BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS PK/PG

Número 3

CARBAMAZEPINA E INTERACCIONES EN NEUROPSIQUIATRÍA

AUTORES: AZUCENA ALDAZ PASTOR

GRUPO FARMACOLÓGICO: Antiepilépticos

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida de conciencia) con o sin generalización secundaria.
- Crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas. Epilepsias con crisis epilépticas mixtas.
- Manía y tratamiento profiláctico de la enfermedad maníaco depresiva.
- Neuralgia esencial del trigémino. Neuralgia esencial del glosofaríngeo.
- Síndrome de abstinencia al alcohol

REACCIONES ADVERSAS:

- Efectos adversos sobre el SNC (vértigos, cefaleas, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopía)
- Trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos)
- Reacciones alérgicas cutáneas

La aparición de reacciones adversas sobre el SNC puede ser indicativa de una relativa sobredosis o de fluctuaciones significativas en los niveles plasmáticos. En estos casos es recomendable monitorizar los niveles plasmáticos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS:

- **ABSORCIÓN:** La absorción de carbamazepina (CBZ) a partir de los comprimidos es relativamente lenta y prácticamente completa.
- **DISTRIBUCIÓN:** Carbamazepina se fija en un 70-80% a las proteínas séricas.
- **METABOLISMO:** Se metaboliza mediante CYP3A4 a su metabolito activo 10-11 epóxido de CBZ, responsable de los efectos adversos atribuidos a CBZ. La epóxido hidrolasa microsomal es el enzima responsable de la transformación del 10,11- epóxido de carbamazepina en su derivado inactivo 10,11-transdiol. Carbamazepina presenta autoinducción durante un periodo de 3-5 semanas tras inicio del tratamiento.
    - Inductor potente: inicio de la inducción 1 semana, puede tardar 3 semanas en alcanzar la máxima inducción, des-inducción a las 3 semanas de la retirada.

Inducción masiva		Inducción moderada
CYP2B6	**CYP3A4**	**CYP2C19, CYP2D6**
Sertralina -> N-sertralina	Quetiapina->N-quetiapina	Escitalopram-> Desmetilescitalopram
Bupropion-> 4-hidroxibupropion	Trazodona->m-clorofenilpiperazina	

- **ELIMINACIÓN:**
  - La excreción tras una dosis oral única de 400 mg de carbamazepina es de un 72% en orina y un 28% en heces.
  - La semivida de eliminación de la carbamazepina inalterada tras una dosis oral presenta un valor medio de 36 horas; tras administración repetida y precisamente por el fenómeno de autoinducción del sistema hepático de la mono-oxigenasa mencionado, el valor medio de este parámetro farmacocinético se acorta a 16-24 horas

- **MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL:**
- **Yip VLM et al.** Modelo monocompartimental lineal. Br J Clin Pharmacol 2021; 87(6):2572-2588
- **Jiao Z et al.** Modelo de carbamazepina y su metabolito epóxido. Modelo monocompartimental: J Clin Pharm Ther; 2004; 29(3): 247-256.
- **Bondareva I et al.**Modelo monocompartimental lineal no paramétrico para niños y adultos. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2001; 26: 213-223.

INTERVALO TERAPÉUTICO OBJETIVO:

- La **CBZ** utilizada como antiepiléptico 4-12 mcg/mL (Patsalos et al; 2008) o 4-11 mcg/mL, (Reimers et al; 2018). En las indicaciones en dolor neuropático y como normalizador de conducta en psiquiatría se emplea el intervalo terapéutico establecido como anticomicial.
  - Umbral tóxico del 10-11 epóxido de CBZ (e-CBZ): 2,13 mcg/mL (Patsalos et al; 2008) aunque algunos autores lo ajustan a 2,5 mcg/mL, que es más real.
- **Sertralina (SER):** 10 a 150 ng/mL (Hiemke et al (2017)). Según los trabajos de Mauri et al (2003 y 2005) existe una relación curvilínea entre concentración sérica y respuesta antidepresiva con empeoramiento de respuesta por encima de 70 ng/mL.
  - N-SER/SER: entre 1,7-3,4 (Baumann et al, 2013)
- **Quetiapina (QTP):** 100 a 500 ng/mL y N-QTP: 100 a 250 ng/mL.
- **Bupropion (BUP):** 10-100 ng/mL y 4-hidroxibupropion (OH-BUP): 850-1.500 ng/mL.
- **Trazodona:** 700 a 1.000 ng/mL. Aclaramiento oral aparente medio poblacional trazodona: 115 mL/min.

