

Interacción entre ciclosporina y fluoxetina

J. E. Ruiz Laiglesia, A. Argoitia, C. Sanz Carrillo* y J. García Campayo**

Servicio de Nefrología. Hospital Comarcal Ntra. Sra. de la Antigua. Zumárraga. *Servicio de Psiquiatría. Hospital del Insalud San Jorge. Huesca. **Servicio de Psiquiatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

Señor director:

Es conocido que diversos fármacos pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas de ciclosporina, bien mediante inhibición competitiva o por inducción de enzimas hepáticas, en particular las relacionadas con el citocromo P-450. Presentamos un caso de interacción con fluoxetina, produciendo una elevación de los niveles de ciclosporina¹.

Varón de 52 años de edad, portador desde hace 2 años de un segundo trasplante renal por insuficiencia renal secundaria a glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Tratado con triple terapia: ciclosporina, azatioprina y prednisona.

Los niveles plasmáticos de ciclosporina estaban dentro de la normalidad (170 ng/ml), con una dosis diaria de 175 mg administrados en dos veces. Análisis: creatinina 1 mg/dl, urea 63 mg/dl, aclaramiento de creatinina 71 cc/min. En un control periódico se detectaron niveles de ciclosporina de 626 ng/ml. Interrogado el paciente sobre algún cambio de medicación, llevaba 8 días en tratamiento con 20 mg diarios de fluoxetina debido a un cuadro depresivo leve. La función renal apenas se modificó, creatinina 1,2 mg/dl. Se suspendió la administración de fluoxetina manteniendo la medicación inmunosupresora, normalizándose en pocos días los niveles plasmáticos de ciclosporina, 155 ng/ml.

La fluoxetina es un medicamento de acción antidepressiva que se metaboliza fundamentalmente en el hígado, siendo esta su principal vía de eliminación^{2,3}. Los metabolitos inactivos son excretados por el riñón. Se ha descrito un aumento de las concentraciones de ciclosporina en pacientes en tratamiento con fluoxetina¹⁻³. Diversos estudios han demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, que el mecanismo farmacológico de dicha interacción es probablemente consecuencia de que la fluoxetina inhibe el metabolismo de la ciclosporina, a

través de su actividad sobre la isoenzima P450IID6^{4,5}. Otras drogas que se metabolizan a través de la isoenzima P450IID6: antidepressivos aminotricíclicos, antipsicóticos (fenotiacina), codeína, algunos antiarrítmicos (flecainida) y betabloqueantes. También se ha demostrado que la fluoxetina es un potente inhibidor sobre otras isoenzimas del sistema de citocromo P450: P450 2C19, P450 3A^{2,3,6}. Menos probable es que la interacción se produzca por cambios en la absorción de la ciclosporina¹.

Frente a los casos publicados, hemos encontrado un estudio donde no encontraron interacción significativa entre ambos, poniendo de manifiesto cierta variabilidad personal en el desarrollo de las isoenzimas del sistema del citocromo P450⁷. Tanto en los trabajos revisados como en nuestro caso no hubo consecuencias nefrotóxicas por las altas concentraciones de ciclosporina.

Finalmente, creemos que los niveles plasmáticos de ciclosporina deben ser monitorizados en pacientes trasplantados que precisen ser tratados con fluoxetina.

BIBLIOGRAFIA

- Horton RC, Bonser RS: Interaction between cyclosporin and fluoxetine. *Br Med J* 311: 422, 1995.
- Young AH, Ashton CH: Pharmacokinetics of fluoxetine. *Trends Pharmacol Sci* 17 (11): 400, 1996.
- Hahn SM, Griffin JH: Fluoxetine adverse effects and drug interactions. *DICP* 25 (11): 1273-4, 1991.
- Brosen K, Skjelbo E: Fluoxetine and norfluoxetine are potent inhibitors of P450IID6-tesource of the spateine/debrisoquine oxidation polymorphism. *Br Clin Pharmacol* 32: 136-137, 1991.
- Ereshesky L, Riesenman C, Lam YW: antidepressant drug interaction and cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2D6. *Clin Pharmacokinet* 29 Suppl. 1: 10-8, 1995.
- Greenblatt DJ, Von Moltke LL, Schmider J, Harmatz JS, Shader RI: Inhibition of human cytochrome P450-3A isoforms by fluoxetine and norfluoxetine: in vitro and in vivo studies. *J Clin Pharmacol* 36 (9): 792-8, 1996.
- Strouse TR y cols.: Fluoxetine and cyclosporine in organ transplantation: failure to detect significant drug interactions or adverse clinical events in depressed organ recipients. *Psychosomatics* 37: 23-30, 1996.

Correspondencia: Dr. J. E. Ruiz Laiglesia
Catalina de Erauso, 20 2º A
20010 San Sebastián (Guipúzcoa)