

ACTUALIDADES CIENTIFICAS

Sección a cargo del
Dr. Juan Ramón de la Fuente Ramírez*

Niveles plasmáticos de drogas psicotrópicas

A pesar de las profundas consecuencias que ha tenido el uso de medicamentos psicotrópicos durante el último cuarto de siglo, poco ha sido el avance en las bases científicas de su posología. Las drogas neurolépticas y los antidepresivos tricíclicos se encuentran entre los 50 medicamentos más frecuentemente prescritos tanto en los Estados Unidos como en Inglaterra y Australia. Es probable que lo mismo ocurra en muchos otros países.

Un problema común en la clínica es la estimación de las dosis a las que estos medicamentos han de administrarse. La observación clínica, la experiencia personal y el buen juicio son generalmente las bases en las que la prescripción se sustenta; sin embargo, éstos a menudo son insuficientes.

Las sobredosis y las subdosis son causas frecuentes de problemas serios para el enfermo. El bloqueo prolongado de los receptores postsinápticos de dopamina mediante el uso de neurolépticos, por ejemplo, puede producir entre otros, trastornos neurológicos de manejo difícil, tales como las disquinesias tardías (1), las cuales son de curso persistente a menos que ocurra una intervención farmacoterapéutica oportuna. Por otro lado, muchos enfermos deprimidos quedan sin obtener los beneficios de los antidepresivos tricíclicos porque éstos se administran con frecuencia por periodos muy breves o a dosis insuficientes (2).

Este es un aspecto del panorama actual de la psiquiatría clínica. Lo que a continuación se discute son los resultados de los esfuerzos de diversos grupos de investigadores por establecer una correlación clínico-farmacológica entre las concentraciones plasmáticas de los neurolépticos y los tricíclicos y sus efectos anti-psicóticos y antidepresivos correspondientes.

Neurolépticos

Durante la última década, la correlación entre los niveles plasmáticos de fármacos neurolépticos y su eficacia antipsicótica, ha sido motivo de numerosas investigaciones. En la práctica, las dosis de estos medicamentos se establecen en forma individual, ya que es

bien sabido que existen una serie de variables que no permiten el establecimiento de esquemas posológicos generalizados. En teoría, las concentraciones plasmáticas pueden proporcionar al clínico una idea más precisa de lo que ocurre a un nivel mucho más cercano de los receptores así como los datos que le permitan establecer eventualmente relaciones de dosis-absorción-metabolismo-concentración-eficacia.

Ocurre con estas drogas, al igual que con muchas otras, que al aumentar las dosis, una vez logrado el efecto terapéutico se presentan con frecuencia efectos tóxicos; de manera que es razonable suponer la existencia de niveles máximos y mínimos que delimiten una "ventana terapéutica" por debajo de la cual se puede asumir que la droga no ha alcanzado en los receptores los niveles adecuados para producir la respuesta clínica deseada, y por arriba de la cual predominan precisamente los efectos tóxicos o en algunos casos, las respuestas paradójicas. Una respuesta paradójica es, por ejemplo, el fenómeno que se observa cuando ciertos fármacos a una concentración determinada son capaces de estimular receptores, y de inhibirlos cuando su concentración aumenta.

En condiciones ideales lo que importaría sería medir la concentración del medicamento en el sitio del receptor, lo cual aún no es posible; de ahí que el modelo de concentración plasmática se conceptualice imaginando que existe una proporción directa entre ambos. En apoyo a este concepto existe el alto grado de correlación encontrado entre los niveles de clorpromazina en plasma y sus equivalentes en líquido cefalorraquídeo (3). Sin embargo, en los casos en los que algún metabolito del compuesto farmacológico sea la sustancia "activa", la concentración del compuesto en sí misma es irrelevante. Es probable también que los niveles libres, es decir, los que reflejan la cantidad de droga no unida a proteínas, sean los más específicos ya que serán sólo éstos los que puedan cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar el sitio del receptor. Una variable más la constituye el lapso de tiempo ocurrido entre la administración de la última dosis y la toma de la muestra de sangre. Convencionalmente se ha optado por tomar la muestra por las mañanas, antes de la primera dosis.

*Jefe de Residentes, Depto. de Psiquiatría y Psicología de la Clínica Mayo e Instructor de Psiquiatría, Mayo Medical School.

