



Disminución de la concentración sérica de antiepilépticos durante el tratamiento con aciclovir

Sr. Editor: La monitorización de las concentraciones séricas de fármacos con estrecho rango terapéutico es fundamental para controlar los síntomas con el menor número posible de reacciones adversas, y controlar interacciones. En el caso que pasamos a describir observamos concentraciones plasmáticas de fenitoína (PHT) y valproato (VAL) inferiores a las esperadas (determinadas mediante técnica de inmunoanálisis de fluorescencia polarizada del AXSYM™ System y ajustadas farmacocinéticamente mediante el programa PKS, ambos de Abbott Laboratories). Esta observación y la bibliografía al respecto¹ nos hicieron pensar en la existencia de una probable interacción durante el tratamiento con aciclovir (ACV).

El paciente (un varón de 4 años y 9 meses, 17 kg de peso y 108 cm de altura) ingresó por convulsión parcial y recaída de encefalitis herpética. Se decidió iniciar tratamiento con paracetamol y acetilsalicilato de lisina si presentaba fiebre, 275 mg/8 h de ACV por vía intravenosa (i.v.) y 20 mg/kg de peso de PHT por vía i.v. (en la fig. 1 se indica la evolución de los valores séricos de antiepilépticos durante el tratamiento), y posterior administración por vía oral de 4 mg/kg/12 h de PHT (valores séricos de 13,6 µg/ml). Se recomendaron controles de concentraciones séricas, pero no se remitieron muestras hasta 11 días después, cuando presentó una crisis (controlada con 5 mg de diazepam). Fue entonces cuando se constató que las concentraciones séricas de PHT habían descendido a 7 µg/ml. Se recomendó aumentar la dosis a 12 mg/kg/24 h, fraccionada en 3 tomas (estimándose

unos valores séricos de 14,1 µg/ml), pero no se modificó la posología por temor a las reacciones adversas en un paciente tan joven. El día 13 presentó otra crisis parcial, que se trató con 4 mg de diazepam y un bolo de 350 mg de VAL, seguido de perfusión de 400 mg de VAL en 500 ml de suero fisiológico (31,8 ml/h) y posteriormente 175 mg/12 h por vía oral. Se aumentó la dosis de PHT a 5 mg/kg/12 h, pero los valores se mantuvieron infraterapéuticos y el paciente presentó 2 nuevas crisis, por lo que se decidió aumentar la dosis de PHT a 5,5 mg/kg/12 h y la de VAL a 300 mg/8 h. Debido a la clínica, y hasta descartar algunos diagnósticos, se decidió añadir al tratamiento dexametasona y tratamiento antituberculoso. Ante la evolución del paciente, el día 20 se pasó el ACV a la vía oral, para retirarlo el día 27, y el día 23 se inició la supresión de la PHT. El día 26 se observó un nuevo descenso en los valores de VAL, y tras descartar la omisión de dosis y/o la presencia de vómitos se decidió realizar una monitorización frecuente para mantener concentraciones terapéuticas ante la retirada de la PHT y el ACV y el tratamiento con rifampicina (RFP). Se dio de alta al paciente al día 33 de ingreso, en tratamiento sólo con VAL a dosis de 300 mg/8 h, cuya posología se fue ajustando.

A partir del caso observado y a la luz de los conocimientos actuales², descartamos que la interacción se debiera al paracetamol (la PHT aumenta el metabolismo del paracetamol, pero no parecen verse afectados los valores de PHT²), al acetato de lisina y a la dexametasona, y nos centramos en el ACV y RFP. Respecto al ACV, Parmeggiani et al¹ propusieron que la interacción entre PHT y VAL se producía en la región gastrointestinal, por un aumento en el tránsito o un cambio en la composición de los fluidos gastrointestinales. Por otro lado, se ha descrito que en la mucosa intestinal y en otras células con función barrera se expresan transportadores como la glucoproteína P: parece que existe una relación entre la expresión de genes de resistencia a múltiples fármacos y

