

## FARMACOCINETICA CLINICA DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA

Otero, M. J.\*; Santos, L.\*; Santos Buelga, D.\*\*; Domínguez-Gil, A.\*

\*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca. \*\*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca.

### Palabras clave:

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Farmacocinética clínica. Interacciones. Fluoxetina. Fluvoxamina. Paroxetina. Sertralina.

### Resumen:

**Objetivo.** Revisar los perfiles farmacocinéticos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), incidiendo fundamentalmente en las posibles diferencias con repercusión clínica.

**Fuentes de información.** Se efectuó una búsqueda en la base de datos IDIS (1/85 a 6/95) sobre las características farmacocinéticas y potencial de interacciones de los cuatro ISRS registrados actualmente en España (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina).

**Resultados.** El proceso de biotransformación es el principal responsable de las diferencias cinéticas existentes entre los distintos ISRS. Estas diferencias afectan principalmente a los valores de la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ), formación de metabolitos activos y existencia de cinética de eliminación no lineal. Todos los ISRS tienen valores de  $t_{1/2}$  que posibilitan su administración en una dosis única diaria. Fluvoxamina, paroxetina y sertralina presentan valores medios de  $t_{1/2}$  que oscilan entre quince y veintiséis horas, aproximadamente. Fluoxetina y su metabolito activo, norfluoxetina, presentan  $t_{1/2}$  superiores a dos y siete días, respectivamente, hecho que se refleja en un retraso en el tiempo en que se alcanza el estado de equilibrio y en una persistencia en la duración de sus efectos, una vez interrumpida su administración. Solamente fluoxetina tiene un metabolito con actividad antidepressiva confirmada en estudios «in vivo». Con respecto al tipo de cinética, fluoxetina y especialmente paroxetina presentan un comporta-

miento no lineal, mientras que sertralina, y probablemente fluvoxamina, presentan una cinética lineal dentro del margen de dosis utilizadas. Todos los ISRS tienen un efecto inhibitorio sobre algunas isoenzimas del citocromo P450, cuyas diferencias determinan la significación clínica de sus posibles interacciones. No obstante, todos estos fármacos inhiben en mayor o menor grado el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos.

**Conclusión.** Fluvoxamina y sertralina son los ISRS que presentan un perfil cinético más favorable desde una perspectiva clínica, en base a la información consultada.

### Key words:

Serotonin uptake selective inhibitors. Clinical pharmacokinetics. Interactions. Fluoxetine. Fluvoxamine. Paroxetine. Sertraline.

### Summary:

**Objective.** To review pharmacokinetic profiles of serotonin uptake selective inhibitors (SUSI), and especially, the potential differences with clinical repercussion.

**Data source.** Pharmacokinetic features and potential interactions of the four SUSIs currently marketed in Spain (fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline) were identified through a search of the IDIS database (from January 1985 to June 1995).

**Results.** Biotransformation process is the main responsible of kinetic differences between SUSIs. Such differences involve drug half-life ( $t_{1/2}$ ), formation of active metabolites, and the existence of non linear elimination kinetics. All SUSIs have  $t_{1/2}$  values that allow one single administration daily. Fluvoxamine, paroxetine, and sertraline  $t_{1/2}$  values oscillate between 15 and 26 hours. Fluoxetine and its active metabolite, norfluoxetine, have  $t_{1/2}$  values beyond 2 and 7 days, respectively, a fact that represents a delay to achieve the steady state and a persistence of their effects once the administration is in-

*Correspondencia:* A. Domínguez-Gil. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente, 58. 37007 Salamanca.

Fecha de recepción: 21-11-1995.

errupted. Only fluoxetine produces a metabolite with antidepressant activity confirmed in «in vivo» studies. Fluoxetine and paroxetine present a non linear kinetics, whereas sertraline and probably fluvoxamine have a linear kinetics at the therapeutic range. All SSRI's exert somewhat inhibitory effects on some cytochrome P-450 isoenzymes; the differences in these effects determine the clinical significance of their potential interactions. However, all these agents inhibit to some extent the metabolism of tricyclic antidepressants.

**Conclusions.** Fluvoxamine and sertraline present the most favorable kinetic profile from the clinical standpoint.

*Farm Hosp 1996; 2: 73-85*

## INTRODUCCION

Los antidepresivos tricíclicos constituían el grupo de fármacos más utilizados en el tratamiento de los trastornos depresivos hasta hace unos años. En 1987 se introdujo en la terapéutica antidepresiva la fluvoxamina, primer representante comercializado en España de una nueva clase de antidepresivos denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), seguido por la fluoxetina (1988) y posteriormente por la paroxetina y la sertralina. En Estados Unidos el primer ISRS autorizado por la FDA fue la fluoxetina en 1988, el cual se suele utilizar como referencia de todo el grupo, mientras que la fluvoxamina no ha sido aprobada hasta 1994 y sólo para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo. Desde entonces, los ISRS han ido desplazando progresivamente a los antidepresivos tricíclicos. De hecho, actualmente se consideran como de primera elección, especialmente en los pacientes ambulatorios con depresión leve o moderada (1, 2), ya que estos fármacos parecen ser igual de eficaces que los antidepresivos tricíclicos en estos casos y, sin embargo, presentan un perfil de efectos adversos más favorable y una mayor seguridad en situaciones de intoxicación. No obstante, en algunos países se debate sobre si la utilización generalizada de los ISRS compensa su coste más elevado (3, 4).

El conocimiento de los aspectos farmacocinéticos básicos de los agentes psicotrópicos es un requisito imprescindible para asegurar su utilización clínica segura y efectiva. Este hecho es, si cabe, más importante en el campo de los antidepresivos y en particular de los ISRS, ya que las características cinéticas de estos fármacos constituyen además uno de los criterios fundamentales para su selección. En principio se acepta que todos los ISRS tienen una eficacia similar en el tratamiento de la depresión, por lo que las posibles diferencias entre ellos son las derivadas de sus características farmacocinéticas (incluyendo la capacidad de interacción), perfil de toxicidad y coste.

En este trabajo de revisión se describen los criterios básicos utilizados para definir las características farmacocinéticas de los antidepresivos desde una perspectiva clínica y se revisan los perfiles farmacocinéticos específicos de los ISRS registrados en España, incidiendo fundamentalmente en sus aspectos diferenciales. Esta información pretende ser útil para la selección y manejo de los ISRS, así como para reducir el riesgo de interacciones potencialmente graves que se pueden producir con otros fármacos.

Los datos sobre la farmacocinética clínica e interacciones fueron obtenidos efectuando una búsqueda en IDIS desde 1/85 a 6/95 de los ISRS registrados en España (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina). A partir de los artículos de revisión recuperados se localizaron otros artículos adicionales, anteriores o correspondientes a revistas no indexadas en la base de datos IDIS, que se consideraron de interés.

## CONSIDERACIONES FARMACOCINETICAS FUNDAMENTALES EN EL USO DE ANTIDEPRESIVOS

En este apartado se comentan los aspectos farmacocinéticos fundamentales que interesa conocer para la utilización clínica de los fármacos antidepresivos. Se han seguido los criterios expuestos por Preskorn (5), ya que han sido utilizados también por otros autores en revisiones publicadas recientemente (6, 7). La Tabla 1 recoge dichos criterios fundamentales junto con las características óptimas que debería reunir el antidepresivo ideal.

**Tabla 1. Criterios farmacocinéticos fundamentales en el uso de antidepresivos\***

Criterio	Circunstancia óptima
Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ )	$t_{m\acute{a}x}$ relativamente prolongado (4-8 h)
Metabolitos activos	Carecer de metabolitos con actividad farmacológica
Relación proporcional dosis/concentración plasmática	Presentar un comportamiento cinético lineal
Semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ )	$t_{1/2}$ relativamente larga (próxima a 24 h)
Farmacocinética en poblaciones especiales (geriatría, insuficiencia renal y hepática)	Alteraciones cinéticas mínimas o predecibles por efecto de edad o situaciones patológicas
Interacciones medicamentosas	No inducir modificaciones cinéticas en otros fármacos

\*Adaptada de Preskorn (5).

### Tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ )

El  $t_{m\acute{a}x}$  es un parámetro que se utiliza con frecuencia como medida de la velocidad de absorción y está relacionado con el valor de la concentración máxima que se alcanza ( $C_{m\acute{a}x}$ ). Cuanto más rápido es el proceso de absorción, menor es el  $t_{m\acute{a}x}$  y, a igualdad de dosis absorbidas, mayor será la  $C_{m\acute{a}x}$  alcanzada.

La trascendencia clínica de este parámetro en el campo de los antidepresivos radica en que para muchos de estos agentes la magnitud de la  $C_{m\acute{a}x}$  determina la aparición de ciertos efectos adversos (5). Por ejemplo, en el caso de los antidepresivos tricíclicos, los efectos adversos cardiotoxicos y la sedación se relacionan con  $C_{m\acute{a}x}$  elevadas, de forma que las aminas terciarias que se absorben con mayor rapidez que las secundarias ( $t_{m\acute{a}x}$  = una-tres horas y  $t_{m\acute{a}x}$  = cuatro-ocho, respectivamente) se suelen asociar con peor tolerancia y seguridad.

