

Aspectos clínicos y prácticos de las interacciones en psicofarmacología

Gabriela Jufe



RAFFO



Línea
Neurociencias

PRESENTAMOS NUESTRA
COMPLETA LÍNEA DE

ANTIDEPRESIVOS

Atenix[®]
SERTRALINA 25/50/100 mg

Sertralina

25 mg x 30 comp. recub.
50 mg x 30 y 60 comp. ran.
100 mg x 30 comp. ran.

PAMI IOMA pap



Fαpris[®]
DESVENLAFAXINA 50 - 100 mg

Desvenlafaxina

50 - 100 mg
x 30 comp. recubiertos.

PAMI IOMA pap



Odranal[®]
Bupropion 150 mg
Liberación Controlada

Bupropion

150 mg x 30 y 60 comp. recub.
de liberación controlada

PAMI



MIRTAZAPINA 30 mg
COMENTER[®]

Mirtazapina

30 mg x 30 comp. ran.

PAMI



Gabriela Jufe

Médica especialista en psiquiatría.

*Ex- Directora del Hospital de Emergencias Psiquiátricas
"T. de Alvear".*

*Directora del Curso Superior de Psicofarmacología Clínica del
Instituto Superior de Formación de Postgrado de la Asociación
de Psiquiatras Argentinos (APSA).*



ÍNDICE

Introducción	3
Evaluación de la importancia clínica de las interacciones fármaco-fármaco	5
Mecanismos de producción de las interacciones droga-droga	7
Síndrome serotoninérgico	16
Crisis hipertensiva	21
Intoxicación anticolinérgica	24
Prolongación del QTC y Torsión de puntas (TdP)	25
Discrasias sanguíneas	28
Hiponatremia	30
Aumento en el riesgo de sangrado	31
Referencias bibliográficas	32



INTRODUCCIÓN

Cuando indicamos un medicamento (en este caso un psicofármaco) a un paciente, debemos estar al tanto de que ese fármaco puede interactuar con otras sustancias que consume ese individuo, sean recetados por nosotros o no, sean psicofármacos o no, sean medicamentos o no. Las interacciones pueden producirse con sustancias que ese individuo consuma, e incluso con componentes de la dieta.

Las consecuencias clínicas de las interacciones entre fármacos pueden tener enorme importancia, pero también pueden generar consecuencias menores, e incluso en algunos casos favorables (como cuando asociamos fármacos en busca de producir un sinergismo en su efecto).

El tema es muy extenso y puede tornarse tedioso. Por eso la intención de esta revisión es aclarar algunos datos generales, y comenzar luego con la revisión de las consecuencias más temibles de eventuales interacciones que podrían producirse cuando utilizamos psicofármacos.

Callahan (1993) lo ha resumido de la siguiente manera: las interacciones droga-droga se producen cuando la acción farmacológica de una droga se ve alterada por la coadministración de una segunda droga. El resultado puede ser un aumento o disminución del efecto conocido de una o ambas drogas, o la aparición de un efecto nuevo, que no se ve con ninguno de los fármacos por separado. Aunque las interacciones entre fármacos pueden tener efectos beneficiosos, también pueden dar como resultado una disminución de la eficacia o, peor aún, la aparición de eventos tóxicos o peligrosos para la salud.

En este artículo nos dedicaremos sólo a aquellas interacciones entre fármacos que se encuentran en este último grupo.

Según Demslar (2012) en el campo de la psicofarmacología, los medicamentos psiquiátricos podrían representar hasta el 50% de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados con enfermedades mentales. Se calcula que hasta el 26% de esas reacciones adversas a medicamentos se pueden atribuir a las interacciones medicamentosas, y es importante destacar que las reacciones adversas a medicamentos resultantes de las interacciones medicamentosas que conducen a la hospitalización a menudo se pueden prevenir.

Hay distintos factores que contribuyen a que debamos estar más alerta a las interacciones. Entre ellos se pueden enumerar (Callahan, 1993):

1. El creciente uso de fármacos, sobre todo en pacientes con patologías psiquiátricas difíciles de tratar.
2. El aumento de la población geriátrica que, además de tener una menor capacidad metabólica recibe a menudo múltiples medicaciones para el tratamiento de enfermedades concomitantes
3. El hecho de que le prestemos más atención a las cuestiones médico-legales.

Entre las medicaciones que más fácilmente van a sufrir interacciones de importancia se destacan aquellas que:

- a. Son metabolizadas o excretadas principalmente a través de UNA SOLA ruta, como el litio (no metabolizado, solo excretado a través de los riñones). También el bupropión (CYP2B6) y la nortriptilina (CYP2D6).
- b. Las que tienen bajo índice terapéutico (como el litio, la clozapina y los anti-depresivos tricíclicos).
- c. Aquellas que se asocian con algún efecto adverso grave específico (como el Síndrome de Stevens-Johnson, para la lamotrigina).
- d. Las prodrogas (como el tamoxifeno).



EVALUACIÓN DE LA IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO

Cuando evaluamos la importancia clínica que puede tener una posible interacción entre fármacos, hay varios factores que debemos tener en cuenta (Callahan, 1993).

En primer lugar, es esencial tener un conocimiento profundo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada uno de los medicamentos individualmente.

En segundo lugar, debemos revisar la literatura, prestando especial atención a:

1. Qué tan bien documentada está la interacción.
2. Cuál es la gravedad de la interacción (¿Está contraindicado el uso concurrente de esos medicamentos, o se pueden administrar de forma segura con un control cuidadoso y un ajuste de la dosis?).
3. Considerar los factores relacionados con el paciente que pueden aumentar el riesgo de interacciones medicamentosas:
 - Los ancianos tienen un mayor riesgo de efectos adversos de los medicamentos debido a la disminución relacionada con la edad en el funcionamiento de los órganos, así como al aumento de la cantidad de medicamentos que se les administra en forma concomitante.
 - Los pacientes con enfermedad médica coexistente que afecta la función hepática, renal o cardíaca también tienen más probabilidades de experimentar eventos adversos precipitados por interacciones medicamentosas.
 - De igual manera, el uso concomitante de alcohol, drogas ilícitas y tabaco también puede alterar el metabolismo de los medicamentos recetados y aumentar el riesgo de una interacción adversa entre medicamentos.

Las variaciones individuales en el metabolismo de los medicamentos basadas

en el estado nutricional, el hábito corporal, el género y los antecedentes genéticos también pueden aumentar el riesgo de interacciones medicamentosas. Desafortunadamente, estos factores son difíciles de evaluar y sus efectos son a menudo impredecibles.

Claramente, es imposible recordar todas las posibles interacciones entre drogas. Sin embargo, al recordar algunos principios generales, quizás podremos predecir la aparición y el curso temporal de una interacción.

Hay varios factores que aumentan la probabilidad de interacciones medicamentosas clínicamente significativas. Entre estos se incluyen:

1. Fármacos que inducen o inhiben las enzimas microsomales hepáticas.
2. Fármacos que tienen un índice terapéutico bajo.
3. Fármacos que tienen multiplicidad de acciones farmacológicas.
4. Poblaciones de alto riesgo (ancianos, enfermos médicos, abusadores de sustancias).

Dado que la cantidad de información sobre las interacciones medicamentosas es abrumadora, es recomendable el uso de software informático para ayudar en la detección de estas combinaciones problemáticas. Pero si bien estos sistemas ofrecen el apoyo necesario, el conocimiento del profesional para filtrar la información es imprescindible (Demsler, 2012).

Un ejemplo de sitio web en idioma inglés en el que es fácil chequear interacciones entre fármacos es online.epocrates.com



MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS INTERACCIONES DROGA-DROGA

Según Callahan (1993), las interacciones droga-droga se clasifican en función del principal mecanismo involucrado.

Interacciones farmacocinéticas: Suceden a medida que el medicamento se transporta hacia y desde su sitio de acción, y dan como resultado un cambio en el nivel plasmático o la distribución tisular del medicamento.