la epilepsia refractaria³, y se ha puesto de manifiesto la interacción entre esta proteína transportadora en la barrera hematoencefálica (BHE) y la PHT⁴, así como la correlación entre valores séricos de carvedilol y la expresión en el intestino de la glucoproteína P⁵. Aunque Lazarowski et al³ indican que la sobreexpresión de glucoproteína P en la barrera hematoencefálica no explicaría que las concentraciones séricas de antiepilépticos fueran bajas (en todo caso, explicaría que no se alcanzaran concentraciones terapéuticas al otro lado de la barrera hematoencefálica), podría ser muy probable que los valores séricos bajos de antiepilépticos se deban a la acción de este transportador, que secretaría los fármacos a la luz intestinal y favorecería su eliminación. Más aún, la RFP provoca un aumento de la expresión de esta proteína, lo que explica el aumento en el aclaramiento de carvedilol observado por Giessmann et al⁵ y podría explicar el descenso en los valores séricos terapéuticos de VAL en nuestro paciente tras la administración de tratamiento antituberculoso. Sin embargo, aunque el valaciclovir⁶ es sustrato del transportador PepT1, no se ha descrito claramente una interacción del ACV con la glucoproteína P que permita establecer una interacción entre PHT, VAL y ACV por este mecanismo.

En cuanto al metabolismo, la mayor parte del ACV se elimina inalterado por vía renal y sólo se metaboliza parcialmente a 9-carboximetoximetilguanina y a 8-hidroxi-9-(2-hidroxietoximetil)guanina; no es de esperar una interacción metabólica con la PHT (hidroxilación, sistema citocromo P450)² ni con el VAL (glucuronidación, betaoxidación y sistema citocromo P450)⁷. La RFP sí podría afectar al metabolismo del VAL, pues, parece ser que induce el citocromo P450 y la glucuronidación, entre otros^{7,8}, y se ha descrito un caso de aumento en el aclaramiento de VAL administrado 36 h después de aplicarse una pauta de RFP en dosis única diaria durante 5 días^{2,7}. Finalmente, aunque el ACV puede unirse a proteínas plasmáticas en el 9 al 33%, la PHT se une en un 88 a un 93% y el VAL en un 90%, se debería comprobar si el ACV es capaz de aumentar el aclaramiento de estos antiepilépticos por un desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas. En resumen, un posible modelo que explicaría el descenso en los valores séricos de PHT y VAL implicaría proteínas transportadoras (glucoproteína P) y/o enzimas hepáticas.

Ana-Aurelia Iglesias Iglesias,
M. Pilar Ortega García
y Javier Guevara Serrano

Servicio de Farmacia.
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
Valencia, España.

