

Efectos de la edad, del sexo y del índice de masa corporal en las concentraciones plasmáticas de citalopram y demetilcitalopram en pacientes adultos y ancianos

C.A. de Mendonça-Lima^a, P. Baumann^b, M. Brawand-Amey^b, C. Brogli^b, S. Jacquet^b, N. Cochard^b, K. Powell-Golay^b, C.B. Eap^b

Introducción. Se estudió el efecto del envejecimiento en las concentraciones plasmáticas de citalopram (CIT) y demetilcitalopram (DCIT) en estado de equilibrio en pacientes con depresión. **Pacientes y métodos.** Se trató a 128 pacientes con dosis de 10-80 mg/día de CIT, distribuidos en tres grupos: el grupo A, menor de 64 años; el grupo B, entre 65 y 79 años, y el grupo C, mayor de 80 años de edad. **Resultados.** La media de los niveles de CIT, corregidos para una dosis diaria de 20 mg, fue un 55% mayor en el grupo C (65 ± 30 ng/mL; $p < 0,001$) y un 38% mayor en el grupo B (58 ± 24 ng/mL; $p < 0,001$), en comparación con los niveles en el grupo A (42 ± 17 ng/mL). La media de los niveles de DCIT fue un 38% mayor en el grupo C (22 ± 10 ng/mL; $p < 0,05$) en comparación con la de los pacientes del grupo A (16 ± 9 ng/mL). La media de las concentraciones de CIT + DCIT fue un 48% mayor en el grupo C (86 ± 36 ng/mL; $p < 0,001$) y un 33% mayor en el grupo B (77 ± 28 ng/mL; $p < 0,001$), en comparación con los pacientes del grupo A (58 ± 21 ng/mL). La edad presentó correlación significativa con los niveles de CIT ($r = 0,43$; $p < 0,001$), DCIT ($r = 0,28$; $p < 0,02$) y CIT + DCIT ($r = 0,44$; $p < 0,001$). **Conclusión.** La recomendación de reducir las dosis de CIT en pacientes ancianos está justificada.

Palabras clave. Citalopram. Concentraciones plasmáticas. Demetilcitalopram. Depresión en ancianos. Índice de masa corporal. Sexo.

Effects of age, sex and body mass index on plasma concentrations of citalopram and desmethylcitalopram in adult and elderly patients

Introduction. A study was carried out to investigate the effects of ageing on plasma concentrations of citalopram (CIT) and desmethylcitalopram (DCIT) in a balanced state in patients with depression. **Patients and methods.** A sample of 128 pa-

tients, divided into three groups, were treated with 10-80 mg/day doses of CIT: group A, under 64 years of age; group B, between 65 and 79; and group C, over 80 years old. **Results.** The mean of the CIT levels, corrected for a daily dose of 20 mg, was 55% higher in group C (65 ± 30 ng/mL; $p < 0.001$) and 38% higher in group B (58 ± 24 ng/mL; $p < 0.001$), compared to the levels in group A (42 ± 17 ng/mL). The mean level of DCIT was 38% higher in group C (22 ± 10 ng/mL; $p < 0.05$) than that of the patients in group A (16 ± 9 ng/mL). The mean of the CIT + DCIT concentrations was 48% higher in group C (86 ± 36 ng/mL; $p < 0.001$) and 33% higher in group B (77 ± 28 ng/mL; $p < 0.001$), compared to the levels in group A (58 ± 21 ng/mL). Age correlated significantly with levels of CIT ($r = 0.43$; $p < 0.001$), DCIT ($r = 0.28$; $p < 0.02$) and CIT + DCIT ($r = 0.44$; $p < 0.001$). **Conclusions.** The recommendation to reduce the doses of CIT in elderly patients is justified.

Key words. Body mass index. Citalopram. Depression in the elderly. Desmethylcitalopram. Plasma concentrations. Sex.

Introducción

El citalopram (CIT), el más potente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina disponible, es un antidepresivo extensamente utilizado [1]. *In vivo*, el CIT sufre un proceso de N-desmetilación que lo transforma en N-demetilcitalopram (DCIT), que posteriormente se N-desmetila a didemetilcitalopram. [1]. La potencia de estos dos metabolitos como inhibidores de la recaptación de serotonina es diez veces menor que la del CIT [1]. El CIT es metabolizado principalmente por vía hepática y en cerca de un 10% por vía renal [1].

