cuáles antidepresivos se pueden indicar a una paciente que está tomando tamoxifeno?

Sertralina
Venlafaxina
Desvenlafaxina
Citalopram
Escitalopram
Mirtazapina

Adaptado de Andrade, Ch. J Clin Psychiatry, 2012.

Explicación del caso clínico

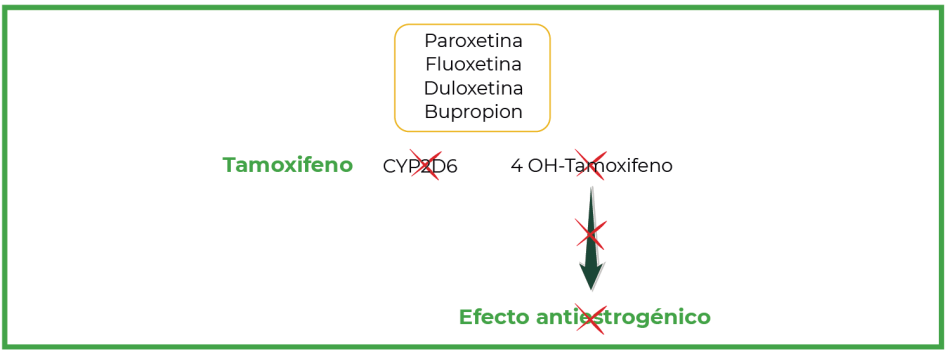
Las pro-drogas son fármacos, sustratos inactivos que luego de ser metabolizadas por alguna de las isoenzimas pertenecientes a la familia del citocromo P450 se convierten en metabolitos activos (Sandson, 2007).

El tamoxifeno es una prodroga que se activa luego de ser metabolizada por el CYP 2D6 pudiendo así lograr eficacia en la prevención o el tratamiento del cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos. La paroxetina, potente inhibidor del CYP2D6 impide la conversión de la prodroga en su metabolito (von Moltke, 1995; Stearns, 2003). Por lo tanto, los antidepresivos que inhiben el CYP2D6 no deben prescribirse a pacientes que reciben tamoxifeno. Ejemplos destacados de estos antidepresivos son la paroxetina, la fluoxetina, el bupropion y la duloxetina (Andrade, 2012) *(Figura 3)*.

Es de destacar, en relación con el citalopram, que, aunque es un débil inhibidor del CYP2D6, prolonga el intervalo QT y tiene el riesgo potencial de provocar arritmias ventriculares como la llamada Torsión de Punta *(Torsade de Pointes)*. En el año 2011, la FDA lanzó una advertencia (*Warning*) sobre este efecto adverso por lo cual, en pacientes adultos jóvenes, la dosis máxima recomendada del citalopram es 40 mg/día, mientras que en adultos mayores es 20 mg/día. El riesgo de prolongación del intervalo QT es mayor en mujeres y en mayores de 60 años, además de otros factores como la hipokalemia y la hipomagnesemia.

El caso descripto es un ejemplo de un *inhibidor agregado a un sustrato* (Sandson, 2007).

Figura 3



Adaptado de Andrade, Ch. J Clin Psychiatry, 2012.

Caso clínico 2

Convulsiones luego de iniciar un anticonceptivo oral (ACO). Interacción entre lamotrigina y un ACO

Una mujer de 25 años con diagnóstico de epilepsia de larga evolución estuvo libre de convulsiones durante 5 años mientras se encontraba en tratamiento con lamotrigina 200 mg/día.

Comenzó una relación de pareja y su ginecólogo le indicó tomar un anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol. Tres semanas después, la paciente tuvo una crisis convulsiva (J. R. Oesterheld, comunicación personal, mayo de 2002) (Sandson, 2007).

Explicación del caso clínico

La lamotrigina se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación de fase II, específicamente por la enzima uridina 5´-difosfato glucuroniltransferasa (UGT) 1A4 (Hiller, 1999).

El etinilestradiol es un inductor de UGT1A4 (Sabers, 2001). La introducción del etinilestradiol indujo la UGT1A4 con el consiguiente aumento en el metabolismo de la lamotrigina. Esto condujo a una disminución en el nivel sanguíneo de lamotrigina, con el resultado de que la paciente experimentó su primera convulsión en más de 5 años.

Un estudio demostró que agregar anticonceptivos orales en pacientes que toman lamotrigina condujo a una disminución media del 50% en los niveles plasmáticos de esta droga. Sabers publicó siete casos en los cuales los niveles de lamotrigina se redujeron significativamente por los anticonceptivos orales. Esta interacción tuvo una gran relevancia clínica en la mayoría de los pacientes que experimentaron un aumento en la frecuencia y recurrencia de las convulsiones, luego de agregar los anticonceptivos orales, o la aparición de efectos adversos luego de discontinuar los mismos (Sabers, 2001, 2003).

La glucuronidación de fase II funciona de manera análoga al metabolismo oxidativo del citocromo P450 en el que hay enzimas de glucuronidación, cada una de las cuales tiene sus propios sustratos, inhibidores e inductores.

En este caso clínico se evidencia la relevancia de las interacciones farmacológicas a nivel del metabolismo de fase II.

El caso descripto es un ejemplo de un *inductor agregado a un sustrato* (Sandson, 2007).

Caso clínico 3

Aparición de *rash* cutáneo luego de discontinuar un fármaco

La mujer de 25 años del caso anterior (ver "Convulsiones luego de iniciar un anticonceptivo oral"), luego de experimentar el episodio convulsivo decidió consultar con su neurólogo quien, advertido de la interacción farmacológica, decidió aumentar la dosis de lamotrigina de 200 mg/día a 400 mg/día y así compensar la inducción en el metabolismo de la lamotrigina provocada por los anticonceptivos orales. Pasaron dos años más sin incidentes y sin recurrencia de la actividad convulsiva, hasta que desarrolló una trombosis venosa profunda en el muslo derecho durante un viaje transatlántico en avión. Luego de haber recibido el tratamiento agudo adecuado, su ginecólogo le informó que sus anticonceptivos orales pudieron haberla predispuesto a este evento y que debía suspenderlos. La paciente estuvo de acuerdo y rápidamente dejó de tomarlos. Durante las siguientes semanas, la paciente se sentía más fatigada y olvidadiza, pero lo atribuyó a padecer más estrés en su trabajo. Un mes después de suspender los anticonceptivos, desarrolló una erupción cutánea a lo largo de la parte superior de los brazos, los hombros y la parte superior de la espalda. Informó de inmediato a su neurólogo de esta erupción, ya que se le había advertido previamente, y él le indicó que suspendiera la lamotrigina y se presentara en su consultorio de inmediato para que pudiera examinar el imprudente retiro brusco de los anticonceptivos y poder planificar cómo proceder (J. R. Oesterheld, comunicación personal, mayo de 2002) (Sandson, 2007).

Explicación del caso clínico

Como se mencionó en el caso anterior, la lamotrigina se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación de fase II, específicamente por la uridina 5´-difosfato la enzima glucuroniltransferasa (UGT) 1A4 (Hiller, 1999), y el etinilestradiol es un inductor de UGT1A4 (Sabers, 2001; Sabers, 2003). Con la discontinuación del etinilestradiol, el UGT1A4 volvió a su nivel básico de funcionamiento. Esto condujo a un aumento precipitado del nivel sanguíneo de lamotrigina, lo que le causó fatiga y la aparición de una erupción por lamotrigina. Las erupciones por lamotrigina generalmente justifican la suspensión inmediata de este medicamento, ya que pueden ser precursores de un Síndrome de Stevens-Johnson o de una Necrólisis Epidérmica Tóxica.