Este aspecto no parece tener tanta repercusión clínica para el grupo de los ISRS. Estos fármacos se absorben más lentamente que la mayoría de los otros antidepresivos ( $t_{m\acute{a}x}$  = cuatro-ocho horas) y sus efectos adversos gastrointestinales no parecen tener relación con las  $C_{m\acute{a}x}$  que se alcanzan tras su administración oral.

### Metabolitos activos

Una característica importante en la farmacocinética de los antidepresivos es la existencia de vías metabólicas, fundamentalmente desmetilación e hidroxilación aromática, que determinan en algunos casos la formación de metabolitos dotados de actividad farmacológica (5, 8). La contribución de estos metabolitos al efecto terapéutico o tóxico del medicamento puede ser tan significativa que sea necesario considerar la suma de la actividad de ambos productos (medicamento + metabolito).

La relación entre las concentraciones de medicamento y metabolito presenta variaciones individuales extraordinariamente acusadas, dado que el metabolismo hepático de estos fármacos se encuentra muy influenciado por factores genéticos, fisiopatológicos e interacciones con otros fármacos. En consecuencia, la existencia de metabolitos biológicamente activos contribuye a las variaciones interindividuales en los efectos y complica la predicción de la respuesta y el ajuste de la dosis.

Este es uno de los aspectos cinéticos que origina diferencias con mayor trascendencia entre los distintos ISRS. Además, desde el punto de vista clínico para este grupo de antidepresivos hay que considerar que sus metabolitos pueden tener dos tipos de actividad (5). En primer lugar, una actividad inhibidora de la recaptación de serotonina de la que deriva el efecto antidepresivo y, en segundo lugar, una actividad inhibidora de distintas isoenzimas del citocromo P450 que es responsable de la producción de interacciones con otros fármacos.

### Semivida de eliminación

La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es un parámetro importante a considerar, ya que condiciona el intervalo

posológico, así como el tiempo que tarda en alcanzarse el estado de equilibrio desde que se inicia el tratamiento o se modifica la dosis, y el tiempo que tarda en eliminarse el fármaco del organismo, después de interrumpir su administración. Este parámetro es el que determina diferencias más acusadas entre los distintos ISRS.

El antidepresivo ideal debe tener una  $t_{1/2}$  intermedia, de aproximadamente veinticuatro horas (9). Esta  $t_{1/2}$  permite su administración en una sola toma al día e implica que la concentración en el estado de equilibrio tarda en alcanzarse cuatro-cinco días. Teóricamente, siempre que el fármaco tenga una  $t_{1/2}$  entre diecisiete y treinta y seis horas es factible su administración en una sola dosis diaria, manteniendo concentraciones séricas adecuadas en el estado de equilibrio. En el caso de que el fármaco tenga metabolitos activos es preciso considerar también la  $t_{1/2}$  de los metabolitos y lo idóneo sería que éstos presentaran valores de  $t_{1/2}$  análogos a los del fármaco original, para evitar su posible acumulación en el organismo (8, 9).

Una  $t_{1/2}$  notablemente inferior a veinticuatro horas hace necesario administrar el fármaco más de una vez al día, lo cual dificulta el cumplimiento del tratamiento.

Por el contrario, una  $t_{1/2}$  larga, mucho mayor de veinticuatro horas, implica un retraso en el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio; en estos casos, tras el inicio del tratamiento o un ajuste de la dosis, los efectos terapéuticos o tóxicos pueden tardar en manifestarse varias semanas. Debe destacarse que algunos de los efectos adversos que producen los ISRS, como la disfunción sexual, apatía y astenia, se pueden confundir con los síntomas de la propia enfermedad. Estos efectos son dependientes de la concentración y, por tanto, su aparición puede retrasarse en caso de antidepresivos con  $t_{1/2}$  largas. Ello puede hacer pensar que se trata de un fracaso terapéutico en lugar de una manifiesta sobredosificación, llevando al clínico a la toma de decisiones equivocadas.

Una  $t_{1/2}$  larga implica también una acumulación del fármaco en el organismo y una prolongación del tiempo necesario para que se elimine el fármaco después de interrumpir el tratamiento. Esta mayor permanencia puede dar lugar a problemas importantes en situaciones de intoxicación, cuando se presentan reacciones adversas o efectos molestos para el paciente, o cuando ante una falta de respuesta se desea cambiar a otro antidepresivo, con el que puede haber interacciones importantes (por ejemplo, entre ISRS e inhibidores de la monoaminoxidasa —IMAO—). Así, este aspecto es muy importante para la fluoxetina (5, 8, 9), cuyo metabolito activo, norfluoxetina, tiene una  $t_{1/2}$  de siete-quince días aproximadamente. Se precisa un tiempo igual a cuatro o cinco veces la  $t_{1/2}$  del metabolito, es decir, varias semanas, para que se alcance el estado de equilibrio o para que se eliminen todos los productos activos del organismo. Por ello, para iniciar un tratamiento con IMAO se aconseja esperar un mínimo de cinco semanas después de suspender la administración de fluoxetina.

### Relación lineal entre dosis y concentraciones plasmáticas

El comportamiento cinético de los antidepresivos suele ser de tipo lineal a las dosis habitualmente utiliza-

das en clínica en la mayoría de los pacientes, aunque en determinadas circunstancias (intoxicaciones, dosis altas, pacientes geriátricos, etc.) puede observarse un comportamiento no lineal, como consecuencia de una saturación de las vías metabólicas.

Sin embargo, algunos antidepresivos, como ocurre con determinados ISRS, presentan una cinética no lineal dentro del margen habitual de dosis. En estos casos un incremento de la dosis conlleva una  $t_{1/2}$  más prolongada y un aumento desproporcionado de las concentraciones en plasma y previsiblemente de sus efectos, tanto terapéuticos como tóxicos (5, 8). Ello contribuye a una mayor variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas alcanzadas en el estado de equilibrio, entre los pacientes tratados con dosis similares, y dificulta el ajuste de la dosificación.

### Poblaciones especiales

Diversos factores fisiopatológicos pueden modificar la cinética de disposición de los antidepresivos, por lo que en ocasiones es necesario modificar su posología o extremar las precauciones de su empleo. Dada la amplia utilización de los ISRS y que éstos se suelen emplear con preferencia a los antidepresivos tricíclicos en poblaciones de riesgo, por su perfil de toxicidad más favorable, es necesario conocer su comportamiento cinético en todas las posibles situaciones clínicas en que se empleen. Siempre que sea posible, para cada grupo de población se seleccionará el agente antidepresivo que previsiblemente experimente menores alteraciones cinéticas.

Así, los pacientes geriátricos constituyen el grupo de población en la que probablemente resulte más difícil manejar los antidepresivos con eficacia y seguridad, siendo aconsejable utilizar los ISRS (10, 11). En estos pacientes la dosis de la mayoría de los antidepresivos tiene que ser reducida ya que, debido a los cambios fisiológicos asociados al proceso de envejecimiento, se alcanzan concentraciones más elevadas que en pacientes jóvenes tras la administración de dosis similares. Asimismo, es preciso evitar que se produzcan interacciones con otros medicamentos prescritos frecuentemente en esta población. Por último, hay que tener en cuenta que estos pacientes muestran una mayor sensibilidad que los pacientes jóvenes para una misma concentración de fármacos psicoactivos, siendo más frecuente la aparición de efectos adversos.

La presencia de enfermedades asociadas puede también influir sobre la cinética de los antidepresivos y requerir un ajuste de la dosis (5). En este sentido, la mayoría de estos fármacos precisan reducir la dosis en la insuficiencia hepática. En caso de reducción del funcionamiento renal es preciso considerar que puede producirse una acumulación de los metabolitos.

### Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones de los antidepresivos pueden ser de dos tipos: farmacocinéticas y farmacodinámicas (9). Las interacciones farmacocinéticas suelen producirse

fundamentalmente por modificación del metabolismo de otros fármacos. Así por ejemplo, todos los ISRS y sus metabolitos son capaces de inhibir la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450, la cual interviene en la biotransformación de fármacos, como los antidepresivos tricíclicos (8, 12). La inhibición del metabolismo de estos fármacos se refleja en un aumento de sus concentraciones y puede dar lugar a respuestas exageradas, con un aumento del riesgo de toxicidad. Se tiene más experiencia clínica y están mejor caracterizadas las interacciones de los antidepresivos tradicionales o de los primeros ISRS comercializados, como la fluoxetina, pero el conocimiento es más limitado cuando se trata de los antidepresivos de introducción clínica más reciente.

Teniendo en cuenta que la magnitud y la significación clínica de las interacciones debidas a la inhibición del metabolismo de fármacos depende de múltiples factores (concentraciones respectivas de fármaco inhibidor y sustrato, estereoespecificidad, polimorfismo genético, metabolismo saturable, etc.), además de la potencia intrínseca del fármaco inhibidor, es posible anticipar el sentido de la interacción, pero no es posible predecir, en la mayoría de las ocasiones, su repercusión clínica y, en consecuencia, los cambios requeridos en la posología.