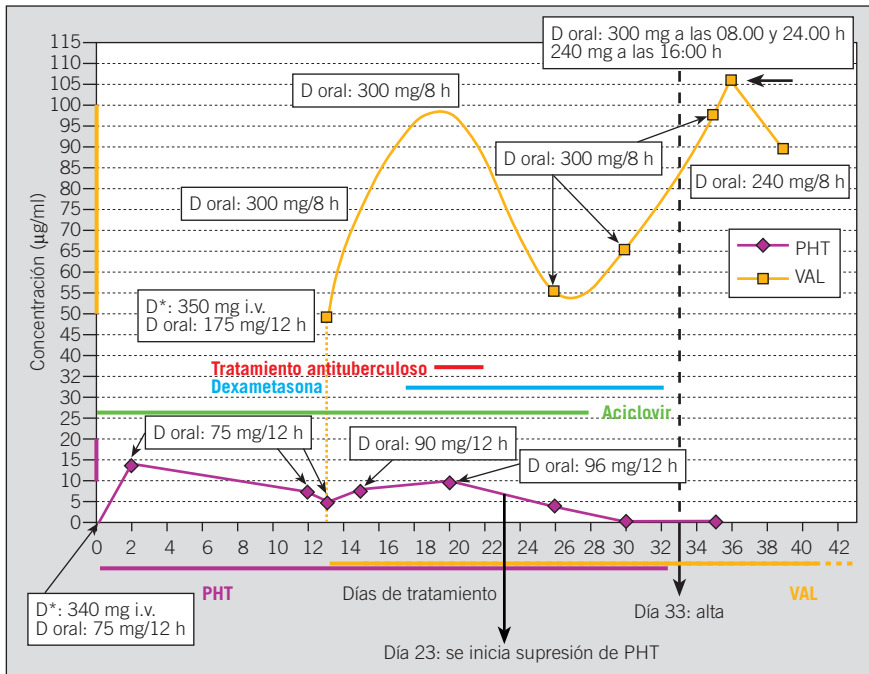


Fig. 1. Evolución de las concentraciones séricas de fenitoína (línea horizontal morada, PHT) y valproato (línea horizontal naranja, VAL). En recuadros se indican las dosis de fenitoína o valproato que se administraron al paciente durante el tratamiento. Las líneas verticales, sobre el eje de ordenadas, en color morado y naranja, indican los rangos terapéuticos de PHT y VAL, respectivamente. Las líneas roja, azul y verde indican el periodo de tratamiento en días con pauta antituberculosa (isoniacida: 13 mg/kg; rifampicina: 10 mg/kg; pirazinamida: 20 mg/kg), dexametasona por vía intravenosa (i.v.) (4 mg cada 8 h durante 2 días y pauta descendente y retirada el día 32 de tratamiento) y aciclovir, respectivamente. D*: dosis de choque; D: dosis de mantenimiento.

- Parmeggiani A, Riva R, Posar A, Rossi PG. Possible interaction between acyclovir and antiepileptic treatment. *Ther Drug Monit.* 1995;17:312-5.
- MICROMEDEX(R) Healthcare Series. Vol. 121. USPDI. Thomson MICROMEDEX®, 1974-2004. Disponible en: <http://www.sefh.es/micromedex.htm>
- Lazarowski A, Massaro M, Scheinschnaider A, Intruvini S, Sevelev G, Rabinowicz A. Neuronal *MDR-1* gene expression and persistent low levels of anticonvulsants in a child with refractory epilepsy. *Ther Drug Monit.* 2004;26:44-6.
- Potschka H, Loscher W. *In vivo* evidence for P-glycoprotein-mediated transport of phenytoin at the blood-brain barrier of rats. *Epilepsia.* 2001; 42:1231-40.
- Giessmann T, Modess C, Hecker U, Zschiesche M, Dazert P, Kunert-Keil C, et al. *CYP2D6* genotype and induction of intestinal drug transport

- ters by rifampin predict presystemic clearance of carvedilol in healthy subjects. *Clin Pharm Ther.* 2004;75:213-22.
- Friedrichsen GM, Chen W, Begtrup M, Lee CP, Smith PL, Borchardt RT. Synthesis of analogs of L- valacyclovir and determination of their substrate activity for the oligopeptide transporter in Caco-2 cells. *Eur J Pharm Sci.* 2002;16:1-13.
 - Lindsay DeVane C. Pharmacokinetics, drug interactions and tolerability of valproate. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37 Suppl 2:25-41.
 - Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokin.* 2003;42:819-50.



Apolipoproteína E en pacientes nonagenarios: asociación entre los alelos y el genotipo con las enfermedades prevalentes

Sr. Editor: El gen de la apolipoproteína E (Apo E) se localiza en el cromosoma 19 y posee más de 30 variantes alélicas, de las cuales las más estudiadas son las denominadas E2, E3 y E4, y se ha relacionado con la longevidad y diversas enfermedades¹. En la población general de nuestro entorno se ha descrito que la frecuencia del alelo E3 es de un 85-88%, la del alelo E4 es del 6-15% y la del E2, del 2-5%²⁻⁴. En comparación con el genotipo más frecuente, E3E3, los portadores del alelo E2 parecen tener menos riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad de Alzheimer (EA) mientras el alelo E4 parece conferir un mayor riesgo de EA, así como de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares¹. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar estas variantes polimórficas de la Apo E en nonagenarios y ver si existían diferencias respecto a un grupo control. Un segundo objetivo fue ver si existía asociación entre los distintos genotipos y algunas de las enfermedades más prevalentes.

