



## EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN LOS AÑOS NOVENTA

Los medicamentos antiepilépticos siguen siendo la terapia más importante en el tratamiento actual de la epilepsia. Sin embargo el enfoque del tratamiento farmacológico de la epilepsia ha cambiado fundamentalmente en los últimos 30 años por varias razones:

1. La amplia investigación clínica de los fármacos antiepilépticos ha mejorado notoriamente el conocimiento de la eficacia y tolerancia de los agentes disponibles.
2. La titulación y valoración de las concentraciones plasmáticas ha demostrado ser de gran valor para un control individual más adecuado.
3. Los resultados de observaciones y estudios clínicos permiten tomar decisiones más racionales en pacientes con una primera convulsión no provocada, epilepsia temprana y remisión prolongada de crisis.
4. La introducción de nuevos agentes que a pesar de no ser superiores a los tradicionales, son alternativas para aquellos pacientes refractarios a otros tratamientos.

La farmacoterapia de la epilepsia ha progresado especialmente en la última década, con respecto al desarrollo de nuevas sustancias, conocimiento de su farmacología clínica y factores que influyen tanto en la necesidad de tratamiento, como en la respuesta del paciente a este.

Una vez realizado el diagnóstico de la epilepsia, se debe iniciar el

tratamiento con un solo fármaco seleccionado de acuerdo con el tipo de crisis y el perfil de tolerancia del paciente. Aunque existen diferencias regionales importante en los protocolos de manejo y las características individuales que pueden determinar selecciones alternativas de fármacos, la carbamazepina generalmente se considera el tratamiento de elección en convulsiones parciales con o sin generalización secundaria mientras que el ácido valproico (valproato sódico) es generalmente la primera elección en la mayoría de las formas de epilepsias primarias.

Para lograr el éxito terapéutico, la dosis diaria se debe ajustar a las necesidades del paciente, ya que muy frecuentemente la dosis inicial es innecesariamente alta. Las concentraciones plasmáticas de los agentes antiepilépticos pueden ser de gran ayuda en la individualización de la dosificación, pero no se deben considerar como sustituto del control riguroso de la respuesta clínica.

A pesar de que en 70% de los pacientes se puede lograr el control completo del fenómeno convulsivo, la respuesta está influenciada por numerosos factores. La importancia de la clasificación sindrómica correcta en la selección del fármaco ha sido poco valorada y se considera en área más importante en futuras investigaciones.

Los pacientes que no responden a dosis altas del fármaco prescrito inicialmente pueden cambiarse a monoterapia con un agente alternativo o se les puede adicionar un segundo fármaco; si con la adición del segundo medicamento se logra control de las convulsiones el agente prescrito inicialmente se puede suspender y

reinstaurar la monoterapia. Solo un porcentaje muy pequeño de pacientes requiere la politerapia farmacológica, pero falta por establecerse si ciertas combinaciones de fármacos son más eficaces que otras.

En la actualidad se considera que los nuevos medicamentos antiepilépticos se deben reservar para aquellos pacientes que no responden a los agentes tradicionales de primera elección. Aquellos pacientes cuyas convulsiones no se pueden controlar con los fármacos disponibles deben ser reevaluados y si la politerapia se justifica, esta debe mantenerse solo cuando existe evidencia muy clara que los beneficios de esta sobrepasan los riesgos de probables efectos adversos.

En la mayoría de los pacientes en los que se ha logrado el control de las convulsiones al menos durante dos años, se pueden suspender progresivamente todos los fármacos; sin embargo la decisión de suspender el tratamiento depende del riesgo de recaídas que depende fundamentalmente de la forma prodromica.

E.Begji *Col Drugs* 1995; 49 (5):680

**Hernán Pérez T, D.D. MS. Profesor Asociado de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.**

## FARMACOS ANTIPLAQUETARIOS: actualidad y perspectiva

Los beneficios del tratamiento antiplaquetario para prevenir los procesos trombóticos en enfermedades cardiovasculares son evidentes. Un estudio reciente (A.T.C. 1994) demostró que la prevención secundaria con agentes antipla-

quetarios desminuye el riesgo de infarto no fatal y apoplejia entre 25% y 30% y la frecuencia de muerte vascular en 15% lo cual resulta en una reducción significativa de la mortalidad total.

Los datos anteriores demuestran claramente que las plaquetas circulando en estado activo son elementos importante en la formación de trombos arteriales y que estos procesos se pueden prevenir mediante adecuado tratamiento antiplaquetario. Sin embargo también es claro que uno de los problemas más importantes es separar la eficacia antitrombótica de los fármacos antiplaquetarios, con la posible interferencia con las funciones fisiológicas de las plaquetas.