Un aspecto que ha confundido muchos de los resultados de los estudios reportados sobre el tema radica en que se han utilizado diseños de dosis flexibles de acuerdo a la respuesta clínica, lo cual evidentemente distorsiona la relación entre ésta y los niveles medidos ya que las dosis se aumentan invariablemente en aquellos enfermos que no mejoran y se disminuyen en aquellos que presentan efectos indeseables, con lo cual se ha observado en muchos estudios que hay enfermos con niveles altos y una pobre respuesta clínica y otros con niveles más bajos cuya respuesta clínica es satisfactoria. La única forma de aplicar el concepto de la "ventana terapéutica" es mediante estudios en los que se mantenga a los enfermos con dosis constantes.

Algunos de los primeros trabajos en relación a niveles plasmáticos y respuesta clínica con cloropromazina mostraron diferencias espectaculares en enfermos tratados con dosis similares y una amplísima "ventana terapéutica" de muy dudoso valor clínico (4, 5). Casi simultáneamente se reportó que del 91 al 99 por ciento de esta droga, una vez en la sangre, se une a proteínas y que es la cloropromazina libre la que guarda equilibrio con su equivalente tisular (6). La vía de administración (oral, intramuscular, intravenosa) también se ha estudiado en forma comparativa y nuevamente las diferencias encontradas han sido muy significativas (7). Estos resultados condujeron al diseño de nuevos estudios los cuales parecen indicar que la cloropromazina es en gran parte metabolizada en compuestos biológicamente inactivos en la mucosa de la pared intestinal (8), con lo cual se introdujeron dos variables más: la de los sistemas enzimáticos en el intestino y la de los metabolitos inactivos. Esta última abrió a su vez nuevas posibilidades ya que precisamente estos metabolitos inactivos podrían cuantificarse y reflejar indirectamente los niveles del compuesto activo que llegan al torrente circulatorio. No hay sin embargo, en la literatura, reportes de investigadores que hayan seguido esta línea.

En general, los estudios clínicos realizados a la fecha tanto en los Estados Unidos como en Inglaterra (9, 10), adolecen de errores metodológicos tales como el uso de dosis flexibles cuyas limitaciones ya fueron mencionadas, o el que se hayan realizado en enfermos esquizofrénicos crónicos en los que es difícil diferenciar entre "nivel funcional" y "mejoría", ya que es bien sabido que estos enfermos pueden permanecer en remisión parcial por meses o años una vez descontinuados los psicofármacos. En un trabajo que puede considerarse como prototipo desde un punto de vista metodológico (11), la correlación entre la eficacia y la concentración plasmática fue de significado dudoso.

Como se mencionó, el fármaco tiene que cruzar la barrera hematoencefálica para llegar al sitio del receptor. Los eritrocitos, o mejor dicho, la distribución de las drogas neurolépticas a través de la membrana celular, pueden ser un modelo útil que refleje con mayor precisión la concentración de éstas a nivel del Sistema Nervioso Central. En efecto, al parecer la relación entre respuesta clínica y concentración intraeritrocítica es bastante más significativa (12); en conclusión: el límite inferior de la supuesta "ventana terapéutica" es

metodológicamente difícil de establecer. En relación al límite superior, la situación no es menos compleja. Ocurre que por lo menos algunos de estos agentes no producen respuesta paradójica alguna aunque es bien sabido que más allá de cierto límite, mayores dosis no ofrecen ningún beneficio al enfermo, sino que al contrario, precipitan la aparición de efectos indeseables que empeoran su condición. Tal se observa cuando al reducir las dosis en algunos enfermos, éstos mejoran. De manera que serían los efectos tóxicos los que en todo caso determinarían el límite superior de la "ventana"; sin embargo, el problema radica en que para muchos de estos efectos se puede desarrollar tolerancia. Esta tolerancia, metabólica o celular, explicaría el bien conocido fenómeno que se observa después de dos o tres semanas de haberse iniciado el tratamiento con neurolépticos y que consiste en que muchos de los efectos colaterales observados eventualmente desaparecen. No obstante, algunos grupos han reportado que existe una relación directa entre la presencia de estos efectos y la concentración de la droga en el plasma y/o los glóbulos rojos (11, 13). Finalmente, se ha sugerido que son los metabolitos activos de los antipsicóticos los que mejor se correlacionan con sus efectos terapéuticos (14). Los datos actuales son insuficientes para darle consistencia estadística a esta hipótesis.