Interacciones farmacodinámicas: Ocurren en los sitios biológicamente activos (receptores) y dan como resultado un cambio en el efecto farmacológico para un nivel plasmático dado del medicamento.

Interacciones idiosincráticas: Ocurren de manera impredecible en un pequeño número de pacientes. Sus mecanismos son generalmente poco claros, pero podrían originarse en vulnerabilidades únicas, posiblemente basadas genéticamente, de pacientes individuales.

A. Interacciones farmacocinéticas

Se producen cuando un medicamento altera la absorción, distribución, metabolismo o excreción de otro fármaco administrado simultáneamente.

A nivel de la absorción

En la práctica, los mecanismos más comunes de interacciones que afectan la absorción de fármacos implican cambios en la motilidad intestinal y/o en la unión de fármacos.

- Aumento de la absorción de fármacos administrados simultáneamente con metoclopramida, dado que esta aumenta la tasa de vaciamiento gástrico.

- Disminución o aumento de la absorción gastrointestinal cuando un fármaco se inactiva mediante la unión con otro. Los antiácidos, el carbón y la colestiramina pueden unirse a otros medicamentos y formar complejos no absorbibles.
- Disminución de la absorción gastrointestinal por retardo en la motilidad gastrointestinal. Por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos tienen propiedades anticolinérgicas que disminuyen la motilidad intestinal. Así, un fármaco administrado simultáneamente con un antidepresivo tricíclico tendrá un mayor período de absorción y, por lo tanto, puede alcanzar una concentración plasmática más alta (Ereshefsky, 1986).
- Consecuencia de medicamentos que se utilizan para tratar los efectos de otro sobre la motilidad gastrointestinal. Un buen ejemplo es la clozapina, que puede generar estreñimiento significativo, que a menudo requiere medicación adicional para su resolución. Los laxantes de volumen como el psyllium y los productos de lactulosa pueden reducir la absorción de otros medicamentos si se administran conjuntamente.
- Interacciones a nivel de la Glicoproteína P. Ha habido una atención creciente al papel del transportador de drogas Glicoproteína P (Pgp) en la absorción de drogas en el cerebro. Mientras que la distribución tisular de Pgp influye en el efecto de los psicofármacos y el potencial de interacción de medicamentos como risperidona, nortriptilina y citalopram en la interfaz entre la sangre y el sistema nervioso central, la Pgp también se encuentra en otras áreas del cuerpo, como los intestinos. Esta Pgp no ha sido tan ampliamente estudiada; sin embargo, es bien sabido que la expresión de Pgp en otros tejidos puede ser inducida e inhibida por otros fármacos. Se cree que algunas interacciones, observadas principalmente con los antiepilépticos, previamente asumidas como resultado de alteraciones del citocromo P450 (CYP450), en cambio pueden estar mediadas por la modulación de la actividad de Pgp en el punto de absorción o distribución del fármaco (Demsler, 2012).

A nivel de la distribución

Al hablar de distribución es sumamente importante la unión a proteínas plasmáticas. En general, los psicofármacos tienen afinidad relativamente alta por las proteínas plasmáticas (la mayoría se une a proteínas más del 80%). Un fármaco se considera "altamente unido a proteínas" si presenta más del 90% unido a proteínas en el plasma. Hay un equilibrio reversible entre fármaco unido y no unido a proteínas o libre; la fracción no unida es la farmacológicamente activa, mientras que la fracción unida es inactiva y no puede ser metabolizada o excretada. Cuando dos fármacos coexisten en el plasma, pueden competir por los sitios de unión a proteínas. Esto puede resultar en el desplazamiento de un fármaco previamente unido, que, en el estado libre, se vuelve farmacológicamente activo. Las interacciones que ocurren por este mecanismo se denominan "interacciones de unión a proteínas". Los efectos de este tipo de interacción son transitorios porque, aunque hay un aumento inicial en la

concentración de fármaco activo, se redistribuye rápidamente a los tejidos y también se somete al metabolismo y la excreción. De hecho, la mayoría de las interacciones de unión a proteínas no son clínicamente significativas porque el cambio neto en la concentración plasmática del fármaco libre es generalmente bastante pequeño. Este es un buen ejemplo de cómo el riesgo teórico de una interacción (por desplazamiento de proteínas plasmáticas) puede generar una preocupación innecesaria para el profesional que no sea plenamente consciente del impacto clínico real en su paciente.

Sin embargo, es importante recordar que las consecuencias pueden ser clínicamente significativas cuando los fármacos involucrados están muy unidos a proteínas y tienen un índice terapéutico bajo o una tolerabilidad limitada (Callahan, 1993). Un buen ejemplo es lo que sucede con los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), que pueden generar numerosas interacciones por su alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, lo que puede llevar a un aumento de los efectos terapéuticos o tóxicos de otras drogas que también tengan importante unión a proteínas, al desplazarlas de sus sitios de ligadura proteica. El resultado será un aumento de la cantidad de droga libre (y por lo tanto activa) en ausencia de un aumento del nivel plasmático total. Como ejemplo, para la warfarina se han reportado datos contradictorios sobre el riesgo de asociarla con fluoxetina, mianserina, vilazodona y vortioxetina (Jufe, 2017). Otro ejemplo es que el nivel sanguíneo de valproato libre puede aumentar significativamente con dosis antipiréticas diarias de aspirina (Sandson, 2005).

A nivel del metabolismo

En el metabolismo de los fármacos suelen estar involucrados varios sistemas enzimáticos, que se ven frecuentemente involucrados en las interacciones farmacocinéticas entre drogas.

El más destacado es el sistema del citocromo P450 (CYP450). El sistema P450 es una familia de enzimas (en su mayoría hepáticas) que realizan el metabolismo oxidativo o de fase I. Las enzimas P450 específicas son nombradas por secuencias número-letra-número; las principales isoenzimas del CYP450 son, por orden de importancia: CYP3A3/4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9/10 y CYP2C19. El CYP3A3/4 es responsable del metabolismo oxidativo conocido del 50% de las drogas, y el CYP2D6 del 30% (Jufe, 2017). Por este motivo, dentro de las isoenzimas de mayor interés porque pueden predecir interacciones entre drogas hay que considerar al CYP2D6, porquedado que el sistema CYP3A3/A4 tiene alta capacidad, la inhibición de esta isoenzima no es una gran preocupación (Jufe, 2017).

- Los *sustratos P450* son los fármacos que son metabolizados por enzimas P450 particulares. Por ejemplo, la nortriptilina es metabolizada principalmente por CYP2D6, y por lo tanto es un sustrato de esta enzima.
- Los *inhibidores del CYP450* disminuyen la capacidad de enzimas P450 específicas para metabolizar sus sustratos, generando así un aumento de los niveles sanguíneos de esos ellos. La inhibición enzimática suele ser inmediata.

- *Los inductores enzimáticos*, por el contrario, causan un aumento en la producción de enzimas P450 particulares, lo que lleva a un aumento del metabolismo de los sustratos de esas enzimas. La inducción enzimática generalmente requiere de varios días y hasta 2 o más semanas para ejercer un efecto significativo sobre el metabolismo del fármaco.

Como ya se mencionó, las isoenzimas del CYP450 son fuente de numerosas interacciones entre fármacos. Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aparecieron en el mercado antes de que se aislara la primera isoenzima, en 1988. Pero en la actualidad, la prueba de los efectos de una droga sobre el CYP450 forma parte del desarrollo racional de los fármacos, para evitar interacciones peligrosas.

Otro sistema metabólico enzimático implicado en las interacciones fármaco-fármaco es el metabolismo conjugativo de fase II. La familia enzimática de fase II más prominente es la uridina 5-difosfatoglucuronosiltransferasas (UGT). Al igual que el sistema P450, las UGT se identifican mediante un esquema de número-letra-número (1A1, 1A4, 2B7, 2B15, etc.), y cada enzima tiene una matriz única de sustratos, inhibidores e inductores.

