

Fernando Lana¹
Josep Martí-Bonany¹
Josep Fuster¹
Jose de Leon^{2,3}

Reducción en la concentración sérica del ácido valproico secundaria a la toma de ibuprofeno como ejemplo de autoinducción metabólica del ácido valproico

¹Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Centre Emili Mira, Parc de Salut Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

²Mental Health Research Center at Eastern State Hospital, Lexington, KY, USA

³Psychiatry and Neurosciences Research Group (CTS-549), Institute of Neurosciences, University of Granada, Granada, Spain, and Biomedical Research Centre in Mental Health Net (CIBERSAM), Santiago Apóstol Hospital, University of the Basque Country, Vitoria, España

Introducción. En 1998, se comunicó una inexplicada interacción farmacológica entre el ácido valproico (AVP) e ibuprofeno. El AVP se ha considerado un inhibidor moderado de varias enzimas metabólicas, pero recientemente se han descrito propiedades inductivas que incluyen la posibilidad de auto-inducción. Ibuprofeno puede desplazar el AVP de las proteínas plasmáticas, aumentando su concentración plasmática libre y consecuentemente sus acciones farmacológicas, incluyendo la auto-inducción. El objetivo de este artículo es describir un caso similar y contribuir a clarificar los mecanismos farmacocinéticos subyacentes.

Metodología. En un varón caucásico español de 29 años con esquizofrenia se siguieron durante 5 años las concentraciones plasmáticas de AVP y clozapina, incluyendo 3 ensayos con ibuprofeno. La variable de resultado principal fue la concentración-dosis (C/D) ratio, una medida de la capacidad para eliminar un fármaco. La prueba de U-Mann-Whitney para muestras independientes se utilizó para comparar las C/D ratios.

Resultados. Cinco C/D ratios de AVP, contaminadas por auto-inducción de AVP durante o poco después de los dos últimos ensayos con ibuprofeno, fueron significativamente inferiores ($p < 0,001$) que las restantes C/D ratios de AVP. Con la mayor de las dosis de ibuprofeno del tercer ensayo, el paciente tuvo dos C/D ratios de clozapina muy bajas que fueron significativamente inferiores a las restantes C/D ratios de clozapina ($p = 0,021$).

Conclusiones. La reducción de las concentraciones plasmáticas totales de AVP puede explicarse porque ibuprofeno desplaza el AVP de las proteínas plasmáticas, incrementando

el AVP libre. Éste puede inducir el metabolismo del AVP (y de clozapina) y consecuentemente disminuir su concentración plasmática total.

Palabras clave: Interacciones farmacológicas, Inducción enzimática, Ibuprofeno, Unión a proteínas, Ácido valproico, Farmacocinética

Actas Esp Psiquiatr 2016;44(4):136-144

Reduction in serum concentration of valproic acid secondary to the intake of ibuprofen as an example of valproic acid auto-induction metabolism

Introduction. In 1998, an unexplained drug-drug interaction between valproic acid (VPA) and ibuprofen was reported. VPA has been considered a moderate inhibitor of several metabolic enzymes, but recently its inductive properties have been described, including the possibility of auto-induction. Ibuprofen can displace VPA from the plasmatic protein, increasing its serum free concentration, and subsequently its pharmacological actions, including auto-induction. The objective of this article is to describe a similar case and to contribute to the clarification of the underlying pharmacokinetic mechanisms.

Methods. A 29-year-old Spanish Caucasian male with schizophrenia was followed with steady-state trough serum concentrations of VPA and clozapine for 5 years, including 3 ibuprofen trials. The main outcome variable was the concentration-to-dose (C/D) ratio, a measure of the ability to eliminate a drug. Independent sample Mann-Whitney U tests were performed to compare C/D ratios.

Results. Five VPA C/D ratios, contaminated by VPA auto-induction occurring during or shortly after the two latter ibuprofen trials, were significantly lower ($p < 0,001$) than the other 34 VPA C/D ratios of VPA not contaminated by auto-induction. During the highest ibuprofen dose in the third trial, the patient had two very low clozapine C/D ratios,

Correspondencia:
Fernando Lana, M.D.
Institute of Neuropsychiatry and Addictions (INAD),
Centre Emili Mira, Parc de Salut Mar,
Universidad Autónoma de Barcelona
Prat de la Riba, 171
08921 Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España
Tel.: +34 934628900
Fax: +34 934683742
Correo electrónico: 25018@parcdesalutmar.cat

which were significantly lower than the other 26 clozapine C/D ratios ($p=0.021$).

Conclusions. Reduction in total VPA concentrations could be explained by ibuprofen displacing VPA from the plasma proteins, increasing the serum free VPA. This may induce the metabolism of VPA (and clozapine) and subsequently decrease their serum total concentrations.

Keywords: Drug interactions, Enzyme induction, Ibuprofen, Protein binding, Valproic acid, Pharmacokinetics

INTRODUCCIÓN

El Ácido Valproico (o Valproato) fue aprobado originalmente como un fármaco antiepiléptico (FAE) y, más recientemente, como un fármaco estabilizador del humor. Se liga a las proteínas plasmáticas, tiene una vida media de 5-20 horas y se metaboliza principalmente en el hígado con una excreción renal mínima¹. El Ácido Valproico (AVP), como la mayoría de los FAE, tiene muchas interacciones farmacológicas. Tradicionalmente, el AVP se consideró, sobre todo, un inhibidor¹⁻⁴ pero recientemente se ha considerado un potencial inductor. La desatención a las propiedades inductoras del AVP no es sorprendente teniendo en cuenta que la relevancia clínica de los FAE inductores se ha infravalorado sistemáticamente tanto en la epilepsia⁵ como en el trastorno bipolar⁶. Las potentes propiedades inductivas de la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína son bien conocidas¹⁻⁵. Por otro lado, los FAE inductores débiles⁵⁻⁸ como oxcarbamazepina, topiramato y el AVP son inhibidores clínicamente relevantes, pero también pueden en algunas circunstancias actuar como inductores clínicamente relevantes. Sus efectos inductivos débiles no están bien establecidos porque: 1) se pueden ocultar por sus propiedades inhibitoras, 2) pueden presentarse solo a dosis altas, y 3) requieren más tiempo (a veces meses) para alcanzar el efecto máximo o para desaparecer^{6,7}. Los FAE inductores débiles pueden actuar a través de los mismos mecanismos que los FAE inductores potentes, los receptores nucleares, incluyendo los receptores constitutivos del androstano y el pregnano X.