El caso descripto es un ejemplo de *reversión de la inducción* (Sandson, 2007).

Caso clínico 4

Rash cutáneo por asociar divalproato a lamotrigina

Una mujer de 30 años con antecedentes de trastorno bipolar I se encontraba estable de su cuadro de base estando en tratamiento con lamotrigina, 250 mg/día y 1200 mg/día (nivel en sangre, 0,9 mEq/L) de litio. Sin embargo, fue hospitalizada al presentar un episodio maníaco. Por su aversión a la medicación antipsicótica, rechazó tomar risperidona o cualquier otro antipsicótico atípico adjunto y en su lugar consintió en la adición de divalproato de sodio, titulado a una dosis de 1.000 mg/día (valproemia, 92 µg/mL). Sus síntomas maníacos remitieron gradualmente, pero una semana después refirió sentirse mareada, sedada y "lenta". Además, una erupción difusa apareció en la parte superior de sus brazos. El psiquiatra discontinuó inmediatamente la lamotrigina y en pocos días la erupción comenzó a desaparecer y la paciente continuó mejorando clínicamente (N. B. Sandson, autoinforme, febrero de 2001).

Explicación del caso clínico

La lamotrigina se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación de fase II, específicamente por la enzima 1A4 (Hiller, 1999). El ácido valproico es un inhibidor de esta misma enzima de glucuronidación (Hachad, 2002). Por lo tanto, la adición de divalproato redujo significativamente la capacidad de la enzima 1A4 para metabolizar eficientemente la lamotrigina, lo que condujo a un aumento de su concentración plasmática a pesar de que la dosis de lamotrigina no había sido modificada (Bottiger, 1999). Este rápido aumento del nivel de lamotrigina en sangre hizo que la paciente experimentara los síntomas de sedación y confusión leve, así como la aparición de una erupción cutánea. Como se ha mencionado anteriormente, este efecto adverso dermatológico justifica la suspensión de la misma ya que puede predisponer al desarrollo del Síndrome de Stevens-Johnson o de una Necrólisis Epidérmica Tóxica (o Síndrome de Lyell), ambos potencialmente letales.

En este caso podemos observar una doble interacción farmacológica, por un lado, el divalproato aumenta la concentración plasmática de lamotrigina y, a su vez, la lamotrigina disminuye consistentemente los niveles sanguíneos de divalproato en aproximadamente un 25% (GlaxoSmithKline, 2004). Una explicación probable es que la lamotrigina parece tener efectos de inducción débiles sobre las enzimas de glucuronidación, y el metabolismo de divalproato, produciendo una modesta disminución en los niveles plasmáticos de divalproato.

El caso descripto es un ejemplo de un *inhibidor agregado a un sustrato* (Sandson, 2007).

Caso clínico 5

Paciente que tomaba mucho café y planificaba grandes proyectos. Interacción entre el litio y las xantinas

Un hombre de 33 años con trastorno bipolar I recién diagnosticado había permanecido eutímico durante los últimos 4 meses mientras tomaba litio, 900 mg/día (nivel en sangre, 0,75 mEq/L). Sin embargo, constantemente se quejaba de que se sentía "embotado" y "menos vivo" que en sus días anteriores a la toma del litio, cuando con frecuencia entraba en ciclos de episodios hipomaníacos. Su psiquiatra trató de aconsejarlo y ayudarlo a aceptar y adaptarse a los cambios que estaba produciendo el tratamiento. El paciente sentía que estaba "por debajo" de la eutimia estable. Permaneció insatisfecho, y decidió aumentar conscientemente su ingesta de bebidas con cafeína (café, té, gaseosas) y tabletas de cafeína de venta libre con la esperanza de que pudiera recuperar parte del vigor perdido. En los siguientes tres días, de hecho, el paciente se sentía con más energía y menos embotado. Alentado por este resultado temprano, el paciente se adhirió a este plan unilateral de consumo de alta cafeína.

Después de haber transcurrido otra semana, tenía tanta energía que necesitaba solo dos a tres horas de sueño cada noche para sentirse completamente renovado. Él se sentía tan bien que ni siquiera le importó tomar el litio, lo cual continuó haciendo fielmente. Dos semanas más tarde, sintió que quería dejar su trabajo como cocinero y viajar a París para abrir su propio restaurante. Él no hablaba nada de francés, pero eso parecía sólo un impedimento menor.

El paciente tenía una de sus citas programadas con su psiquiatra. Tuvo la tentación de faltar, pero decidió ir a despedirse antes de su vuelo al día siguiente. Compartió con entusiasmo sus planes futuros con el psiquiatra, quien astutamente lo convenció de aplazar sus planes y acompañarlo al hospital de día, donde se encontró un nivel de litio en sangre de solo 0,3 mEq/L.

Explicación del caso clínico

El litio se excreta principalmente por vía renal. La cafeína, al igual que otras xantinas como la teofilina, actúa como diurético aumentando la capacidad glomerular, la tasa de filtración y el flujo sanguíneo renal, lo que resulta en una mayor excreción de la mayoría de los solutos, incluidos el sodio y el litio. Esta mayor excreción de litio condujo a una disminución en el nivel de litio en sangre y la recurrencia de un episodio maníaco de intensidad moderada a severa. Es importante señalar que diferentes agentes diuréticos tienen diferentes efectos sobre la excreción de litio. Los diuréticos tiazídicos aumentan los niveles de litio, mientras que las xantinas, los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los otros diuréticos osmóticos disminuirán los niveles de litio (Iveli, 2022; Finley, 1995; Finley, 2016; Gray, 1989; Kaplan, 1998).

El caso descripto ejemplifica el *rol de la cafeína en reducir los niveles plasmáticos de litio* (Sandson, 2007).

Caso clínico 6

AINE y Litemia

Un triatleta de 31 años con trastorno bipolar I, que se encontraba estable en tratamiento con litio 900 mg/día (nivel en sangre, 0,8 mEq/L), desarrolló una tendinitis grave en el tobillo derecho 2 semanas antes de un triatlón importante para el que había estado entrenando durante meses. Su traumatólogo le recetó un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), indometacina, 50 mg, tres veces por día, hasta después del triatlón. En los días siguientes, el paciente notó que estaba orinando más frecuentemente. Era muy consciente de la importancia de una buena hidratación mientras tomaba litio, pero entre la sudoración durante su entrenamiento y su micción frecuente, la importante tarea de hidratarse se volvió más difícil de mantener. Cuando desarrolló un franco temblor que le dificultaba alimentarse o escribir, decidió contactar a su psiquiatra, quien le preguntó al paciente sobre cualquier cambio reciente en su régimen de medicación. Cuando le dijo que estaba tomando indometacina en forma regular, el psiquiatra le solicitó una litemia que resultó ser de 1,5 mEq/L.

