



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesinas de Belgrano

**Facultad de Ciencias de la Salud
Licenciatura en Nutrición**

**Interacción Fármacos- Nutrientes en
Enfermedades Neurológicas de Alta Prevalencia**

Nº 277

Valeria Bonafina

Tutor: Marcelo Vernengo

Departamento de Investigaciones
Julio 2010

Agradecimientos

Al Dr. Claudio Daniel González, muy especialmente por su gran dedicación y paciencia. Por ser quien me ayudo en la elección de mi tema para este trabajo final de carrera; y sin él no hubiera sido posible llevarlo a cabo.

Al Dr. Marcelo Vernengo por su ayuda en esta Tesina. Y también su comprensión, confianza, y consejos a lo largo de mis dos carreras.

A mis padres, por ser incondicionales conmigo.

A mi futuro esposo, por ayudarme y estar siempre a mi lado.

A July, mi más querida amiga; por haber estado en todo momento conmigo.

A mi compañeros de trabajo, simplemente por estar.

Y a todos aquellos que con una palabra de aliento me dieron fuerzas para lograrlo.

Índice

Abreviaturas	7
Resumen – Palabras claves.....	7
Abstract – Keywords.....	7
Introducción	8
Objetivos	8
Capítulo 1- Interacción Fármaco – Nutriente.....	9
1.1 Nutriente	9
1.2 Fármaco	9
1.3 Conceptos básicos de las interacciones fármaco – nutriente	9
Capítulo 2- Enfermedades Neurológicas.....	10
Capítulo 3- Epilepsia	12
3.1 Síntomas	12
3.1.1 Convulsión.....	13
3.2 Fisiopatología	14
3.3 Tratamiento.....	14
3.4 Fármacos Anticonvulsivantes	16
3.4.1 Hidantoínas	16
3.4.1.1 Fenitoína	16
3.4.2 Barbitúricos Anticonvulsivos.....	17
3.4.2.1 Fenobarbital	17
3.4.3 Iminoestilbenos	17
3.4.3.1 Carbamazepina.....	17
3.4.4 Succimidas	18
3.4.4.1 Ácido Valproico.....	18
3.4.5 Otros fármacos anticonvulsivos	19
3.4.5.1 Lamotrigina.....	19
3.5 Interacción de los fármacos anticonvulsivantes con los nutrientes	20
Capítulo 4 – Migrañas	21
4.1 Cefaleas	21
4.2 Síntomas	22
4.3 Fisiopatología.....	22
4.4 Tratamiento.....	23
4.5 Fármacos utilizados en el tratamiento de las Migrañas moderadas y graves	24
4.5.1 Cornezuelo de centeno y sus alcaloides.....	24
4.5.1.1 Ergotamina	24
4.5.2 Triptanos.....	25
4.5.2.1 Sumatriptan	25
4.5.3 Cafeína.....	25
4.6 Interacción de los fármacos antimigrañosos con los nutrientes	26
Capítulo 5 – Enfermedad de Parkinson.....	26
5.1 Síntomas	26
5.2 Fisiopatología	27
5.3 Tratamiento.....	28
5.4 Fármacos utilizados en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson	28

5.4.1 Levodopa.....	28
5.4.1.1 Levodopa / Carbidopa	29
5.4.2 Agonistas del Receptor de dopamina	29
5.4.2.1 Pramipexol	30
5.4.3 Selegilina.....	30
5.5 Interacción de los fármacos antiparkinsonianos con los nutrientes	30
5.6 Relación de los nutrientes con la Enfermedad de Parkinson	32
Capítulo 6 – Enfermedad de Alzheimer.....	32
6.1 Síntomas	33
6.2 Fisiopatología	33
6.3 Tratamiento.....	34
6.4 Fármacos utilizados en la Enfermedad de Alzheimer	35
6.4.1 Tacrina	35
6.4.2 Donepecilo.....	35
6.4.3 Galantamina	35
6.4.4 Memantina.....	36
6.5 Interacción de los fármacos para la Enfermedad de Alzheimer y los nutrientes	37
6.6 Relación de los nutrientes con la Enfermedad de Alzheimer	37
Conclusión	38
Bibliografía	40
Referencia bibliográfica.....	40
Bibliografía Recomendada	41
Glosario de términos	42