MOTIVO DE MONITORIZACIÓN PK

- En neuropsiquiatría es frecuente el uso de terapia de combinación por lo que la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas aumenta de forma significativa. La mayor parte de los fármacos empleados en esta área son sustratos del CYP450 y

presentan un estrecho índice terapéutico.

- El manejo de la farmacoterapia se complica si se considera que algunos de ellos se comportan también como inductores e inhibidores enzimáticos. Este es el caso de la carbamazepina.
- La inducción que ejerce la CBZ sobre los neuropsicofármacos con los que se combina, varía en función del tiempo transcurrido desde su introducción, de los niveles séricos de CBZ y de las isoformas del CYP responsables del metabolismo de aquellos.
- Hay que valorar el impacto clínico no sólo sobre el fármaco sujeto de la interacción sino también sobre los metabolitos activos, en el caso de que existan.
- Dichas interacciones farmacológicas pueden alterar la eficacia de los tratamientos por infra o sobreexposición a los mismos, dándose este último caso cuando la molécula activa es un metabolito.

CASO CLÍNICO: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO ANSIOSO-DEPRESIVO

Para facilitar la lectura del caso se considera que el día del ingreso es el día cero y a partir de ahí se van sumando días.

EL PACIENTE:

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

- Varón de 61 años, 173 cm, 94,5 kg
- Inicia cuadro de cefalea entorno a los 18 años
- Trastorno depresivo desde los 30 años
- Tratamientos recibidos tanto en régimen ambulatorio como de ingreso: antidepresivos, estabilizadores del humor, antipsicóticos, psicoterapia y estimulación magnética transcraneal repetitiva.

TABLA 2. TRATAMIENTO HABITUAL

- Venlafaxina 150-0-0 mg, comprimidos
- Clonazepam 0-0-1 mg, comprimidos
- Trazodona 0-0- 100 mg, comprimidos
- Quetiapina 0-0-100 mg, comprimidos recubiertos
- Amitriptilina/medazepam 12,5/5 -0-0-mg, comprimidos
- Diazepam 10 mg, comprimidos PRN.

Descripción del caso

Varón de 61 años que ingresa en nuestro hospital para estudio diagnóstico y estabilización psicopatológica por cuadro ansioso-depresivo y dolor crónico neuropático de años de evolución. Se diagnosticó de trastorno depresivo recurrente siendo el episodio actual grave sin síntomas psicóticos (CIE-10: F33.2), en el contexto de personalidad con características de ciclotimia. El dolor que refiere el paciente impresiona tanto de características neuropáticas como de somatización tipo cefalea tensional crónica refractaria (CIE-10: F45.0). La sintomatología ha empeorado los 5 últimos años hasta convertirse en un dolor diario que exacerba su cuadro psicopatológico.

Tras el ingreso, el equipo médico inicia el ajuste farmacológico sustituyendo de forma progresiva la venlafaxina por sertralina, añadiendo bupropion y aumentando la dosis de quetiapina desde 100 mg diarios a 300 mg diarios. Durante este periodo se observa un empeoramiento en la clínica depresiva, y numerosas crisis diarias de dolor neuropático. Ello propicia la introducción en el tratamiento, el día + 16 tras el ingreso, de carbamazepina como normalizador del ánimo y para el tratamiento del dolor neuropático. El tratamiento se introdujo a dosis progresivas (200 mg/día, 200 mg cada 12 h y finalmente desde el día +20 la pauta de 200 mg tres veces al día (08, 13 y 20 h)

Ante el incremento de la sintomatología ansioso-depresiva se realizan, a iniciativa de la Unidad de Farmacocinética Clínica (UFC) del Servicio de Farmacia, niveles séricos de los fármacos por sospecha de que el potente efecto inductor que ejerce la CBZ, sobre las enzimas del citocromo P450, fuera la causa del empeoramiento. Además, desde la UFC se indicó la conveniencia de controlar la concentración del e-CBZ (metabolito epóxido de carbamacepina, farmacológicamente activo), por la conocida interacción entre quetiapina y carbamacepina.

METODO SOAP

Problema médico	**Objetivo farmacéutico**
Tratamiento de la depresión, dolor neuropático y ansiedad	- Optimizar la exposición de los fármacos
Interacciones farmacológicas	- Monitorización PK - Análisis de los datos

Subjetivo

Sentimientos de incapacidad personal, tristeza y frustración por el dolor neuropático.