Explicación del caso clínico

El litio se excreta completamente por vía renal y, por lo tanto, una variedad de medicamentos que alteran la función renal puede modificar la tasa de excreción de litio. Todos los AINE (incluida la indometacina), con la excepción de la aspirina, a menudo elevan los niveles de litio en la sangre (Finley, 1995; Finley, 2016). El paracetamol tampoco modifica los niveles plasmáticos de litio, habida cuenta de que no es un AINE. Tiene propiedades analgésicas y antipiréticas, pero no antiinflamatorias. El cambio en el nivel de litio en la sangre puede ser muy variable y difícil de predecir, por lo que es necesaria la observación clínica y el monitoreo frecuente de los niveles plasmáticos de litio. El mecanismo propuesto para esta interacción es que los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas en el riñón, lo que interfiere con la excreción de litio. En este caso, la deshidratación leve del paciente probablemente también contribuyó a su toxicidad emergente por litio.

Si el paciente que está tomando litio recibe un régimen permanente de un AINE, los niveles de litio deben controlarse frecuentemente y las dosis de litio deberían incluso reducirse ligeramente en previsión de esta interacción, especialmente en aquellos individuos cuyos niveles en sangre están en el extremo superior del rango de mantenimiento (0.8–1.0 mEq/L).

El caso descripto es un ejemplo *de toxicidad por litio inducida por un AINE* (Sandson, 2007).

Caso clínico 7

Depleción de sodio e intoxicación por litio

Un hombre de 23 años fue diagnosticado con trastorno bipolar I después de su primer episodio maníaco inequívoco. Fue tratado inicialmente con litio 900 mg/día (nivel en sangre, 0,9 mEq/L), en gran parte porque su padre, que tam-

bién tenía trastorno bipolar, había tenido una buena y sostenida respuesta a este medicamento a lo largo de los años. Aunque el litio fue tan efectivo para el paciente como lo había sido para su padre, estaba experimentando un efecto secundario que su padre no había experimentado. Su diuresis era de unos 2,5 L/día, lo que lo obligaba a reponer líquidos en forma frecuente. También experimentó sed constante, sueño interrumpido e incluso enuresis nocturna ocasional. Él pidió ayuda a su psiquiatra quien le agregó hidroclorotiazida, 50 mg/día. Aunque este diurético tiazídico ejerció su efecto paradójico anticipado de disminuir la producción de orina del paciente, durante los 3 días siguientes experimentó un aumento del temblor, ataxia, disartria y sedación. El psiquiatra indicó al paciente que acudiera a urgencias para realizar una litemia, que fue de 1,4 mEq/L.

Explicación del caso clínico

La hidroclorotiazida provoca un aumento de la excreción de sodio en la porción distal del túbulo contorneado del nefrón. En términos generales, el riñón trata de compensar este efecto mediante la retención de sodio en otras porciones del nefrón. Como el litio y el sodio son cationes monovalentes, el riñón confunde los dos iones y, por lo tanto, también disminuye de forma aguda la eliminación de litio (Kaplan y Sadock, 1998). La retención de litio produce un aumento en su nivel sanguíneo, por lo general de aproximadamente un 25% a un 40% (Crabtree, 1991; Finley, 1995). En este caso, debido a que los valores de litio eran relativamente altos (0,9 mEq/L), el nivel plasmático resultante produjo un estado de toxicidad leve por litio.

Una mejor opción para disminuir la producción de orina en la diabetes insípida inducida por litio habría sido la amilorida, que logra la misma disminución en la producción de orina, pero generalmente sin cambios significativos en los niveles de litio o potasio (Batlle, 1985).

El caso descripto es un ejemplo *de toxicidad por litio causada por un agente que provoca depleción de sodio* (Sandson, 2007).

Caso clínico 8

Paciente malhumorado y con calambres. Interacción entre paroxetina y donepecilo

Un hombre de 86 años con demencia tipo Alzheimer estaba experimentando crecientes dificultades para vivir de forma independiente. Su familia organizó su transición a un centro de vida asistida. También solicitaron una consulta con un psiquiatra, quien indicó al paciente donepecilo y ajustó su dosis a 10 mg/día. También se añadió vitamina E, que se tituló a una dosis de 2.000 UI/día.

Su médico clínico le había indicado previamente diltiazem, que el paciente tomaba de forma crónica para controlar su hipertensión.

Durante los dos meses siguientes, el personal del centro lo notó más irritable y de mal humor.

Un día, se sintió muy frustrado por haber recibido pollo para el almuerzo y en lugar de comerlo, lanzó la bandeja de la comida por la ventana de su habitación. En la entrevista con el psiquiatra, el paciente reveló su resentimiento, desesperanza y sensación de abandono por parte de su familia, así como una disminución del sueño y del apetito. El psiquiatra optó por iniciar tratamiento con paroxetina, 10 mg/día durante 3 días que luego aumentó a 20 mg/día.

En la semana posterior al inicio de la paroxetina, el paciente experimentó calambres abdominales y diarrea cada vez más molestos.

El psiquiatra suspendió entonces la paroxetina, esperó 2 semanas e inició un ensayo con citalopram, que el paciente toleró sin dificultad.

Explicación del caso clínico

El donepecilo es metabolizado principalmente por el CYP2D6 y secundariamente por el CYP3A4. La adición de paroxetina inhibió potentemente el CYP2D6, perjudicando así su capacidad de metabolizar eficazmente el donepecilo (von Moltke, 1995). La presencia de diltiazem, un potente inhibidor del CYP3A4 (Sutton, 1997), impidió que esta isoenzima del citocromo P450 sirviera como una vía metabólica accesoria eficaz para el donepecilo. Por lo tanto, la adición de paroxetina aumentó el nivel de donepecilo, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, lo que condujo a efectos colinérgicos, de calambres y diarrea.

El caso descripto es un ejemplo de *un inhibidor añadido a un sustrato* (Sandson, 2007).

Caso clínico 9

¿Poliuria inexplicable? Interacción entre el litio y la venlafaxina

Un hombre de 46 años con antecedentes de trastorno bipolar I, se había mantenido estable con un tratamiento con litio 900 mg/día (nivel en sangre, 0,8 mEq/L) y venlafaxina 75 mg/día. Aproximadamente 10 años antes, el paciente había sido diagnosticado con trastorno depresivo mayor, fecha desde cuando estaba siendo tratado con venlafaxina. Después de varios meses de tomar venlafaxina, el paciente tuvo su primer episodio maníaco, después de lo cual se añadió litio a su esquema farmacológico.

Nunca había recibido litio sin venlafaxina. Desde entonces, sus análisis de orina y los valores de creatinina sérica habían sido consistentemente normales. Sin embargo, el paciente tenía un amigo que recientemente había sufrido una insuficiencia renal aguda debido a alguna causa no relacionada, y esto lo llevó a preocuparse más por la posible nefrotoxicidad asociada con el tratamiento a largo plazo con litio.

El paciente y su psiquiatra acordaron un plan para hacer la transición a mo-

noterapia con divalproato. Inicialmente el divalproato de sodio, 250 mg dos veces al día, fue añadido a su régimen, que toleró sin dificultad. Dos semanas después, la venlafaxina se redujo a 37,5 mg/día, y esto también fue bien tolerado. Después de 1 semana con esta dosis reducida la venlafaxina se suspendió por completo. Aunque el paciente no experimentó ningún síntoma de discontinuación informó poliuria marcada y preocupante. Aunque no se cuantificó con firmeza, informó que orinaba "constantemente". Durante los siguientes días, el paciente experimentó una interrupción de su sueño y mareos, probablemente debido a la deshidratación. El psiquiatra no entendía cómo la interrupción de la venlafaxina podría haber llevado a la poliuria del paciente. La cronología indicaba que era el factor causal más probable. Por lo tanto, el psiquiatra reinició la venlafaxina, y a los 3 días subsiguientes la poliuria remitió casi por completo (N. Sandson, comunicación personal, agosto de 2006).