Abreviaturas

AChE: acetilcolinesterasa
Ca²⁺: calcio
EA: Enfermedad de Alzheimer
EN: Enfermedad Neurológica
EP: Enfermedad de Parkinson
GABA: ácido gamma aminobutírico
IMAO: Inhibidor de la Mono amino oxidasa
kg: kilogramo
LCR: Líquido cefalorraquídeo
mg: miligramo
ml: mililitro
Na⁺: sodio
OMS: Organización Mundial de la Salud
SNA: sistema nervioso autónomo
SNC: sistema nervioso central
SNP: sistema nervioso periférico
µg: microgramo
UGT: glucuronosilo de uridina

Resumen

A nivel mundial un alto porcentaje de personas padecen de algún tipo de Enfermedad Neurológica. Constituyendo un problema sanitario, epidemiológicamente relevante; con cifras que lamentablemente se incrementan con el paso del tiempo. Las secuelas físicas y psíquicas que estas enfermedades provocan, son de una fuerte incidencia en las consecuencias socio-económicas.

En el campo de la Neurología, dentro de las enfermedades de más alto impacto, se pueden mencionar la Epilepsia, Migrañas, la Enfermedad de Parkinson, y la Enfermedad de Alzheimer.

Los avances, de los últimos tiempos, en la terapéutica y en diagnóstico de estas patologías ayudan a la prevención en la aparición de complicaciones, en la elección de los fármacos, y en la nutrición del individuo.

Las interacciones fármaco nutriente tienen cada vez más una relevancia clínica, y es un tema de estudio con proyecciones futuras. Por ello es preciso conocer algunas características de las mismas para evitar consecuencias adversas entre ellas.

Este trabajo de revisión bibliográfica trata de advertir la importancia clínica de las posibles interacciones fármaco –nutrientes en el terreno de las Enfermedades Neurológicas de más Alta Relevancia. Una profundización del estudio en estas interacciones, revela los efectos que pueden causar en el tratamiento y en la morbi-mortalidad del paciente. Los efectos benéficos que los fármacos producen, se ven afectados por la alimentación que consumen los pacientes. Y a la inversa, los nutrientes de la dieta pueden encontrarse en déficit ó en exceso, al interactuar con algunos fármacos que se administran, según las Enfermedades que presenten.

Palabras claves: Interacción. Fármacos. Nutrientes. Enfermedades Neurológicas. Epilepsia. Migraña. Enfermedad de Parkinson. Enfermedad de Alzheimer.

Abstract

At world-wide level a high percentage of people suffers from some type of Neurological's Disease; constituting an epidemiologically relevant sanitary problem; with increasing figures as time goes by. The physical and psychic sequels that these diseases cause, are of a strong incidence in the socioeconomic system.

In the field of Neurology, within the diseases of upper impact, the Epilepsy, Headache, the Parkinson's disease, and the Alzheimer's disease can be mentioned.

The lately advances, in the therapeutic techniques and diagnosis of these pathologies help to the prevention in the appearance of complications, with the election of drugs, and with the individual nutrition.

The drug- nutrient interaction have more and more clinical relevance, and they are studied with future projections. For that reason it is precise to know some characteristic of these interactions to avoid adverseconsequence.

This work of bibliographical revision tries to warn about the clinical importance of the possible drug-nutrient interaction in the land of the High Relevance Neurological's Disease. A deep study in these interactions, reveals the effects that they may can cause in the treatment and to the patient morbi-mortality. The beneficial effects produced by the drugs, are affected by the patients feeding. And starting by the opposite end, according to the Diseases of the case, the nutrients of de diet can be in deficit or in excess, when interacting with some drugs that are prescribed.

Keywords: Interaction. Drug. Neurology Disease's. Epilepsy. Headache. Parkinson's Disease. Alzheimer's Disease.