Tradicionalmente, el AVP se ha considerado un inhibidor moderado de varias enzimas incluyendo el citocromo P450 (CYP) 2C9 (CYP2C9), la epoxidohidroxilasa que metaboliza la carbamazepina y las enzimas de glucuronidación que metabolizan la lamotrigina^{1-4,7}. Más recientemente, se han descrito propiedades inductivas del AVP^{6,7}. En primer lugar, estudios con ratas han sugerido que el AVP puede auto-inducir su propia glucuronidación⁹. Estudios *in vitro* han descrito el AVP como un inductor del CYP3A4, de la expresión del gen P-gp¹⁰ y del metabolismo de la vitamina D¹¹. Estudios

clínicos han demostrado que el AVP, en algunas circunstancias, tiene efectos inductivos clínicamente relevantes sobre aripiprazol¹², clozapina¹³⁻¹⁶, olanzapina¹⁷⁻¹⁹ e irinotecan²⁰. Un estudio clínico prospectivo en voluntarios ha mostrado que el AVP puede inducir también su propio metabolismo en humanos²¹. Esto puede explicar algunos casos excepcionales de pacientes que necesitan unas dosis muy altas de AVP (>4000 mg/día y >10.000 mg/día) para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas de AVP²².

Fumar induce el metabolismo de clozapina y los hombres fumadores estadounidenses necesitan por lo menos 600 mg/día de clozapina para alcanzar niveles terapéuticos de clozapina^{23,24}. Un paciente varón afroamericano estadounidense fumador necesitó 1300 mg/día de clozapina debido a la inducción promovida por el AVP¹⁵. Sorprendentemente, 1000 mg/día de AVP no parecieron tener ninguna inducción sobre clozapina más allá de los efectos inductivos causados por los 20 cigarrillos diarios. Sin embargo, la inducción por el AVP se produjo con la adición de 81 mg/día de aspirina, que disminuyó el metabolismo del AVP y, más importante aún, desplazó el AVP plasmático de las proteínas plasmáticas, contribuyendo a un importante incremento de las concentraciones del AVP libre plasmático. La fracción libre del AVP plasmático explica las acciones farmacológicas del AVP, incluyendo sus propiedades auto-inductivas, las cuales serán mayores si las concentraciones libres plasmáticas son superiores¹⁵. Este caso ilustra la relevancia clínica de la interacción farmacológica entre aspirina y el AVP, planteada en artículos previos²⁵⁻²⁸. Ibuprofeno no inhibe el metabolismo del AVP pero, como la aspirina, se sabe que ibuprofeno desplaza fármacos como el AVP de las proteínas plasmáticas, incrementando sus acciones farmacológicas²⁸⁻³⁰.

En 1998, una revista de ortopedia³¹ comunicó una interacción entre el AVP e ibuprofeno. A un adolescente americano de 15 años que tomaba 700 mg/día de AVP para el tratamiento crónico de una epilepsia se prescribieron 2400 mg/día de ibuprofeno para una fractura de tobillo. Cinco días más tarde, la monitorización terapéutica farmacológica (MTF) del AVP fue subterapéutica, 43 µg/ml *versus* los 50-100 previos. Una semana después de la discontinuación del tratamiento con ibuprofeno, las concentraciones plasmáticas del AVP se incrementaron hasta 60 µg/ml²². Desde 1998, hasta donde conocen los autores, esta interacción farmacológica no ha sido bien explicada, y su relevancia clínica y potencial efecto perjudicial no está bien comprendido. Sin embargo, esta interacción entre el AVP e ibuprofeno podría ocurrir con frecuencia, ya que el AVP es un fármaco comúnmente prescrito e ibuprofeno, al ser de venta libre, puede ser de fácil acceso para los pacientes.

El objetivo de este artículo es comunicar un caso de reducción de las concentraciones plasmáticas de AVP secundarias a la toma de ibuprofeno y proponer los posibles

mecanismos farmacocinéticos subyacentes. La hipótesis planteada propone que la reducción de los niveles de AVP se podría explicar por el desplazamiento del AVP de las proteínas plasmáticas provocado por el ibuprofeno, incrementando el AVP plasmático libre. Este aumento de la concentración libre causaría un incremento del metabolismo del AVP y, consecuentemente, un descenso de las concentraciones plasmáticas totales del AVP, porque este paciente sería particularmente susceptible a la auto-inducción del AVP²². Este caso incluye MTF del AVP y clozapina durante 5 años y utiliza estadísticos para contrastar la hipótesis.

MÉTODOS

Estudio y diseño

Se trata de un diseño de caso único. El objetivo principal del estudio es describir y analizar las potenciales interacciones farmacocinéticas en un paciente diagnosticado de esquizofrenia ingresado en un programa de hospital de día. El paciente y su madre firmaron un Formulario de Consentimiento Informado para la Publicación de Casos por lo cual dieron permiso para utilizar la información incluida en este caso.