Objetivo

- Depresión muy severa (Escala de Hamilton para la depresión (HAMD) de 24 puntos), y ansiedad severa (Escala de Hamilton para la ansiedad (HAMA) de 30 puntos)
- Monitorización farmacocinética de las concentraciones séricas de carbamazepina, sertralina, quetiapina, bupropion y trazodona para optimizar la farmacoterapia y controlar las potenciales interacciones farmacológicas.

En la tabla 1, que se muestra a continuación se indican los tiempos, respecto a la fecha de ingreso, de los distintos controles farmacocinéticos realizados, así como las dosis diarias y concentraciones séricas obtenidas de los fármacos monitorizado

Día tras ingreso	Dosis diaria SER (mg)	[SER] (ng/mL)	Dosis diaria CBZ (mg)	[CBZ] (mcg/mL)	[Epóxido-diol] (mcg/mL)	Dosis diaria QTP (mg)	[QTP] (mcg/mL)	[N-QTP] (mcg/mL)	Dosis diaria BUP (mg)	[BUP] (mcg/mL)	[OH-BUP] (mcg/mL)	Dosis diaria trazodona (mg)	[Trazodona] (ng/mL)
+ 15	150	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+ 22	200	21	600	-	-	300	6,5	47,6	-	-	-	-	-
+ 28	200	10	600	6,2	2,5/1,8	300	4,2	33	300	11	750	-	-
+ 34	300	12	800	6,6	1,1/1,8	-	-	-	-	-	-	-	-
+ 42	300	10	800	6,3	1,4/2,2	-	-	-	450	17	1.184	-	-
+ 56	-	-	-	-	-	-	-	-	450	12	1.239	-	-
+ 58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	200	122
+ 63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	250	403
+ 66	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	360

Quetiapina y Carbamazepina

Al ingreso el paciente recibía 100 mg diarios de quetiapina (comprimidos recubiertos), dosis que los psiquiatras aumentaron el día +15 a 300 mg diarios. El día +22 se realizó la primera monitorización con resultados infraterapéuticos (QTP y N-QTP de 6,5 ng/mL y 47,6 ng/mL, respectivamente) que se confirmaron el día + 28, (4,2 ng/mL y 33 ng/mL).

Quetiapina se metaboliza a N-QTP por CYP3A4, aunque posee otros 4 metabolitos que no guardan relación con la eficacia. Por su parte, la N-QTP sufre metabolismo por CYP3A4 y CYP2D6. Cuando se realizaron estos controles el paciente recibía CBZ, conocida como potente inductora de CYP3A4 y moderada inductora de CYP2D6. De ahí las bajas concentraciones de ambas moléculas (QTP y N-QTP) en suero.

A pesar de las bajas concentraciones ambos compuestos ejercieron una inhibición de la epóxido hidrolasa, enzima responsable de la conversión del metabolito epóxido de CBZ (e-CBZ) (activo farmacológicamente) a su metabolito diol, inactivo. Por ello, no es de extrañar el valor tan elevado de epóxido en la primera monitorización de CBZ (día +28, concentración de e-CBZ de 2,5 mcg/mL) y el descenso de dicho valor (día +34, e-CBZ de 1,1 mcg/mL) tras suspender la quetiapina el día +28 siguiendo la recomendación del informe de la UFC. Conviene destacar también la normalización de los cocientes metabólicos diol/epóxido y epóxido/CBZ tras la suspensión de la quetiapina. Así, la evolución del cociente epóxido/carbamazepina en los tres controles recogidos en la tabla 1 fueron 0,40 (día +28), 0,17 (día +34) y 0,22 (día +42), siendo el primero de ellos anómalo.

Sertralina

El primer control farmacocinético de sertralina (SER) se realizó el día +15, es decir, antes de iniciar tratamiento con CBZ, siendo la pauta de 150 mg en el desayuno y se obtuvieron concentraciones en suero asociadas con beneficio clínico (35 ng/mL) y un cociente metabólico (N-SER/SER) normo-poblacional de 2,77. A medida que transcurrieron los días en tratamiento con carbamazepina (CBZ) se observó una reducción importante y progresiva en la concentración de SER, tal y como se puede observar en la tabla I, a pesar de que se incrementó la dosis del antidepresivo. Así, el día +42 se obtuvo un resultado de 10 ng/mL, recibiendo en ese momento 300 mg en el desayuno. Hay que considerar que el día +34 se elevó la dosis de CBZ de 600 mg a 800 mg diarios. Al mismo tiempo se observó un aumento marcado de la relación N-SER/SER, que evolucionó de 2,7 hasta 10,6. Este hecho se atribuyó a la masiva inducción que ejerce la CBZ sobre el CYP2B6 y en menor medida sobre el CYP2C19, y puso de manifiesto que

el efecto inductor de la CBZ es dependiente de la dosis y del tiempo transcurrido desde su introducción en la terapia.