Introducción

En el campo de la Neurología, algunas Enfermedades Neurológicas frecuentes pueden ser tratadas con fármacos susceptibles de presentar interacciones con distintos nutrientes. Dentro de las mencionadas estudiaremos Epilepsia, Migraña, la Enfermedad de Parkinson, y la Enfermedad de Alzheimer.

De todas las Enfermedades Neurológicas que pueden afectar a la población en general, las mencionadas fueron de elección por considerarlas las de más frecuencia, de un alto impacto, con tratamientos complejos; y especialmente por la interacción existente entre la medicación que se prescribe y los nutrientes que los pacientes consumen en la dieta. Estas interacciones en el terreno de algunas de estas enfermedades neurológicas pueden resultar de gran relevancia clínica.

A lo largo de este trabajo se revisan las principales interacciones e incompatibilidades que surgen al administrar en forma conjunta los fármacos más prescritos para las patologías en estudio, y los nutrientes que más se ven afectados en la dieta de los individuos que las padecen. Indicando las consecuencias y complicaciones que pueden surgir sin una información adecuada y un seguimiento constante.

En determinadas circunstancia estas interacciones pueden llegar a provocar fracasos terapéuticos o deficiencia nutricionales. Donde los efectos adversos son en muchos casos impredecibles; y hasta, en contadas ocasiones, pueden llegar a ser mortales.

Las interacciones fármaco nutrientes resultan más problemáticas con la administración de fármacos de uso crónico; y en poblaciones más sensibles como los ancianos, o en situaciones especiales como embarazo, lactancia o desnutrición.

En los pacientes con la Enfermedad de Parkinson; generalmente ancianos, la información de estas interacciones son fundamentales para permitir una correcta absorción y metabolización de la medicación que se indica; y evitar las consecuencias perjudiciales que producen en la alimentación. De igual forma sucede en quienes padecen la Enfermedad de Alzheimer.

Más complejas son las interacciones fármaco-nutriente en las personas que presentan Epilepsia crónica; donde el grupo que puede verse afectado es más extenso, e incluye adultos, niños, mujeres embarazadas y amamantando, y recién nacidos. Las consecuencias pueden ser más peligrosas para la salud de los pacientes que desconozcan la información de estas posibles interacciones. De manera contraria sucede con las Migrañas; donde este tipo de interacciones beneficia a algunos fármacos que se prescriben, mejorando su absorción.

La finalidad de este informe es intentar desarrollar en forma clara, eficaz, y precisa como tratar de evitar las interacciones fármaco – nutrientes, permitiendo llevar una mejor calidad de vida en los enfermos crónicos que cursan este tipo de enfermedades.

Objetivo

El objetivo ha sido revisar las interacciones fármaco – nutrientes en el terreno de las más relevantes enfermedades neurológicas; analizando si se producen o no alteraciones en el paciente que puedan poner en peligro su salud.

Capítulo 1: Interacción Fármaco – Nutriente



1.1 Nutriente:

*Aquella sustancia integrante normal de nuestro organismo y del alimento, cuya ausencia, ó disminución por debajo de un límite mínimo producen al cabo de cierto tiempo una enfermedad por carencia.*¹⁾

Macronutrientes: hidratos de carbono
proteínas
grasas

Micronutrientes: Vitaminas: liposolubles: A, D, E y K
hidrosolubles: C, complejo B
Minerales: -macrominerales: sodio, calcio, magnesio, fósforo, potasio, cloro, azufre
-oligoelementos: cobre, hierro, zinc, manganeso, yodo, selenio, fluor
-elementos ultratraza: arsénico, boro, bromo, cobalto, cromo, molibdeno, níquel, silicio, vanadio.