Las enzimas de fase I generalmente realizan la mayor parte del trabajo metabólico, y la conjugación de fase II generalmente hace que las sustancias que ya han sufrido la fase I de oxidación sean más hidrófilas y, por lo tanto, más fácilmente excretables. Por esta razón, la contribución del metabolismo de la fase II a las interacciones fármaco-fármaco no suele ser tan significativa como la del metabolismo de la fase I. Sin embargo, el metabolismo de varios psicofármacos, entre ellos el de la lamotrigina y la olanzapina, es manejado única o principalmente por las UGT. Por lo tanto, es importante familiarizarse con los inhibidores e inductores prominentes de UGT para anticipar y prevenir las interacciones medicamentosas que involucran a estos agentes.

De los sistemas no metabólicos que median las interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco, el transportador de Glicoproteína P (Pgp) está emergiendo como un contribuyente de importancia. La Glicoproteína P es un transportador extrudente dependiente de ATP. Se ubica en la membrana plasmática de los enterocitos que recubren la luz intestinal, y allí es un importante regulador de la absorción y biodisponibilidad de fármacos. También recubre los capilares de la barrera hematoencefálica, donde constituye uno de los elementos centrales que impiden que diversas sustancias accedan al SNC. Esta glicoproteína también se encuentra en las células que recubren los túbulos renales. Al igual que los sistemas metabólicos P450 y UGT, el transportador de glicoproteína P tiene sustratos, inhibidores e inductores. La Glicoproteína P funciona extruyendo sustratos del citosol de los enterocitos de nuevo en la luz intestinal, o desde los capilares de la barrera hematoencefálica de nuevo en el torrente sanguíneo. Los inhibidores de la Pgp antagonizan este proceso y conducen a una mayor retención y absorción de sustratos de Glicoproteína P. Los induc-

tores de Pgp aumentan la cantidad de Glicoproteína P activa y, por lo tanto, conducen a una mayor extrusión y excreción de sustratos de Glicoproteína P. El efecto neto de esta actividad es que los inhibidores de la Glicoproteína P aumentan los niveles sanguíneos de sustratos de Pgp y los inductores de Glicoproteína P disminuyen los niveles de sustratos de Pgp. La lista de sustratos, inhibidores e inductores conocidos de la Glicoproteína P crece constantemente (Sandson, 2005; Demslar, 2012).

Las interacciones entre drogas generadas a partir de la inhibición de isoenzimas del CYP450 son numerosísimas y, por supuesto, no todas son de importancia clínica. Es pertinente entonces preocuparse sólo por las que involucran medicaciones con bajo índice terapéutico que son metabolizadas por isoenzimas que se ven inhibidas, o por aquellas que son prodrogas y que generan su metabolito activo a través del CYP450, porque en este caso no se producirá el efecto terapéutico mediado por el metabolito activo.

Esto último es lo que sucede con el tamoxifeno. El tamoxifeno es un anti estrógeno no esterooidal cuyo uso más frecuente es el tratamiento adyuvante de prevención de recidiva para pacientes pre y post menopáusicas tratadas por cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. Ha sido el anticancerígeno de mayor uso en cáncer de mama en las últimas décadas. El tamoxifeno es una prodroga que es transformada en el hígado en varios metabolitos activos. El hidroxitamoxifeno (4-OH-tamoxifeno) posee una afinidad cien veces mayor por los receptores estrogénicos que el tamoxifeno. Ha demostrado mayor potencia, pero constituye menos de 10% de la oxidación primaria de éste. Otro metabolito, el endoxifeno (4 hidroxil-N-desmetiltamoxifeno), posee estas mismas características, pero con mayores concentraciones; algunos estudios han demostrado que hay una correlación entre sus niveles séricos y la respuesta clínica. Los principales citocromos involucrados en su metabolismo en estudios *in vitro* son: CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP1A2. En estudios *in vivo* se destaca el CYP2D6. Por lo tanto, el endoxifeno es considerado hoy como el metabolito más activo del tamoxifeno y existe una gran controversia en relación a las interacciones farmacológicas que puedan existir a nivel del CYP2D6, principal enzima responsable de su activación (Irrázaval, 2011). Varios inhiben la actividad enzimática del CYP450. Esto ha sido estudiado extensamente *in vitro*. Pero *in vivo* influye además el polimorfismo genético de cada paciente, que ha dificultado su estudio. La paroxetina, la fluoxetina y sus metabolitos son potentes inhibidores del CYP2D6. Pese a que el bupropión no es un fuerte inhibidor, sí lo son sus principales metabolitos, por lo cual el bupropión es también un antidepresivo a evitar en mujeres que reciben tamoxifeno. La fluvoxamina, el citalopram y la sertralina son considerados inhibidores intermedios, y la venlafaxina y mirtazapina lo son en menor grado. La desvenlafaxina y el milnacipran no interactúan con el CYP2D6 (Irrázaval, 2011).

Se puede obtener información muy amplia y accesible (en idioma inglés) sobre

la relación de todos los medicamentos con las distintas isoenzimas del CYP450 en la Tabla de Flockhart, a la que se puede acceder por ejemplo a través de la Universidad de Indiana (<https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>) electrónicos.

Otro ejemplo interesante de interacción farmacológica a nivel del CYP450 con repercusión clínica es que cuando se realiza una internación de un paciente psiquiátrico, una consecuencia es el impacto del abandono obligatorio del hábito de fumar. Los medicamentos que son inducidos metabólicamente por la isoenzima CYP1A2, como la clozapina, pueden sufrir un aumento de hasta el 50% en la concentración sérica cuando las enzimas hepáticas vuelven a la actividad basal sin la influencia de los hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo del cigarrillo. Aunque el impacto varía con el número de cigarrillos fumados, un paciente que fuma al menos un paquete por día puede necesitar una reducción de la dosis de hasta un 10% por día durante 5 días para adaptarse a esta consecuencia metabólica. El aumento del nivel plasmático de la clozapina puede asociarse con la aparición de efectos adversos, como la disminución del umbral para las convulsiones, que es dependiente del nivel plasmático del antipsicótico.

El aumento de las concentraciones séricas de algunos otros medicamentos como olanzapina solo produce un aumento de los efectos secundarios molestos, como somnolencia (Cole, 2010).

Otra interacción farmacológica importante a nivel metabólico y que siempre debe ser tenida en cuenta es la que surge de la administración conjunta de lamotrigina y ácido valproico.

Hasta un 10% de los pacientes medicados con lamotrigina puede presentar un exantema benigno. Las reacciones dermatológicas más frecuentes son de tipo máculo-papular o eritematoso, pero este fármaco se asocia significativamente con la aparición de reacciones cutáneas potencialmente mortales, como la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, en un 0,08% de los adultos con trastorno bipolar y un 1 a 2% de los niños (está contraindicada en esta población). Además de la edad, otros factores que aumentan el riesgo son las primeras 2 a 8 semanas de tratamiento y la asociación de lamotrigina con ácido valproico.

Se trata de una interacción principalmente farmacocinética a nivel del metabolismo. Con respecto al ácido valproico, la lamotrigina disminuye la concentración plasmática en un 25%. Pero lo importante es que el ácido valproico inhibe la glucuronización de la lamotrigina y como consecuencia la concentración de lamotrigina en plasma puede aumentar al doble.

El tratamiento en monoterapia con lamotrigina se debe comenzar con dosis bajas, de 25 mg/día, que se aumentan muy lentamente para minimizar el riesgo de reacciones dermatológicas graves. Esta dosis se mantiene durante dos semanas, y si no hay inconvenientes luego se incrementa a 50 mg/día durante

otras 2 semanas. Así, en la quinta semana se alcanza una dosis de 100 mg/día, que a la sexta semana ya se puede aumentar a 200 mg/día en caso de considerarse necesario.