Antidepresivos tricíclicos

En un editorial reciente del *British Medical Journal* (15), se señalaba atinadamente que 1 de cada 4 enfermos deprimidos no responden satisfactoriamente a los antidepresivos tricíclicos. Revisando algunos de los datos publicados en relación a las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, se enfatizaba en el mencionado editorial la falta de consistencia en los resultados y se invocaban algunos de los problemas que parecían hacer contribuido a tales discrepancias. Aparte de los problemas meramente técnicos, la heterogeneidad de los grupos estudiados y la falta de consideración de algunos factores en relación al comportamiento farmacocinético de las drogas, fueron los que el autor consideró de primerísima importancia.

En el XI Congreso del prestigiado *Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* celebrado en Viena hace poco tiempo, el tema fue ampliamente discutido y una de las conclusiones fue que la utilización de esta prueba como rutina, en la práctica clínica, era injustificada. Este punto de vista parece razonable; sin embargo, no son pocas las situaciones en las que el tener acceso a tales determinaciones puede resultar beneficioso para el enfermo.

Desde el punto de vista de su estructura química, los antidepresivos tricíclicos se clasifican en aminas terciarias (imipramina y amitriptilina) y aminas secundarias (desipramina y nortriptilina) que no son más que metabolitos desmetilados de las aminas terciarias. La doxepina y la prototriptilina, que son los otros dos tricíclicos que existen actualmente para uso comercial en los Estados Unidos, difieren ligeramente en la estructura de sus anillos (16).

La técnica más sensitiva y específica para identificar y cuantificar estos compuestos y sus metabolitos, consiste en una combinación de cromatografía y espectrometría, lo cual la hace bastante sofisticada y costosa. Otras técnicas han resultado ser considerablemente menos confiables (17).

De todos, la nortriptilina ha sido el fármaco más estudiado al respecto. Existe al parecer una relación curvilínea entre la concentración plasmática y la respuesta terapéutica, en la que tanto niveles muy bajos (menos de 40–50 ng*/ml.) como muy altos (más de 140–170 ng/ml.), se han asociado a situaciones clínicas de “no-respuesta” (18, 19). Algunos otros investigadores han encontrado datos similares, concordantes con el concepto de “ventana terapéutica” (20, 21), en tanto que Burrows (22) y su grupo de la Universidad de Melbourne, han reportado datos negativos. Los trabajos de Whyte (23) y Biggs (24) con prototriptilina son consistentes con el modelo de la respuesta curvilínea. Los niveles terapéuticos de esta droga se han estimado que fluctúan entre 70 y 170 ng/ml. (16).

El patrón de respuesta observado con las aminas terciarias es de tipo lineal. Es decir, existe un nivel de umbral a partir del cual se ha encontrado respuesta clínica y por debajo del cual la correlación ha sido negativa. Tanto el estudio de Nueva York (25) como el escandinavo (26), que son los dos estudios clásicos hechos con imipramina, son concordantes con el modelo lineal. Los niveles terapéuticos aproximados de imipramina (junto con los de desipramina) son mayores de 95 ng/ml. (16).

En el caso de la amitriptilina, aunque menos estudiada, también se ha observado un patrón lineal (27) y los niveles terapéuticos aproximados para la amitriptilina y la nortriptilina son mayores de 120 ng/ml. (16). Solamente existe un estudio reportado en relación a la doxepina: Friedel (28) reportó niveles mayores de 100 ng/ml. en un pequeño grupo de enfermos con respuesta clínica positiva.

A pesar de los esfuerzos por estimar niveles aproximados que puedan servir de guía a los investigadores y en menor grado a los clínicos, es claro que existe una gran variabilidad en los resultados de los estudios realizados a la fecha. Los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos están determinados fundamentalmente por la actividad metabólica del hígado, la que a su vez esta predeterminada genéticamente. Sin embargo, se ha demostrado que otras drogas pueden influir en la concentración plasmática de los tricíclicos y es conveniente mencionarlas: la perfenazina, el haloperidol (29) y el metilfenidato (30) parecen aumentarlos, mientras que los barbitúricos los disminuyen (31).

*Nanogramo, la milésima parte de un microgramo

Estudios con benzodiazepinas (29) no han demostrado efecto alguno.

Otros factores tales como la edad de los pacientes, la vía de administración, la cantidad del fármaco que se une a proteínas o la relación entre niveles plasmáticos y efectos indeseables aún no han sido estudiados sistemáticamente. En este último aspecto existen trabajos muy interesantes (32) en los que se ha encontrado cierta correlación con los niveles de nortriptilina mayores de 200 ng/ml.