Un concepto a tener en cuenta por la importancia en el desarrollo del tema es el concepto de

*Alimento: sustancia ó mezcla de sustancias naturales ó elaboradas que ingeridas por el hombre aportan al organismo los materiales y la energía necesaria. Se incluyen sustancias que se ingieren por costumbre ó hábito, tengan ó no valor nutritivo, tales como el té, el café y los condimentos.*¹⁾

1.2 Fármaco:

Sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo utilizado en el tratamiento de la cura, la prevención ó el diagnóstico de una enfermedad; ó para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado.²⁾

Siendo de utilidad para la clínica las sustancias que son útiles en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento en las enfermedades del individuo.

La relación que existe entre la dosis del fármaco que se administra y la utilización que posee para tratar la enfermedad del paciente se estudia en dos áreas de la farmacología: la farmacodinamia y la farmacocinética.

Farmacodinamia: estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos y sus mecanismos de acción. Se basa en principios intrínsecos de la farmacología y de técnicas experimentales de fisiología, bioquímica, biología celular y molecular, microbiología, inmunología, genética y patología. Hace distinción en la propiedad de los fármacos. Es la acción que ejerce la droga en el organismo.

Farmacocinética: estudia la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. Los factores mencionados y la dosis administrada determinan la concentración del medicamento en su sitio de acción, y el tiempo que transcurre para que haga efecto. Es una respuesta del organismo a la droga.

Al hacer mención sobre el *medicamento* se hace referencia a:

fármaco(principio activo) + excipientes+ información.

Un medicamento es toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental.

Interacción:

*Una interacción farmacológica supone la modificación de la respuesta esperada de un fármaco por la administración de simultánea de otro fármaco, ó por la ingestión de determinados alimentos y sustancias ambientales. Como resultado de una interacción se puede reducir ó exagerar el efecto deseado y originar efectos imprevistos.*²⁾

1.3 Conceptos básicos de las interacciones alimento-medicamento:

Los alimentos, la dieta ó el estado nutricional pueden afectar ó condicionar la respuesta terapéutica y tóxica a un tratamiento farmacológico. De igual forma los fármacos pueden alterar la nutrición y el

metabolismo de los nutrientes; pudiendo ocasionar un trastorno una alteración en el estado nutricional.

Estas interacciones nutriente – fármaco generan en algunas ocasiones una dificultad significativa en la práctica clínica, en cuanto a efectos adversos y respuesta farmacológica; pero raramente resultan fatales.

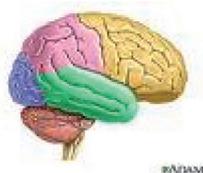
Las interacciones entre fármacos y nutrición podemos agruparlas en:

interacción de los alimentos y la dieta sobre los fármacos: IAM (interacción alimento – medicamento). Los alimentos interactúan sobre la farmacocinética y farmacodinamia. Pueden disminuir ó aumentar la absorción. Un ejemplo del primer caso puede ser la ingesta de azitromicina (antibiótico) con alimentos, ó algunos neurolépticos con café ó té. Caso contrario son las dietas ricas en vitamina K que interactúa con la warfarina (anticoagulante) potenciando su acción.

Interacción de los fármacos sobre los nutrientes: IMN (interacción medicamento – nutriente). Hay fármacos pueden producir alteración en el gusto, tales como algunos diuréticos, metotrexato (neoplásico), y medicamentos para el Parkinson. Pueden también provocar una disminución en la ingesta, por alteración del apetito al actuar por las vías de neurotransmisores (serotoninérgicos y noradrenérgicos) ó por retrasar el vaciamiento gástrico produciendo saciedad. En algunas ocasiones pueden disminuir la absorción por un mal funcionamiento de la mucosa gastrointestinal y alteración de características fisiológicas, como por ejemplo el pH que disminuiría la absorción de hierro y vitamina B12. Las vitaminas D, B6, y el ácido fólico pueden ver alterado su metabolismo por inducción de proceso enzimáticos responsables de su degradación.

El estado nutricional en la disposición de los fármacos: puede ocurrir déficit de nutrientes que afectarían la absorción, distribución y unión a proteínas de los fármacos, generalmente malnutrición proteica y estrés oxidativo.