Pero cuando el paciente está medicado con ácido valproico y se desea incorporar la lamotrigina, por la disminución del metabolismo de esta última y para no aumentar el riesgo de reacciones cutáneas severas la dosis de inicio debe ser de 12,5 mg/día o de 25 mg día por medio. Estas dosis se sostienen durante dos semanas, y a la tercera se aumenta a 25 mg/día. Recién en la quinta semana se podrá llegar a una dosis de 50 mg/día, alcanzando en la sexta una dosis de 100 mg/día, que ya puede mantenerse o de ser necesario podrá llegar a 200 mg/día como máximo.

Si al paciente que ya está estabilizado con una dosis de lamotrigina en combinación con otro fármaco inhibidor o inductor del metabolismo se le debe retirar ese otro medicamento (en este caso el ácido valproico), habrá que ajustar la dosis de lamotrigina duplicando su dosis en incrementos semanales parejos a lo largo de 2 semanas (Jufe, 2017).

Lo opuesto de debe considerar cuando se va a utilizar lamotrigina conjuntamente con inductores enzimáticos, por ejemplo, la carbamazepina. En este caso el riesgo será el de la disminución o pérdida de eficacia. Por eso, cuando se utiliza lamotrigina asociada a carbamazepina la dosis de inicio será de 50 mg/día durante 2 semanas, continuando con 50 mg dos veces por día la tercera y cuarta semana, para llegar a 100 mg dos veces por día en la quinta semana. Por la inducción enzimática que produce la carbamazepina, la dosis de lamotrigina será más alta: 150 mg dos veces por día la sexta semana, y 200 mg dos veces por día en la séptima (Jufe, 2017).

Asimismo, si el paciente ya está estable con una dosis de lamotrigina asociada con carbamazepina y se retira esta última, durante la primera semana se deberá mantener la misma dosis de lamotrigina, y luego reducirla a la mitad en decrementos semanales parejos a lo largo de dos semanas (Jufe, 2017).

A nivel de la excreción

El riñón es el órgano principal para la excreción de fármacos. La excreción renal del fármaco activo puede verse alterada por la administración simultánea de cualquier fármaco que afecte el flujo sanguíneo renal (y por lo tanto la tasa de filtración glomerular), la secreción tubular activa o la reabsorción tubular pasiva. Las interacciones medicamentosas que involucran estos procesos son comunes en psicofarmacología, particularmente durante la administración de litio (Callahan, 1993).

Se describen a continuación las principales interacciones farmacocinéticas del litio a nivel de la excreción renal. Debido a que este ion tiene un bajo índice terapéutico, nos centraremos en enumerar cuáles son las drogas que aumentan el nivel plasmático de litio (Jufe, 2017):

Diuréticos

Las tiazidas, al aumentar la reabsorción tubular de litio, pueden aumentar la litemia en un 30 a un 50%, por lo que hay que disminuir la dosis de litio en un 50% cuando se utilizan 50 mg/día de hidroclorotiazida. También hay interacción con el ácido etacrínico, la espironolactona, el triamtireno, y la amilorida. El aumento de la litemia se produce por una disminución de la carga filtrada de sodio, y una mayor reabsorción de agua y sales secundaria a la pérdida de líquido. La furosemina causa menos retención de litio porque actúa a nivel más proximal que las tiazidas, en el asa de Henle, y bloquea también la reabsorción de litio.

Antiinflamatorios no esteroides (AINEs)

La indometacina, el ibuprofeno, el ketorolac, el ácido mefenámico, el diclofenac, el naproxeno, el piroxicam, lafenilbutazona, el celecoxib, el rofecoxib y el sulindac producen un aumento en la litemia al inhibir la síntesis de PGE2 y PGI2 renales, que parecen modular la eliminación renal de litio al disminuir la filtración glomerular. Al estar desprovista de este efecto, la aspirina sería el AINE de elección para los pacientes que toman litio.

Antibióticos

Con tetraciclinas, ampicilina, espectinomicina y levofloxacina se han reportado intoxicaciones con litio debido a la disminución de la eliminación renal. Si se lo utiliza en asociación con algunos de estos fármacos, se deben monitorear las litemias, el ionograma y la creatininemia.

Con trimetoprima/sulfametoxazol: se ha reportado un caso de toxicidad por litio unos días después de comenzar el tratamiento con el antimicrobiano.

Con metronidazol: se ha reportado severa toxicidad renal cuando se lo asoció con litio.

Inhibidores de la enzima convertidora

Hubo estudios que encontraron un aumento en los niveles plasmáticos de litio (aumento promedio de un 36%) en pacientes medicados con alguna de estas drogas (enalapril, captopril, lisinopril). Estos fármacos producen retención de litio debido a depleción de sodio. Se observó que el aumento de la litemia se correlacionaba con la edad del paciente, por lo que los autores sugirieron que los ancianos no deberían ser medicados con estas asociaciones, o reducir la dosis y monitorear de cerca los niveles de litio.

Beta bloqueantes

Si bien mejoran el temblor inducido por litio, estos fármacos disminuyen la tasa de filtración glomerular y se los ha asociado con una disminución del 19% en el clearance del ion.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (candesartán, losartán, valsartán)

Reportes de toxicidad por litio debida probablemente a una disminución de los niveles de aldosterona.

Antidepresivos

En la asociación con fluoxetina se reportó aumento de los niveles plasmáticos y/o de la toxicidad por litio.

Triptofano

Aumenta los niveles plasmáticos y la eficacia y/o toxicidad por litio.

B. Interacciones farmacodinámicas

Implican un cambio en el efecto farmacológico de un fármaco como resultado de la acción de un segundo fármaco en sitios biológicamente activos (receptores). El cambio en la intensidad del efecto de un fármaco dado ocurre sin un cambio en sus parámetros farmacocinéticos y, por lo tanto, sin un cambio en su concentración plasmática. Las interacciones directas implican efectos agonistas o antagonistas en un receptor común por un fármaco administrado simultáneamente. Esto puede resultar en un aumento (aditivo o sinérgico) o en una disminución del efecto farmacológico. Las interacciones indirectas implican cambios en las funciones fisiológicas mediadas por el receptor inducidos por la acción de un fármaco administrado simultáneamente. Ejemplos de interacciones directas con los receptores son los efectos anticolinérgicos aditivos que pueden ocurrir cuando un fármaco antiparkinsoniano anticolinérgico se administra simultáneamente con un antipsicótico de baja potencia como la clorpromazina. Un ejemplo de interacción sinérgica es la potenciación del efecto terapéutico de un antidepresivo con litio (Callahan, 1993).

A continuación, se desarrollarán las consecuencias de algunas interacciones farmacodinámicas importantes.

C. Interacciones farmacológicas de importancia clínica

Son aquellas interacciones que debemos conocer y las que es importante estar atentos porque pueden tener consecuencias clínicas graves.



SÍNDROME SEROTONÉRGICO

El síndrome serotoninérgico, también denominado por algunos autores como “toxicidad de la serotonina”, puede desarrollarse a partir de la administración de cualquier medicamento que aumente la serotonina. Las bases para que se produzca ese aumento de la serotonina incluyen el uso terapéutico, la polifarmacia (por interacción farmacológica) o la sobredosis accidental o intencional (Buckley, 2014). Por lo tanto, antes de administrar un ISRS es imprescindible tener un informe detallado de todos los medicamentos (recetados o de venta libre), drogas ilegales y productos herbales que consume el paciente.

Fisiopatología

Parece deberse principalmente a que esta serotonina aumentada estimularía los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} en el SNC (Werneck, 2020). Los efectos graves o potencialmente mortales (como la hipertermia o la rigidez) parecen resultar solo de la estimulación de los receptores 5-HT₂. Por lo tanto, los antipsicóticos, ansiolíticos, medicamentos antimigrañosos y antieméticos que son antagonistas de la serotonina o tienen efectos sobre otros receptores específicos (5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT₃), no conllevarían un riesgo significativo de toxicidad por serotonina (Buckley, 2014).