- ^a Centro Hospitalar do Alto Ave. Guimarães, Portugal.
^b Unidad de Bioquímica y Farmacología Clínica. Departamento Universitario de Psiquiatría Adulta. Hôpital de Cery. Prilly-Lausanne, Suiza.

Correspondencia

Dr. Carlos Augusto de Mendonça Lima. Centro Hospitalar do Alto Ave. Rua dos Couteiros. CP 4835-04. Guimarães, Portugal.

E-mail

climasj@yahoo.com

Agradecimientos

A V. Sari, por la asistencia editorial; a E. Ponce, J. Rosselet y M. Gobin, por la ayuda bibliográfica.

La farmacocinética del CIT se ha estudiado extensamente en adultos [1], pero existen pocos datos disponibles en pacientes ancianos. En adultos (entre 21-65 años) no se ha encontrado correlación entre los niveles del fármaco y su eliminación y la edad de los pacientes [2]. La cinética del CIT se estudió en 11 pacientes ancianos (entre 73-90 años) y los niveles plasmáticos se midieron en estado de equilibrio (140-545 nM) después de una dosis diaria única (20 mg/día). Los niveles hallados se mostraron cuatro veces mayores que los niveles esperados a partir de datos recogidos en pacientes más jóvenes [3]. La semivida de eliminación (1,5-3,75 días) y la extracción sistémica estimada (0,08-0,3 L/min) también difirieron de los datos recogidos en individuos más jóvenes (1,5 días y 0,4 mL/min, respectivamente). Dosis de 5-20 mg/día en estado de equilibrio en pacientes ancianos originaron niveles plasmáticos equivalentes a la dosis de 40 mg/día en pacientes más jóvenes, por la tasas de metabolismo más reducidas de los primeros [3].

En un estudio con 14 pacientes ancianos ($77,1 \pm 6,5$ años; rango: 67-88 años), todos metabolizadores extensos de dextrometorfano (CYP2D6) y de mefenitoína (CYP2C19), se observaron correlaciones altamente significativas entre los niveles plasmáticos de CIT, en estado de equilibrio, y las concentraciones plasmáticas corregidas para las dosis de CIT ($r = 0,677$; $p < 0,008$) o DCIT ($r = 0,671$; $p < 0,009$) y la edad de los pacientes. Sin embargo, no hubo un grupo de control compuesto por individuos más jóvenes [4].

Foglia et al [5] determinaron las concentraciones de (S)-CIT –enantiómero activo de CIT–, (R)-CIT y DCIT en el plasma de 10 pacientes ancianos con demencia (77 ± 8 años). Hallaron una relación entre los niveles plasmáticos de la forma racémica de CIT y la dosis en este grupo mayor que la relación observada en un estudio anterior [2] con 55 pacientes más jóvenes. Por otro lado, Leinonen et al [6], en un estudio con 169 pacientes psiquiátricos (45 ± 15 años; rango: 10-84 años), encontraron una correlación entre la dosis y el peso con el *log-rank* de los niveles plasmáticos de CIT ($r = 0,29$; $p < 0,001$), pero no de DCIT ($r = 0,06$). Además, las concentraciones aumentaron con la edad ($p < 0,001$) [6]. Sin embargo, en este mismo estudio, el bajo coeficiente de determinación ($r^2 = 0,08$) sugiere que la edad contribuyó muy poco (8%) a la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de CIT [6].

Tras la administración de dosis múltiples de CIT en 24 individuos sanos, la concentración máxima, el área bajo la curva de concentración frente a tiempo, y la semivida de eliminación se encuentran ligeramente aumentadas, mientras que la extracción oral se encontraba ligeramente disminuida, en comparación con los mismos parámetros obtenidos en ocho individuos jóvenes [7]. Sin embargo, sólo la semivida de eliminación fue estadísticamente diferente entre los grupos, siendo un 30% mayor en los ancianos [7]. La frecuencia y la gravedad de los efectos adversos fue comparable entre los grupos y no parecían relacionarse con la dosis [7]. Este hallazgo parece corroborar la observación de que el CIT, en general, es bien tolerado por pacientes ancianos [1]. Finalmente, los resultados sobre la dosis terapéutica del fármaco, obtenidos en dos estudios distintos con un gran número de sujetos (749 y 345, respectivamente), mostraron que pacientes con más de 65 años poseen mayores concentraciones corregidas para la dosis de CIT o de DCIT y tasas de extracción menores que el CIT en comparación con las de pacientes más jóvenes [8,9].