Este hecho, y la posibilidad de interacciones simultáneas a nivel farmacodinámico, hace que sea fundamental el conocimiento de los mecanismos de las interacciones y sus posibles consecuencias, para evitar riesgos de posible toxicidad en el manejo de estos fármacos.

## PROPIEDADES FARMACOCINETICAS DE LOS ANTIDEPRESIVOS ISRS

### Absorción

Las características de absorción de los ISRS se recogen en la Tabla 2. En general, estos fármacos son compuestos liposolubles que presentan una buena absorción tras su administración oral. Su velocidad de absorción

Tabla 2. Características de absorción de los ISRS

Fármaco	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	F (%)	Efecto de la ingesta de alimentos	Referencias
Fluoxetina	4-8 (1,5-12)	72* (perros)	Sin efecto sobre AUC Retraso en $t_{m\acute{a}x}$ (3,5 h)	(13, 19, 21)
Fluvoxamina	5-6 (1-12)	60* (perros)	Sin efectos significativos	(14, 15, 20)
Paroxetina	5 (0,5-11)	—	Sin efectos significativos	(16, 22)
Sertralina	6-8 (4,5-8,4)	22-36* (ratas y perros)	Aumento en AUC y $C_{m\acute{a}x}$ Sin efecto sobre $t_{m\acute{a}x}$	(17, 18)

\*Datos obtenidos en animales.  $t_{m\acute{a}x}$ : Tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) tras una dosis única. F: Biodisponibilidad absoluta. AUC: Área bajo la curva de niveles plasmáticos.

es lenta, más prolongada que la de otras clases de anti-depresivos, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas habitualmente entre las cuatro y las ocho horas de la administración (13-18).

La fracción de dosis absorbida en el tracto gastrointestinal parece ser elevada; no obstante, la biodisponibilidad sistémica de los ISRS se reduce notablemente por el extenso efecto de primer paso que experimentan. No se dispone de información sobre su biodisponibilidad absoluta en humanos, por carecerse de formulaciones para administración intravenosa. Los datos obtenidos en modelos animales indican que una fracción importante y variable de la dosis es metabolizada por efecto de primer paso (18-20). La biodisponibilidad de la paroxetina se incrementa tras su administración en dosis múltiples o en dosis altas, por una saturación parcial del metabolismo de primer paso (16), mientras que este hecho no se observa con los restantes fármacos de este grupo (15, 18, 21).

La ingesta de alimentos produce escasas o nulas modificaciones en la absorción, sin consecuencias clínicas. Este aspecto presenta interés para los ISRS, ya que estos fármacos se suelen administrar con alimentos para reducir sus efectos adversos gastrointestinales. En el caso de fluvoxamina y paroxetina la ingesta de alimentos no interfiere significativamente con la absorción (14, 22); con fluoxetina se ha observado un retraso en la absorción, pero no en la fracción de dosis absorbida (21). Con sertralina se ha descrito un ligero aumento de la biodisponibilidad, reflejado en un incremento del área bajo la curva de niveles plasmáticos, AUC (32%) y de la  $C_{\text{máx}}$  (39%) (18), por lo que se recomienda su administración con las comidas. Ello ha sido atribuido a una cierta disminución de su metabolismo de primer paso, como consecuencia del aumento del flujo sanguíneo portal producido por la comida.

## Distribución

La alta liposolubilidad de los ISRS determina que se distribuyan rápida y ampliamente en el organismo, difundiendo a través de la barrera hematoencefálica. El volumen aparente de distribución presenta valores elevados que exceden del peso corporal (Tabla 3) (17, 22-24), lo que implica que sólo una pequeña fracción (< 4%) del total del fármaco en el organismo se encuentra presente en la circulación sistémica.

El grado de fijación a las proteínas plasmáticas es alto (> 90%) para todos los ISRS (13, 16, 18), excepto fluvoxamina, que presenta un porcentaje de fijación del 77% (24). Este hecho tiene escasa relevancia debido a las especiales características de distribución de los ISRS.

Estos fármacos son excretados por la leche materna, alcanzando concentraciones similares (paroxetina) o menores (fluvoxamina, fluoxetina y su metabolito activo norfluoxetina) que las plasmáticas, según ha sido cuantificado en casos aislados (16, 25-27). Se ha estimado que las cantidades totales excretadas en leche de fluoxetina y fluvoxamina serían muy pequeñas, menores del 1% de la dosis que recibe la madre, y no resulta-

**Tabla 3. Características de distribución de los ISRS**

Fármaco	Vd (l/kg)	Fijación a proteínas plasmáticas (%)	Paso a leche materna (relación leche materna/plasma)	Referencias
Fluoxetina	FLX: 35 ± 21 NorFLX: 24 ± 6	94	Sí (FLX: 0,14-0,50)* (NorFLX: 0,09-0,35)*	(13, 23, 25, 26)
Fluvoxamina	> 5	77	Sí (0,29)**	(24, 27)
Paroxetina	3-28	95	Sí (1)	(16, 22)
Sertralina	> 20	98	ND	(17, 18)

\*Dos casos. \*\*Un caso. Vd: Volumen aparente de distribución. ND: No descrito. FLX: Fluoxetina. NorFLX: Norfluoxetina.

rían lesivas para el lactante (26, 27), lo cual apoyaría su empleo en la depresión postparto. A pesar de ello, en la actualidad no se recomienda su uso durante la lactancia.

## Eliminación

Todos los ISRS se eliminan del organismo mayoritariamente por metabolismo hepático, excretándose por vía renal un máximo del 10% de la dosis absorbida como fármaco inalterado. Este proceso de biotransformación es el principal responsable de las diferencias cinéticas existentes entre los distintos ISRS, las cuales afectan fundamentalmente a los valores  $t_{1/2}$ , formación o no de metabolitos activos y tipo de cinética de eliminación. La Tabla 4 resume estos aspectos cinéticos para cada uno de los ISRS.

### Fluoxetina

El perfil metabólico de la fluoxetina no se ha caracterizado por completo, ni se han identificado todos sus productos metabólicos. Se ha encontrado que por N-desmetilación se forma el metabolito principal, la norfluoxetina, y que posteriormente ambos productos se conjugan con el ácido glucurónico y se excretan por vía renal (21). Del total de fármaco recuperado en orina (un 60% de la dosis administrada después de treinta y cinco días), un 2,5% corresponde a fluoxetina inalterada, un 5,2% a fluoxetina-glucurónico, un 10% a norfluoxetina y un 9,5% a norfluoxetina-glucurónico, mientras que no se han identificado los productos correspondientes al 72,8% restante de la fracción excretada en orina.

La potencia y selectividad de la norfluoxetina, con respecto a la inhibición de la recaptación de serotonina, parecen ser equivalentes a las del fármaco original y sus concentraciones en el estado de equilibrio son próximas (19), por lo que este metabolito activo contribuye significativamente a la actividad biológica de la fluoxetina y desde el punto de vista clínico hay que considerar entonces el comportamiento cinético tanto del medicamento como del metabolito.

Tabla 4. Características de eliminación de los ISRS

Fármaco	Metabolitos activos (Actividad F/M)	$t_{1/2}$ (h)		Tipo de cinética	Referencias
		Dosis única	Dosis múltiple		
Fluoxetina	Sí (1)	FLX: $\approx$ 2 días (1-9) NorFLX: $\approx$ 7 días (3-20)	> 4 días Sin cambios	No lineal	(13, 19, 28)
Fluvoxamina	No	15-19 (8-28)	$\approx$ 22 (13-23)	Lineal a dosis terapéuticas	(31, 33, 34)
Paroxetina	No	$\approx$ 10-16 (elevada variabilidad)	$\approx$ 26 (elevada variabilidad)	No lineal	(16, 35, 36)
Sertralina	No	25-26 (22-32)	Sin cambios	Lineal	(17, 40)

Actividad F/M: Relación de actividad fármaco/metabolito sobre el proceso de recaptación de serotonina, obtenido «in vitro». FLX: Fluoxetina. NorFLX: Norfluoxetina.

Las  $t_{1/2}$  de fluoxetina y norfluoxetina son largas, debido a su elevado Vd que refleja su gran fijación a tejidos, y presentan una gran variabilidad interindividual (13, 21). Después de la administración de una dosis única, la  $t_{1/2}$  de fluoxetina presenta un valor medio de  $\approx$  dos días (uno-nueve días) y la de norfluoxetina de  $\approx$  siete días (tres-veinte días) (13, 19). Cuando se administran dosis múltiples, la  $t_{1/2}$  de fluoxetina se prolonga hasta valores medios de cuatro días o más (19, 28) y, como consecuencia, las concentraciones plasmáticas son mayores de las previstas en los estudios de dosis únicas. Ello se debe a una reducción progresiva del aclaramiento e indica la existencia de una cinética no lineal. Sin embargo, la norfluoxetina parece tener una cinética lineal y su  $t_{1/2}$  no se modifica significativamente en la administración crónica (19).