Participante y procedimiento

El participante es un varón caucásico español de 29 años del cual se encontraron unas concentraciones plasmáticas del AVP inesperadamente subterapéuticas. Después de una entrevista clínica, el paciente explicó que había estado tomando ibuprofeno durante los días anteriores a la analítica y que a menudo tomaba ibuprofeno para varios procesos inflamatorios. Se llevó a cabo una revisión de los archivos médicos del paciente; se identificaron dos ensayos con ibuprofeno adicionales en los cinco años previos.

Historia psiquiátrica

El paciente empezó a presentar síntomas psiquiátricos a la edad de 17 años, cuando no llegó a alcanzar el nivel de funcionamiento académico/laboral esperado; pero no fue visitado por un psiquiatra hasta la edad de 20 años, cuando tuvo problemas para finalizar un curso de formación de software. Fue diagnosticado según el DSM-IV de esquizofrenia, tipo desorganizado, y recibió, sucesivamente, tratamiento con risperidona hasta 9 mg/día, olanzapina hasta 30 mg/día y paliperidona hasta 15 mg/día con escasa mejoría. A la edad de 25 años, después de un período de 15 meses de aislamiento en su domicilio, se cursó un ingreso involuntario en un hospital psiquiátrico y seguidamente fue derivado al

programa de hospital de día.

En el momento del ingreso, presentaba distraibilidad e hipervigilancia, conducta bizarra (estereotipias y manierismos severos), discurso espontáneo pobre tanto en la cantidad como en el contenido del habla, estereotipias verbales, bloqueo del pensamiento y pobreza de pensamiento, afecto aplanado, alucinaciones auditivas y, posiblemente, delirios persecutorios, de los que rechazaba hablar. Además del programa de rehabilitación, recibió tratamiento farmacológico con una combinación de clozapina 600 mg/día, risperidona de liberación prolongada 50 mg IM cada 2 semanas y una solución oral de AVP 800 mg/día, el cual produjo una sustancial mejoría y fue capaz de solicitar un trabajo protegido. Fue dado de alta del hospital de día y realizó seguimiento ambulatorio con un psiquiatra durante 3 años, el cual cambió la risperidona de liberación prolongada por palmitato de paliperidona 150 mg IM cada 28 días. Durante el segundo año de seguimiento, después de varios acontecimientos vitales estresantes, sufrió una recaída psicótica parcial y fue enviado por segunda vez al programa de hospital de día. Se añadió risperidona 3 mg/día y los síntomas disminuyeron progresivamente.

Ensayos con Ibuprofeno

Después de 4 meses durante este segundo ingreso en el programa de hospital de día, se encontraron inesperadamente unas concentraciones plasmáticas del AVP subterapéuticas (14,1 µg/ml), a pesar de que el paciente y su madre insistían en que el paciente se estaba tomando la solución oral de AVP de manera regular. Las concentraciones plasmáticas de clozapina estaban ligeramente más bajas (358 ng/ml) con respecto a los niveles previos. El paciente explicó que durante los 11 días previos a la analítica había estado tomando 1800 mg/día de ibuprofeno para una bronquitis. Once días después de discontinuar el tratamiento con ibuprofeno, los niveles de AVP aumentaron hasta 39,2 µg/ml y 6 semanas después de finalizar el tratamiento con ibuprofeno los niveles volvieron a rangos terapéuticos (53,9 µg/ml).

Se identificaron dos ensayos más con ibuprofeno en los archivos (tabla 1). El primer ensayo consistió en 5 días de tratamiento con 1200 mg/día durante una bronquitis. Aquel mes no se determinaron los niveles del AVP, pero en los dos meses siguientes (3 semanas después de discontinuar ibuprofeno) fueron ligeramente inferiores (36,0 µg/ml *versus* 40s-50s en los meses anteriores). El segundo ensayo con 1200 mg/día duró 2 meses, se empezó para tratar una bronquitis y luego se continuó para tratar un esguince de tobillo. Este segundo ensayo con ibuprofeno se asoció con dos concentraciones subterapéuticas del AVP, 24 y 23 µg/ml, respectivamente.

Tabla 1

Dosis y concentraciones en estado estacionario de ácido valproico, ibuprofeno y clozapina

Días	Acido Valproico				Ibuprofeno		Clozapina	
	D (mg/día)	C (µg/ml)	C/D	C/D x 1000	D (mg/día)	D (mg/día)	C (ng/ml)	C/D
INGRESO PSIQUIÁTRICO								
1 ^a	200				0	0		
4 ^a	400				0	0		
16 ^a	400	52,4	0,131	131	0	50		
37 ^b	TRATAMIENTO EN HOSPITAL DE DIA (Primera estancia)							
40 ^b	600	47,7	0,080	80	0	300		
54 ^b	600	48,6	0,081	81	0	300	304	1,01
75 ^b	800	48,6	0,061	61	0	400	339	0,85
102 ^c	800	63,0	0,079	79	0	400	262	0,66
187 ^d	800	50,7	0,063	63	0	600	408	0,68
207 ^e	800	51,0	0,064	64	0	600	412	0,69
SEGUIMIENTO AMBULATORIO								
354 ^e	800	45,6	0,057	57	0	600		
383 ^e	800	41,7	0,052	52	0	600		
414 ^f	800	51,0	0,064	64	0	600		
445 ^f	800	50,6	0,063	63	0	600		
474 ^f	800	53,1	0,066	66	0	600		
505 ^f	800	46,2	0,058	58	0	600		
535 ^f	800	49,3	0,062	62	0	600		
565 ^f	800	49,8	0,062	62	0	600		
596 ^f	800	52,7	0,066	66	0	600		
624 ^f	800	54,4	0,068	68	0	600		
660 ^f	800	50,8	0,064	64	0	600		
695 ^f	800	45,7	0,057	57	0	600	474	0,79
726 ^f	800	43,9	0,055	55	0	600	555	0,93
745 ^g	800				1200	600		
750 ^g	800				1200	600		
751 ^f	800				0	600		
772 ^f	800	36,0	0,045	45	0	600	490	0,82
803 ^h	800	55,2	0,069	69	0	600	630	1,05
826 ^h	800	46,0	0,058	58	0	600	447	0,75
862 ^h	800	48,8	0,061	61	0	600	512	0,85
892 ^h	800	52,7	0,066	66	0	600	607	1,01
922 ^h	800	45,0	0,056	56	0	600	406	0,68
953 ^h	800	46,1	0,058	58	0	600	580	0,97
984 ^h	800	45,1	0,056	56	0	600	602	1,00
1019 ^h	800	40,3	0,050	50	0	600	534	0,89
1032 ^h	800				1200	600		
1046 ^h	800	24,2	0,030	30 ^m	1200	600	563	0,94