Capítulo 2: Enfermedades Neurológicas



Actualmente las Enfermedades neurológicas son más frecuentes de lo que realmente se supone. Se informa que alrededor de 1000 millones de personas en todo el mundo sufre de éstas enfermedades, que incluyen desde la Epilepsia hasta la Enfermedad de Alzheimer. Se calcula que hay 50 millones de personas afectadas por Epilepsia, y otros 24 millones que padecen de Alzheimer y otras demencias. Aproximadamente 326 millones de personas experimentan algún tipo de migraña. Se promedia que 6.8 millones de personas mueren en cada año por estas afecciones; y además hay que destacar el alto impacto económico por el costo de estas enfermedades que afectan a los países. No distinguen sexo, ni edad, ni educación y tampoco nivel social. Lo cual si se ve afectado es el acceso a un tratamiento; por ejemplo en África se calcula que 9 de cada 10 epilépticos no reciben tratamiento. Una gran proporción de las personas que padecen estas afecciones tienen dificultades para acceder a un correcto tratamiento. ³⁾⁴⁾

Las enfermedades neurológicas incluyen accidentes cerebrovasculares, cefaleas, traumatismos cerebrales, neuroinfecciones, esclerosis en placas y hasta el mal de Parkinson.

Para un cálculo de las estimaciones globales de las enfermedades, se pueden organizar los desórdenes neurológicos en 2 categorías:

- 1- alteraciones neurológicas dentro de la neuropsiquiatría: epilepsia, Alzheimer y otras demencias, migrañas, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.
- 2- alteraciones neurológicas de otras categorías: enfermedades y lesiones que tienen secuelas neurológicas. ⁵⁾

Tabla 2.1: Prevalencia de las Enfermedades Neurológicas: pasado y futuro.

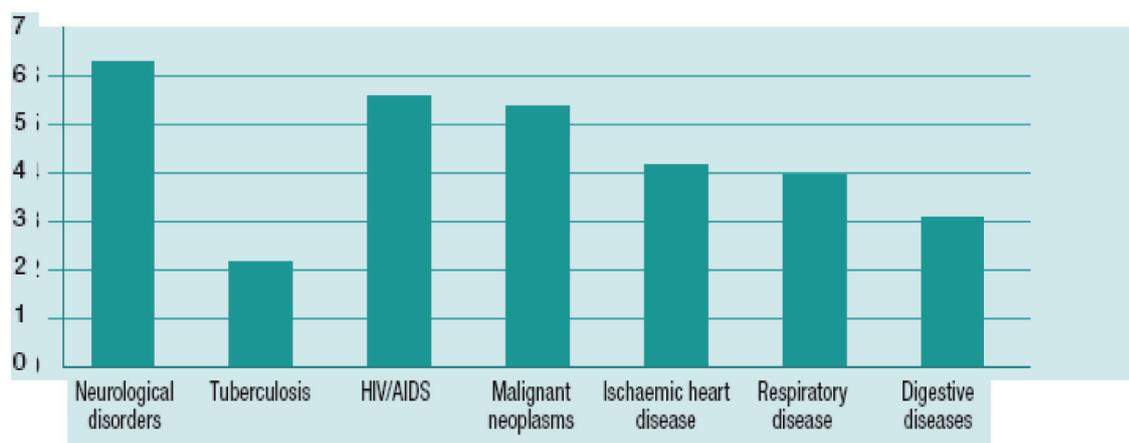
Categorías	2005		2015		2030	
	Número de personas (000)	Porcentaje total	Número de personas (000)	Porcentaje total	Números de personas (000)	Porcentaje total
Epilepsia	7308	0.50	7419	0.50	7445	0.49
Enf. de Alzheimer y otras demencias	11078	0.75	13540	0.91	18394	1.20
Enfermedad de Parkinson	1617	0.11	1762	0.12	2015	0.13
Migrañas	7660	0.52	7736	0.52	7596	0.50
Total	27663	1.88	30457	2.05	35450	2.32

Ref: Datos Mundiales. WHO. Mental Health. Capítulo II. 2007. ⁵⁾

Las enfermedades de la categoría 1) constituían un 1.88%, el cual se incrementará a un 2.5 % hacia el 2015, y un 2.32 hacia el 2030. De esta forma la estimación de impedimentos adaptados a los años de vida se incrementarán, generando un alto impacto de estas patologías en las poblaciones venideras, que debería ser un llamado de atención en la Atención Primaria de la Salud y en la prevención de sus consecuencias.