Diagnóstico

Este síndrome se diagnostica clínicamente; a menudo se desarrolla en cuestión de horas y no muestra hallazgos de laboratorio únicos. La mayoría de las veces aparece una tríada clínica de excitación neuromuscular (clonus, hiperreflexia, mioclonía, rigidez), excitación autonómica (hipertermia, taquicardia) y

estado mental alterado (agitación, confusión) (Buckley, 2014). El diagnóstico de síndrome serotoninérgico es plausible sólo en el contexto de haber iniciado o aumentado la dosis (o que haya existido una sobredosis) de un potente fármaco serotoninérgico, o poco después de que se haya añadido un segundo fármaco serotoninérgico que haya generado una interacción farmacológica. Es necesario tener presente que a veces surgen dificultades para identificar agentes contribuyentes porque algunos medicamentos tienen actividad persistente (inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa) o vidas medias largas (fluoxetina) y pueden haberse dejado de utilizar semanas antes. Debe hacerse un historial cuidadoso de consumo de drogas ilícitas (estimulantes como catinonas y otros estimulantes sintéticos, éxtasis, anfetaminas o cocaína) y de hierbas medicinales (como la hierba de San Juan, ginseng, triptofano). Las acciones serotoninérgicas de medicamentos que no se comercializan como serotoninérgicos (como tramadol, fentanilo, linezolid y azul de metileno) son otra trampa si uno no está suficientemente advertido (Buckley, 2014).

Según Talton (2020), los signos y síntomas de toxicidad por serotonina se pueden agrupar en leves, moderados y graves (*ver Cuadro 1*).

Se han propuesto varios criterios para el diagnóstico de este síndrome. Es frecuente que se utilicen los criterios de Sternbach, publicados en 1999 y que examinan una amplia gama de signos y síntomas clínicos (con un enfoque particular en el estado mental) y, más recientemente, los criterios de Hunter, que se centran en un número menor de características clínicas bien definidas (Dunkley, 2003).

Cuadro 1. Signos y síntomas de toxicidad por serotonina (Talton, 2020)

Leves	Moderados	Graves
Temblor	Hiperreflexia	Hipertermia (superior a 38,5°C)
Incoordinación	Clonus de miembros inferiores con progresión generalizada	Hipertensión o hipotensión arterial
Inquietud	Clonus ocular	Clonus sostenido o rigidez
Cefalea	Temblor con castañeteo de dientes	Confusión mental
Insomnio	Agitación	Convulsiones tónico-clónicas
Náuseas	Diaforesis	Depresión respiratoria
Diarrea	Taquicardia	Rabdomiolisis
Clonus de miembros inferiores	Disnea	
	Midriasis	

Criterios de Sternbach: según ellos deben estar presentes al menos tres de los siguientes hallazgos físicos:

- Agitación
- Diaforesis
- Ataxia
- Diarrea
- Cambios en el estado mental
- Hiperreflexia
- Mioclonías
- Temblor
- Escalofríos
- Hipertermia

Y se deben haber descartado otras etiologías comunes, como intoxicación, infección, trastornos metabólicos, abuso de sustancias y abstinencia. Además, no se debería haber agregado ningún agente neuroléptico recientemente.

Una de las críticas a estos criterios fue que eran muy inespecíficos. Se basan demasiado en los cambios en el estado mental y entonces podrían llevar al diagnóstico de síndrome de serotonina en un paciente que presenta agitación, confusión o hipertermia, sin ningún síntoma neuromuscular. Además, muchas de las 10 características clínicas sugeridas son inespecíficas (también se las podría observar en otras afecciones, como el delirium anticolinérgico y los estados de abstinencia de alcohol y drogas) (Uddin, 2017).

En el año 2001, Radomski refinó los criterios de Sternbach. Diferenció entre muchos síntomas sobre la base de la gravedad y agregó "rigidez" a los criterios de síntomas neuromusculares.

Criterios de Hunter: son aceptados como más precisos, pero fueron diseñados específicamente para pacientes con *sobredosis* de ISRS, y no para el síndrome serotoninérgico de otras causas. Por lo tanto, es posible que no revele la enfermedad en pacientes con síntomas menores (Simon, 2022).

Requieren el antecedente de exposición a un fármaco serotoninérgico, más uno o más de los siguientes:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible con agitación y diaforesis
- Clonus ocular con agitación y diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía
- Temperatura superior a 38° C con clonus ocular o inducible

A continuación se enumeran los diferentes grupos de medicamentos que se pueden asociar con la producción de un síndrome serotoninérgico (Isbister, 2007; Buckley, 2014).

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):

- Inhibidores irreversibles (fenelzina, tranilcipromina, iproniazida, isocarboxazida)
- Inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa A (moclobemida)
- Fármacos no psicotrópicos (linezolida, azul de metileno)

Agentes liberadores de serotonina:

- Fenfluramina, sibutramina
- Anfetamina, metanfetamina, metilfenidato, fentermina
- Estimulantes sintéticos (éxtasis, "sales de baño" -catinonas, feniletilaminas-)
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, sertralina, escitalopram)
- Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, clorimipramina, imipramina)
- Analgésicos opioides (meperidina, tramadol, fentanilo, dextrometorfano)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Varios:

- Litio
- Triptofano
- Buspirona

Se piensa que la toxicidad severa generalmente implica en su génesis una combinación de fármacos pertenecientes a diferentes grupos. La toxicidad grave generalmente ocurre solo con una combinación de dos o más medicamentos serotoninérgicos (incluso cuando cada uno está en una dosis terapéutica), uno de los cuales es generalmente un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) (Buckley, 2014). Pero el fármaco que se combine con el IMAO no tiene que ser necesariamente uno que funcione principalmente aumentando la serotonina sérica, como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un antidepresivo tricíclico (ATC) (Carlo, 2016). Se sabe que muchas drogas ilícitas (catinonas, éxtasis, anfetaminas, cocaína), hierbas medicinales (hierba de San Juan, ginseng), triptofano y analgésicos (meperidina) producen una activación serotoninérgica significativa. Otros medicamentos de uso común, como el tramadol, el fentanilo, la linezolida, el azul de metileno y el dextrometorfano, tienen una actividad serotoninérgica notable (Buckley, 2014; Stahl, 2008).

Tratamiento

Con respecto al tratamiento del síndrome serotoninérgico, los casos leves a moderados generalmente se resuelven en uno a tres días después de suspender los medicamentos serotoninérgicos. Pero la toxicidad severa es una emergencia médica y puede complicarse con hipertermia severa, rhabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, por lo que requiere cuidados intensivos de apoyo.

La atención de apoyo consiste en gran medida en sedación según necesidad. Es necesario garantizar una hidratación adecuada y un control cuidadoso de la temperatura, el pulso, la presión arterial y la producción de orina. Un objetivo clave será la prevención de la hipertermia y la posterior falla multiorgánica. En casos graves pueden ser útiles la sedación para reducir la hiperactividad muscular (como la infusión de midazolam o el diazepam oral), el enfriamiento activo (ventiladores con aerosoles de agua, compresas de hielo o mantas de enfriamiento) e incluso la parálisis y la ventilación (Buckley, 2014).

La ciproheptadina oral se ha utilizado para tratar la toxicidad de la serotonina moderada, con dosis de 8 a 16 mg hasta un máximo diario de 32 mg. Sigue sin estar claro si lo más importante son sus efectos sedantes o el antagonismo de la serotonina. En la toxicidad moderada, la agitación es generalmente el síntoma más problemático, y la sedación con diazepam oral puede ser todo lo que se requiera. Para la toxicidad grave, la clorpromazina intravenosa es el antagonista más utilizado, pero es esencial prevenir la hipotensión. No existen ensayos clínicos u otras pruebas sólidas que apoyen ninguno de los enfoques anteriores para el tratamiento, pero la recuperación es habitual y la mortalidad es baja (<1%) cuando se han aplicado tales enfoques (Isbister, 2007).



CRISIS HIPERTENSIVA

La utilización de antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) a menudo se ha considerado riesgosa debido al potencial de desarrollar una crisis hipertensiva después de ingerir altas cantidades de tiramina en la dieta.