Tabla 1		Continuación						
Días	Acido Valproico				Ibuprofeno		Clozapina	
	D (mg/día)	C (µg/ml)	C/D	C/D x 1000	D (mg/día)	D (mg/día)	C (ng/ml)	C/D
SEGUIMIENTO AMBULATORIO								
1083 ^h	800	23,3	0,029	29 ^m	1200	600	552	0,92
1086 ^h	800				1200	600		
1087 ^h	800				0	600		
1138 ^h	800	57,1	0,071	71	0	600	544	0,91
1195 ^h	800	62,0	0,078	78	0	600	701	1,17
1227 ^h	800	54,3	0,068	68	0	600	412	0,69
1257 ^h	800	51,1	0,064	64	0	600	321	0,54
TRATAMIENTO EN HOSPITAL DE DIA (Segunda estancia)								
1285 ⁱ								
1290 ⁱ	800	54,5	0,068	68	0	600	501	0,84
1400 ^j	800				1800	600		
1411 ^k	800	14,1	0,018	18 ^m	1800	600	358	0,60 ^l
1414 ^k	800				1800	600		
1415 ^k	800				0	600		
1425 ^k	800	39,2	0,049	49 ^m	0	600		
1439 ^k	800	38,9	0,049	49 ^m	0	600	371	0,62 ^l
1467 ^k	800	53,9	0,067	67	0	600	435	0,73
1534 ^k	800	46,2	0,058	58	0	600	487	0,81
1562 ^k	800	45,8	0,057	57	0	600	586	0,98

D: Dosis; C: concentración sérica; C/D ratio: relación entre concentración-dosis.

^aOtros medicamentos incluyen risperidona 6 mg/día, risperidona de acción prolongada 100 mg cada 14 días, y pravastatina 20 mg/día.

^bOtros medicamentos incluyen risperidona de acción prolongada 100 mg cada 14 días, y pravastatina 20 mg/día.

^cOtros medicamentos incluyen risperidona de acción prolongada de 100 mg cada 14 días y simvastatina 20 mg/día.

^dOtros medicamentos incluyen risperidona de acción prolongada de 75 mg cada 14 días y simvastatina 20 mg/día.

^eOtros medicamentos incluyen risperidona de acción prolongada de 50 mg cada 14 días y simvastatina 20 mg/día.

^fOtros medicamentos incluyen risperidona de acción prolongada de 50 mg cada 14 días y atorvastatina 40 mg/día.

^gOtros medicamentos incluyen risperidona de acción prolongada de 50 mg cada 14 días, atorvastatina 40 mg/día, y desde 12/12/12 hasta 20/12/12 amoxicilina 1500 mg/día.

^hOtros medicamentos incluyen risperidona de acción prolongada de 50 mg cada 14 días, atorvastatina 40 mg/día y fenofibrato 200 mg/día.

ⁱOtros medicamentos incluyen palmitato de paliperidona 150 mg cada 28 días, atorvastatina 40 mg/día y fenofibrato 200 mg/día.

^jOtros medicamentos incluyen palmitato de paliperidona 150 mg cada 28 días, risperidona 3 mg/día, atorvastatina 40 mg/día, fenofibrato 200 mg/día y amoxicilina 2.400 mg/día (7 días)

^kOtros medicamentos incluyen palmitato de paliperidona 150 mg cada 28 días, risperidona 3 mg/día, atorvastatina 40 mg/día y fenofibrato 200 mg/día.

^lLa prueba de U-Mann-Whitney para muestras independientes muestra una diferencia significativa ($p=0,021$) al comparar estas 2 C/D ratios de clozapina con las otras 26 C/D ratios de clozapina (mediana 0,85). Estas 2 C/D ratios de clozapina durante el tercer ensayo con ibuprofeno estuvieron presumiblemente asociados a un aumento de la concentración sérica de AVP libre y la posterior inducción de clozapina, mientras que las otras 26 C/D ratios de clozapina reflejan periodos sin inducción de clozapina.

^mLa prueba de U-Mann-Whitney para muestras independientes muestra una diferencia muy significativa ($p<0,001$) entre estos 5 C/D ratios del AVP (mediana 30) y los otros 34 C/D ratios del AVP con 800 mg/día (mediana 63). Estos 5 C/D ratios del AVP estuvieron presumiblemente contaminados por auto-inducción del AVP secundaria al aumento de las concentraciones libres del AVP, debido a los tratamientos con ibuprofeno, mientras que los otros 34 C/D ratios del AVP no fueron influenciados por auto-inducción del AVP.