La utilidad de la terapia antiplaquetaria para prevenir las oclusiones arteriales tromboembólicas en las enfermedades cardiovasculares se fundamenta en la modificación de la actividad de las plaquetas circulantes y la liberación de mediadores vasoactivos derivados de las plaquetas posiblemente relacionado con alteración endotelial.

En esta revisión se discute el estado actual de las cuatro clases más importantes de compuestos antiplaquetarios:

1. Acido Acetil Salicílico (ASA) y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa.
2. Thienopiridinas como la ticlopidina y clopidogrel.
3. inhibidores directos de la trombina (Hirudía).
4. Los antagonistas de receptores de

la GPIIb/IIIa (Abciximab).

En esta revisión se concluye que el Acido Acetil Salicílico (ASA) es el fármaco de elección para tratamiento orales prolongados y específicamente para prevención secundaria de infarto del miocardio y también es adecuado, aunque no es más eficaz, en angioplastia coronaria trasluminal subcutánea y activación plaquetaria durante lisis de un coagulo.

La ticlopidina tiene similares indicaciones y puede ser más eficaz que al ASA en la isquemia y en la oclusión arterial periférica.

Los inhibidores directos de la trombina y los antagonistas del receptor de la glicoproteína GPIIb/IIIa requieren de investigación adicional en estudios clínicos. Se considera que estos compuestos tienen un alto riesgo de hemorragia, y actualmente solo están disponibles en forma parenteral y se administran por períodos de tiempo muy cortos. Se pueden usar en síndromes agudos isquémicos dependientes de plaquetas tales, como la angina inestable y en la angioplastia coronaria transluminal percutánea, dada su capacidad para prevenir la reoclusión dependiente de plaquetas.

El desarrollo futuro de fármacos antiplaquetarios deberá incluir inhibidores de tromboxano más selectivos, inhibidores no peptídicos de trombina de acción prolongada y antagonistas de receptores de fibrinogeno no peptídicos.

**K.Schror Drugs 1995;50(1):7**

**Hernán Pérez T, D.D. MS. Profesor Asociado de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.**

## **METABOLISMO DE LA TEOFILINA EN INDIVIDUOS SANOS NO FUMADORES Y EN PACIENTES DIABETICOS INSULINO/DEPENDIENTES.**

La Teofilina conocida químicamente como la 1-3 dimetilxantina es un agente broncodilatador utilizado en el tratamiento del asma y el EPOC. El metabolismo de este fármaco se realiza mediante procesos de hidroxilación y demetilación formando metilxantinas y ácido metilúrico metabolito este último que se forma con la participación de la xantina oxidasa. Algunos estudios demuestran que las demetilaciones son catalizadas principalmente por la isoenzima 1A2 (CYP) citocromo P-450, mientras que la formación del ácido dimetilúrico es mediado por múltiples isoenzimas que incluyen la CYP2E1. Diferentes factores que regulan la expresión o actividad de estas isoenzimas pueden alterar el metabolismo de la teofilina que tiene un índice terapéutico estrecho.

La diabetes mellitus insulino/dependiente (DMID) es una enfermedad común que afecta un alto porcentaje de la población mundial. Estudios experimentales han demostrado incremento en la expresión de las proteínas hepáticas CYP2E1. El aumento se atribuye, al menos en parte a la producción de cuerpos cetónicos. Algunos estudios clínicos demuestran correlación entre el contenido de CYP2E1 en linfocitos de pacientes como DMID y concentraciones de hemoglobina glucosilada. Contrario a lo anterior, las concentraciones de CYP2E1 en sujetos sanos son tan bajas que no se detectan. Los datos anteriores sugieren que la DMID puede estar relacionada con aumento en las concentraciones hepáticas de

CYP2E1. Es probable que las vías metabólicas de ciertos sustratos de esta enzima, como es la hidroxilación de la teofilina, puedan estar alteradas en pacientes con DMID.

Un estudio clínico en el que se comparó la farmacocinética de la teofilina en pacientes con DMID, con la de sujetos sanos, demostró que el aclaramiento plasmático de fármaco es mayor en pacientes con DMID. Sin embargo el peso corporal de los pacientes diabéticos fué superior al de sujetos sanos. Es bien conocido que la expresión de las enzimas puede ser afectada por factores nutricionales, composición dietética, obesidad y ayuno. Por lo anterior no es claro si las diferencias en la farmacocinética de la teofilina se pueden atribuir a la diabetes por si misma o a otros factores. Por lo anterior el objetivo de este estudio fué investigar y comparar el metabolismo de la teofilina de pacientes con DMID y en sujetos sanos de acuerdo al sexo, edad y peso.

Los sujetos divididos en grupos de 8 recibieron una dosis simple de teofilina I.V. de 5mg/kg. Los valores de diferentes parámetros farmacocinéticos como aclaramiento plasmático, vida media, volumen de distribución y formación de los metabolitos de teofilina (metaxantina, metil y demetil úrico) fueron similares en los dos grupos.