Conclusiones

La correlación entre la respuesta terapéutica y la concentración plasmática ejemplifica las posibilidades de la tecnología en el campo de la psiquiatría.

En el caso de las drogas antipsicóticas, existen aún una serie de problemas metodológicos que no permiten por el momento precisar sus beneficios con claridad. Aunque existen métodos para estimar los niveles plasmáticos de varias de estas drogas tales como: tioridazina, mesoridazina, haloperidol, tiotixeno, perfenazina y penfluridol (33), éstos no han sido lo suficientemente consistentes como para poder deducir sus implicaciones. La clorpromazina continúa, al menos en este sentido, siendo el prototipo de este grupo de medicamentos.

En el caso de los antidepresivos tricíclicos, la determinación de concentraciones plasmáticas puede ser útil en casos de depresiones resistentes, en las que se sospeche que el enfermo no está tomando los medicamentos o que la dosis sea insuficiente; en los casos de sobredosis o de algunos efectos indeseables severos en los que se puede tratar de disminuir la dosis sin reducir los efectos terapéuticos, o para establecer con más precisión dosis en niños o enfermos de edad avanzada.

Ordenar una determinación en niveles plasmáticos de estas drogas, está justificado cuando se pretenda con ello contestar a una pregunta específica que el clínico considere de importancia en el tratamiento del enfermo. En cierta forma, la situación que se presenta es similar a la del uso de las concentraciones de digitales. Si el paciente está respondiendo en forma adecuada, no parece haber razón que justifique el costo de la prueba.

Es claro que los datos obtenidos hasta el momento en esta área de la investigación farmacopsiquiátrica no permiten establecer conclusiones muy firmes; pero con el advenimiento de técnicas de laboratorio más precisas, de nuevos y más eficaces medicamentos y de entidades nosológicas mejor caracterizadas es probable que éstas y otras pruebas similares —las concentraciones en saliva, por ejemplo, tienen un gran potencial— formen parte en un futuro cercano de los recursos de una psiquiatría más eficiente y contribuyan no a remplazar al arte de curar, sino a dotarlo de bases más científicas.

BIBLIOGRAFIA

1. TARSY, D.; BALDESSARINI, R.J.: The pathophysiologic basis of tardive dyskinesia. *Biol. Psych.*, 12:431–450, 1977.
2. KLINE, N.S.: Antidepressant medications: A more effective use by general practitioners, family physicians, internists and others. *JAMA*, 227:1158–1160, 1974.