Explicación del caso clínico

Es bien sabido que el litio produce un aumento de la producción de orina por un antagonismo de la acción de la hormona antidiurética (ADH) en el túbulo colector del nefrón (Walker, 2005). En algunos pacientes, este efecto puede ser bastante molesto, produciendo una franca diabetes insípida nefrogénica.

La historia de este paciente sugiere que él era uno de esos desafortunados individuos que tienen un grado excepcional de aumento de la producción de orina cuando se exponen al litio. Sin embargo, tuvo suerte de que la venlafaxina produjera un efecto que le permitió tolerar el tratamiento con litio, a saber, un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). El SIADH ocurre ocasionalmente en personas (más a menudo en ancianos) que toman un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y este efecto aparece como resultado del aumento de la neurotransmisión serotoninérgica (Liu, 1996). La venlafaxina, además de inhibir la recaptación de noradrenalina, también es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y hay casos de SIADH producidos por venlafaxina (Izzedine, 2002; Masood, 1998; Meynaar, 1997). Por lo tanto, para este paciente, las exposiciones compensatorias tanto a un agente productor de SIADH (venlafaxina) como al efecto antagonista de la ADH provocado por el litio, le permitió tolerar su régimen combinado sin dificultad. Sin embargo, cuando se suspendió la venlafaxina, la propensión del litio para incrementar la producción de orina ya no se encontraba inhibida, lo que condujo al desarrollo de una marcada poliuria.

El caso descripto es un ejemplo de *compensación de los efectos secundarios de los medicamentos* (Sandson, 2007).

Caso clínico 10

El gran acumulador. Interacción entre fluvoxamina y tabaco

Un trabajador de salud mental de 33 años con trastorno obsesivo-compulsi-

vo había logrado buena respuesta durante 5 años con fluvoxamina, 300 mg/día. Se hizo amigo de uno de los nuevos trabajadores de salud mental en su unidad, con quien durante los descansos hablaban y fumaban con frecuencia.

Aunque el paciente había dejado de fumar hacía más de 10 años, la proximidad a su nuevo amigo, que era un fumador frecuente, lo llevó a retomar este hábito. Durante las siguientes semanas, el paciente experimentó un resurgimiento de su viejo síntoma de acumular distintos objetos en su casa como periódicos viejos, cartones de comida rápida, basura, o correo no deseado, se encontró cada vez más incapaz de soportar desprenderse de cualquier artículo que pudiera necesitar en el futuro.

Reconoció la irracionalidad de este síntoma y se embarcó en algunas sesiones de "refuerzo" de terapia cognitivo-conductual con su terapeuta, pero esto no tuvo éxito. Semanas después, cuando relató esta recurrencia de síntomas a su psiquiatra, también mencionó que había vuelto a fumar. El psiquiatra consideró la necesidad de aumentar la dosis de fluvoxamina más allá del máximo recomendado en el prospecto, o dejar de fumar. El paciente optó por lo último, y durante las próximas semanas, su conducta de acumulación remitió.

Explicación del caso clínico

La fluvoxamina es un sustrato tanto del CYP1A2 como del CYP2D6 (Christensen, 2002).

El tabaco es un inductor significativo del CYP1A2 (Schrenk, 1998; Zevin, 1999). Se ha reportado que fumar de 1 a 5, 6 a 10 y más de 10 cigarrillos por día aumenta la actividad del CYP 1A2 en 1.2, 1.5 y 1.7 veces, respectivamente. Por otro lado, este aumento en la actividad es reversible pudiendo retomar su estado basal luego de transcurridos tres días de la suspensión del consumo de cigarrillos (Hiemke, 2018).

Cuando el paciente volvió a fumar, aumentó significativamente la cantidad de CYP1A2 que estaba disponible para metabolizar la fluvoxamina, lo que provocó una disminución del nivel plasmático de la fluvoxamina (Spigset, 1995) a pesar de no haber disminuido la dosis. Esto condujo a un resurgimiento de los síntomas obsesivo-compulsivos. Después de dejar de fumar, la cantidad de CYP1A2 disponible volvió a su valor inicial más bajo, lo que ralentizó el metabolismo de la fluvoxamina y, por lo tanto, permitió que los niveles de fluvoxamina alcancen su línea de base más alta y terapéuticamente efectiva.

El caso descripto es un ejemplo de *un inductor agregado a un sustrato* (Sandson, 2007).

Caso clínico 11

Prolactinemia. Interacción entre risperidona y aripiprazol

En el año 2005, se publicó en el American Journal of Psychiatry, en la sección

Cartas al Editor, el reporte de un caso acerca de una paciente de 17 años con diagnóstico de esquizofrenia que fue tratada con risperidona, 4 mg/día, por vía oral y luego pasó a formulación intramuscular. Tuvo buena respuesta a este tratamiento, pero, al poco tiempo, desarrolló dolor mamario bilateral, edema y galactorrea. Se solicitó monitoreo de prolactinemia que arrojó niveles elevados: 119 µg/ml (rango normal: 0–25 µg/ml). Se propuso un tratamiento para reducir la hiperprolactinemia, porque además de los efectos adversos endócrinos y sexuales, incluye el riesgo de osteoporosis y cáncer de mama.

El médico tratante agregó aripiprazol, 15 mg/día. Doce días después se volvió a medir la prolactinemia y los valores habían descendido a 18 µg/ml. La paciente se fue de alta con 25 mg de risperidona de depósito cada 2 semanas y aripiprazol 15 mg/día. Los autores de esta Carta al Editor subrayan que evitaron el uso de un agonista dopaminérgico por el riesgo de un empeoramiento del cuadro psicótico y sugirieron realizar un ensayo controlado sobre la combinación de aripiprazol y risperidona (Wahl & Ostroff, 2005).

Explicación del caso clínico

La administración de un agonista parcial, al conservar una parte de su actividad intrínseca, permite que la dopamina ejerza su función como Factor Inhibidor de Prolactina (PIF, por sus siglas en inglés), y como consecuencia de ello, reduce los niveles de prolactinemia. El aripiprazol, por ser agonista parcial, en presencia de la hipoactividad dopaminérgica inducida por la risperidona, funciona aproximadamente con un 30% de su actividad intrínseca (Grunder, 2003; Sadek, 2021).

En relación con la prolactinemia, algunos antipsicóticos atípicos aumentan su nivel (risperidona y su metabolito, la paliperidona), otros la mantienen sin cambios, debido a su disociación rápida del receptor D2 (quetiapina y clozapina), y otros, reducen los niveles (agonistas parciales como el aripiprazol) (Barenbaum, 2021). En un ensayo aleatorizado, controlado, en mujeres con esquizofrenia en China, la dosis de aripiprazol como adyuvante de risperidona para reducir la hiperprolactinemia fue de 5 mg/día (Jiang, 2018). En otro estudio con 30 pacientes, el uso de aripiprazol como adjunto de risperidona redujo la hiperprolactinemia inducida por risperidona (Ranjbar, 2015).