Considerando lo dicho, hay evidencias de que la extracción de CIT o DCIT disminuye con el envejecimiento, originando un aumento de las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, pacientes muy ancianos (≥ 75 años) son débilmente representados en los estudios disponibles sobre CIT [10]. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del envejecimiento –incluyendo pacientes muy ancianos (> 80 años)– en los niveles plasmáticos de CIT y DCIT, teniendo en cuenta el sexo, las funciones hepática y renal, y el índice de masa corporal (IMC).

Pacientes y métodos

Se evaluó a 128 pacientes con depresión que vivían en la comunidad, 50 de los cuales de sexo masculino. Cincuenta habían sido diagnosticados de episodio depresivo, y 78, de trastorno depresivo recurrente, según CID-10 F33. Estos pacientes fueron atendidos en el Departamento de Psiquiatría de Adultos y en el Servicio de Psiquiatría Geriátrica de la Universidad de Lausana y tratados con CIT. Las muestras de sangre de estos pacientes se enviaron al laboratorio para control terapéutico de rutina de CIT y DCIT

Tabla I. Datos demográficos y de laboratorio (media \pm desviación estándar).

	Grupo A			Grupo B			Grupo C			Hombres frente a mujeres
	< 64 años (n = 48)	65-79 años (n = 57)	\geq 80 años (n = 23)	Hombres (n = 50)	Mujeres (n = 78)	Todos (n = 128)	A frente a B	A frente a C	B frente a C	
Edad (años)	47 \pm 12	72 \pm 1	84 \pm 1	64 \pm 16	65 \pm 17	65 \pm 16	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$
IMC (kg/m ²)	23,9 \pm 4,6	24,9 \pm 4,3	22,6 \pm 4,0	25,2 \pm 4,9	21,6 \pm 3,9	23,4 \pm 13,3	NS	NS	$p < 0,05$	$p < 0,001$
Creatinina (μ M/L)	70 \pm 14	69 \pm 26	75 \pm 36	79 \pm 28	62 \pm 18	70 \pm 23	NS	NS	NS	$p < 0,05$
ASAT (UI/L)	24 \pm 16	34 \pm 41	24 \pm 11	33 \pm 28	24 \pm 15	28 \pm 26	NS	NS	NS	$p < 0,05$
ALAT (UI/L)	22 \pm 12	36 \pm 61	19 \pm 14	31 \pm 52	24 \pm 16	28 \pm 34	NS	NS	$p < 0,05$	$p < 0,05$
γ -GT (UI/L)	33 \pm 44	54 \pm 57	54 \pm 121	63 \pm 105	29 \pm 22	46 \pm 64	$p < 0,05$	NS	NS	$p < 0,05$

NS: no significativo.

(mediciones realizadas entre enero de 1998 y diciembre de 2001). Los pacientes se dividieron en tres grupos, según la edad: grupo A, menores de 65 años; grupo B, entre 65 y 79 años, y grupo C, mayores de 80 años. Como las dosis de CIT administradas por vía oral fueron entre 10 y 80 mg/día y se demostró una linealidad en las concentraciones en estado de equilibrio para dosis entre 10-60 mg/día [11] y 10-200 mg/día [8], se normalizaron las dosis en 20 mg/día para permitir la realización de comparaciones estadísticas entre los niveles plasmáticos de CIT y DCIT. La mayoría de los pacientes recibieron otros fármacos (datos no mostrados).

Las muestras de sangre se recogieron en condiciones de estado de equilibrio al menos dos semanas después de la última modificación de la dosis de CIT y 12 horas después de la última dosis del fármaco.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Departamento de Psiquiatría de Adultos de la Universidad de Lausana. Como los ensayos se realizaron rutinariamente en el curso del tratamiento para determinar los niveles plasmáticos de antidepresivos y relacionarlos con sus respectivas respuestas terapéuticas, no se consideró necesario obtener

el consentimiento escrito de los pacientes para la extracción de sangre (se consideró adecuado el consentimiento verbal).