En el Hospital Universitari de Bellvitge se estudió de manera prospectiva a 63 pacientes mayores de 89 años. Se recogió si existía el diagnóstico previo de diversas enfermedades prevalentes (tabla 1), así como el número total de fármacos. Se valoró la funcionalidad (índice de Barthel), la comorbilidad (índice de Charlson) y la presencia de demencia previa mediante la definición del DSM-IV. La determinación del genotipo de los individuos se realizó mediante amplificación por PCR del ADN genómico y posterior digestión de los productos con la enzima Cfo I (Roche)⁵, lo que permitió clasificarlos en E2E2, E2E3, E2E4, E3E3, E3E4 o E4E4 y distribuirlos en 3 grupos: pacientes con al menos un alelo E2, pacientes homocigotos para E3 y pacientes con al menos un alelo E4. Se seleccionó un grupo control (n = 30) de personal sanitario sin enfermedades de base ni tratamiento farmacológico crónico. Se trataba de 13 varones (43%) y 17 mujeres (57%) con una media de edad de 41,4 años (intervalo, 20-58 años). Ambos grupos dieron su consentimiento oral para participar en el estudio. Los resultados se expresan con la media y la desviación estándar (DE). La significación estadística de las diferencias se valoró mediante la prueba de la t de Student para comparar variables cuantitativas y una prueba no paramétrica en caso de distribución no normal de la variable. La prueba de la χ^2 con la prueba exacta de Fisher se utilizó en la comparación de variables cualitativas. La comparación de la frecuencia de alelos y genotipos entre nonagenarios y controles se realizó mediante la prueba de la χ^2 de contingencia y se practicó análisis de la varianza para valores cuantitativos. La comprobación de que la población de nonagenarios se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg se realizó mediante la prueba de la χ^2 . Los resultados se consideraron significativos cuando $p < 0,05$.

TABLA 1

Características de los 63 pacientes nonagenarios según los distintos genotipos de Apo E y su asociación con las enfermedades evaluadas

	E2/E3 (n = 9)	E3/E3 (n = 45)	E3E4 (n = 8)	E4/E4 (n = 1)	p
Edad	93,8 (3,2)	92,9 (2,4)	91,6 (1,06)	91	0,26
Sexo femenino	8 (89%)	29 (64%)	5 (62%)	1 (100%)	0,44
Índice de Barthel	82,2 (19)	78,1 (17)	73,7 (19)	100	0,52
Índice de Charlson	1,1 (0,6)	1,06 (0,8)	1,25 (0,7)	1	0,94
Número de medicamentos	2,7 (1,6)	2,3 (1,3)	2,6 (1,5)	5	0,22
Hipertensión arterial	6 (66%)	30 (67%)	6 (75%)	1 (100%)	0,87
Diabetes mellitus	2 (22%)	6 (13,3%)	2 (25%)	0	0,75
Hipercolesterolemia	0	2 (4%)	1 (13%)	0	0,66
Demencia	1 (11%)	14 (31,1%)	4 (50%)	0	0,68
Accidente cerebrovascular	1 (11%)	9 (20%)	1 (13%)	0	0,18
Cardiopatía isquémica	0	2 (4%)	1 (13%)	0	0,66
Insuficiencia cardíaca	6 (66%)	13 (29%)	4 (50%)	1 (100%)	0,17
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1 (11%)	8 (18%)	2 (25%)	0	0,85
Fractura de fémur	4 (44%)	13 (29%)	3 (37%)	0	0,69

Los resultados están expresados como media (desviación estándar) o número total (porcentajes).

Se trataba de 43 mujeres (68%) y 20 varones con una media de edad de 92,8 (2,5) años. Diecinueve pacientes (30%) cumplían criterios de demencia. La media del índice de Barthel fue de 78,5 (18) y el valor medio del índice de Charlson fue de 1,1 (0,7). La media de fármacos que tomaban los pacientes fue de 2,4 (1,4). Ninguna de estas características se encontraba asociada al genotipo de Apo E (tabla 1). Tampoco se observaron diferencias al comparar las frecuencias alélicas ($p = 0,6811$) ni genotípicas ($p = 0,6263$) con las del grupo control. Respecto a los alelos, no existían diferencias entre nonagenarios y el grupo control para tener algún alelo E2 (el 14 frente al 20%; $p = 0,69$); para ser homocigotos para E3 (el 72 frente al 64%; $p = 0,58$) ni para tener algún alelo E4 (el 14 frente al 16%; $p = 0,76$). Respecto al genotipo, tampoco existían diferencias entre nonagenarios y el grupo control: E2/E3 (el 14% frente al 20%; $p = 0,69$); E3/E3 (el 71 frente al 63%; $p = 0,58$), para E3/E4 (el 13 frente al 16%; $p = 0,085$) ni para E4/E4 (el 1,6% frente al 0%; $p = 0,99$). No existió ningún caso en pacientes o controles de E2/E2 ni E2/E4.