Las prolongadas  $t_{1/2}$  tanto de fluoxetina como de su metabolito activo, las más largas de los cuatro ISRS, tienen varias consecuencias a considerar en su utilización clínica. Debido a estas largas  $t_{1/2}$ , los cambios en la dosis no se reflejarán totalmente en las concentraciones plasmáticas hasta más de cuatro semanas después, hecho que afecta a la optimización de la dosis, así como a la suspensión del tratamiento. En primer lugar, se deben esperar más de cuatro semanas de tratamiento para que se alcance la respuesta correspondiente a la dosis utilizada y sólo después, en caso de no observarse mejoría clínica, se puede considerar un aumento de la dosis. En segundo lugar, hay que tener en cuenta que, al igual que los efectos terapéuticos, los efectos adversos dependientes de la concentración pueden también tardar en manifestarse varias semanas. Dado que estos efectos pueden confundirse con algunos síntomas depresivos, es preciso diferenciarlos de un fracaso terapéutico, ya que si no pueden llevar a la decisión equivocada de aumentar la dosis. Por otra parte, las largas  $t_{1/2}$  de fluoxetina y norfluoxetina determinan también una persistencia de los efectos tras la interrupción del tratamiento. Ello puede constituir una posible ventaja en pacientes con bajo cumplimiento, que mantendrán las concentraciones y el efecto antidepressivo estables cuando esporádicamente dejan de tomar alguna dosis, pero resulta un inconveniente cuando se presentan efectos adversos y cuando se prescriben fármacos que pue-

den interactuar con estos compuestos de forma importante. Así, se ha descrito algún caso de reacciones adversas e interacciones que se mantuvieron varias semanas después de suspender el tratamiento, como consecuencia de la persistencia de este fármaco y de su metabolito activo en el organismo (29, 30). En este sentido, cabe mencionar que deberá pasar un mínimo de cinco semanas entre la discontinuación de fluoxetina y el comienzo de un tratamiento con IMAO.

Los efectos de la edad avanzada en el metabolismo de fluoxetina no han sido estudiados suficientemente. En un estudio efectuado tras la administración de una dosis única, no se observaron diferencias en la  $t_{1/2}$  de este fármaco entre ancianos sanos y jóvenes (21). No obstante, debido al comportamiento cinético no lineal de este fármaco, no pueden extrapolarse los resultados obtenidos con una dosis única a la administración de dosis múltiples y se recomienda reducir la dosis en pacientes geriátricos con enfermedades o medicación simultáneas.

En pacientes con cirrosis alcohólica estabilizada, las  $t_{1/2}$  de fluoxetina y norfluoxetina se prolongaron significativamente (23). En estos casos, se recomienda reducir la dosis inicial un 50% y considerar una reducción mayor en pacientes con afectación hepática grave.

Las  $t_{1/2}$  de fluoxetina y norfluoxetina no se modificaron significativamente en pacientes con insuficiencia renal tras la administración de dosis únicas (13). Se necesitaría disponer de estudios de dosis múltiples para determinar si se produce una acumulación de fluoxetina o de su metabolito en el organismo. En todo caso, se recomienda la administración inicial de una dosis menor.

#### *Fluvoxamina*

La fluvoxamina se metaboliza ampliamente en el hígado, excretándose por vía renal un 94% de la dosis administrada (31), principalmente en forma de metabolitos (32) y hasta un máximo del 4% como fármaco inalterado (33). Se han aislado 11 metabolitos diferentes en orina, de los cuales se han identificado nueve que constituyen el 85% de la fracción excretada (32). Sólo uno de los dos metabolitos mayoritarios muestra una débil actividad «in vitro» sobre el proceso de recaptación de

serotonina (34), por lo que se considera que éstos no contribuyen al efecto terapéutico de la fluvoxamina.

La  $t_{1/2}$  de fluvoxamina muestra una gran variabilidad interindividual, presentando un valor medio de quince-diecinueve horas (ocho-veintiocho horas) después de la administración de una dosis oral única (32, 33); aumenta, aunque no significativamente, hasta valores medios de veintidós horas (trece-veintitrés horas) tras la administración crónica (33). Se considera que la cinética de este fármaco es lineal dentro del margen de dosis de 25 a 100 mg (15). El valor de la  $t_{1/2}$  posibilita la administración de fluvoxamina en uno o dos dosis diarias (15) y determina que el estado de equilibrio se alcance como máximo en siete días.

El comportamiento cinético de fluvoxamina en voluntarios sanos de edad avanzada no difiere del observado en individuos jóvenes, según los estudios llevados a cabo con dosis únicas y múltiples (24, 33), por lo que no es preciso modificar la posología en este grupo de población. En pacientes con cirrosis hepática la  $t_{1/2}$  de fluvoxamina se prolonga significativamente, mientras que en pacientes con insuficiencia renal no parece modificarse, aunque se recomienda disminuir la dosis inicial por precaución (20).

### Paroxetina

La paroxetina se metaboliza extensamente por oxidación hepática, formándose un catecol intermedio que sufre después un proceso de metilación, produciéndose finalmente glucurónidos y sulfatos (16, 22). Un 64% de la dosis absorbida se excreta por orina y una proporción menor por bilis, prácticamente en su totalidad como productos de biotransformación (22). Los metabolitos carecen de actividad inhibidora significativa sobre la recaptación de serotonina, por lo que no contribuyen a los efectos terapéuticos del propio fármaco (22).

El proceso metabólico de la paroxetina es muy complejo y presenta una cinética de eliminación no lineal, siendo ésta la causa de la amplia variabilidad observada en las concentraciones plasmáticas que se obtienen en los distintos pacientes al administrar las dosis habituales (35, 36).

El comportamiento cinético no lineal de paroxetina se ha atribuido frecuentemente a un fenómeno de autoinhibición, una expresión que en términos cinéticos implica cambios en la síntesis o en la conformación de las enzimas que catalizan la biotransformación del fármaco. Sin embargo, lo que ocurre realmente es una saturación de alguna de sus vías metabólicas, caracterizada por una reducción progresiva del aclaramiento al aumentar las concentraciones plasmáticas, que responde a la ecuación de Michaelis-Menten (8). En concreto, se ha demostrado que el metabolismo de paroxetina tiene lugar a través de dos vías metabólicas paralelas: una de alta afinidad pero de baja capacidad, es decir, saturable o no lineal, y otra de baja afinidad y de alta capacidad, es decir, lineal (35).

Se ha comprobado que la isoenzima que interviene en la vía metabólica saturable es la CYP2D6 (35). Esta isoenzima presenta polimorfismo genético (tipo espar-

teína/debrisoquina) existiendo dos fenotipos: metabolizadores lentos y rápidos. En la población caucásica aproximadamente el 7% son metabolizadores lentos y la mayoría restante son metabolizadores rápidos (37).

Los metabolizadores lentos carecen o presentan un bajo nivel de la isoenzima CYP2D6 y en consecuencia los fármacos que son sustratos de esta isoenzima, como la paroxetina, se eliminan muy lentamente por excreción renal o por vías metabólicas alternativas de baja afinidad. Por ello, estos pacientes presentan valores de  $t_{1/2}$  y de AUC muy elevados, pero no manifiestan un comportamiento cinético no lineal al carecer de la vía saturable. Así, tras la administración de 30 mg/día de paroxetina en estos pacientes se comprobó que la AUC apenas se modifica de la dosis inicial hasta el momento en que se alcanza el estado de equilibrio (3.910 y 4.410 nmol  $\times$  h/l, respectivamente) (35).

En los metabolizadores rápidos, la paroxetina, como la mayoría de los fármacos en cuya biotransformación interviene esta isoenzima, se elimina en paralelo a través de la vía saturable mediada por la CYP2D6 que es la vía principal y a través de otras vías minoritarias de baja afinidad. En estos pacientes se observa un aumento de los valores de  $t_{1/2}$  y de AUC en los tratamientos con dosis múltiples en relación a los valores obtenidos tras la administración de una dosis única. En consecuencia, las concentraciones séricas se incrementan de forma no proporcional a las dosis administradas. Así, tras la administración de 30 mg/día de paroxetina a un grupo de metabolizadores rápidos se observó un aumento del AUC de 550 a 2.550 nmol  $\times$  h/l, de la primera dosis al estado de equilibrio (35). Este comportamiento farmacocinético presenta, por tanto, importantes implicaciones desde el punto de vista de una posible toxicidad o falta de eficacia, por lo cual deben tomarse precauciones especiales para establecer la dosis correcta.

La amplia variabilidad metabólica comentada conduce a una gran variabilidad en la  $t_{1/2}$ . Cabe destacar que algunos autores han caracterizado la eliminación de paroxetina aplicando cinética michaeliana (36). Los valores citados para las  $t_{1/2}$  tras la administración en dosis única y múltiples de 20 y 50 mg oscilan entre tres y sesenta y cinco horas (16), observándose un solapamiento entre los valores obtenidos para los distintos grupos de población.