En el gráfico 2.1 se detalla una comparación de todas las enfermedades neurológicas; que incluyen además de las de nuestro interés, las de la categoría 2) que son: tétanos, meningitis, poliomielitis, esclerosis múltiple, enfermedades cerebrovasculares y encefalopatías. El total del porcentaje es de un 6.3% para las enfermedades neurológicas en general, constituyendo un porcentaje más elevados si se las compara con enfermedades como el SIDA, tuberculosis, enfermedades digestivas, enfermedades respiratorias; entre otras.

Gráfico 2.1: Porcentaje total de las enfermedades



Ref: Datos Mundiales. WHO. Mental Health. Capítulo II. 2007. ⁵⁾

Los números del gráfico indican el porcentaje del total de las enfermedades en el año 2005.

Un comentario a tener en cuenta, que no es objetivo de mi trabajo; pero que considero importante destacar, es el costo que estas enfermedades producen. Las repercusiones socioeconómicas son de importancia, debido a que al propio proceso de la enfermedad, hay que sumarle el impacto psíquico, la

disminución en la calidad de vida, la pérdida de las habilidades sociales, la carga psíquica y física de quienes la cuidan, y el gran gasto económico que conlleva la atención social y sanitaria de quienes la padecen. En la actualidad, las enfermedades degenerativas neurológicas son las más comunes, y las de mayor gasto sanitario para la sociedad en general. ⁶⁾

Dentro de la clasificación de Neurología, se mencionan las principales categorías que integran las patologías a desarrollar en mi informe. ⁷⁾

Cefalea

-Migraña

Delirio y demencia

-Enfermedad de Alzheimer

Trastornos Convulsivos

-Epilepsia

Trastornos del Movimiento

-Enfermedad de Parkinson

Capítulo 3: Epilepsia



Epilepsia

Trastorno paroxístico y recurrente de la función cerebral caracterizado por crisis breves y repentinas de alteración de la conciencia acompañada de actividad motora, fenómenos sensitivos ó conducta inapropiada, y causado por una descarga neuronal excesiva. ⁷⁾

3.1 Síntomas

Las Epilepsias son trastornos frecuentes y desgastantes para quienes lo padecen. Al día de hoy se han identificado más de 40 formas de crisis diferentes de epilepsia. La mayoría de los pacientes presenta un solo tipo de crisis, y más de un cuarto de afectados presenta dos o más tipos.

Puede ser sintomática o idiopática. Esta última implica la ausencia de una causa específica; y en la mayor parte de los casos hay influencia de factores genéticos aún no conocidos. En tanto que con la primera existe una causa probable y es en la que debe intentarse un posible tratamiento específico para poder mantenerla controlada ó eliminarla. Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de crisis convulsivas que presente. La clasificación de los síndromes epilépticos tiene incidencia en la valoración clínica y el tratamiento, más que en los propios síndromes.

El tratamiento es sintomático. Los fármacos que se utilizan inhiben las convulsiones, pero no actúan en forma profiláctica ni eficaz para la curación. Al ser un tratamiento a largo plazo, no pueden evitarse los efectos adversos que producen los agentes terapéuticos en el ámbito farmacológico y alimentario.

Las epilepsias parciales constituyen el mayor porcentaje de las crisis epilépticas. Tienen una baja probabilidad que sean de origen genético. Y comúnmente se presentan secundarias a alguna lesión en alguna parte de la corteza, tumor, malformación del desarrollo, lesión por traumatismo, entre otras. Se mencionan las crisis parciales simples, las crisis parciales complejas y las crisis parciales con convulsiones tónico-clónicas generalizadas de manera secundaria.