Los niveles plasmáticos de CIT y DCIT se midieron mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas, como se describe en un trabajo anterior [12]. Las funciones hepática y renal se midieron mediante pruebas clínicas de laboratorio estandarizadas con un equipo Integra 400 (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). Se calculó la relación entre los niveles plasmáticos de CIT y DCIT y el IMC (peso / altura²). La comparación de las variables entre los grupos se hizo con la prueba *t* de Student y la prueba de χ^2 cuando se consideró adecuado. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Datos clínicos

La tabla I presenta un resumen de los datos clínicos. La proporción de hombres y mujeres en los tres grupos de pacientes es equivalente ($\chi^2 = 1,16$;

Tabla II. Dosis diarias de citalopram administradas a los pacientes, agrupados según sus respectivas categorías etarias.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Todos (n = 128)	A frente a B	A frente a C	B frente a C
	< 64 años (n = 48)	65-79 años (n = 57)	≥ 80 años (n = 23)				
Dosis media (mg/día)	31	30	22	28	NS	$p < 0,001$	$p < 0,001$
DE (mg/día)	8	13	8	10			
Rango (mg/día)	20-80	10-80	10-40	10-80			

NS: no significativo; DE: desviación estándar.

$p =$ no significativo). La edad media \pm desviación estándar de los pacientes de los tres grupos fue de 47 ± 12 , 72 ± 1 y 84 ± 1 años, respectivamente; en cada grupo etario no se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres. Al considerar todos los pacientes, el IMC promedio fue de $23,4 \pm 13,3$ kg/m². Aunque estadísticamente significativa, la diferencia del IMC entre pacientes mayores de 80 años (grupo C, $22,6 \pm 4,0$ kg/m²) y pacientes de 65-79 años (grupo B, $24,9 \pm 4,3$ kg/m²) era débil. Esto concuerda con la ausencia de correlación significativa entre la edad y el IMC ($n = 128$; $r = -0,05$; $p =$ no significativo). Como era de esperar, la media de IMC fue significativamente menor ($p < 0,05$) en las mujeres ($21,6 \pm 3,9$ kg/m²) que en los hombres ($25,2 \pm 4,9$ kg/m²). No hubo diferencias en los niveles plasmáticos de creatinina –para evaluar la función renal– entre los tres grupos etarios. Además, tampoco hubo una diferencia significativa en los niveles de ALT, ASP y γ -GT –utilizados para evaluar la función hepática– entre los tres grupos. Aunque los niveles de γ -GT encontrados fueron significativamente más bajos ($p < 0,05$) en el grupo de adultos (33 ± 44 UI/L) en comparación con los niveles de los pacientes del grupo B (54 ± 57 UI/L), y el promedio de ALT fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en el grupo B (36 ± 61 UI/L) que en el grupo C (19 ± 14 UI/L), estas diferencias eran menores y permanecían dentro de los límites normales para cada una de estas sustancias. Por tanto, puede estimarse que,

en general, las funciones hepática y renal fueron equivalentes en todos los grupos.

Dosis y niveles plasmáticos de CIT

La dosis media de CIT administrada en todos los pacientes fue de 28 ± 10 mg (Tabla II). Se administraron dosis equivalentes en adultos (31 ± 8 mg/día) y en pacientes de edad avanzada (30 ± 13 mg/día). La dosis media de los pacientes de edad muy avanzada (22 ± 8 mg/día) fue significativamente menor que en los otros dos grupos ($p < 0,001$).

La tabla III muestra que las concentraciones plasmáticas medias de CIT y DCIT (corregidas a una dosis oral de 20 mg/día) en los 128 pacientes fue de 51 ± 26 y 17 ± 9 ng/mL, respectivamente. Para una dosis dada, hubo una variabilidad interindividual de 16 y 12 veces en los niveles plasmáticos de CIT y DCIT (concentración máxima/concentración mínima). El promedio de los niveles plasmáticos de CIT fue significativamente superior en un 55% en los pacientes más ancianos que esta media en pacientes adultos. El mismo promedio de los pacientes ancianos también fue significativamente superior en un 38% que el promedio de pacientes adultos. Además, el valor promedio de los niveles plasmáticos de CIT no difirió significativamente entre el grupo de muy ancianos y de ancianos. El promedio de los niveles plasmáticos de DCIT fue significativamente superior en un 38% entre los pacientes de edad

Tabla III. Concentraciones plasmáticas (media \pm desviación estándar) de citalopram (CIT), demetilcitalopram (DCIT) y total (CIT + DCIT), ajustado a una dosis oral de 20 mg/día, y las relaciones CIT / DCIT medidas en los diferentes grupos de pacientes.