La cinética de disposición de paroxetina se ve muy afectada por la edad. En comparación con los adultos más jóvenes, los voluntarios sanos de edad superior a sesenta y cinco años muestran una eliminación mucho más lenta, habiéndose sugerido que este grupo de población podría ser más susceptible a la saturación de su capacidad metabólica. No obstante, como ya se ha mencionado previamente, hay una amplia superposición entre los valores obtenidos de  $t_{1/2}$  debido a la variabilidad interindividual. En un estudio efectuado en 13 metabolizadores rápidos y tres lentos de distintas edades, tras la administración de una dosis de 30 mg/día de paroxetina, al considerar en conjunto las concentraciones alcanzadas en el estado de equilibrio se obtuvo una variación de 25 veces (de 25 a 670 nmol/l). El extremo más alto correspondió a ancianos metabolizado-

**Tabla 5. Comportamiento cinético de los ISRS en poblaciones especiales**

Fármaco	Edad avanzada		Insuficiencia hepática		Insuficiencia renal		Referencias
	Efecto	Ajuste dosis	Efecto	Ajuste dosis	Efecto	Ajuste dosis	
Fluoxetina	0*	↓ dosis, P	↑ t <sub>1/2</sub> **	↓ dosis ≥ 50%	0*	↓ dosis, P	(13, 21, 23)
Fluvoxacina	0	↔ dosis, P	↑ t <sub>1/2</sub>	↓ dosis, P	0*	↓ dosis, P	(20, 24, 33)
Paroxetina	↑ t <sub>1/2</sub>	↓ dosis, P	↔ ↑ t <sub>1/2</sub> ***	↓ dosis, P	↑ t <sub>1/2</sub>	↓ dosis, P	(16, 38)
Sertralina	0	↔ dosis	↑ t <sub>1/2</sub>	↓ dosis, P	0*	↔ dosis, P	(40, 41)

\*Los datos proceden de estudios de dosis únicas. \*\*Los datos proceden de pacientes con cirrosis alcohólica estabilizada. \*\*\*Resultados contradictorios. P: Precaución. ↓: Disminución. ↑: Aumento. ↔: Sin cambios.

res lentos y el más bajo a algunos metabolizadores rápidos (36). Se han obtenido resultados contradictorios sobre el efecto de la cirrosis hepática en la cinética de paroxetina (16, 38). En pacientes con insuficiencia renal grave se observó una prolongación de la t<sub>1/2</sub> de este fármaco (16). En todos estos grupos de población se recomienda iniciar el tratamiento con la mínima dosis posible de paroxetina.

### Sertralina

Al igual que los otros ISRS, la sertralina sufre una extensa degradación metabólica en el hígado. Por desmetilación se forma primero la desmetilsertralina y después ambos compuestos, sertralina y desmetilsertralina, son metabolizados a cetonas, derivados hidroxilados y conjugados con el ácido glucurónico, excretándose los metabolitos finales en proporciones similares por orina y bilis (17). Tras la administración de sertralina por vía oral, un 88% de la dosis se recupera en orina y heces al cabo de siete días (39).

La desmetilsertralina muestra una actividad sobre el proceso de recaptación de serotonina ocho veces menor que el fármaco inalterado, habiéndose comprobado «in vivo» que la actividad antidepressiva de la sertralina se debe solamente a la actividad del propio fármaco (17).

La t<sub>1/2</sub> de sertralina presenta valores medios de veinticinco-veintiséis horas (17, 40), lo que permite su administración en una dosis única diaria sin que se produzca una acumulación significativa tras su administración crónica. La t<sub>1/2</sub> es similar tras la administración de una dosis única que en el estado de equilibrio, indicando una cinética lineal en el margen de dosis utilizadas (50-200 mg). El perfil de eliminación lineal de sertralina, a diferencia de fluoxetina y especialmente de paroxetina, determina una menor variabilidad interindividual en las concentraciones alcanzadas, lo que facilita la optimización de los esquemas posológicos (5, 8). Así, tras la administración de dosis fijas de fluoxetina, paroxetina y sertralina el coeficiente de variación de las concentraciones plasmáticas fue menor para sertralina (38%) que para los otros ISRS (paroxetina, 71%; fluoxetina, 44%, y norfluoxetina, 42%), debido a la menor variabilidad en el proceso de eliminación (5).

En estudios realizados tras la administración de dosis múltiples, no se encontraron modificaciones de la cinética

de disposición de sertralina en ancianos (40). Cabe mencionar que los hombres jóvenes presentaron valores de t<sub>1/2</sub> ligeramente menores que las mujeres jóvenes y que los ancianos de ambos sexos, hecho que no tiene repercusión clínica. En pacientes geriátricos no se considera necesario modificar la dosis, presentando en conjunto un perfil cinético idóneo para este grupo de población (11).

Los pacientes con insuficiencia hepática muestran una eliminación de sertralina más lenta, igual que ocurría con los otros ISRS (40). La insuficiencia renal grave no parece modificar la velocidad de eliminación de este fármaco, como se ha comprobado en estudios realizados en dosis única, probablemente como consecuencia del carácter dual del proceso global de eliminación (40, 41). Debido a la ausencia de actividad de los productos de biotransformación, parece previsible que no se produzcan modificaciones en la respuesta antidepressiva con su administración crónica, en caso de acumulación de los metabolitos. La Tabla 5 resume el efecto y las recomendaciones para el ajuste de dosis para la sertralina y el resto de los ISRS en poblaciones especiales.

### INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

Los ISRS se administran frecuentemente a pacientes sometidos a tratamientos con otros fármacos, incluyendo otras clases de antidepressivos. Por ello resulta especialmente interesante conocer la capacidad de interactuar que presentan y las consecuencias clínicas que pueden derivarse. Este problema adquiere una mayor relevancia en algunas poblaciones de pacientes en las que los ISRS resultan los antidepressivos de elección.

La principal interacción de tipo farmacocinético deriva de su efecto inhibitorio sobre el proceso de biotransformación. Los ISRS actúan sobre el citocromo P450, responsable del metabolismo de una gran cantidad de fármacos y, como consecuencia, pueden provocar modificaciones en su eliminación cuando se administran conjuntamente. Es preciso mencionar que existen diferencias importantes en la capacidad de inhibición de los distintos ISRS (5).

El sistema del citocromo P450 está constituido por un grupo de isoenzimas, localizadas en el retículo endoplasmático de los hepatocitos, que catalizan la biotransformación de fármacos y otras sustancias endóge-

**Tabla 6. Isoenzimas P450 potencialmente inhibidas por ISRS y potencia inhibidora relativa del CYP2D6 «in vitro»**

ISRS	Isoenzimas P450 inhibidas	Potencia inhibidora relativa del CYP2D6 Ki (µM)	
		Crewe et al. (43)	Otton et al. (44)
Fluoxetina	2C		
	2D6	0,60	0,17
	3A4		
Norfluoxetina	2D6	0,43	0,19
Fluvoxamina	1A2		
	2C		
	2D6	8,20	1,8
Paroxetina	3A4		
	2D6	0,15	—
	M2	0,50	—
Sertralina	2C		
	2D6	0,70	1,5
	3A4		
Desmetilsertralina	2D6	—	—

Ki: Constante de inhibición (cuanto menor es el valor, mayor es la potencia inhibidora).

nas y exógenas. Estas isoenzimas presentan importantes diferencias en su genética molecular, especificidad de sustrato y susceptibilidad a la inhibición por diferentes agentes (42). Cada isoenzima está codificada por un solo gen, habiéndose identificado hasta el momento más de 200 genes para el sistema P450 (12). Las isoenzimas han sido clasificadas en un sistema de familias y subfamilias, en base a las secuencias homólogas de aminoácidos. En mamíferos se han identificado 10 familias, de las que sólo algunas se dividen en subfamilias, que a su vez pueden presentar isomorfismo. La nomenclatura adoptada consta de seis caracteres, correspondiendo los tres primeros (CYP) a la denominación del citocromo P450, seguido de un dígito que indica la familia a la que pertenece, una letra de subfamilia y un dígito para identificar la forma individual del P450 (12, 42).

En la Tabla 6 se recogen las distintas isoenzimas inhibidas por cada uno de los ISRS (12). Para algunas de ellas se ha detectado polimorfismo genético (genes con diferentes alelos que resultan de alguna mutación genética) que da lugar a una pronunciada variabilidad interindividual en los fármacos que son sustratos de dichas isoenzimas.

La isoenzima del citocromo P450 más conocida es la CYP2D6, la cual cataliza el metabolismo oxidativo de algunas clases de fármacos: antidepresivos tricíclicos (hidroxilación) y algunos neurolépticos, antiarrítmicos y betabloqueantes adrenérgicos (37). Esta isoenzima presenta polimorfismo genético, como se ha comentado previamente al describir el metabolismo de paroxetina, ISRS que es a la vez sustrato e inhibidor de la CYP2D6.

Los ISRS y algunos de sus metabolitos (aunque carezcan de actividad antidepresiva) inhiben la CYP2D6. En la Tabla 6 se recogen los valores de las constantes

de inhibición para los diferentes ISRS y metabolitos, procedentes de estudios realizados «in vitro» (43, 44). La paroxetina es el inhibidor metabólico más potente de la CYP2D6, seguido por fluoxetina, norfluoxetina y sertralina, mientras que la fluvoxamina tiene un efecto inhibidor más débil (43).