Las epilepsias generalizadas se presentan en un menor porcentaje; y las causas suelen ser mayormente genéticas. Hay pérdidas del conocimiento y alteraciones motoras desde un principio. Entre ellas encontramos las crisis de ausencia (antes denominada *petit mal*), las crisis tónico-clónicas, y las mio-clónicas. También es de destacar la epilepsia mioclónica juvenil, que de desencadena al comienzo de la adolescencia.

En general debe considerarse que las convulsiones se originan en la corteza cerebral, y no en otras estructuras del sistema nervioso central como, tálamo, encéfalo ó cerebelo.

La epilepsia del lóbulo temporal izquierdo se asocia con alteraciones de la memoria verbal y la del lóbulo derecho con trastornos de la memoria visuoespacial. El mejor pronóstico es cuando no existe una lesión cerebral demostrable. Las convulsiones pueden producir alteración transitoria del conocimiento, riesgo de lesión corporal y a la vez obstaculizan las actividades diarias del individuo afectado.

3.1.1 Convulsión:

Descarga de alta frecuencia, súbita y sincronizada de grupos neuronales de ciertas áreas del cerebro, quizás causadas por una actividad disminuida del ácido gamma-aminobutírico (GABA) ó a un incremento del tono excitatorio mediado por neurotransmisores tales como el N-Metil-D-Aspartato. ⁷⁾

Cuadro 3-1. Clasificación de las convulsiones Epilépticas

Tipo de convulsion	Característica	Anticonvulsivo clásicos	Anticonvulsivos de última generación
<i>Convulsiones Parciales</i>			
Parciales simples	Diversas manifestaciones que dependen de la región de la corteza activada por la crisis convulsiva que duran aproximadamente 20 a 60 segundos. El aspecto clave es la conservación del conocimiento.	Carbamazepina, fenilhidantoína, fenobarbital, valproato.	Gabapentina, lamotrigina
Parciales complejas	Pérdida de conocimiento que dura de 30 segundos a 2 minutos, en muchos casos acompañada de movimientos como agitar la mano ó chasquear los dedos.	Carbamazepia, fenilhidantoína, fenobarbital, valproato.	Gabapentina, lamotrigina
Parciales con convulsiones tonicoclónicas generalizadas de manera secundaria	Las convulsiones simples ó complejas evolucionan hasta tonicoclónicas, con pérdidas del conocimiento y contracciones sostenidas de los músculos de todo el cuerpo, a los que siguen períodos de contracción muscular alternada con períodos de relajación (convulsiones clónicas), que en su forma característica duran 1 a 2 minutos.	Carbamazepina, fenilhidantoína, fenobarbital, valproato.	Gabapentina, lamotrigina
Convulsiones generalizadas			
Crisis de ausencia	Inicio repentino de pérdida del conocimiento, aunado a mirada fija e interrupción de las actividades que se estaban efectuando, y que dura de manera característica menos de 30 segundos	Valproato	Lamotrigina
Convulsión mioclónica	Contracción muscular breve de tipo choque eléctrico, ya sea circunscripta a parte de una extremidad ó generalizada.	Valproato	
Convulsiones tonicoclónicas	Igual que convulsiones parciales tonicoclónicas generalizadas de manera secundaria, excepto que no van precedidas por una convulsión parcial	Carbamazepina, fenilhidantoína, fenobarbital, valproato.	

Ref: Namara, J. Epilepsia. Goodman & Gilman. Novena Edición. Capítulo 20; 492

3.2 Fisiopatología

Mecanismo de las convulsiones

Epilepsias parciales:

Históricamente se pudieron registrar algunas actividades eléctricas en el estudio del cuero cabelludo del ser humano, y se demostró que eran anormalidades de la excitabilidad neuronal. Hoy en día, con estudios más avanzados se demuestra que en una crisis convulsiva parcial las neuronas presentan despolarización y potenciales de acción de activación a altas frecuencias, que es característico de las convulsiones e infrecuente en una actividad fisiológica neuronal. Al inhibirse este patrón de activación se reducirían las convulsiones con efectos indeseables mínimos. Esto puede lograrse mediante la utilización de fármacos como carbamazepina, lamotrigina, fenilhidantoína y ácido valproico a concentraciones eficaces para tal fin.