Bupropion

Al ingreso los psiquiatras iniciaron tratamiento con bupropion 300 mg en el desayuno, los resultados del primer control farmacocinético (día +28) muestran concentraciones basales de bupropion de 11 ng/mL y de hidroxibupropion de 760 ng/mL, valores que se encuentran en el límite inferior (10-100 ng/mL) y claramente por debajo (850-1.500 ng/mL), respectivamente, de los intervalos establecidos como terapéuticos. Los psiquiatras, siguiendo la recomendación de la UFC, aumentaron la dosis hasta 450 mg diarios, dosis que se mantuvo estable a lo largo del ingreso y que proporcionó concentraciones de metabolito óptimas confirmadas en posteriores monitorizaciones, siendo la media de todas ellas de 1.168 ng/mL. El primer control mostró claramente la potente inducción de CBZ sobre la isoforma CYP2B6, que además de ser responsable principal del metabolismo de SER también lo es de BUP.

Trazodona

Desde el ingreso el paciente recibió tratamiento con trazodona 100 mg diarios para control del insomnio, dosis que se aumenta hasta los 200 mg/día, realizándose el control farmacocinético, en este nivel de dosis, con el resultado de 122 ng/mL para trazodona en suero (rango terapéutico 700 a 1.000 ng/mL). El aclaramiento oral aparente (CL/F) de trazodona estimado fue de 1.138 mL/min (media normal 230 mL/min), muy superior al valor medio poblacional y mostrando claramente la inducción que la CBZ ejerce sobre la isoforma CYP3A4, responsable principal del metabolismo de trazodona. La baja concentración observada permitió un nuevo aumento a 250 mg siendo el resultado de una segunda monitorización de 403 ng/mL. En este punto los psiquiatras inician una retirada progresiva de la trazodona al subrayar la UFC en su informe la complicada consecución de concentraciones asociadas a eficacia durante el tratamiento con CBZ.

Plan

Quetiapina

En una primera monitorización de la quetiapina, cuando el paciente recibía dosis de 300 mg al día, se observaron niveles infraterapéuticos que sugerían la necesidad de concentraciones hasta 15 veces superiores. Pero a su vez, se observaron niveles del epóxido de carbamazepina en el límite de seguridad (2,5 mcg/mL), por lo que se recomendó la retirada de quetiapina. Ello condujo a la normalización de las concentraciones séricas del metabolito epóxido (1,1 mcg/mL)

de la carbamazepina, responsable mayoritariamente de los efectos adversos atribuibles al tratamiento con CBZ. La desaparición de la QTP de la farmacoterapia permitió el incremento de la dosis de CBZ a 800 mg diarios (e-CBZ de 1,4 mcg/mL) y al mantenimiento de dicha pauta, con mejoría significativa en el control del dolor.

Sertralina

Tras la primera monitorización de la sertralina, desde la UFC se recomendó valorar un aumento de dosis, si la respuesta clínica no era satisfactoria. Así mismo se advirtieron sobre los efectos previsibles sobre la concentración de sertralina que podrían conllevar los ajuste en la pauta de carbamacepina ya que entre otros aspectos, una suspensión brusca de la CBZ podría conllevar un riesgo de acumulación de SER. Siguiendo esta recomendación los psiquiatras aumentaron la dosis de sertralina pero también la de carbamazepina, por lo que se decidió continuar con la monitorización farmacocinética. La evolución de los niveles de SER y N-SER mostró la imposibilidad de alcanzar niveles terapéuticos y la relación metabólica entre ambos cada vez era más anómala. Por todo ello, desde la UFC se recomendó el cambio de SER por otro antidepresivo. Se comenzó entonces tratamiento con escitalopram a dosis de 15 mg, con un posterior aumento hasta los 30 mg.