3. ALFREDSSON, G.; WADE—HELGODT, B.; SEDUALL, G.: A mass fragmentographic method for the determination of chlorpromazine and two of its active metabolites in human plasma and CSF. *Psychopharmacology*, 48: 123—131, 1976.
4. CURRY, S.H.; DAVIS, J.M.; MARSHALL, J.H.L., Y COLS.: Factors affecting chlorpromazine plasma levels in psychiatric patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 22:209-215, 1970.
5. CURRY, S.H.; MARSHALL, J.H.L.; DAVIS, J.M., Y COLS.: Chlorpromazine level and effects. *Arch. Gen. Psychiatry*, 22:289—296, 1970.
6. CURRY, S.H.: Theoretical changes in drug distribution resulting from changes in binding to plasma proteins and tissue. *J. Pharm. Pharmacol.*, 22:753—757, 1970.
7. CURRY, S.H.; DAVIS, J.M.; JANOWSKY, D., Y COLS.: Inpatient variation in physiological availability of chlorpromazine as a complicating factor in correlation studies of drug metabolism and clinical effect. En: *The Present Status of Psychotropic Drugs*. Vol. 6. Editado por Cerletti, A. y Bove, F.J., pp. 72—76. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1968.
8. CURRY, S.H.; D'HELLO, A.; MOULD, G.P.: Destruction of chlorpromazine during absorption in the rat in vivo and in vitro. *Br. J. Pharmacol.*, 42:403—411, 1971.
9. RIVERA—CALIMLIN, L.; CASTANEDA, L.; LASAGNA, L.: Effects of mode of management on plasma chlorpromazine in psychiatric patients. *Clinic. Pharmacol. Ther.*, 14:978—986, 1973.
10. WILES, D.H.; KOLAKOWSKA, T.; McNEILLY, A., Y COLS.: Clinical significance of plasma chlorpromazine levels. *Psychol. Med.*, 6:407—415, 1976.
11. LADER, M.: Monitoring plasma concentration of neuroleptics. *Pharmacopsych.*, 9:170—177, 1976.
12. DEKIRMENJIAN, H.; CASPER, R.; ERICKSEN, S., Y COLS.: Pharmacokinetics of red cell and plasma butaperazine. Presented at the 32nd Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry. Abril 1977, Toronto, Canada.
13. GARVER, D.; DAVIS, J.M.; DEKIRMEJIAN, H., Y COLS.: Pharmacokinetics of red blood cell phenothiazine and clinical effects. Acute dystonic reactions. *Arch. Gen. Psychiat.*, 33:862—866, 1976.
14. SAKALIS, G.; CHAN, T.L.; GERSHON, S., Y COLS.: The possible role of metabolites in therapeutic response to chlorpromazine treatment. *Psychopharmacologia*, 32: 279—284, 1973.
15. *British Medical Journal*, 2:783, septiembre 16, 1978.
16. HOLLISTER, L.L.: Tricyclic antidepressants. *N. Eng. J. Med.*, 299:1106—1109, 1978.
17. HOLLISTER, L.L.: Antidepressants. En: *Clinical Pharmacology of Psychotherapeutic Drugs*. pp. 68—130, Churchill Livingstone, Nueva York, 1978.
18. ASBERG, M.; CRONHOLM, B.; SJOQVIST, F., Y COLS.: Relationship between plasma level and therapeutic effects of nortriptyline. *Br. Med. J.*, 3:331—334, 1971.
19. KRAGH—SORENSEN, P.; ASBERG, M.; EGGERT—HANSEN, C.: Nortriptyline plasma levels in endogenous depression. *Lancet*, 1:113—115, 1973.
20. ZIEGLER, V.E.; CLAYTON, P.J.; TAYLOR, J.R., Y COLS.: Nortriptyline plasma levels and therapeutic response. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 20: 458—463, 1976.
21. MONTGOMERY, G.A.; BRAITHWAITE, R.A.; CRAMMER, J.L.: Routine nortriptyline levels in treatment of depression. *Br. Med. J.*, 2:166—167, 1977.
22. BURROWS, G.; DAVIR, B.; SCOGGINS, B.A.: Plasma concentration of nortriptyline and clinical response in depressive illness. *Lancet*, 2:619—623, 1972.
23. WHYTE, S.F.; MacDONALD, L.T.; NAYLOR, G.J., Y COLS.: Plasma concentration of protriptyline and clinical effects in depressed women. *Br. J. Psychiatry*, 128:384—390, 1976.
24. BIGGS, J.T.; ZIEGLER, V.E.: Protriptyline plasma levels and antidepressant response. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 22:269—273, 1977.
25. GLASSMAN, A.; PEREL, J.; SHOSTAK, M., Y COLS.: Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch. Gen. Psychiatry*, 34:197—204, 1977.
26. GRAM, L.F.; REISBY, N.; IHSEN, I., Y COLS.: Plasma levels and antidepressant effect of imipramine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 19:318—324, 1976.
27. KUPFER, D.J.; HANIN, I.; SPIKER, D.G., Y COLS.: Amitriptyline levels and clinical response in primary depression. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 22:904—911, 1977.
28. FREIDEL, R.; RASKIND, M.: Relationship of blood levels of Sinequan to clinical effects in the treatment of depression in aged patients. En: *Sinequan, A Monograph of Recent Studies*, editado por J. Mendels. Excerpta Medica, Amsterdam, 1975.
29. GRAM, L.; FREDRICKSON, O.; KIRK, L.: Influence of neuroleptics and benzodiazepines on metabolism of tricyclic antidepressants in man. *Am. J. Psychiatry*, 131: 865—866, 1974.
30. WHARTON, R.; PEREL, J.; DAYTON, P., Y COLS.: A potential clinical use of methylphenidate with tricyclic antidepressants. *Am. J. Psychiatry*, 127:1619—1625, 1971.
31. BALLINGER, B.; PRESLEY, A.; REID, A., Y COLS.: The effects of hypnotics on imipramine treatment. *Psychopharmacologia*, 39:267—274, 1974.
32. ASBERG, M.: Treatment of depression with tricyclic drugs. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. *Pharmacopsychiatr. Neuropsychopharmacol.*, 9:18—26, 1976.
33. DAVIS, J.M.; BETTIS, D.B.; DEKIRMENJIAN, H., Y COLS.: Plasma levels of neuroleptics and antipsychotic drug response. En: *Clinical Neuropharmacology*. Vol. 3 Editado por H.L. Klawans. pp. 85—102, Raven Press, Nueva York, 1978.