Una de las primeras revisiones sistemáticas y metaanálisis de aripiprazol como adyuvante para el tratamiento de la hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos se publicó en el año 2013.

Los autores identificaron cinco ensayos controlados, aleatorizados (N total = 639) para su inclusión.

Se encontró que el uso de aripiprazol como adyuvante es superior al placebo en la normalización de los niveles de prolactinemia (Li, 2013).

Labad y colaboradores publicaron una revisión sistemática y metaanálisis, en la cual plantean diferentes estrategias para reducir las concentraciones de

prolactina en pacientes con trastornos psicóticos con hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos. Examinaron la evidencia de estudios abiertos y de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron cuatro estrategias para reducir la prolactinemia:

1. cambio a antipsicóticos ahorradores de prolactina (por ejemplo: quetiapina);
2. agregar aripiprazol;
3. agregar agonistas dopaminérgicos; y
4. adición de metformina al tratamiento antipsicótico.

El estudio sugiere que, en términos de niveles de evidencia, la adición de aripiprazol es la primera opción a considerar para disminuir las concentraciones de prolactina en pacientes con esquizofrenia e hiperprolactinemia (Labad, 2020; Barenbaum, 2021).

El caso descripto es un ejemplo de *un agonista parcial añadido a un antagonista D2* (Wahl & Ostroff, 2005).

Caso clínico 12

Alerta: interacción y cascada prescriptiva (Mallet, 2007)

Un hombre de 77 años fue tratado por una depresión con síntomas psicóticos con paroxetina y haloperidol. Comenzó con temblores y fue derivado por su médico de atención primaria a un neurólogo para evaluación.

El neurólogo inició levodopa y carbidopa por probable enfermedad de Parkinson. Finalmente, el paciente ingresó al hospital después de varias caídas recurrentes. La evaluación inicial atribuyó sus caídas al empeoramiento de la inestabilidad secundaria a la enfermedad de Parkinson. Se consideró que esta estaba tratada sub-óptimamente, y se incrementó la dosis de levodopa y carbidopa.

Se indicó risperidona para el comportamiento agitado nocturno (se suspendió el haloperidol), y siguió tomando paroxetina.

Explicación del caso clínico

La paroxetina y el haloperidol pueden causar efectos extrapiramidales que se manifestaron en este paciente con temblores. Ambos fármacos son sustratos del CYP2D6.

La inhibición del CYP2D6 por la paroxetina aumentó la concentración plasmática de haloperidol, lo que incrementó los efectos extrapiramidales.

Una cascada prescriptiva comenzó con la indicación de la levodopa y la carbidopa, y posibles efectos secundarios de levodopa y carbidopa, por lo cual se prescribió risperidona, que por sí sola puede causar síntomas extrapiramidales. Nuevamente, la risperidona y la paroxetina son sustratos de CYP2D6.

La cascada prescriptiva ocurre cuando un paciente comienza con un nuevo síntoma por el medicamento que está tomando. Sin embargo, erróneamente, se

interpreta que el paciente tiene otra enfermedad, la cual se comienza a tratar.

Como ya se ha mencionado, una reacción adversa a un fármaco pueda ser malinterpretada y confundida como un nuevo síntoma de una nueva enfermedad. Esto ocurre con más frecuencia en la población geronte. En este escenario, se puede desarrollar lo que se ha llamado una "cascada prescriptiva", de la que surgen nuevas indicaciones médicas para el tratamiento del nuevo síntoma, que es interpretado erróneamente como una nueva enfermedad en lugar de una interacción farmacológica adversa (Rochon, 1997).

Nuevamente, en el adulto mayor con polifarmacia, la aparición de un nuevo evento adverso debe interpretarse en primera instancia como atribuible a un fármaco (UptoDate, 2022).

El caso descripto es un ejemplo típico de *una cascada prescriptiva, producto de una interacción inadvertida* (Mallet, 2007).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agrawal, A., Ayantunde, A. A., Rampaul, R., & Robertson, J. F. (2007). Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast cancer research and treatment, 103*(1), 11–21. https://doi.org/10.1007/s10549-006-9356-z

Aiken C, Feder JD, Carlat DJ (2022). Prescribing Psychotropics. From drug interactions to genetics. Fourth Edition. Carlat Publishing.

Alcorn, J., McNamara, P. J. (2002). Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. Part I. Clin Pharmacokinet,41:959-998.

Allen, J. D., Curtiss, F. R., & Fairman, K. A. (2009). Non adherence, clinical inertia, or therapeutic inertia? Journal of managed care pharmacy: *JMCP, 15*(8), 690–695. https://doi.org/10.18553/jmcp.2009.15.8.690

Almazroo, O. A., Miah, M. K., &Venkataramanan, R. (2017). Drug metabolism in the liver. *Clinics in liver disease, 21*(1), 1-20.

Andrade, C. (2012). Breast cancer and antidepressant use. *The Journal of clinical psychiatry, 73*(9), e1156–e1157. https://doi.org/10.4088/JCP.12f08054

Barenbaum, R. D. (2021). Prolactinemia y antipsicóticos atípicos. Trabajo final presentado en el Curso "Intersecciones entre Psiquiatría y Endocrinología". Directora: Dra. Silvia Wikinski, UBA.

Barceló, A., Aedo, C., Rajpathak, S., & Robles, S. (2003). The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bulletin of the World Health Organization, 81*(1), 19–27.

Batlle, D. C., von Riotte, A. B., Gaviria, M., & Grupp, M. (1985). Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *The New England journal of medicine, 312*(7), 408–414. https://doi.org/10.1056/NEJM198502143120705

Bauman, W. A., Shaw, S., Jayatilleke, E., Spungen, A. M., & Herbert, V. (2000). Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes care, 23*(9), 1227–1231. https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1227

Björkman, I. K., Fastbom, J., Schmidt, I. K., Bernsten, C. B., & Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group (2002). Drug-drug interactions in the elderly. *The Annals of pharmacotherapy, 36*(11), 1675–1681. https://doi.org/10.1345/aph.1A484

Blix Salvesen, H., Viktil, K. K., Moger Anders, T., Reikvam, A. (2010). Medicamentos de margen terapéutico estrecho como indicadores de gestión de riesgo en pacientes hospitalizados. *Pharmacy Pract* (Granada) [online]. 1(8), 50-55.

Böttiger, Y., Svensson, J. O., & Ståhle, L. (1999). Lamotrigine drug interactions in a TDM material. *Therapeutic drug monitoring, 21*(2), 171–174. https://doi.org/10.1097/00007691-199904000-00006

Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2019). Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw hill.