	Grupo A			Grupo B			Grupo C			Hombres frente a B	Hombres frente a C	Hombres frente a mujeres
	< 64 años (n = 48)	65-79 años (n = 57)	\geq 80 años (n = 23)	Hombres (n = 50)	Mujeres (n = 78)	Todos (n = 128)	A frente a B	A frente a C	B frente a C			
CIT (ng/mL)	42 \pm 17	58 \pm 24	65 \pm 30	49 \pm 25	53 \pm 26	51 \pm 26	$p < 0,001$	$p < 0,001$	NS	NS		
CIT (ng/mL)	16 \pm 9	19 \pm 8	22 \pm 10	16 \pm 8	18 \pm 9	17 \pm 9	NS	$p < 0,05$	NS	NS		
CIT + DCIT (ng/mL)	58 \pm 21	77 \pm 28	86 \pm 36	65 \pm 28	73 \pm 31	70 \pm 30	$p < 0,001$	$p < 0,05$	NS	NS		
CIT / DCIT	3,2 \pm 2,0	3,6 \pm 1,8	3,1 \pm 1,1	3,6 \pm 2,1	3,1 \pm 1,5	3,3 \pm 1,8	NS	NS	NS	NS		

NS: no significativo.

avanzada en comparación con el grupo de pacientes adultos. Aunque la concentración plasmática promedio de DCIT fue más alta entre las personas mayores en relación con el grupo de adultos, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. La suma media de las concentraciones de CIT + DCIT fue un 48% mayor en pacientes muy ancianos (86 \pm 36 ng/mL; $p < 0,001$) y un 33% mayor en el grupo de pacientes ancianos (77 \pm 28 ng/mL; $p < 0,001$) en comparación con el mismo promedio en el grupo de pacientes adultos (58 \pm 21 ng/mL). En nuestro estudio, los hallazgos de los niveles de CIT y, en menor medida de DCIT, altos en pacientes de edad avanzada, concuerda con la correlación significativa observada entre la edad y los niveles plasmáticos de CIT ($r = 0,43$; $p < 0,001$), los niveles plasmáticos de DCIT ($r = 0,28$; $p < 0,01$) y los niveles plasmáticos de CIT + DCIT ($r = 0,44$; $p < 0,001$).

Más aún, la razón promedio de CIT/DCIT no fue significativamente diferente entre los tres grupos de pacientes (Tabla III). Esto se confirma por la falta de correlación entre la edad y la relación CIT/DCIT ($r = 0,05$; $p =$ no significativo). Por último, el sexo no tuvo efecto alguno sobre los niveles plasmáticos de CIT, DCIT y CIT + DCIT, teniendo en cuenta que ninguno de estos valores fue significativamente diferente entre los sexos en los tres grupos de edad (Tabla III).

Discusión

Este estudio tuvo como objetivo investigar la influencia no sólo de la edad, sino también de la edad muy avanzada, en los niveles plasmáticos de CIT y de DCIT, teniendo en cuenta la función renal y hepática de los pacientes, y el IMC. El IMC es un indicador del estado nutricional y es bien sabido que la malnutrición puede alterar la cinética de los fármacos, especialmente por cambios en las concentraciones de las proteínas transportadoras de las fracciones ligadas de los medicamentos [13].