Bupropion

Tras la primera monitorización de las concentraciones de bupropion y su metabolito activo hidroxi-bupropion, en suero, se recomendó un aumento de la dosis de 300 a 450 mg y repetir un nuevo control farmacocinético. Tras este aumento, en las sucesivas mediciones que se realizaron a lo largo del ingreso se observaron niveles de bupropion y de 4-hidroxibupropion asociados a respuesta clínica positiva. Ello, junto a la buena evolución clínica del paciente permitió el mantenimiento de la dosis de 450 mg hasta el alta. La diferencia en el efecto de CBZ sobre SER y BUP, cuando ambos se metabolizan principalmente por CYP2B6, reside en que además SER es muy sensible a la actuación del CYP2C19 sobre quién CBZ también ejerce una acción inductora.

Trazodona

El resultado de la monitorización de la trazodona cuando el paciente recibía dosis de 200 mg llevó a recomendar un aumento de dosis a 250 mg, y las sucesivas monitorizaciones pusieron de manifiesto la inducción masiva de la carbamazepina sobre el CYP3A4, ya que el tratamiento concomitante con CBZ condujo a un exagerado aclaramiento de trazodona, unas 5 veces el valor medio poblacional.

La evolución clínica del paciente fue buena, observándose respuesta clínica, siendo dado de alta a los 2 meses con valores de HAMD de 10 puntos (depresión ligera/menor) y HAMA de 9 (ansiedad leve), recibiendo: escitalopram 30 mg, carbamazepina 800 mg diarios, bupropion 450 mg, trazodona 50 mg, litio 800 mg y diazepam 25 mg. De este modo, se consiguió la eficacia del tratamiento en un paciente que no había conseguido controlar su enfermedad a lo largo de los años.

Discusión

Las sucesivas monitorizaciones de los fármacos usados llevadas a cabo por la Unidad de Farmacocinética Clínica (UFC) para tratar al paciente de nuestro caso, ponen de manifiesto el ya conocido, potente efecto inductor que ejerce la carbamazepina (CBZ) sobre los neuropsicofármacos con los que se combina. De León J. (1) describe una inducción de tipo masivo de la CBZ sobre el CYP3A4 y CYP2B6, inducción que se aprecia en nuestro caso en la evolución de los niveles séricos de sertralina (SER) y N-sertralina (N-SER), observándose un aumento marcado de la relación N-SER/SER que se sitúa muy por encima del cociente metabólico establecido por Lundmark et al(2) entre 0,7-3,4. Dicha evolución muestra, además, que el periodo necesario para alcanzar el equilibrio cinético, en ocasiones de 1 mes, como consta en la evidencia publicada hasta la fecha.

Autores como Fitzgerald B. (3) han descrito la interacción bidireccional que observamos entre la CBZ y la quetiapina (QTP), así como una reducción media del 86% en el valor de la concentración sérica de quetiapina al usarse ambas de forma concomitante. En nuestro caso observamos una reducción del 35% y del 30% en las concentraciones de QTP y N-QTP, respectivamente, al aumentar la dosis de CBZ, lo que demostraba la dependencia de dosis de la inducción ejercidas por la CBZ, situando los valores de QTP hasta 15 veces por debajo de los descritos como terapéuticos por autores como Hiemke et al (4).

Como es habitual en la forma de trabajo de la UFC se realizó un estrecho seguimiento del caso, empleando el resultado de los cálculos cinéticos, no sólo el valor de concentración, para justificar las distintas recomendaciones dadas, lo que condujo a evitar la aparición de efectos adversos relacionados con niveles tóxicos de fármacos o sus metabolitos, y a conseguir la eficacia del tratamiento en un paciente que no había conseguido controlar su enfermedad a lo largo de los años.

REFERENCIAS

1. De Leon J, Santoro V, D'Arrigo C et al. Interactions between Antiepileptics and Second-Generation Antipsychotics. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2012; (8) Issue 3: 311-334.
2. Lundmark J, Reis M, Bengtsson F. Therapeutic Drug Monitoring of Sertraline: Variability Factors as Displayed in a Clinical Setting. TDM 2000; 22(4):446-454.
3. Fitzgeral B and Okos AJ. Elevation of Carbamazepine-10,11-Epoxide by Quetiapine. Pharmacotherapy 2002;22(11):1500–1503.
4. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. 2018 ;51(1-02):9-62

CONCLUSIONES

Los **tratamientos neurofarmapsicológicos** se pueden beneficiar significativamente de la aplicación de la farmacocinética clínica ya que permite:

- La consecución de **la concentración óptima** para el paciente,
- La identificación, valoración de la magnitud y seguimiento de las **interacciones farmacológicas**.