Christensen, M., Tybring, G., Mihara, K., Yasui-Furokori, N., Carrillo, J. A., Ramos, S. I., Andersson, K., Dahl, M. L., & Bertilsson, L. (2002). Low daily 10-mg and 20-mg doses of fluvoxamine inhibit the metabolism of both caffeine (cytochrome P4501A2) and omeprazole (cytochrome P4502C19). *Clinical pharmacology and therapeutics, 71*(3), 141–152. https://doi.org/10.1067/mcp.2002.121788

Clemons, M., Danson, S., & Howell, A. (2002). Tamoxifen ("Nolvadex"): a review. *Cancer treatment reviews, 28*(4), 165–180. https://doi.org/10.1016/s0305-7372(02)00036-1

Correll, C. U., Sikich, L., Reeves, G., Johnson, J., Keeton, C., Spanos, M., Kapoor, S., Bussell, K., Miller, L., Chandrasekhar, T., Sheridan, E. M., Pirmohamed, S., Reinblatt, S. P., Alderman, C., Scheer, A., Borner, I., Bethea, T. C., Edwards, S., Hamer, R. M., & Riddle, M. A. (2020). Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA), 19*(1), 69–80. https://doi.org/10.1002/wps.20714

Crabtree, B. L., Mack, J. E., Johnson, C. D., & Amyx, B. C. (1991). Comparison of the effects of hydrochlorothiazide and furosemide on lithium disposition. *The American journal of psychiatry, 148*(8), 1060–1063. https://doi.org/10.1176/ajp.148.8.1060

Cunnington, M., Ferber, S., Quartey, G., & International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee (2007). Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia, 48*(6), 1207–1210. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01021.x

Delafuente, J. C. (2003). Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Critical reviews in oncology/hematology, 48*(2), 133–143. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2003.04.004

Desmarais, J. E., & Looper, K. J. (2009). Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *The Journal of clinical psychiatry, 70*(12), 1688–1697. https://doi.org/10.4088/JCP.08r04856blu

Fang, J., Bourin, M., & Baker, G. B. (1999). Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 359*(2), 147-151.

Ferrell, P. B., & McLeod, H. L. (2008). Carbamazepine, HLA-B* 1502 and risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations.

Fick, D. M., Cooper, J. W., Wade, W. E., Waller, J. L., Maclean, J. R., & Beers, M. H. (2003). Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Archives of internal medicine, 163*(22), 2716–2724. https://doi.org/10.1001/archinte.163.22.2716

Finley, P. R., Warner, M. D., & Peabody, C. A. (1995). Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clinical pharmacokinetics, 29*(3), 172–191. https://doi.org/10.2165/00003088-199529030-00004

Flockhart DA, Thacker, D., McDonald, C., Desta, Z. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table. Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine (Updated 2021). https://drug-interactions.medicine.iu.edu/.

Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Kennedy, J., & O'Mahony, D. (2008). STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics, 46*(2), 72–83. https://doi.org/10.5414/cpp46072

Garfinkel, D., & Mangin, D. (2010). Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Archives of internal medicine, 170*(18), 1648–1654. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.355

Ghibellini, G., Carson, S. W. (2011). Lithium. En Murphy J. E., editor. Clinical pharmacokinetics. Besthesda: ASHP, pp. 243–262.

GlaxoSmithKline: Lamictal (package insert). Greenville, NC, GlaxoSmithKline, 2004.

Goldberg, J. F., & Ernst, C. L. (2019). *Managing the side effects of psychotropic medications.* Second edition. American Psychiatric Pub.

Gray, G. E., & Gray, L. K. (1989). Nutritional aspects of psychiatric disorders. *Journal of the American Dietetic Association, 89*(10), 1492–1498.

Grunder, G., Carlsson, A., & Wong, D. F. (2003). Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. *Archives of general psychiatry, 60*(10), 974–977. https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.10.974

Guengerich, F. P. (2006). Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *The AAPS journal, 8*(1), E101–E111. https://doi.org/10.1208/aapsj080112

Hachad, H., Ragueneau-Majlessi, I., & Levy, R. H. (2002). New antiepileptic drugs: review on drug interactions. Therapeutic drug monitoring, 24(1), 91–103. https://doi.org/10.1097/00007691-200202000-00016

Henry, N. L., Stearns, V., Flockhart, D. A., Hayes, D. F., & Riba, M. (2008). Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. T*he American journal of psychiatry, 165*(10), 1251–1255. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08040482

Herings, R. M., Stricker, B. H., de Boer, A., Bakker, A., & Sturmans, F. (1995). Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Archives of internal medicine, 155*(16), 1801–1807.

Hertz, D. L., McLeod, H. L., & Irvin, W. J., Jr (2012). Tamoxifen and CYP2D6: a contradiction of data. T*he oncologist, 17*(5), 620–630. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0418

Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., Eckermann, G., Egberts, K., Gerlach, M., Greiner, C., Gründer, G., Haen, E., Havemann-Reinecke, U., Hefner, G., Helmer, R., Janssen, G., Jaquenoud, E., Laux, G., Messer, T., Mössner, R., … Baumann, P. (2018). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry, 51*(1-02), 9–62. https://doi.org/10.1055/s-0043-116492

Hiller, A., Nguyen, N., Strassburg, C. P., Li, Q., Jainta, H., Pechstein, B., Ruus, P., Engel, J., Tukey, R. H., &Kronbach, T. (1999). Retigabine N-glucuronidation and its potential role in enterohepatic circulation. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals, 27*(5), 605–612.

Hiller, A., Nguyen, N., Strassburg, C. P., Li, Q., Jainta, H., Pechstein, B., Ruus, P., Engel, J., Tukey, R. H., &Kronbach, T. (1999). Retigabine N-glucuronidation and its potential role in enterohepatic circulation. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals, 27*(5), 605–612.

Iveli, M. F. (2022). Manejo Psicofarmacológico del Paciente con comorbilidad Clínica. Principios generales de la farmacoterapia. Curso de Psicofarmacología organizado por el Capítulo de Psicofarmacología de APSA. Mayo, 2022.

Izzedine, H., Launay-Vacher, V., Ciroldi, M., Fardet, L., &Deray, G. (2002). Fanconi and inappropriate secretion of antidiuretic hormone syndromes secondary to venlafaxine therapy. *Nephron, 92*(4), 944–946. https://doi.org/10.1159/000065455

Jancova, P., Anzenbacher, P., &Anzenbacherova, E. (2010). Phase II drug metabolizing enzymes. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 154(2), 103–116. https://doi.org/10.5507/bp.2010.017

Jiang, X. J., Wu, F. X., Zhang, J. P., Shi, L., Hu, J. Q., Zhu, H. Z., Xiao, B., Lin, W. C., Wen, Y. G., & Shang, D. W. (2018). Effects of Risperidone and Aripiprazole on Serum Levels of Prolactin, Testosterone and Estradiol in Female Patients with Schizophrenia. *Drugresearch, 68*(7), 410–414. https://doi.org/10.1055/s-0044-102093

Jufe, G. (2017). *Psicofarmacología Práctica*, Cuarta Edición. Editorial Polemos.

Kaplan, H., Sadock, B. (1998). Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry, 8th Edition. Williams and Wilkins.

Knadler, M. P., Lobo, E., Chappell, J., & Bergstrom, R. (2011). Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clinical pharmacokinetics, 50*(5), 281–294. https://doi.org/10.2165/11539240-000000000-00000

Labad, J., Montalvo, I., González-Rodríguez, A., García-Rizo, C., Crespo-Facorro, B., Monreal, J. A., & Palao, D. (2020). Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research, 222*, 88–96. https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.031

Lam, Y. W., Gaedigk, A., Ereshefsky, L., Alfaro, C. L., & Simpson, J. (2002). CYP2D6 inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors: analysis of achievable steady-state plasma concentrations and the effect of ultrarapid metabolism at CYP2D6. *Pharmacotherapy, 22*(8), 1001–1006. https://doi.org/10.1592/phco.22.12.1001.33603

Lewis, R. (2019). Criterios de Beers actualizados que guían sobre el uso de fármacos en pacientes de edad avanzada. Medscape, 6 de febrero de 2019, disponible en: http://bit.ly/2V2rN4l.