En un estudio preliminar efectuado con una muestra de pacientes que vivían en la comunidad y que fueron tratados en el Servicio de Psiquiatría Geriátrica de la Universidad de Lausana, aproximadamente el 13% estaba en un estado de desnutrición y el 57% en riesgo de desarrollar un estado de desnutrición [14]. En el estudio actual, aunque el grupo de personas de edad muy avanzada haya demostrado una media de IMC menor entre los tres grupos, la diferencia con la media del grupo de adultos no fue estadísticamente significativa. Este resultado, junto con la falta de correlación entre la edad y el IMC, muestra que la influencia de la edad sobre el IMC tiene una importancia relativa. Esto es coherente con el hecho de que los mismos resultados se obtuvieron

cuando se examinó la influencia de la edad sobre los niveles plasmáticos de CIT, DCIT o CIT + DCIT, o sobre los niveles de estas sustancias corregidos para el IMC (datos no mostrados). Respecto a las funciones hepática y renal, fueron esencialmente equivalentes en los tres grupos.

Este estudio mostró una importante variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos de CIT y DCIT para una determinada dosis, lo que confirma los hallazgos de estudios anteriores [2,3,6,15]. No hubo diferencia significativa alguna en los niveles de CIT y DCIT entre los sexos, lo que es consistente con los hallazgos de un estudio previo [6]. Así, la variabilidad en los niveles plasmáticos encontrados no se puede atribuir a diferencias de sexo. Hallazgos contrarios fueron comunicados, sin embargo, por Reis et al [9], quienes encontraron en mujeres ($n = 501$) niveles plasmáticos corregidos para la dosis más alta de CIT (18%; $p < 0,0001$) y DCIT (25%; $p < 0,0001$) y valores bajos para la depuración de CIT (14%; $p < 0,0001$) en comparación con los hombres ($n = 248$) [9]. En otro estudio no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de CIT corregidas para la dosis entre hombres y mujeres tratados con 10-60 mg/día de CIT ($n = 160$), mientras que los niveles plasmáticos de CIT corregidos para la dosis fueron significativamente mayores en hombres que en mujeres ($p < 0,02$) en pacientes tratados con 70-200 mg/día ($n = 163$) [8]. Así, debido a los resultados diversos y contradictorios, se precisan estudios complementarios que examinen la influencia del sexo en la cinética de CIT y DCIT.

Los coeficientes de determinación (r^2) entre la edad y los niveles plasmáticos de CIT, DCIT y CIT + DCIT muestran que la edad contribuye a su variabilidad en un 18, 8 y 19%, respectivamente. Los niveles plasmáticos de CIT, DCIT y CIT + DCIT encontrados fueron un 55, 38 y 48% superiores, respectivamente, en el grupo de pacientes mayores de 80 años en comparación con los mismos niveles en los pacientes adultos, mientras que fueron un 38, 19 y 33% superiores, respectivamente, en pacientes de 65-79 años con respecto a los pacientes adultos. Estos resultados muestran que los niveles de CIT y de DCIT se incrementan con la edad, aunque en un grado limitado. Ello podría explicar por qué la relación CIT/DCIT no cambió significativamente con la edad. Además, nuestros resultados no confirman las observaciones realizadas en un estudio previo

que encontró un aumento en los niveles plasmáticos de CIT, pero no de los niveles de DCIT [6]. Sin embargo, en este último estudio, al parecer (deducido de la figura), sólo se incluyó a tres pacientes mayores de 80 años, de los cuales el de más edad 'sólo' tenía 84 años [6]. La inclusión de un mayor número de pacientes muy ancianos (≥ 80 años) en nuestro estudio podría explicar esta discrepancia.

Algunas de las razones para el aumento de los niveles plasmáticos de CIT y DCIT con el envejecimiento podrían relacionarse con las interacciones farmacológicas, debido a la administración de múltiples fármacos, a la disminución en la extracción de CIT y DCIT, o a el propio proceso de envejecimiento, solo o asociado con la reducción de la extracción de CIT y DCIT a través del proceso de desmetilación de CIT (mediado por CYP3A4, CYP2C19 y CYP2D6) y DCIT (mediado por CYP2D6) [16]. En este sentido, un estudio reciente mostró un aumento de las concentraciones corregidas para la dosis causado por la administración de medicamentos concomitantes [9]. También en adultos, se observaron pequeñas variaciones en la composición de CYP450 [17] y se demostró una reducción del 16% de CYP450 después de los 40 años, en comparación con los pacientes de 20-29 años. En este estudio, CYP450 se mantuvo estable hasta la edad de 69 años y finalmente disminuyó un 32% después de esta edad [17].