Variables de resultado y fuentes de información

Las variables de resultado principal (tabla 1) fueron las concentraciones del AVP y clozapina determinadas en la-

boratorios acreditados, las concentración-dosis ratios (C/D ratios) de clozapina, las C/D ratios del AVP y las C/D ratios del AVP multiplicado por 1000. Además, la concordancia de los autores con respecto a las interacciones farmacológicas se

evaluó con la Escala de Probabilidad de Interacción Farmacológica (DIPS)³².

Concentración-dosis (C/D ratios)

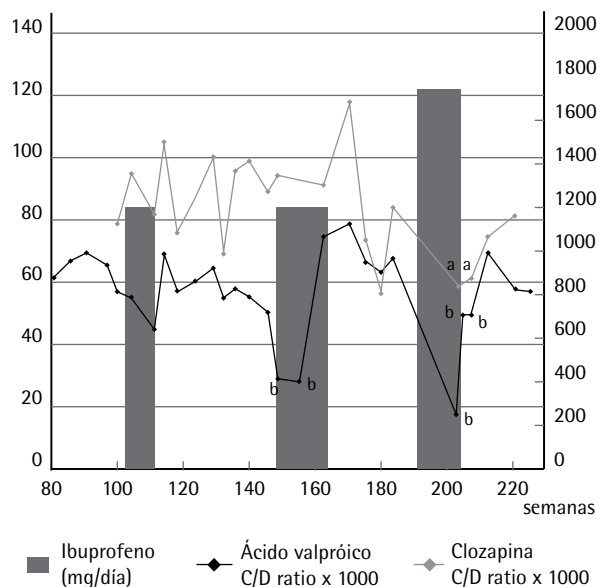
La C/D ratio se usa por los farmacólogos como una medida de la capacidad para eliminar un fármaco. El primer artículo publicado que utilizó la C/D ratio demostró los efectos de los inductores y los inhibidores sobre el metabolismo de la clozapina³³. La C/D ratio se ha estado utilizando cada vez más para personalizar las dosis de clozapina²³, risperidona²³, clobazam³⁴ y, más recientemente, el AVP²². La C/D ratio está influenciada por factores genéticos, personales y ambientales. Los inductores disminuyen la C/D ratio y los inhibidores aumentan la C/D ratio. Comparando individuos que toman el mismo fármaco, una C/D ratio muy baja indica un individuo con un metabolismo muy rápido, mientras que una C/D ratio muy alta indica un individuo con un metabolismo muy lento²³.

Clozapina, como la mayoría de fármacos usados en neuropsicofarmacología, sigue una cinética lineal, lo cual significa que hay una relación lineal entre las dosis y las concentraciones plasmáticas. La relación entre la concentración y la dosis es estable; no cambia con diferentes dosis y concentraciones. La C/D ratio de un fármaco es constante en un mismo paciente mientras no haya cambios en las variables ambientales o personales²³. En los EUA, la C/D ratio de clozapina, calculada dividiendo la concentración plasmática de clozapina (ng/ml) por la dosis diaria de clozapina (mg/día), normalmente oscila entre 0,6 y 1,2²³. Los varones americanos fumadores normalmente tienen una concentración ≥ 350 ng/ml con una dosis de 600 mg/día; la C/D ratio es 0,58 (350/600). Las mujeres no fumadoras americanas normalmente tienen una concentración ≥ 350 ng/ml con una dosis de 300 mg/día; la ratio C/D es de 1,17 (350/300)²³.

La relación entre la dosis del AVP y la concentración total es no-lineal; las concentraciones no aumentan proporcionalmente con la dosis, pero aumentan en menor medida debido a la saturación de la proteína plasmática transportadora^{22,35}. Como la C/D ratio del AVP no es constante y cambia con diferentes dosis y concentraciones, las C/D ratios del AVP se deben interpretar en el contexto de un conjunto de concentraciones o de un conjunto de dosis. Para comprender más fácilmente la C/D ratio del AVP, este valor se puede multiplicar por 1000. Si una dosis de 2000 mg/día de AVP da una concentración total de 100 μ g/ml, la C/D ratio sería de 0,050 (100/2000), y la C/D ratio multiplicada por 1000 sería de 50²².

Análisis estadístico

La prueba de U-Mann-Whitney para muestras independientes se utilizó para comparar las C/D ratios del AVP o



^aLa prueba de U-Mann-Whitney para muestras independientes muestra una diferencia significativa ($p=0,021$) al comparar estas 2 C/D ratios de clozapina con las otras 26 C/D ratios de clozapina (mediana 0,85). Estas 2 C/D ratios de clozapina durante el tercer ensayo con ibuprofeno estuvieron presumiblemente asociadas a un aumento de la concentración sérica de AVP libre y la posterior inducción de clozapina, mientras que las otras 26 C/D ratios de clozapina reflejan periodos sin inducción de clozapina.

^bLa prueba de U-Mann-Whitney para muestras independientes muestra una diferencia muy significativa ($p<0,001$) entre estas 5 C/D ratios del AVP (mediana 30) y los otras 34 C/D ratios del AVP con 800 mg/día (mediana 63). Estas 5 C/D ratios del AVP estuvieron presumiblemente contaminadas por auto-inducción del AVP secundaria al aumento de las concentraciones libres del AVP, debido a los tratamientos con ibuprofeno, mientras que las otras 34 C/D ratios del AVP no fueron influenciadas por auto-inducción del AVP.

Figura 1

C/D ratios de ácido valproico y clozapina, y ensayos con ibuprofeno

clozapina presuntamente asociadas con un incremento de la concentración sérica libre del AVP con respecto a las otras C/D ratios. El análisis estadístico se efectuó con el programa estadístico SPSS® (versión 21.0; IBM-SPSS, Chicago, IL; USA).