Li, X., Tang, Y., & Wang, C. (2013). Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one, 8*(8), e70179. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070179

Li, Y., Meng, Q., Yang, M., Liu, D., Hou, X., Tang, L., Wang, X., Lyu, Y., Chen, X., Liu, K., Yu, A. M., Zuo, Z., & Bi, H. (2019). Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta pharmaceutica Sinica B, 9*(6), 1113–1144. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.10.001

Liu, B. A., Mittmann, N., Knowles, S. R., & Shear, N. H. (1996). Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. CMAJ: *Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 155*(5), 519–527.

Lodha, P., & De Sousa, A. (2019). Polypharmacy–is it here to stay. *Indian Journal of Mental Health, 6*(2).208-212.

Mallet, L., Spinewine, A., & Huang, A. (2007). The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet (London, England), 37*0(9582), 185–191. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61092-7

Masood GR, Karki SD, Patterson WR. (1998). Hyponatremia with venlafaxine. Ann Pharmacother, 32(1):49-51.

Methaneethorn, J. (2018). Population Pharmacokinetic Analyses of Lithium: A Systematic Review. European *journal of drug metabolism and pharmacokinetics, 43*(1), 25–34. https://doi.org/10.1007/s13318-017-0421-2

Meynaar, I. A., Peeters, A. J., Mulder, A. H., & Ottervanger, J. P. (1997). Syndrome of inappropriate ADH secretion attributed to the serotonin re-uptake inhibitors, venlafaxine and paroxetine. *The Netherlands journal of medicine, 50*(6), 243–245. https://doi.org/10.1016/s0300-2977(97)00005-3

Molden, E., Lunde, H., Lunder, N., & Refsum, H. (2006). Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients. *Therapeutic drug monitoring, 28*(6), 744–749. https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000249944.42859.bf

Nakagami, Y., Hayakawa, K., Horinouchi, T., Pereira-Sanchez, V., Tan, M., Park, S. C., Park, Y. C., Moon, S. W., Choi, T. Y., Avasthi, A., Grover, S., Kallivayalil, R. A., Rai, Y., Shalbafan, M., Chongsuksiri, P., Udomratn, P., Kathriarachchi, S. T., Xiang, Y. T., Sim, K., Javed, A., … Kato, T. A. (2021). A Call for a Rational Polypharmacy Policy: International Insights From Psychiatrists. *Psychiatry investigation, 18*(11), 1058–1067. https://doi.org/10.30773/pi.2021.0169

Naugler, C. T., Brymer, C., Stolee, P., &Arcese, Z. A. (2000). Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. The Canadian journal of clinical pharmacology = *Journal canadien de pharmacologie clinique, 7*(2), 103–107.

Oganesian, A., Shilling, A. D., Young-Sciame, R., Tran, J., Watanyar, A., Azam, F., Kao, J., & Leung, L. (2009). Desvenlafaxine and venlafaxine exert minimal in vitro inhibition of human cytochrome P450 and P-glycoprotein activities. *Psychopharmacology bulletin, 42*(2), 47–63.

Ordak, M., Tkacz, D., Golub, A., Nasierowski, T., & Bujalska-Zadrozny, M. (2022). Polypharmacotherapy in Psychiatry: Global Insights from a Rapid Online Survey of Psychiatrists. *Journal of clinical medicine, 11*(8), 2129. https://doi.org/10.3390/jcm11082129

Ortiz, D. M., Carranza, R. C., Ramírez, A. M. D., & Mejía, A. V. (2012). Modulación de la expresión de enzimas del citocromo P450 hepáticas durante las etapas fetal y pediátrica. *Revista de Educación Bioquímica, 31*(2), 60-71.

Oscanoa, T., Castañeda, B. (2012).*Calidad de la prescripción farmacológica en geriatría*. Instrumentos de evaluación. 2ª Ed. CONCYTEC.

Oscanoa T. J. (2013). Uso seguro de los medicamentos en adultos mayores: una lista de chequeo [Safe use of medications among elderly people: a checklist]. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública, 30*(2), 320–325.

Perrild, H., Hegedüs, L., Baastrup, P. C., Kayser, L., & Kastberg, S. (1990). Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *The American journal of psychiatry, 147*(11), 1518–1521. https://doi.org/10.1176/ajp.147.11.1518

Preskorn, S. H. (2013). Outliers on the dose-response curve: if the problem is not concentration, then what? *Journal of psychiatric practice, 19*(6), 490–494. https://doi.org/10.1097/01.pra.0000438188.66735.68

Preskorn, S. H. (2019). Drug-Drug Interactions (DDIs) in Psychiatric Practice, Part 3: Pharmacokinetic Considerations. *Journal of psychiatric practice, 25*(1), 34–40. https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000362

Preskorn, S. H. (2020). Two Clinically Important but Underutilized and Misunderstood Tools: Formulas to Estimate Creatinine Clearance and Therapeutic Drug Monitoring. *Journal of psychiatric practice, 26*(4), 305–308. https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000471

Preskorn, S. H., & Lacey, R. L. (2007). Polypharmacy: when is it rational?. *Journal of psychiatric practice, 13*(2), 97–105. https://doi.org/10.1097/01.pra.0000265766.25495.3b

Ramamoorthy, A., Pacanowski, M. A., Bull, J., & Zhang, L. (2015). Racial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs. *Clinical pharmacology and therapeutics, 97*(3), 263–273. https://doi.org/10.1002/cpt.61

Ranjbar, F., Sadeghi-Bazargani, H., Niari Khams, P., Arfaie, A., Salari, A., & Farahbakhsh, M. (2015). Adjunctive treatment with aripiprazole for risperidone-induced hyperprolactinemia. *Neuropsychiatric disease and treatment, 11*, 549–555. https://doi.org/10.2147/NDT.S69088

Ray, W. A., Griffin, M. R., Schaffner, W., Baugh, D. K., & Melton, L. J., 3rd (1987). Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *The New England journal of medicine, 316*(7), 363–369. https://doi.org/10.1056/NEJM198702123160702

Reinstatler, L., Qi, Y. P., Williamson, R. S., Garn, J. V., & Oakley, G. P., Jr (2012). Association of biochemical B deficiency with metformin therapy and vitamin B supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes care, 35*(2), 327–333. https://doi.org/10.2337/dc11-1582

Rochon, P. A., & Gurwitz, J. H. (1997). Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ (Clinical research ed.), 315*(7115), 1096–1099. https://doi.org/10.1136/bmj.315.7115.1096

Rodríguez, C. B. (2019). *La OMS pide un cambio en la gestión de la polifarmacia.* El Global.

Sabers, A., Buchholt, J. M., Uldall, P., & Hansen, E. L. (2001). Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy research, 47*(1-2), 151–154. https://doi.org/10.1016/s0920-1211(01)00305-9

Sabers, A., Ohman, I., Christensen, J., & Tomson, T. (2003). Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology, 61*(4), 570–571. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000076485.09353.7a

Sadek, J. (2021). *Antipsychotics. En: Clinician´s Guide to Psychopharmacology* (pp. 113-145). Springer Nature Switzerland AG.