También cabe mencionar que el CIT es una mezcla racémica de dos enantiómeros, siendo (S)-CIT la forma farmacológicamente activa [18]. No está claro si los dos enantiómeros de CIT y DCIT se afectan en la misma proporción por el proceso de envejecimiento. Se necesitan más estudios, ante estas posibles diferencias, a fin de clarificar esta cuestión, que puede resultar importante desde el punto de vista clínico.

En conclusión, este estudio confirma la existencia de una variabilidad interindividual significativa en los niveles plasmáticos de CIT y DCIT para una dosis determinada. La edad ha contribuido a una quinta parte de esta variabilidad, mientras que el sexo no ha tenido influencia. Sin embargo, se ha observado un aumento promedio del 30-50% de los niveles plasmáticos de CIT + DCIT en pacientes ancianos y muy ancianos, en comparación con estos niveles en pacientes más jóvenes. La reducción de la dosis de CIT en los

pacientes ancianos (> 65 años) es recomendada por el laboratorio fabricante. Aunque no haya evidencia de una relación entre un intervalo de concentración plasmática ideal y una respuesta terapéutica máxima, o entre la concentración plasmática crítica y el riesgo aumentado de efectos adversos [16,19], esta práctica parece justificarse a partir de los hallazgos del estudio, en especial si tenemos en cuenta la posible mayor sensibilidad de los pacientes ancianos a los medicamentos e incluso la frecuente interacción con los factores farmacodinámicos.

Bibliografía

- Noble S, Benfield P. Citalopram. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of depression. *CNS Drugs* 1997; 8: 410-31.
- Lundbeck H. Kinetics of citalopram in man; plasma levels in patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982; 6: 311-8.
- Overø KF, Toft B, Christopherson L, Glyding-Sabroe JP. Kinetics of citalopram in elderly patients. *Psychopharmacology* 1985; 86: 253-7.
- Uehlinger C, Nil R, Amey M, Baumann P, Dufour H. Citalopram-lithium combination treatment of elderly depressed patients: a pilot study. *Int J Psychiatr Psychiatry* 1995; 10: 281-7.
- Foglia JP, Pollock BG, Kirshner MA, Rosen J, Sweet R, Mulsant B. Plasma levels of citalopram enantiomers and metabolites in elderly patients. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 109-12.
- Leinonen E, Lepola U, Koponen H, Kinnunen I. The effect of age and concomitant treatment with other psychoactive drugs on serum concentrations of citalopram measured with a nonenantioselective method. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 111-7.
- Gutierrez M, Abramowitz W. Steady-state pharmacokinetics of citalopram in young and elderly subjects. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1441-7.
- Le Bloc'h Y, Woggon B, Weissenrieder H, Zullino D, Brawand-Amey M, Spagnoli J, et al. Routine therapeutic drug monitoring in patients treated with 10-360 mg/day citalopram. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 600-8.
- Reis M, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of racemic citalopram: a 5-year experience in Sweden, 1992-1997. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 183-91.
- Pollock BG. Citalopram: a comprehensive review. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 2: 681-98.
- Baumann P, Larsen F. Die Pharmakokinetik von Citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: G17-26.
- Eap CB, Bouchoux G, Amey M, Cochard N, Savary L, Baumann P. Simultaneous determination of human plasma levels of citalopram, paroxetine, sertraline, and their metabolites by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr Sci* 1998; 36: 365-71.
- Jagadeesan V, Krishnaswamy K. Drug binding in the undernourished: a study of the binding of propranolol to α 1-acid glycoprotein. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 27: 657-9.
- De Mendonça-Lima C, Pertoldi W, Delgado A, Renson N. Évaluation de l'état nutritionnel des patients dans un hôpital de jour psychogériatrique. *Age Nutrition* 1999; 10: 9-13.
- Karlsson I, Godderis J, De Mendonça-Lima CA, Nygaard H, Simányi M, Taal M, et al. A randomised double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in the elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 295-305.
- Brøsen K, Naranjo CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 275-83.
- Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 331-9.
- Baumann P, Zullino D F, Eap CB. Enantiomers' potential in psychopharmacology –a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 12: 433-44.
- Rasmussen BB, Brøsen K. Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther Drug Monit* 2000; 22: 143-54.