La CYP1A2 cataliza el metabolismo de teofilina y cafeína, así como la N-desmetilación de los antidepresivos tricíclicos. Posiblemente también presente polimorfismo genético, ya que se ha observado que el metabolismo de la cafeína presenta distribución trimodal en algunos grupos de población (12). La fluvoxamina es el único ISRS que inhibe esta isoenzima, comportándose como un inhibidor muy potente (5, 8).

La subfamilia 2C está formada al menos por cinco isoenzimas. La tolbutamida es metabolizada por varias de ellas, mientras que la warfarina se hidroxila específicamente por la isoenzima 2C9. Esta subfamilia también cataliza la biotransformación de fenitoína, diazepam y la N-desmetilación de los antidepresivos tricíclicos. Algunas de las isoenzimas de la subfamilia 2C presentan polimorfismo genético que justifica la variabilidad observada en el metabolismo de fármacos como la tolbutamida. La fluoxetina, la sertralina y en menor medida la fluvoxamina inhiben la CYP2C (8, 12).

La isoenzima 3A4 cataliza el metabolismo de numerosos fármacos, entre los que se encuentran también los antidepresivos tricíclicos (N-desmetilación), algunas benzodiazepinas y carbamazepina. Se ha sugerido la posible existencia de polimorfismo genético para esta isoenzima, la cual es inhibida por fluoxetina, fluvoxamina y sertralina (12).

Las propiedades descritas sugieren que los ISRS pueden producir potencialmente una interacción «in vivo» con numerosos fármacos. La trascendencia clínica de estas interacciones dependerá de la frecuencia con que se asocien estos fármacos, del margen terapéutico del fármaco cuyo metabolismo resulte afectado y de que el metabolismo hepático sea o no su principal vía de eliminación (37). A continuación se recogen algunas de las interacciones de los ISRS descritas hasta el momento actual. No obstante, es preciso señalar que algunas posibles interacciones con trascendencia clínica no están lo suficientemente estudiadas o existe una información muy limitada en la bibliografía recogida, especialmente para los ISRS de introducción más reciente.

### Fluoxetina

La fluoxetina es un potente inhibidor de la isoenzima CYP2D6 y, aunque no haya sido confirmado, posiblemente afecta también a las isoenzimas 2C y 3A4 (12).

Este ISRS es el más utilizado en la práctica clínica y frecuentemente se combina con antidepresivos tricíclicos en pacientes con depresión refractaria. Desde la primera notificación, en 1988, de una posible interacción entre fluoxetina y antidepresivos tricíclicos (45), se han descrito numerosos casos que demuestran un aumento de los niveles séricos y la aparición de síntomas de intoxicación cuando se asocia fluoxetina a amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina (30, 46-54).

Imipramina y amitriptilina sufren desmetilación a desipramina y nortriptilina, respectivamente, y los cuatro fármacos se hidroxilan, siendo dichos procesos catalizados por distintas isoenzimas del citocromo P450. Mientras que la hidroxilación es mediada por la isoenzima CYP2D6, en el proceso de desmetilación intervienen las isoenzimas 1A2, 2C y 3A4 (12). Se ha demostrado que la amitriptilina presenta una  $t_{1/2}$  mayor cuando se administra conjuntamente con fluoxetina, como consecuencia de la inhibición de su metabolismo (55). Por otra parte, la fluoxetina inhibe el metabolismo de imipramina y desipramina, pero parece afectar en menor proporción al proceso de desmetilación de la primera para formar desipramina, lo cual implica que la interacción se produce fundamentalmente a nivel de la hidroxilación de ambos compuestos, mediada por la isoenzima CYP2D6. En un estudio sobre el efecto inhibitorio de la fluoxetina en el metabolismo de estos dos fármacos, se observó un aumento de 10 veces en la concentración de desipramina y de tres veces en la de imipramina, pero como este último fármaco se metaboliza a desipramina, la totalidad del proceso de eliminación se modifica en la misma proporción para ambos antidepresivos, siendo preciso efectuar un ajuste similar de la dosis (56).

Se han publicado diversas recomendaciones sobre la dosificación de antidepresivos en una terapia combinada. En general, se recomienda reducir la dosis del antidepresivo tricíclico hasta un 75% (comenzar el tratamiento con el 25% de la dosis inicial) cuando se asocia fluoxetina (20 mg/día) al tratamiento, siendo necesarias reducciones mayores cuando es superior la dosis diaria. También se aconseja monitorizar semanalmente los niveles séricos del antidepresivo tricíclico hasta que se alcance el estado de equilibrio (57). Del mismo modo, si se inicia una terapia con antidepresivos tricíclicos dentro de las siete semanas siguientes a la interrupción de la administración de fluoxetina, se aconseja comenzar con la sexta o la tercera parte de la dosis habitual del antidepresivo tricíclico (58).

Los pacientes epilépticos padecen síntomas depresivos, situación en que está indicado el tratamiento con un agente antidepresivo. Se han descrito algunos casos de pacientes tratados con carbamazepina que han experimentado un aumento en las concentraciones plasmáticas de este fármaco cuando se administra conjuntamente con fluoxetina (59). La carbamazepina se elimina mayoritariamente por biotransformación, dando lugar al metabolito activo, carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) que posteriormente se transforma en un derivado inactivo. Ambos procesos están catalizados por el citocromo P450, posiblemente por la isoenzima CYP3A4 (12). Se ha observado que la asociación de fluoxetina produce una reducción del 30% en el aclaramiento del antiepiléptico y un aumento en los niveles séricos, tanto de carbamazepina como de su metabolito CBZ-E, así como la aparición de los síntomas neurotóxicos asociados a este compuesto. Este hecho indica que la fluoxetina inhibe tanto el metabolismo de la carbamazepina como el de su metabolito activo (60).

Se han descrito algunos casos de pacientes que sufrieron síntomas de intoxicación por fenitoína, en los

que se confirmó un incremento de sus niveles séricos durante el tratamiento concomitante con fluoxetina (61, 62). Se ha sugerido que se debe a una inhibición de la isoenzima 2C que cataliza la transformación de fenitoína en su principal metabolito, el 4-hidroxiderivado (12), aunque también se han citado otros posibles mecanismos, como el desplazamiento de la fenitoína de su fijación a las proteínas plasmáticas (61). En cualquier caso, se recomienda monitorizar los niveles de fenitoína cuando ésta se asocia a la fluoxetina.

Las benzodiazepinas se administran frecuentemente para contrarrestar los efectos adversos de los ISRS, tales como ansiedad e insomnio. La administración conjunta de diazepam y fluoxetina produce una disminución del aclaramiento del agente ansiolítico (63). El mecanismo propuesto para explicar esta interacción es la inhibición de la isoenzima 2C por la fluoxetina y la norfluoxetina, isoenzima que interviene en el metabolismo de diazepam a desmetildiazepam. Por otra parte, las triazolobenzodiazepinas se metabolizan por la isoenzima 3A4, habiéndose comprobado que se produce un aumento de las concentraciones de alprazolam, pero no de clorazepam (64) ni de triazolam (65), cuando se administran asociados a fluoxetina. Por tanto, los estudios individuales no permiten obtener conclusiones definitivas aplicables a todos los fármacos del grupo.

Se han descrito casos aislados de interacciones de fluoxetina con terfenadina (66) y algunos antipsicóticos, tales como clozapina, pimozida, haloperidol y flufenazina (67, 68).

### **Fluvoxamina**

La fluvoxamina es un potente inhibidor de la isoenzima 1A2 y, por tanto, puede interactuar con fármacos como teofilina y cafeína. También produce una cierta inhibición, aunque menor, sobre las isoenzimas 2C, 2D6 y 3A4, mecanismo que puede dar lugar a interacciones con algunos antidepresivos, benzodiazepinas, antipsicóticos y carbamazepina (8, 12).

Se ha descrito un caso aislado en el que se observó un pronunciado incremento de los niveles séricos de teofilina, asociado a manifestaciones de intoxicación (náuseas, vómitos, arritmias y convulsiones), tras su administración conjunta con fluvoxamina (69). Ante esta situación se recomienda monitorizar los niveles séricos de teofilina.

La asociación de fluvoxamina y algunos antidepresivos tricíclicos provoca un aumento de sus niveles séricos, asociado a una sintomatología de intoxicación. Se ha comprobado que la fluvoxamina, al igual que la fluoxetina, modifica la biotransformación hepática de estos fármacos, pero el grado en que afecta a las distintas vías metabólicas es diferente. Así, mientras que la fluoxetina inhibe principalmente la formación de hidroxiderivados de los antidepresivos tricíclicos y en menor medida la N-desmetilación, la fluvoxamina afecta principalmente a este último proceso por inhibir fundamentalmente las isoenzimas 1A2 y 2C. En consecuencia, se modifica de forma significativa la eliminación de los antidepresivos tricíclicos que se metabolizan por N-des-

metilación, afectando escasamente a aquellos que sólo sufren hidroxilación (70). Así, en algunos pacientes se ha observado una prolongación de la  $t_{1/2}$  de amitriptilina y clomipramina cuando se administran asociadas a fluvoxamina, pero no se produce ninguna modificación en la cinética de eliminación de los metabolitos de estos fármacos (desmetilclomipramina y nortriptilina) (71). Se han descrito casos de aumentos importantes en los niveles séricos de imipramina en terapia combinada con fluvoxamina (72, 73), mientras que en el caso de desipramina se produjo sólo un ligero aumento de las concentraciones atribuible a la débil inhibición de la fluvoxamina sobre la CYP2D6 (72). Por todo ello es aconsejable monitorizar las concentraciones séricas de los antidepresivos tricíclicos, especialmente de aquellos que son metabolizados por N-desmetilación, como imipramina y amitriptilina, cuando se asocian a la fluvoxamina.