Sadek, J. (2021). *Clinician's Guide to Psychopharmacology*. Springer International Publishing.

Sandson, N. B. (2007). Drug-drug interaction primer: a compendium of case vignettes for the practicing clinician. American Psychiatric Pub.

Schatzberg, A. F., & Nemeroff, C. B. (Eds.) (2017). The American psychiatric association publishing textbook of psychopharmacology. *American Psychiatric Asossociation Publishing.*

Schrenk, D., Brockmeier, D., Mörike, K., Bock, K. W., & Eichelbaum, M. (1998). A distribution study of CYP1A2 phenotypes among smokers and non-smokers in a cohort of healthy Caucasian volunteers. *European journal of clinical pharmacology, 53*(5), 361–367. https://doi.org/10.1007/s002280050394

Serpe, L., Canaparo, R., Scordo, M. G., &Spina, E. (2015). Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes in Italian populations. *Drug metabolism and personalized therapy, 30*(2), 107–120. https://doi.org/10.1515/dmdi-2014-0028

Singh, M. S., Francis, P. A., & Michael, M. (2011). Tamoxifen, cytochrome P450 genes and breast cancer clinical outcomes. *Breast (Edinburgh, Scotland), 20*(2), 111–118. https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.11.003

Spigset, O., Carleborg, L., Hedenmalm, K., Dahlqvist, R. (1995). Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther,58*(4), 399-403.

Spina, E., Santoro, V., &D'Arrigo, C. (2008). Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clinical therapeutics, 30*(7), 1206–1227. https://doi.org/10.1016/s0149-2918(08)80047-1

Stearns, V., Johnson, M. D., Rae, J. M., Morocho, A., Novielli, A., Bhargava, P., Hayes, D. F., Desta, Z., & Flockhart, D. A. (2003). Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *Journal of the National Cancer Institute, 95*(23), 1758–1764. https://doi.org/10.1093/jnci/djg108

Sutton, D., Butler, A. M., Nadin, L., & Murray, M. (1997). Role of CYP3A4 in human hepatic diltiazem N-demethylation: inhibition of CYP3A4 activity by oxidized diltiazem metabolites. T*he Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 282*(1), 294–300.

Tanzi, M. G. (2011). Ten tips for counseling older adults. *Pharmacy today 17*(11).

Tondo, L., Alda, M., Bauer, M., Bergink, V., Grof, P., Hajek, T., Lewitka, U., Licht, R. W., Manchia, M., Müller-Oerlinghausen, B., Nielsen, R. E., Selo, M., Simhandl, C., Baldessarini, R. J., & International Group for Studies of Lithium (IGSLi) (2019). Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *International journal of bipolar disorders, 7*(1), 16. https://doi.org/10.1186/s40345-019-0151-2

Touzé, E., Coste, J., Voicu, M., Kansao, J., Masmoudi, R., Doumenc, B., Durieux, P., & Mas, J. L. (2008). Importance of in-hospital initiation of therapies and therapeutic inertia in secondary stroke prevention: IMplementation of Prevention After a Cerebrovascular evenT (IMPACT) *Study. Stroke, 39*(6), 1834–1843. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.503094

von Moltke, L. L., Greenblatt, D. J., Court, M. H., Duan, S. X., Harmatz, J. S., & Shader, R. I. (1995). Inhibition of alprazolam and desipramine hydroxylation in vitro by paroxetine and fluvoxamine: comparison with other selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Journal of clinical psychopharmacology, 15*(2), 125–131. https://doi.org/10.1097/00004714-199504000-00008

Wahl, R., & Ostroff, R. (2005). Reversal of symptomatic hyperprolactinemia by aripiprazole. *The American journal of psychiatry, 162*(8), 1542–1543. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1542-a

Walker, R. J., Weggery, S., Bedford, J. J., McDonald, F. J., Ellis, G., & Leader, J. P. (2005). Lithium-induced reduction in urinary concentrating ability and urinary aquaporin 2 (AQP2) excretion in healthy volunteers. *Kidney international, 67*(1), 291–294. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00081.x

Wolff, J., Hefner, G., Normann, C., Kaier, K., Binder, H., Domschke, K., Hiemke, C., Marschollek, M., & Klimke, A. (2021). Predicting the risk of drug-drug interactions in psychiatric hospitals: a retrospective longitudinal pharmacovigilance study. *BMJ open, 11*(4), e045276. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045276

Zevin, S., & Benowitz, N. L. (1999). Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clinical pharmacokinetics, 36*(6), 425–438. https://doi.org/10.2165/00003088-199936060-00004

Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., & Qin, S. (2021). Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. International journal of molecular sciences, 22(23), 12808. https://doi.org/10.3390/ijms222312808

Zhou, S. F., Liu, J. P., & Chowbay, B. (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug metabolism reviews, 41*(2), 89–295. https://doi.org/10.1080/03602530902843483

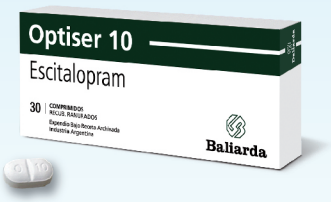
Zhou, H. H., & Liu, Z. Q. (2000). Ethnic differences in drug metabolism. *Clinical chemistry and laboratory medicine, 38*(9), 899–903. https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.131

Optiser

Escitalopram 10 / 20 mg

Optimismo para Ser

- ***La opción terapéutica para los pacientes con trastornos depresivos y de ansiedad.***
- ***Mayor reducción de los síntomas depresivos y los trastornos del sueño.***
- ***Eficacia clínica demostrada en depresión asociada a ansiedad.***
- ***Alta tasa de adherencia al tratamiento.***
- ***Óptima tolerabilidad.***



Fórmula

Optiser 10:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Escitalopram 10 mg.

Optiser 20:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Escitalopram 20 mg.

Presentaciones

Optiser 10 / 20:
Envases conteniendo **15 y 30** comprimidos recubiertos ranurados.

Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.

PAMI INSSJP · IOMA · Programa de ayuda al paciente · MPN MEDICAMENTOS DE PRIMER NIVEL

Baliarda
50 años

www.baliarda.com.ar

Biatrix
QUETIAPINA

VOLVER AL ENFOQUE REAL

- Eficacia demostrada en la depresión bipolar.
- Reduce significativamente los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia con mejor tolerabilidad.
- Mejora la ansiedad, el sueño, la calidad de vida y el funcionamiento de los pacientes con depresión bipolar.
- Presentación XR de liberación prolongada que permite 1 toma al día.
- Bajo potencial de efectos extrapiramidales.
- Tolerabilidad óptima en ancianos.

PRESENTACIONES

Biatrix QUETIAPINA

25 mg	100 mg	200 mg	300 mg
10, 30 y 60 comp. recub. ran.	30 y 60 comp. recub. ran.	30 y 60 comp. recub. ran.	30 comp. recub. ran.

LIBERACIÓN INMEDIATA Y PROLONGADA
DOS FORMULACIONES

Biatrix XR QUETIAPINA DE LIBERACION PROLONGADA

50 mg	200 mg	300 mg	400 mg

30 comp. de liberación prolongada

Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.

PAMI INSSJP · IOMA · pap Programa de ayuda al paciente · Farmacia Solidaria · MPN MEDICAMENTOS DE PRIMER NIVEL

Baliarda 50 años

www.baliarda.com.ar