RESULTADOS

Monitorización terapéutica farmacológica

En la Tabla 1 se describen las dosis y concentraciones plasmáticas en estado estacionario de clozapina y del AVP durante

los últimos 5 años. Como factores concomitantes se incluyen fumar 20-25 cigarillos/día y beber 280-440 mg/día de cafeína (2-3 tazas de café cafeinado y 1-2 bebidas cafeinadas de cola/día). El paciente no consumía alcohol ni drogas ilegales. La MTF de ibuprofeno se utiliza muy poco y no estaba disponible.

C/D ratios de clozapina

Este paciente tenía 28 determinaciones de clozapina con una C/D ratio media $\pm$ desviación estándar (DE) de 0,83 ($\pm 0,16$), lo cual es normal para un fumador caucásico con una ingesta de cafeína sustancial. Con la mayor de las dosis de ibuprofeno del tercer ensayo el paciente tuvo dos C/D ratios de clozapina muy bajas, 0,60 y 0,62, que fueron significativamente más bajas que las otras 26 C/D ratios de clozapina ($p=0,021$, Tabla 1, nota l; Figura 1).

C/D ratios del AVP

Con una dosis de AVP de 800 mg/día, este paciente tenía 39 concentraciones plasmáticas del AVP. La media $\pm$ DE de la C/D ratio del AVP multiplicada por 1000 sería de $59 \pm 12,1$. El segundo ensayo con 1200 mg/día de ibuprofeno durante más de 47 días parece estar asociado con una disminución en las C/D ratios del AVP; multiplicadas por 1000, los valores serían 20 y 29 durante la mitad del ensayo con ibuprofeno. El tercer ensayo con 1800 mg/día de ibuprofeno durante 15 días se asoció con una disminución de hasta 18 de la C/D ratio del AVP (multiplicada por 1000). Las C/D ratios del AVP, multiplicadas por 1000, fueron 49 y 49, 11 y 25 días después de la interrupción de ibuprofeno, reflejando los efectos residuales de la inducción. Estas 5 C/D ratios del AVP (con una mediana de 30 cuando se multiplica por 1000), contaminadas por auto-inducción del AVP durante o poco después de los ensayos con ibuprofeno, fueron significativamente menores ($p<0,001$; Tabla 1, nota m; Figura 1) que las otras 34 C/D ratios del AVP con 800 mg/día de AVP (mediana 63) no contaminadas por la auto-inducción.

En la experiencia del autor senior, sólo en unos pocos pacientes²² el AVP actúa como un inductor de su propio metabolismo. Estos pacientes se identifican por la necesidad de incrementar progresivamente la dosis del AVP para mantener la concentración sérica total del AVP dentro del intervalo terapéutico. La primera C/D ratio del AVP multiplicada por 1000 con 400 mg/día de AVP fue extremadamente alta, 131, en comparación con el resto del periodo de 5 años, pero puede ser debido a la cinética no-lineal. Las primeras C/D ratios del AVP multiplicadas por 1000 con 600 mg/día de AVP fueron altas, 80 y 81. Una vez el paciente se mantuvo estable con 800 mg/día de AVP, nunca alcanzó una C/D ratio multiplicada por mil de 80. Estas dos C/D ratios del AVP con 600 mg/día son compatibles con auto-inducción del AVP.

DIPS

Todos los autores coincidieron en que la escala DIPS³² proporcionaba una puntuación de 10 para el efecto de ibuprofeno que conducía a la auto-inducción del AVP, lo que en este caso corresponde a una interacción farmacológica altamente probable (se calificó como 1 punto cada una de las preguntas 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 y 10, y 2 puntos para la pregunta 6). Todos los autores coincidieron en que la escala DIPS³² alcanzaba una puntuación de 7 para el efecto de ibuprofeno sobre el AVP que conduce a la inducción de clozapina, lo que corresponde a una interacción farmacológica probable (se calificó como 1 punto cada una de las preguntas 1, 2, 3, 4, 5, 7 y 8).

DISCUSIÓN

Explicación farmacológica

En este varón caucásico español de 29 años se siguió la MTF del AVP y clozapina durante 5 años, durante los cuales se produjeron 3 ensayos con ibuprofeno. Se sabe que ibuprofeno desplaza de las proteínas plasmáticas a fármacos como el AVP, aumentando su acción farmacológica^{28,29}. En este caso, la reducción de las concentraciones plasmáticas del AVP se explica porque ibuprofeno desplazó el AVP de las proteínas plasmáticas, incrementando el AVP plasmático libre. Este incremento de la concentración libre provocó un incremento en el metabolismo del AVP y, consecuentemente, una disminución de la concentración plasmática total del AVP. No se dispuso de las concentraciones del AVP durante el primer ensayo con ibuprofeno. Las C/D ratios del AVP fueron significativamente menores ($p<0,001$) y compatibles con auto-inducción del AVP durante el segundo y tercer ensayos con ibuprofeno en un paciente propenso a la auto-inducción del AVP. Los niveles de clozapina, aunque escasos, también fueron compatibles con la inducción por ibuprofeno del metabolismo de clozapina demostrado por una disminución significativa ($p=0,021$) en las C/D ratios de clozapina durante el tercer ensayo con ibuprofeno. Por otro lado, la MTF de ibuprofeno se utiliza muy poco y no estaba disponible. Se piensa que ibuprofeno es metabolizado por el CYP2C8 y CYP2C9³⁶. Dado que el AVP es un inhibidor del CYP2C9, es posible que este paciente pudiera haber experimentado una disminución de la capacidad para metabolizar ibuprofeno lo que hubiera contribuido a potenciar los efectos de ibuprofeno sobre la unión a proteínas del AVP.