Cuarenta y tres pacientes (68%) estaban diagnosticados de hipertensión arterial, 11 pacientes (17%), de diabetes mellitus y 3 pacientes (5%), de hipercolesterolemia. Existían antecedentes de cardiopatía isquémica en 4 pacientes (6%), insuficiencia cardíaca en 23 pacientes (36%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 4 pacientes (6%), accidente cerebrovascular en 12 pacientes (19%) y fractura de fémur en 20 pacientes (31%). No se comprobó ninguna asociación entre los genotipos de la Apo E y las diversas enfermedades evaluadas (tabla 1).

En este estudio se evalúa a un grupo de ancianos nonagenarios, frágiles ya sólo por el criterio de edad⁶, cuya longevidad probablemente se ve favorecida por determinadas características genéticas. Se ha descrito que la prevalencia de Apo E4 declina con la edad¹, lo que sugiere que es un riesgo para la supervivencia, pero existe poca evidencia para demostrarlo. Además, al igual que en nuestro trabajo, otros autores tampoco han comprobado esta menor prevalencia de E4 según la edad⁷. El genotipo Apo E podría explicar un 50% de la variabilidad genética de la demencia⁸, perdiendo su asociación en edades extremas de la vida⁹. La Apo E podría ejercer sus efectos sobre la longevidad antes de los 55 años¹⁰.

En definitiva, en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a

la distribución de los distintos alelos y genotipos de la Apo E entre los nonagenarios y el grupo control; y tampoco se ha podido comprobar una asociación del genotipo de la Apo E de los pacientes nonagenarios con las enfermedades evaluadas. Probablemente la Apo E ejerce sus efectos sobre la longevidad en edades más tempranas de la vida y en el paciente nonagenario ya esté matizado su efecto por haber estado sometidos a un importante número de factores ambientales durante su larga vida.

Francesc Formiga^a, Pedro Alia^b, Miguel Ángel Navarro^c y Ramón Pujol^d

^aUIFSS Geriatria-Servicio de Medicina Interna.
^bSección de Bioquímica Hormonal y Génica. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge.
^cL'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

- Smith JD. Apolipoprotein E4: an allele associated with many diseases. *Ann Med.* 2000;32: 118-27.
- Peña R, Mostaza J, Lahoz C, Jiménez J, Subirats E, Pinto X, et al. Polimorfismo de la apoproteína E en la enfermedad coronaria. *Med Clin (Barc).* 2001;116:681-5.
- Villar J, Stefel P, García-Morillo S, García-Lozano R. Genotipos de la Apo E en la hipercolesterolemia asociada a hipertensión arterial. *Med Clin (Barc).* 2002;118:716-9.
- Sorli JV, Velert R, Guillen M, Portoles O, Ramírez JB, Iborra J, et al. Efecto del polimorfismo apolipoproteína E en el perfil lipoproteico y riesgo cardiovascular de una población mediterránea. *Med Clin (Barc).* 2002;118:569-74.
- Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res.* 1990;31:545-8.
- Formiga F, López-Soto A, Sacanella E, Jacob X, Masanés F, Vidal M. Valoración de la capacidad funcional después de un ingreso hospitalario en pacientes nonagenarios. *Med Clin (Barc).* 2000;115:659-6.
- Tilvis RS, Strandberg TE, Juva K. Apolipoprotein E phenotypes, dementia and mortality in a prospective population sample. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50:49-54.
- Farrer LA, Cupples A, Haines L, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. *JAMA.* 1997;278:1349-56.
- Asada T, Yamagata Z, Kinoshita T, Kinoshita A, Kariya T, Asaka A, et al. Prevalence of dementia and distribution of Apo E alleles in Japanese centenarians: an almost-complete survey in Yamaguchi Prefecture, Japan. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:151-5.
- Kuusisto J, Mykkänen L, Kervinen K, Kesäniemi YA, Laakso M. Apolipoprotein E4 phenotype is not an important risk factor for coronary heart disease or stroke in elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1280-6.