Este fármaco produce también un aumento de los niveles séricos de diazepam, debido a la inhibición de la isoenzima CYP2C. A diferencia de la fluoxetina, la fluvoxamina aumenta también la concentración del metabolito activo del diazepam, el N-desmetildiazepam, ya que tiene un efecto inhibidor sobre las dos secuencias metabólicas: la biotransformación de diazepam en N-desmetildiazepam y la conversión de éste en oxazepam (74). También se ha descrito un aumento de las concentraciones de alprazolam y bromazepam, producido por la fluvoxamina (75). Sin embargo, no afecta al metabolismo del lorazepam, puesto que éste se elimina únicamente por glucuronidación. Por ello el lorazepam se aconseja como benzodiacepina de elección para pacientes tratados con fluvoxamina (74).

La fluvoxamina puede provocar un incremento en los niveles séricos de carbamacepina debido a su efecto inhibidor sobre la CYP3A4, existiendo alguna referencia bibliográfica al respecto (76). Asimismo, es el ISRS que produce un aumento más pronunciado (65%) en los niveles séricos de la warfarina (24), manifestado por un incremento en el tiempo de protrombina. Finalmente, la fluvoxamina puede llegar a producir un aumento de cinco veces en las concentraciones plasmáticas del propranolol (24).

### Paroxetina

En relación a los restantes ISRS, la paroxetina presenta una mayor selectividad sobre la inhibición del citocromo P450, ya que parece afectar exclusivamente a la CYP2D6 (8). Su potencia inhibidora «in vitro» es superior a la de los restantes antidepresivos del grupo y su metabolito M2 también presenta actividad inhibidora sobre esta isoenzima (43). Por ello la paroxetina tiene una gran capacidad potencial para producir interacciones de posible trascendencia clínica con otros fármacos sustratos de la CYP2D6. No obstante, la información disponible por el momento es escasa, siendo limitados los casos descritos.

La interacción más documentada es la que se produce con desipramina (77). La paroxetina llega a producir una reducción de hasta 10 veces en el aclaramiento de

este fármaco en los metabolizadores rápidos, debido al polimorfismo genético que caracteriza el metabolismo de desipramina. Es aconsejable administrar con precaución la paroxetina en pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos.

### Sertralina

La sertralina produce «in vitro» una débil inhibición de la isoenzima CYP2D6 y posiblemente también afecte a la 2C y 3A4 (12). Su actividad y la de su metabolito, N-desmetilsertralina, sobre la isoenzima CYP2D6 es de cinco a 10 veces inferior que la establecida para fluoxetina y su metabolito activo, siendo la diferencia aún más acusada con respecto a la paroxetina (43).

Se dispone de escasa información sobre las posibles interacciones de la sertralina con otros fármacos. No obstante, debido a su menor potencia inhibitoria y a su eliminación más rápida en relación a la fluoxetina, es previsible que la magnitud de las interacciones que provoque sea inferior. La interacción más conocida es la que se produce con los antidepresivos tricíclicos y concretamente con la desipramina (78, 79). En un estudio comparativo sobre la influencia de fluoxetina y sertralina en la eliminación de desipramina, ambos medicamentos produjeron un aumento de las concentraciones plasmáticas del antidepresivo tricíclico, pero la magnitud del incremento fue del 310% cuando se asoció a fluoxetina y sólo del 43% en el caso de sertralina (80). Se han descrito casos aislados de otras posibles interacciones con diazepam (5) y carbamazepina (81, 82), pero no ha sido establecida su significación clínica.

### CONCLUSION

El comportamiento farmacocinético de los ISRS constituye un elemento fundamental, tanto para la selección como para la utilización clínica de este grupo de antidepresivos. El proceso de biotransformación es, sin ninguna duda, el de mayor trascendencia; los valores de la  $t_{1/2}$ , la formación de metabolitos activos, la existencia de cinética no lineal y el potencial de interacciones determinan las diferencias existentes entre estos fármacos.

Aunque algunos aspectos cinéticos no están en la actualidad suficientemente documentados, puede concluirse que fluvoxamina y sertralina son los ISRS que presentan un perfil cinético más favorable desde una perspectiva clínica, teniendo en cuenta la información consultada.

### BIBLIOGRAFIA

1. Fármacos para los trastornos psiquiátricos. Medical Letter (ed. esp.) 1994; 16: 109-16.
2. Brendan Montano C. *Recognition and treatment of depression in a primary care setting*. J Clin Psychiatry 1994; 55 (Supl 12): 18-34.

3. Song F, Freemantle N, Sheldon T A, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors: Meta-analysis of efficacy and acceptability*. *BMJ* 1993; 306: 683-7.
4. Freemantle N, House A, Song F, Mason J M, Sheldon T A. *Prescribing selective serotonin reuptake inhibitors as strategy for prevention of suicide*. *BMJ* 1994; 309: 249-53.
5. Preskorn S H. *Pharmacokinetics of antidepressants: Why and how they are relevant to treatment*. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (Supl 9): 14-34.
6. Goodnick P J. *Pharmacokinetic optimisation of the therapy with newer antidepressants*. *Clin Pharmacokin* 1994; 27: 307-30.
7. Mitchell P B. *Selective serotonin reuptake inhibitors: Adverse effects, toxicity and interactions*. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1994; 13: 121-44.
8. DeVane C L. *Pharmacokinetics of the newer antidepressants: Clinical relevance*. *Am J Med* 1994; 97 (Supl 6A): 13-23.
9. Richelson E. *Pharmacokinetics of antidepressants. Characteristics of the ideal drug*. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1069-81.
10. Haider A, Miller D R, Staton R D. *Use of serotonergic drugs for treating depression in older patients*. *Geriatrics* 1993; 48: 48-51.
11. Preskorn S H. *Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly*. *Am J Med* 1993; 94 (Supl 5A): 2-12.
12. DeVane C L. *Pharmacogenetics and drug metabolism of newer antidepressant agents*. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Supl 12): 38-45.
13. Aronoff G R, Bergstrom R F, Pottratz S T, Sloan R S, Wolen R L, Lemberger L. *Fluoxetine kinetics and protein binding in normal and impaired renal function*. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 138-44.
14. Van Harten J, Van Bommel P, Dobrinska M R, Ferguson R K, Raghoebar M. *Bioavailability of fluvoxamine given with and without food*. *Biopharm Drug Dispos* 1991; 12: 571-6.
15. De Vries M H, Van Harten J, Van Bommel P, Raghoebar M. *Pharmacokinetics of fluvoxamine maleate after increasing single oral doses in healthy subjects*. *Biopharm Drug Dispos* 1993; 14: 291-6.
16. Dechant K L, Clissold S P. *Paroxetine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness*. *Drugs* 1991; 41: 225-53.
17. Doogan D P, Caillard V. *Sertraline: A new antidepressant*. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (Supl 8): 46-51.
18. Guthrie S K. *Sertraline: A new specific serotonin reuptake blocker*. *DICP Ann Pharmacother* 1991; 25: 952-61.
19. Benfield P, Heel R C, Lewis S P. *Fluoxetine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness*. *Drugs* 1986; 32: 481-508.
20. Van Harten J. *Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors*. *Clin Pharmacokin* 1993; 24: 203-20.
21. Lemberger L, Bergstrom R F, Wolen A L, Farid N A, Enas G G, Aronoff G R. *Fluoxetine: Clinical pharmacology and physiologic disposition*. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 14-9.
22. Tulloch I F, Johnson A M. *The pharmacologic profile of paroxetine, a new selective serotonin reuptake inhibitor*. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Supl 2): 7-12.
23. Schenker S, Bergstrom R F, Wolen R L, Lemberger L. *Fluoxetine disposition and elimination in cirrhosis*. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 353-9.
24. Benfield P, Ward A. *Fluvoxamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness*. *Drugs* 1986; 32: 313-34.
25. Isenberg K E. *Excretion of fluoxetine in human breast milk*. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 169.
26. Burch K J, Wells B G. *Fluoxetine/norfluoxetine concentrations in human milk*. *Pediatrics* 1992; 89: 676-7.
27. Wright S, Dawling S, Ashford J J. *Excretion of fluvoxamine in breast milk*. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 209.
28. Pato M T, Murphy D L, DeVane C L. *Sustained plasma concentrations of fluoxetine and/or norfluoxetine four and eight weeks after fluoxetine discontinuation*. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 224-5.
29. Gupta R K, Parker G, Norman T R, Judd F K, Burrows G D. *Fluoxetine-delayed half-life and an adverse event*. *Med J Aust* 1993; 158: 722-3.
30. Hahn S M, Griffin J H. *Comment: Fluoxetine adverse effects and drug interactions*. *DICP Ann Pharmacother* 1991; 25: 1273-4.
31. De Bree H, Van der Schoot J B, Post L C. *Fluvoxamine maleate: Disposition in man*. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1983; 8: 175-9.
32. Overmars H, Scherpenisse P M, Post L C. *Fluvoxamine maleate: Metabolism in man*. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1983; 8: 269-80.
33. De Vries M H, Raghoebar M, Mathlener I S, Van Harten J. *Single and multiple oral dose fluvoxamine kinetics in young and elderly subjects*. *Ther Drug Monitor* 1992; 14: 493-8.
34. Claassen V. *Review of the animal pharmacology and pharmacokinetics of fluvoxamine*. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 349S-55S.
35. Sindrup S H, Brosen K, Gram L F, et al. *The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism*. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 278-87.
36. Sindrup S H, Brosen K, Gram L F. *Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine: Nonlinearity and relation to the sparteine oxidation polymorphism*. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 288-95.
37. Brosen K, Gram L F. *Clinical significance of the sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism*. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 537-47.
38. Dalhoff K, Almdal T P, Bjerrum K, Keiding S, Mengel H, Lund J. *Pharmacokinetics of paroxetine in patients with cirrhosis*. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 351-4.
39. Murdoch D, McTavish D. *Sertraline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder*. *Drugs* 1992; 44: 604-24.
40. Warrington S J, Ronfeld F A, Wilner K D, Lazar J D. *Human pharmacokinetics of sertraline*. XVIII CINP. Niza, 1992.
41. Warrington S J. *Clinical implications of the pharmacology of sertraline*. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6 (Supl 2): 11-21.
42. Brosen K. *Recent developments in hepatic drug ox-*