La tiramina es un potente liberador de noradrenalina (NA) y, por lo tanto, puede elevar la presión arterial. Normalmente, la NA no puede acumularse hasta niveles peligrosos debido a que la MAO-A la destruye eficientemente. Cuando se ingieren alimentos con alto contenido de tiramina, la MAO-A en la pared intestinal y el hígado destruye cantidades masivas de tiramina antes de que se absorba. Si algo de tiramina escapara a la circulación sistémica y entrara en las neuronas simpáticas noradrenérgicas, la MAO-A destruye cualquier NA sináptica que libere la tiramina. Por lo tanto, existe una gran capacidad para proteger el sistema nervioso simpático de la tiramina ingerida.

Un organismo puede manejar alrededor de 400 mg de tiramina ingerida antes de que se estimulen excesivamente los receptores adrenérgicos postsinápticos y resulte en una presión arterial elevada. Lo que se conoce como una "comida rica en tiramina" generalmente contiene solo alrededor de 40 mg de tiramina.

Pero cuando se inhibe la MAO-A, la capacidad para manejar la tiramina dietaria se reduce significativamente. Una comida alta en tiramina es suficiente para aumentar la presión arterial cuando una cantidad sustancial de MAO-A está inhibida irreversiblemente. Entonces puede alcanzar con ingerir solo 8 a 10 mg de tiramina en la dieta para aumentar la presión arterial. Tales elevaciones de la presión arterial pueden ser potencialmente repentinas y dramáticas, creando una crisis hipertensiva, que puede (raramente) causar hemorragia intracerebral o incluso la muerte. Este riesgo generalmente se alivia restringiendo la dieta para que los alimentos ricos en tiramina sean eliminados.

Hasta hace un tiempo, las restricciones dietéticas y el riesgo de una crisis hipertensiva eran el precio que la mayoría de los pacientes tenían que pagar para recibir los beneficios terapéuticos de los IMAO en el tratamiento de la depresión. Debido a este peligro potencial fueron surgiendo mitos en torno a la cantidad de tiramina que contienen ciertos alimentos y qué restricciones dietéticas son necesarias. El llamado "síndrome del queso" ha llevado la idea de que todo el queso debe ser restringido. No es así, ya que solo los quesos añejos son ricos en tiramina, mientras que la mayoría de los quesos procesados o los utilizados en pizzas de cadena comercial no contienen altos niveles de tiramina. Otro mito es que los pacientes medicados con un IMAO deben evitar todo el vino y la cerveza. La cerveza enlatada y embotellada son bajas en tiramina, y muchos vinos contienen bajos niveles de tiramina. En general, solo se deben evitar las cervezas de barril y no pasteurizadas (Stahl, 2008).

Actualmente, se considera que los alimentos que se deben evitar cuando se está medicado con un IMAO son (Stahl, 2015):

- Carnes, aves y pescados secos, curados, ahumados, fermentados, estropeados o conservados inadecuadamente.
- Porotos.
- Quesos curados.
- Cervezas de barril y no pasteurizadas.
- *Marmite* (levadura de cerveza usada en algunos países como pasta para untar).
- Productos de soja/tofu.
- Cáscara de banana.
- Suplementos alimenticios con tiramina.

La crisis hipertensiva se define como la aparición de una presión arterial diastólica >120 mmHg. Es una reacción potencialmente fatal caracterizada por (Stahl, 2008):

- Dolor de cabeza occipital que se puede irradiar frontalmente.
- Palpitaciones.
- Rigidez o dolor en el cuello.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Sudoración (a veces con fiebre).
- Fotofobia.
- Midriasis.
- Taquicardia o bradicardia que puede asociarse con constricción dolorosa del tórax.

Aunque los IMAO potencian la noradrenalina en el suero, generalmente no se ha demostrado (salvo informes anecdóticos) que causen hipertensión sin la administración conjunta de otros medicamentos. De hecho, cuando se administran solos, los IMAO tienen más probabilidades de causar hipotensión

ortostática que hipertensión. Sin embargo, cuando los IMAO se combinan con fármacos que tienen actividad simpaticomimética, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente y mal controlada, se puede desarrollar una crisis hipertensiva peligrosa (Carlo, 2016).

Entre los fármacos que estimulan la neurotransmisión noradrenérgica y, por lo tanto, deben utilizarse con suma precaución asociados con IMAO se pueden mencionar (Stahl, 2015):

- Antidepresivos que inhiben la recaptación de NA (la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y los inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina).
- Estimulantes (anfetaminas, metilfenidato, cocaína, metanfetamina, modafinilo, armodafinilo).
- Descongestivos (fenilefrina, oximetazolina, pseudoefedrina).

Con los fármacos de este último grupo se debe tener especial cuidado porque forman parte del grupo de medicamentos de venta libre.



INTOXICACIÓN ANTICOLINÉRGICA

El efecto anticolinérgico sinérgico de medicamentos como los antidepresivos tricíclicos o algunos agentes antiparkinsonianos puede aumentar los efectos antimuscarínicos de los antipsicóticos como la clozapina, la olanzapina y la quetiapina entre otros (Sandson, 2005).

En casos severos se puede producir una intoxicación anticolinérgica, que se puede presentar con un síndrome periférico que incluye sequedad de boca, dificultad para tragar, visión borrosa y fotofobia (debido a pupilas dilatadas que solo se contraen débilmente con la luz). La piel (incluyendo axila e ingle), puede estar seca. Los sonidos intestinales pueden estar ausentes y se puede incluso presentar un íleo paralítico (pseudo-obstrucción intestinal). La retención urinaria es común y exacerbará el *delirium*. Es frecuente la aparición de taquicardia sinusal. La presión arterial puede ser baja (secundaria a la vasodilatación periférica) o elevada debido a la agitación. La fiebre se correlaciona con la gravedad del *delirium*. El síndrome anticolinérgico central comúnmente se manifiesta como agitación que puede progresar a un *delirium* hiperactivo (agitado). También se producen síndromes de *delirium* hipoactivo y mixto, aunque es habitual que la mayoría de los pacientes tengan un período de *delirium* hiperactivo. El diagnóstico clínico de *delirium* anticolinérgico puede estar respaldado por la presencia de efectos antimuscarínicos periféricos, pero es común que el *delirium* persista cuando muchos o todos los efectos periféricos se han resuelto (Dawson, 2016).



PROLONGACIÓN DEL QTc Y TORSIÓN DE PUNTAS (TDP)

El síndrome de QT largo es una alteración de la actividad eléctrica del corazón que se caracteriza por una prolongación del intervalo QT. El origen puede ser hereditario o puede estar ocasionado por algunos medicamentos. Clínicamente se puede manifestar como síncope, mareos, taquicardia ventricular polimórfica denominada “torsión de puntas” (TdP) que termina espontáneamente y que, en algunos casos, desencadena fibrilación ventricular y podría asociarse a muerte súbita cardíaca. Para evaluar el riesgo que tiene un medicamento de producir TdP se mide la capacidad de prolongar el intervalo QT, aunque no está bien establecida la correlación. La incidencia de TdP inducida por fármacos es baja, pero puede verse incrementada por la combinación de fármacos que prolongan el intervalo QT y la presencia de determinados factores predisponentes en el paciente.