Limitaciones

Hay que reconocer que las interacciones farmacológicas asociadas al desplazamiento de la unión a proteínas es

un tema controvertido del que se han publicado muy pocos casos clínicos. Revisiones de la literatura en los años 1970 y 1980³⁷ sugieren que la unión a proteínas es relevante para las interacciones farmacológicas. La literatura más reciente sugiere que la unión a proteínas no suele ser relevante en las interacciones farmacológicas³⁸ o que generalmente tiene una mínima significación clínica, pero esta hipótesis carece de evidencia²⁹. La progresiva acumulación de información sobre las interacciones farmacológicas entre la aspirina y el AVP^{15,25-28,30} y entre ibuprofeno y el AVP, incluyendo el caso previo³¹ y el actual, demuestra aún más la relevancia clínica de una interacción farmacológica que implica el desplazamiento de la unión a proteínas.

Desgraciadamente, no se disponía de la MTF del AVP libre. Sería esperable que estos niveles hubieran estado elevados durante los ensayos con ibuprofeno. Las concentraciones libres del AVP elevadas pueden incrementar el metabolismo del AVP a corto plazo pero no explicarían porque tardaron varias semanas en normalizar el metabolismo del AVP y la clozapina después de suspender ibuprofeno. Pensamos que la elevación del AVP libre incrementa secundariamente las propiedades inductivas del AVP, las cuales tardan varias semanas en desaparecer. Esto explicaría el retraso en la normalización del metabolismo del AVP y clozapina en algunos de los ensayos con ibuprofeno.

Al igual que otros casos clínicos, este caso supone un desafío. Los datos farmacológicos son algo limitados ya que el paciente fue tratado con polifarmacia y pasó por cambios medicamentosos complejos, pero al menos se dispone de una MTF integral durante 5 años. Del mismo modo, durante el tercer ensayo con ibuprofeno el paciente estaba siendo tratado en un hospital de día que ofrece un plan de tratamiento de 6-8 horas/día de lunes a viernes. Esto permitió un seguimiento cuidadoso y una evaluación precisa de la polifarmacia, así como un control más preciso del consumo de tabaco, la cafeína, el alcohol y otras sustancias. A pesar que el paciente y su madre insistieron en que el paciente había estado tomando el AVP y los otros psicofármacos con regularidad, no podemos estar seguros acerca de este punto, pero el perfil farmacocinético sugiere que la inducción, más que la falta de cumplimiento, puede explicar estas disminuciones en las MTF del AVP y clozapina. Durante el tercer ensayo con ibuprofeno, aunque los niveles plasmáticos del AVP fueron subterapéuticos (14,1 µg/ml), los niveles plasmáticos de clozapina fueron sólo ligeramente inferiores (358 ng/ml) a los previos, pero dentro del rango terapéutico. Esto sería compatible con un cumplimiento adecuado y una mayor inducción del metabolismo del AVP que del metabolismo de clozapina. De hecho, el análisis de los tres ensayos con ibuprofeno sugiere que, en este paciente, la adición de ibuprofeno se asoció con una mayor y más consistente disminución de la C/D ratio del AVP que de la C/D ratio de clozapina.

CONCLUSIONES

Durante y poco después del segundo y tercer ensayos con ibuprofeno, las C/D ratios del AVP fueron significativamente inferiores ($p < 0,001$) y compatibles con auto-inducción del AVP en un paciente propenso a la auto-inducción del AVP. Los niveles de clozapina, aunque más limitados, también fueron compatibles con la inducción por ibuprofeno del metabolismo de la clozapina, demostrado por una disminución significativa ($p = 0,021$) en las C/D ratios de clozapina durante el tercer ensayo con ibuprofeno. El ibuprofeno, mediante el aumento de las concentraciones plasmáticas del AVP libre, causó una inducción temporal del metabolismo del AVP y posiblemente también del metabolismo de la clozapina. A pesar que el paciente no tuvo complicaciones clínicas aparentes a raíz de esta interacción farmacológica, la posible interferencia con el régimen del eutimizante podría haber dado lugar a una recaída psicótica. Obviamente, en el caso de un paciente con un mal control del trastorno bipolar o de la epilepsia, el riesgo de recaída sería mayor. Son necesarios estudios farmacocinéticos específicos de esta interacción farmacológica para prevenir los posibles riesgos para los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Lorraine Maw, M. A., del UK Mental Health Research Center, por su ayuda editorial.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguna organización comercial tuvo ningún papel en la realización o publicación de este estudio. Este artículo se realizó sin ningún tipo de financiación externa. En los últimos 36 meses, el Dr. Lana ha recibido fondos de Janssen-Cilag (2 veces) y Otsuka (2 veces) para pagar la inscripción a reuniones científicas, fondos para viajes a reuniones científicas de Janssen-Cilag (1 vez) y Otsuka (1 vez) y honorarios de Janssen-Cilag (3 veces) para realizar una presentación CME desarrollada por él. En los últimos 36 meses, el Dr. Martí-Bonany ha recibido fondos para viajes para asistir a reuniones científicas de Pfizer, Janssen-Cilag, Otsuka y Esteve, una beca de Otsuka para pagar un curso online universitario y el pago como investigador ciego en un estudio de Janssen. En los últimos 3 años, el Dr. Fuster ha recibido fondos de Janssen-Cilag (2 veces) y Otsuka (1 vez) para pagar la inscripción a reuniones científicas. El Dr. de León no declara ningún conflicto de intereses durante los últimos 36 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeVane CL. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of valproate. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37 (Suppl 2):25-42.
2. Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug

- interactions. *Ann Pharmacother*. 1998;32(5):554-63.
3. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(3):246-55.
 4. Spina E, Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia*. 2002;43(Suppl 2):37-44.
 5. de Leon J. False negative studies may systematically contaminate the literature on the effects of inducers in neuropsychopharmacology. Part I: Focus on epilepsy (editorial). *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(2):177-83.
 6. de Leon J. False negative studies may systematically contaminate the literature on the effects of inducers in neuropsychopharmacology. Part II: Focus on bipolar disorder (editorial). *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(3):291-6.
 7. de Leon J. The effects of antiepileptic inducers in neuropsychopharmacology, a neglected issue. Part I: A summary of the current state for clinicians. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015;8(2):97-115.
 8. de Leon J. The effects of antiepileptic inducers in neuropsychopharmacology, a neglected issue. Part II: Pharmacological issues and further understanding. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015;8(3):167-88.
 9. Fisher JE, Nau H, Löscher W. Alterations in the renal excretion of valproate and its metabolites after chronic treatment. *Epilepsia*. 1991;32(1):146-50.
 10. Cerveny L, Svecova L, Anzenbacherova E, Vrzal R, Staud F, Dvorak Z, et al. Valproic acid induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(7):1032-41.
 11. Vrzal R, Dorcakova A, Novotna A, Bachleda P, Bitman M, Pavek P, et al. Valproic acid augments vitamin D receptor-mediated induction of CYP24 by vitamin D3: a possible cause of valproic acid-induced osteomalacia? *Toxicol Lett*. 2011;200(3):146-53.
 12. Citrome L, Josiassen R, Bark N, Salazar DE, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;45(1):89-93.
 13. Longo LP, Salzman C. Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and norclozapine. *Am J Psychiat*. 1995;152(4):650.
 14. Diaz FJ, Santero V, Spina E, Cogollo M, Rivera TE, Botts S, et al. Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41(3):81-91.
 15. Riesselman A, Strobl B, Cooley AT, de Leon J. A case report that suggested that aspirin effects on valproic acid metabolism may contribute to valproic acid's inducer effects on clozapine metabolism. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(6):812-4.
 16. Diaz FJ, Eap CB, Ansermot N, Crettol S, Spina E, de Leon J. Can valproic acid be an inducer of clozapine metabolism? *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(3):89-96.
 17. Bergemann N, Kress KR, Abu-Tair F, Frick A, Kopitz J. Valproate lowers plasma concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(4):432-4.
 18. Spina E, D'Arrigo C, Santoro V, Muscatello MR, Pandolfo G, Zoccali R, et al. Effect of valproate on olanzapine plasma concentrations in patients with bipolar or schizoaffective disorder. *Ther Drug Monit*. 2009;31(6):758-63.
 19. Haslemo T, Olsen K, Lunde H, Molden E. Valproic acid significantly lowers serum concentrations of olanzapine-an interaction effect comparable with smoking. *Ther Drug Monit*. 2012;34(5):512-7.
 20. de Jong FA, van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos WJ, Mathôt RA, Kitzen JJ, et al. Irinotecan chemotherapy during valproic acid treatment: pharmacokinetic interaction and hepatotoxicity. *Cancer Biol Ther*. 2007;6(9):1368-74.
 21. McLaughlin DB, Andrews JA, Hooper WD, Cannell GR, Eadie MJ, Dickinson RG. Apparent autoinduction of valproate beta-oxidation in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(5):409-15.
 22. Jackson J, McCollum M, Ognibene J, Diaz FJ, de Leon J. Three patients needing high doses of valproic acid to get therapeutic concentrations. *Case Rep Psychiatry*. 2015;2015:542862.
 23. Spina E, de Leon J. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry. *J Neural Transm*. 2015;122(1):5-28.
 24. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004216.
 25. Farrell K, Orr JM, Abbott FS, Ferguson S, Sheppard I, Godolphin W, et al. The effect of acetylsalicylic acid on serum free valproate concentrations and valproate clearance in children. *J Pediatr*. 1982;101(1):142-4.
 26. Orr JM, Abbott FS, Farrell K, Ferguson S, Sheppard I, Godolphin W. Interaction between valproic acid and aspirin in epileptic children: serum protein binding and metabolic effects. *Clin Pharmacol Ther*. 1982;31(5):642-9.
 27. Abbott FS, Kassam J, Orr JM, Farrell K. The effect of aspirin on valproic acid metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40(1):94-100.
 28. Sandson NB, Marcucci C, Bourke DL, Smith-Lamacchia R. An interaction between aspirin and valproate: the relevance of plasma protein displacement drug-drug interactions. *Am J Psychiat*. 2006;163(11):1891-6.
 29. DeVane CL. Clinical significance of drug binding, protein binding, and binding displacement drug interactions. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36(3):5-21.
 30. de Leon J, Kiesel JL, Fleming MW, Strobl B. Valproic acid toxicity associated with low dose of aspirin and low total valproic acid levels: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(5):509-11.
 31. Mankin KP, Scanlon M. Side effect of ibuprofen and valproic acid. *Orthopedics*. 1998;21(3):264-70.
 32. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41(4):647-80.
 33. Jerling M, Lindström L, Bondesson U, Bertilsson L. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit*. 1994;16(4):368-74.
 34. de Leon J, Spina E, Diaz FJ. Clobazam therapeutic drug monitoring: a comprehensive review of the literature with proposals to improve future studies. *Ther Drug Monit*. 2013;35(1):30-47.
 35. Ueshima S, Aiba T, Makita T, Nishihara S, Kitamura Y, Kurosaki Y, et al. Characterization of non-linear relationship between total and unbound serum concentrations of valproic acid in epileptic children. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33:31-8.
 36. Wyatt JE, Pettit WL, Harirforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(6):462-7.
 37. Greenblatt DJ, Sellers EM, Koch-Weser J. Importance of protein binding for the interpretation of serum or plasma drug concentrations. *J Clin Psychopharmacol*. 1982;22(5-6):259-83.
 38. Benet LZ, Hoener B-A. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(3):115-21.