La fracción libre de teofilina fué mayor en el grupo de pacientes diabéticos que en los sujetos sanos.

En el grupo de pacientes diabéticos, se encontró correlación positiva entre los valores de hemoglobina glucosilada, aclaramiento plasmático de la teofilina, formación de ácido dimetil-úrico y de ácido metil-úrico.

Los resultados anteriores sugieren, según los autores, que los pacientes

con DMID y pobre control de la glicemia probablemente presentan una mayor tendencia al incremento en el metabolismo de la teofilina.

**M.R. Korrapati** *Cols Clin Pharmacol Ther* 1995; 57:413

**Hernán Pérez T, D.D. MS. Profesor Asociado de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.**

### **Hepatotoxicidad Inducida por fármacos, es frecuente en nuestra práctica diaria?**

El hígado es el principal órgano donde se realiza la biotransformación de los fármacos que administramos a nuestros pacientes, y de otras sustancias exógenas.

El proceso de biotransformación tiene como objetivo disminuir la liposolubilidad haciendo los fármacos más hidrofílicos y facilitar así la excreción de los mismos. Para aumentar la polaridad de las moléculas se deben suceder varias reacciones que se agrupan en dos fases.

En la Fase I ocurren reacciones de oxidación, metilación, hidroxilación o desalquilación en las cuales interviene el sistema enzimático P450 que además de encontrarse en el hígado también se halla en tracto gastrointestinal riñones, cerebro y otros tejidos. Después de finalizar estas reacciones, muchos compuestos siguen conservando la liposolubilidad por lo cual se requiere de continuar con la fase II que incluye reacciones de sulfatación y glucuronidación.

Las alteraciones de los hepatocitos pueden ser producidas directamente ya sea por la interrupción de la función intracelular o por alteración de la integridad de la membrana ó en forma indirecta por complejos inmunes que agreden la membrana celular.

Entre los factores que favorecen el acúmulo de toxinas hepáticas se han identificado alteraciones de las enzimas que intervienen en el metabolismo, y la disminución de sustratos necesarios para la detoxificación.

La mayoría de las reacciones adversas que se presentan a nivel hepático se presentan y diagnostican por la necrosis de los hepatocitos. El acetaminofen es el principal ejemplo de este tipo de reacciones en las sobredosificaciones accidentales... Otro forma de manifestarse consiste en las alteraciones de los conductos biliares y los canaliculos sin afectar los hepatocitos. Es importante resaltar los mecanismos de lesión implicados para el desarrollo de lesión hepática y como los regímenes de terapias farmacológicas con múltiples fármacos están favoreciendo el desarrollo de este tipo de lesión. (trimetropin-sulfametoxazol, la amoxicilina-acido clabulinico y la isoniacida-rifampicina).

El conocimiento de los fármacos potencialmente hepatotoxicos es fundamental para lograr hacer un diagnostico y una intervención oportuna en los casos que se presenten en la práctica diaria.

**The New England Journal of Medicine.** 1995; 1118-1125.

**MARIA LUISA CARDENAS MUÑOZ MD. MSc Farmacología. Profesora Asistente. Coordinadora Unidad de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.**

### **DERMATOLOGÍA, SE PRESENTAN INTERACCIONES ADVERSAS?**

“Una interacción adversa de fármacos, es un evento indeseado y no forzado a causa de la administración de fármacos con mecanismos de diferentes acciones”.

Es importante reconocer que esta clase

de eventos no suceden cuando se administra un solo agente. Se describen diferentes factores implicados que incrementan el riesgo para presentar estas interacciones tales como la edad especialmente en ancianos, pacientes polimedcados, pacientes con alteraciones a nivel hepático y o renal, y personas que son manejados por varios médicos.

También se debe tener en cuenta las interacciones metabólicas que logran una inducción o inhibición enzimática en los pacientes que requieren

politerapia por las patologías que padecen. El conocer adecuadamente los mecanismos por los que los fármacos pueden interactuar mejora la calidad de la prescripción.

Dentro de las interacciones que se han observado en dermatología se destacan la del Metotrexate y antiinflamatorios no esteroideos los cuales pueden disminuir la perfusión renal y por lo tanto disminuyen la excreción del metotrexate. La doxiciclina, una de las tetraciclinas frecuentemente usada es metabolizada por el sistema citocromo P450 y este

complejo enzimático puede ser inducido por la Rifampicina o inhibido por fluoroquinolonas o eritromicina.

Además de otras interacciones reportadas que demuestran la importancia de conocer los beneficios, riesgos y precauciones para tener en cuenta en toda prescripción médica.

*Archives Dermatology.* 131: Pag 468-72

**Oscar García, MD.MSc. Farmacología. Profesor Asistente. Unidad de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.**