El intervalo QT depende de la edad, el sexo y la frecuencia cardíaca. En bradicardia tiende a ser más largo, mientras que es más corto en presencia de taquicardia. También está sujeto a variaciones diurnas. Por ejemplo, se incrementa durante el sueño, siendo mayor a primeras horas de la mañana y en el periodo posprandial. Se han propuesto varias fórmulas para ajustar, corregir y normalizar el intervalo QT con la frecuencia cardíaca. La corrección estándar usa la fórmula de Bazett: $QTc = QT/RR^{1/2}$, donde QTc es el intervalo QT corregido para la frecuencia y RR es el intervalo desde el comienzo de un complejo QRS hasta el comienzo del siguiente complejo QRS, medido en segundos. El valor normal del intervalo QTc es de hasta 440 ms (<450 en mujeres). Se considera que el intervalo QT está prolongado cuando el intervalo QTc es superior a 450 ms en el hombre y a 470 ms en la mujer. Sin embargo, las arritmias se asocian con valores superiores a los 500 ms. (Celaya Lecea, 2013). Si bien se ha demostrado

que una prolongación del intervalo QT de al menos 500 milisegundos (ms) generalmente se correlaciona con un mayor riesgo de TdP, no existe un umbral establecido por debajo del cual la prolongación del intervalo QT se considere libre de riesgo (Vandael, 2017).

El mecanismo por el que determinados medicamentos prolongan el intervalo QT se debe generalmente a que bloquean los canales de potasio cardíacos. Entre los medicamentos más conocidos que prolongan el intervalo QT están los antiarrítmicos. Sin embargo, se ha observado que hay más fármacos que presentan este efecto secundario, como algunos antihistamínicos, antibióticos, antivirales, antimicóticos, antieméticos, antipsicóticos, antidepresivos, y otros. La prolongación del intervalo QT podría producirse a dosis superiores a las recomendadas o en las dosis recomendadas si se administran concomitantemente con medicamentos que inhiben el metabolismo enzimático del citocromo P450, o si estos medicamentos se asocian entre sí, generando una interacción farmacológica de tipo farmacodinámico. Un ejemplo puede ser el resultado la combinación de clorpromazina y el haloperidol, que coloca al paciente en un mayor riesgo de efectos adversos como arritmias malignas (Vandael, 2017).

Psicofármacos con mayor riesgo demostrado de producir TdP:

- Clorpromazina
- Citalopram
- Escitalopram
- Haloperidol (sobre todo por vía endovenosa)
- Pimozida
- Tioridazina.

Dentro del mismo grupo, pero con riesgo posible, podemos mencionar:

- Clozapina
- Litio
- Mirtazapina
- Olanzapina
- Paliperidona
- Quetiapina
- Risperidona
- Sertindol
- Venlafaxina
- Ziprasidona.

Se debe tener precaución al utilizarlos en pacientes con riesgo de tener QTc prolongado, y también si hay administración concomitante con otros fármacos que puedan producir esta prolongación.

Entre estos, en el grupo de mayor riesgo se encuentran (Celaya Lecea, 2013):
Medicamentos para enfermedades cardiovasculares: Amiodarona, disopiramida, sotalol (estas tres con mayor riesgo en mujeres que en hombres), flecainida y procainamida.

Antibacterianos: Azitromicina, claritromicina, moxifloxacina y eritromicina (esta última con más riesgo en mujeres que en hombres).

Antivirales: Pentamidina (el riesgo es el doble en mujeres con respecto a los hombres)

Otros: Metadona (nuevamente el doble de riesgo para mujeres), terfenadina.

En el grupo con riesgo moderado de que se produzca esta interacción se pueden mencionar:

Medicamentos para enfermedades cardiovasculares: Dronedarona, indapamida, nicardipina, ranolazina

Medicamentos para enfermedades gastrointestinales: Famotidina, gransetrón, octreotida, ondansetrón

Antibacterianos: Levofloxacina, ofloxacina, roxitromicina

Antifúngicos: Voriconazol

Antivirales: Amantadina, atazanavir, foscarnet, saquinavir

Otros: Alfuzosina, fingolimod, lapatinib, nilotinib, ocitocina, sunitinib, tacrolimus, tamoxifeno, vardenafil.



DISCRASIAS SANGUÍNEAS

Se ha reportado que casi todos los psicofármacos pueden causar discrasias sanguíneas (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia, anemia, agranulocitosis y función plaquetaria alterada). La reacción más temida es la agranulocitosis, dado que puede favorecer la aparición de infecciones potencialmente mortales (como neumonía, septicemia y shock séptico). La agranulocitosis no relacionada con fármacos quimioterapéuticos (recuento de neutrófilos $\leq 500 \text{ xmm}^3$) es un evento hematológico poco frecuente, con una incidencia anual de entre 1,6 y 15,4 casos por millón de habitantes. Aunque la clozapina es bien conocida como un medicamento que causa discrasias, muchos otros agentes, incluyendo olanzapina, antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo (por ejemplo, ácido divalproico) y otros pueden causar problemas similares (Oyesanmi, 1999). El riesgo de que aparezca una discrasia sanguínea severa se incrementa si el psicofármaco se asocia con otros medicamentos que puedan presentar también este efecto adverso. Entre ellos se pueden mencionar (Andrés, 2017):

Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos: Acetaminofeno, aspirina, aminopirina, benoxaprofeno, diclofenac, diflunisal, dipirona, fenoprofeno, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tenoxicam, tolmetina.

Psicofármacos: Amoxapina, clorimipramina, clorpromazina, clordiazepóxido, clozapina, diazepam, fluoxetina, haloperidol, levopromazina, imipramina, mianserina, olanzapina, risperidona, ziprasidona.

Antiepilépticos: Carbamazepina, etosuximida, fenitoína, ácido valproico.

Fármacos antitiroideos: Carbimazol, metimazol, perclorato de potasio, tiocianato de potasio, propiltiouracilo.

Fármacos cardiovasculares: Aspirina, amiodarona, aprindina, captopril, cumarínicos, dipiridamol, digoxina, flurbiprofeno, furosemida, hidralazina, lisinopril, metildopa, nifedipina, fenindiona, procainamida, propafenona, propranolol, quinidina, ramipril, espironolactona, diuréticosiazídicos, ticlopidina.

Agentes antiinfecciosos: Abacavir, aciclovir, amodiaquina, atovacuona, cefalosporinas, cloranfenicol, cloroguanina, cloroquina, ciprofloxacina, clindamicina, dapsona, etambutol, flucitosina, ácido fusídico, gentamicina, hidroxicloroquina, isoniazida, levamizol, lincomicina, linezolid, macrólidos, mebendazol, mepacrina, metronidazol, minociclina, nitrofurantoína, norfloxacina, novobiocina, penicilina, pirimetamina, quinina, rifampicina, estreptomicina, terbinafina, tetraciclinas, tioacetazona, tinidazol, trimetoprima-sulfametoxazol (cotrimoxazol), vancomicina, zidovudina.

Varios: Acetazolamida, acetilcisteína, allopurinol, aminoglutetimida, benzafibrato, bromfeniramina, dobesilato de calcio, clorfeniramina, cimetidina, colchicina, dapsona, deferiprona, famotidina, flutamida, oro, glucocorticoides, hidroxicloroquina, mesalazina, metapirileno, metazolamida, metoclopramida, levodopa, omeprazol, glibenclamida, diuréticos mercuriales, penicilamina, ranitidina, riluzol, sulfasalazina, la mayoría de las sulfonamidas, tamoxifeno, tenalidina, tretinoína, tripelenamina.



HIPONATREMIA

La hiponatremia podría aparecer como consecuencia de una interacción entre algunos antidepresivos y algunos diuréticos (sobre todo tiazídicos). Varios antidepresivos (tricíclicos, trazodona, ISRS, ISRNA, ISRSNA, IMAO) pueden producir un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética acompañado de hiponatremia. La hiponatremia asociada a los ISRS tiene una incidencia del 0,5% al 32%, y el riesgo de que se presente es mayor en las mujeres, aumenta con la edad (el riesgo en mujeres mayores de 70 años es de 0,8%), con el tabaquismo, en la esquizofrenia y con el uso concomitante de diuréticos. Es más frecuente que aparezca durante las dos primeras semanas de tratamiento, y debido a su potencial gravedad es conveniente solicitar una natremia a los pacientes mayores que al inicio del tratamiento desarrollan síntomas compatibles con el cuadro (inestabilidad y caídas, trastornos cognitivos, osteoporosis en ocasión de hiponatremia crónica, letargo y cefalea, que a veces progresan a confusión y coma, y eventualmente convulsiones) (Jufe, 2017).