- dation. *Implications for clinical pharmacokinetics.* Clin Pharmacokinet 1990; 18: 220-39.
43. Crewe H K, Lennard M S, Tucker G T, Woods F R, Haddock R E. *The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes.* Br J Clin Pharmacol 1992; 34: 262-5.
  44. Otton S V, Wu D, Joffe R T, Cheung S W, Sellers E M. *Inhibition by fluoxetine of cytochrome P4502D6 activity.* Clin Pharmacol Ther 1993; 53: 401-9.
  45. Vaughan D A. *Interaction of fluoxetine with tricyclic antidepressants.* Am J Psychiatry 1988; 145: 1478.
  46. Aranow R B, Hudson J I, Pope H G et al. *Elevated antidepressant plasma level after addition of fluoxetine.* Am J Psychiatry 1989; 146: 911-3.
  47. Downs J M, Downs A D, Rosenthal T L, Deal N, Ariskal H S. *Increased plasma tricyclic antidepressant concentrations in patients concurrently treated with fluoxetine.* J Clin Psychiatry 1989; 50: 226-7.
  48. Goodnick P J. *Influence of fluoxetine on plasma levels of desipramine.* Am J Psychiatry 1989; 146: 552.
  49. Rosenstein D L, Takeshita J, Nelson J C. *Fluoxetine-induced elevation and prolongation of tricyclic levels in overdose.* Am J Psychiatry 1991; 148: 807.
  50. Preskorn S H, Beber J H, Faul J C, Hirschfeld R M A. *Serious adverse effects of combining fluoxetine and tricyclic antidepressant.* Am J Psychiatry 1990; 147: 532.
  51. Schraml F, Benedetti G, Hoyle K, Clayton A. *Fluoxetine and nortriptyline combination therapy.* Am J Psychiatry 1989; 146: 1636-7.
  52. Kahn D G. *Increased plasma nortriptyline concentration in a patient cotreated with fluoxetine.* J Clin Psychiatry 1990; 51: 36.
  53. Skowron D M, Gutiérrez M A, Epstein S. *Precaution with titrating nortriptyline after the use of fluoxetine.* DICP Ann Pharmacother 1990; 24: 1008.
  54. Extein I L. *Recent fluoxetine treatment and complications of tricyclic therapy.* Am J Psychiatry 1991; 148: 1601-2.
  55. Müller N, Brockmöller J, Roots I. *Extremely long plasma half-life of amitriptyline in a woman with the cytochrome P4502D6 29/29-kilobase wild-type allele. A slowly reversible interaction with fluoxetine.* Ther Drug Monit 1991; 13: 533-6.
  56. Bergstrom R F, Peyton A L, Lemberger L. *Quantification and mechanism of the fluoxetine and tricyclic antidepressant interaction.* Clin Pharmacol Ther 1992; 51: 239-48.
  57. Westermeyer J. *Fluoxetine-induced tricyclic toxicity: Extent and duration.* J Clin Pharmacol 1991; 31: 388-92.
  58. Downs J M, Dahmer S K. *Fluoxetine and elevated plasma levels of tricyclic antidepressants.* Am J Psychiatry 1990; 147: 1251.
  59. Pearson H J. *Interaction of fluoxetine with carbamazepine.* J Clin Psychiatry 1990; 51: 126.
  60. Grimsley S R, Jann M W, Carter J G, D'Mello A P, D'Souza M J. *Increased carbamazepine plasma concentrations after fluoxetine coadministration.* Clin Pharmacol Ther 1991; 50: 10-5.
  61. *Fluoxetine-phenytoin interaction.* FDA Med Bull 1994; 24: 3-4.
  62. Woods D J, Coulter D M, Pillans P. *Interaction of phenytoin and fluoxetine.* NZ Med J 1994; 107: 19.
  63. Lemberger L, Rowe H, Bosomworth J C, Tenbarger J B, Bergstrom R F. *The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam.* Clin Pharmacol Ther 1988; 43: 412-9.
  64. Greenblatt D J, Preskorn S H, Cotreau M M, Horst W D, Harmatz J S. *Fluoxetine impairs clearance of alprazolam but not of clonazepam.* Clin Pharmacol Ther 1992; 52: 479-86.
  65. Wright C E, Lasher-Sisson T A, Steenwyk R C, Swanson C N. *A pharmacokinetic evaluation of the combined administration of triazolam and fluoxetine.* Pharmacotherapy 1992; 12 (Supl 2): 103-6.
  66. Swims M P. *Potential terfenadine-fluoxetine interaction.* Ann Pharmacother 1993; 27: 1404-5.
  67. Kingsbury S J, Puckett K M. *Effects of fluoxetine on serum clozapine levels.* Am J Psychiatry 1995; 152: 473.
  68. Ciraulo D A, Shaeder R I. *Fluoxetine drug-drug interactions: I. Antidepressants and antipsychotics.* J Clin Psychopharmacol 1990; 10: 48-50.
  69. Van den Brekel A M, Harrington L. *Toxic effects of theophylline caused by fluvoxamine.* Can Med Assoc J 1994; 151: 1289-90.
  70. Spina E, Pollicino A M, Avenoso A, Campo G M, Perucca E, Caputi A P. *Effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics of imipramine and desipramine in healthy subjects.* Ther Drug Monitor 1993; 15: 243-6.
  71. Bertschy G, Vandel S, Vandel B, Allers G, Volmat R. *Fluvoxamine-tricyclic antidepressant interaction.* Eur J Clin Pharmacol 1991; 40: 119-20.
  72. Spina E, Campo G M, Avenoso A, Pollicino M A, Caputi A P. *Interaction between fluvoxamine and imipramine/desipramine in four patients.* Ther Drug Monitoring 1992; 14: 194-6.
  73. Maskall D D, Lam R W. *Increased plasma concentration of imipramine following augmentation with fluvoxamine.* Am J Psychiatry 1993; 150: 1566.
  74. Perucca E, Gatti G, Cipolla G, et al. *Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: A pharmacokinetic study in normal volunteers.* Clin Pharmacol Ther 1994; 56: 471-6.
  75. Fleishaker J C, Hulst L K. *A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine.* Eur J Clin Pharmacol 1994; 46: 35-9.
  76. Martinelli V, Bochetta A, Palmas A, Del Zompo M. *An interaction between carbamazepine and fluvoxamine.* Br J Clin Pharmacol 1993; 36: 615-6.
  77. Brosen K, Hansen J G, Nielsen K K, Sindrup S H, Gram L F. *Inhibition by paroxetine of desipramine metabolism in extensive but not in poor metabolizers of sparteine.* Eur J Clin Pharmacol 1993; 44: 349-55.
  78. Barros J, Asnis G. *An interaction of sertraline and desipramine.* Am J Psychiatry 1993; 150: 1751.
  79. Lydiard R B, Anton R F, Cunningham T. *Interactions between sertraline and tricyclic antidepressants.* Am J Psychiatry 1993; 150: 1125-6.
  80. Preskorn S H, Alderman J, Chung M, Harrison W, Messig M, Harris S. *Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine.* J Clin Psychopharmacol 1994; 14: 90-8.
  81. Joblin M, Ghose K. *Possible interaction of sertraline with carbamazepine.* NZ Med J 1994; 107: 43.
  82. Lane R M. *Carbamazepine and sertraline.* NZ Med J 1994; 107: 209.