Fisiopatología: se han propuesto dos mecanismos etiológicos para este efecto adverso: podría existir un efecto estimulador de la 5-HT sobre la secreción de hormona antidiurética (HAD), mediado posiblemente por receptores 5-HT₂ y 5-HT_{1C}, y el otro es que los ISRS aumentarían la respuesta renal a la HAD (Jufe, 2017).

Tratamiento: dependiendo de la gravedad y de la natremia puede ser suficiente con retirar el antidepresivo y restringir el aporte hídrico (con lo cual el cuadro retrocede en general en unos días), o agregar cloruro de sodio por vía IV. Existen reportes de casos en los que se ha reintroducido el mismo ISRS y no se volvió a producir la hiponatremia (Jufe, 2017).



AUMENTO EN EL RIESGO DE SANGRADO

Los antidepresivos que tienen afinidad por el transportador de serotonina pueden generar alteraciones en la agregación plaquetaria, llevando a un riesgo aumentado de sangrado.

El riesgo aumenta en los individuos mayores, en los que tienen antecedentes de sangrado gastrointestinal o cuando el antidepresivo se utiliza en combinación con fármacos como los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes (Jufe, 2017).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrés, E., & Mourot-Cottet, R. (2017). Non-chemotherapy drug-induced neutropenia - an update. *Expert opinion on drug safety*, 16(11), 1235–1242. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1376645>
- Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). The serotonin syndrome. *The New England journal of medicine*, 352(11), 1112–1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041867>
- Boyer, E. (2022, 26 de febrero). Serotonin syndrome (serotonin toxicity). UpToDate. www.uptodate.com
- Buckley, N. A., Dawson, A. H., & Isbister, G. K. (2014). Serotonin syndrome. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g1626. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1626>
- Callahan, A. M., Fava, M., & Rosenbaum, J. F. (1993). Drug interactions in psychopharmacology. *The Psychiatric clinics of North America*, 16(3), 647–671.
- Carlo A. D., & Alpert J. E. (2016). Catastrophic Drug-Drug Interactions in Psychopharmacology. *Psychiatr Ann*, 46(8):439-447. <https://doi.org/10.3928/00485713-20160623-01>
- Celaya Lecea, M. C. y Basterra, J. M. (2013). Medicamentos y prolongación del intervalo QT. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*; 21(1).
- Cole, M. L., Trigoboff, E., Demler, T. L., & Opler, L. A. (2010). Impact of smoking cessation on psychiatric inpatients treated with clozapine or olanzapine. *Journal of psychiatric practice*, 16(2), 75–81. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000369968.80155.3f>
- Dawson, A. H., & Buckley, N. A. (2016). Pharmacological management of anticholinergic delirium - theory, evidence and practice. *British journal of clinical pharmacology*, 81(3), 516–524. <https://doi.org/10.1111/bcp.12839>
- Demsler, T. L. (2012). Psychiatric Drug-Drug Interactions: A Refresher. *US Pharm.*;37(11):HS16-HS19.
- Dunkley, E. J., Isbister, G. K., Sibbritt, D., Dawson, A. H., & Whyte, I. M. (2003). The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 96(9), 635–642. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg109>
- Ereshefsky, L., Jann, M. W., Saklad, S. R., & Davis, C. M. (1986). Bioavailability of psychotropic drugs: historical perspective and pharmacokinetic overview. *The Journal of clinical psychiatry*, 47 Suppl, 6–15.
- Guengerich F. P. (2019). Cytochrome P450 research and The Journal of Biological Chemistry. *The Journal of biological chemistry*, 294(5), 1671–1680. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.004144>
- Irrázaval O M. E. (2011). Tamoxifeno y antidepresivos: ¿Antagonistas en la prevención del cáncer de mama? [Antagonism of tamoxifen and antidepressants among women with breast cancer]. *Revista medica de Chile*, 139(1), 89–99.
- Isbister, G. K., Buckley, N. A., & Whyte, I. M. (2007). Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *The Medical journal of Australia*, 187(6), 361–365. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2007.tb01282.x>
- Jufe, G. (2017). *Psicofarmacología práctica*. Editorial Plemos.
- Oyesanmi, O., Kunkel, E. J., Monti, D. A., & Field, H. L. (1999). Hematologic side effects of psychotropics. *Psychosomatics*, 40(5), 414–421. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(99\)71206-5](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(99)71206-5)
- Sandson, N. B., Armstrong, S. C., & Cozza, K. L. (2005). An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics*, 46(5), 464–494. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.46.5.464>
- Simon, L., Keenaghan, M. (2022). Serotonin syndrome. En Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan; 2022 Feb 4.
- Stahl, S.M. (2015). *Guía del Prescriptor*, 5ta edición. Aula médica.
- Stahl, S. M., & Felker, A. (2008). Monoamine oxidase inhibitors: a modern guide to an unrequited class of antidepressants. *CNS spectrums*, 13(10), 855–870. <https://doi.org/10.1017/s1092852900016965>

- Talton C. W. (2020). Serotonin Syndrome/Serotonin Toxicity. Federal practitioner: for the health care professionals of the VA, DoD, and PHS, 37(10), 452–459. <https://doi.org/10.12788/fp.0042>
- Uddin, M. F., Alweis, R., Shah, S. R., Lateef, N., Shah Nawaz, W., Ochani, R. K., Dharani, A. M., & Shah, S. A. (2017). Controversies in Serotonin Syndrome Diagnosis and Management: A Review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(9), OE05–OE07. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/29473.10696>
- Vandael, E., Vandenberg, B., Vandenberghe, J., Willems, R., & Foulon, V. (2017). Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *International journal of clinical pharmacy*, 39(1), 16–25. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0414-2>
- Werneke, U., Truedson-Martiniussen, P., Wikström, H., & Ott, M. (2020). Serotonin syndrome: a clinical review of current controversies. *Journal of integrative neuroscience*, 19(4), 719–727. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2020.04.314>



Línea
Neurociencias

PRESENTAMOS NUESTRA
COMPLETA LÍNEA DE

ANTIPSIKÓTICOS

Quetiazic

Quetiapina 25 - 100 - 200 - 300 mg

Quetiapina

25 mg x 30 y 60 comp. ran.
100 mg x 30 y 60 comp. ran.
200 mg x 30 y 60 comp. ran.
300 mg x 30 comp. ran.



Quetiazic XR

Quetiapina 50 - 200 - 300 - 400 mg

Liberación Prolongada

Quetiapina

50 - 200 - 300 - 400 mg
x 30 comp. recubiertos
de acción prolongada.



ARIZIC

Aripiprazol

Aripiprazol

5 - 10 - 15 - 20 mg
x 30 comp. recubiertos.



LURAZIC

Lurasidona 20/40/60/80 mg

Lurasidona

20- 40- 60- 80 mg
x 30 comp. recubiertos.



DOZIC

Risperidona 0,5-1-2-3 mg

Risperidona

0,5 mg x 20 comp. ran.
1-2-3 mg x 20 y 60 comp. ran.



070837



Información Disponible Para Profesionales: **Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100**
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBQ) Munro/Vte. López/Pcia. de Bs. As.

W W W . R A F F O . C O M . A R

CONSIV[®]

METILFENIDATO 18-27-36-54 mg

Tratamiento de primera elección,
con una única toma diaria
que permite incrementar el grado
de atención y rendimiento por
12 horas logrando **mayor**
adherencia por su **simplicidad**
posológica. ¹⁻²

12
HORAS



BIBLIOGRAFÍA: 1. Biederman J et al Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. International Journal of Neuropsychopharmacology (2004), 7, 77-97. 2. Biederman J et al. Efficacy and Safety of Ritalin[™] LATM, a New, Once Daily, Extended-Release Dosage Form of Methylphenidate, in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatr Drugs* 2003; 5 (12) 833-841.



Línea
Neurociencias