La inhibición de la activación de alta frecuencia está mediada por el decremento de la capacidad de los canales del sodio (Na^+) para recuperarse de dicha activación. Para esto se requiere la abertura desencadenada de la despolarización de los canales de Na^+ en la membrana axiónica de una neurona, para que así pueda producirse un potencial de acción. Luego de la abertura los canales se cierran espontáneamente, produciéndose la inactivación. Recuperados de la inactivación, los canales de Na^+ quedan nuevamente preparados para participar en otro potencial de acción.

El incremento de la inhibición sináptica mediada por el GABA reduciría la excitabilidad neuronal y elevaría el umbral convulsivo. Otros fármacos bloquean las convulsiones al regular la inhibición sináptica mediada por el GABA a través de una actividad en sitios diferentes de la sinapsis. El principal receptor posináptico del GABA se denomina GABA_A. Las benzodiazepinas y barbitúricos intensifican la inhibición mediada por el GABA_A.

Epilepsias generalizadas:

Estas convulsiones se originan en la activación recíproca del tálamo y de la corteza cerebral. Se presentan con descargas de ondas en espigas, típicas de las crisis de ausencia. Esta es una de las crisis generalizadas más estudiadas, y antiguamente se la denominaba: petit mal.

Una propiedad intrínseca de las neuronas talámicas que poseen una función central en la generación de espiga y ondas con una frecuencia de tres por segundo, es una forma particular de corriente de Calcio regulada por voltaje, la corriente de umbral bajo (T). Las descargas de potenciales de acción de las neuronas talámicas son mediadas por activación de la corriente T. Esta corriente cumple una función amplificadora en las oscilaciones talámicas; y una oscilación es la espiga y la onda con una frecuencia de tres por segundo de la crisis de ausencia. Un mecanismo por medio del cual actúan la mayor parte de los fármacos en las crisis de ausencia es la inhibición de la corriente T. Con lo mencionado podemos deducir que la inhibición de los canales de iones regulados por voltaje es un mecanismo frecuente de acción de los anticonvulsivos en general; y en particular de los fármacos contra las convulsiones parciales que inhiben a los canales de Na^+ activados por voltaje, y de los principios activos contra las crisis de ausencia que bloquean a los canales del Ca^{2+} activados por voltaje.

3.3 Tratamiento

La mayoría de los pacientes son neurológicamente normales; aunque hay un deterioro mental que progresa en relación con el trastorno neurológico que causa la crisis. Debe seguirse una vida normal. Es aconsejable la práctica de deportes, incluyendo también la natación ó equitación con los medios de protección apropiados en forma preventiva. Es fundamental que no se dejen de lado las actividades sociales.

Durante la crisis hay que prevenir las lesiones. Hay que tratar de evitar proteger la lengua porque pueden dañarse los dientes. Introducir un dedo para estirar la lengua puede ser peligroso e innecesario. Como una buena medida de prevención se deben retirar las prendas que rodean el cuello, y colocar una almohada bajo la cabeza. Es importante girar al paciente a un lado para evitar la aspiración. A nivel familiar, debe estar preparado para saber como actuar frente a una crisis.

Tratamiento farmacológico:

Es importante tener en cuenta que ningún fármaco en forma aislada controla todos los tipos de crisis, y que cada paciente requiere uno diferente aún teniendo la misma crisis que otro paciente.

Se elige el antiepiléptico que mejor se ajuste al paciente en base las características de la crisis que lo afectaron y lo afectan; y en principio se comienza a bajas dosis y luego se aumentan hasta las dosis terapéuticas estándar. En el lapso de unas semanas se valoran los niveles plasmáticos para determinar si se alcanzó el nivel deseado. Si persistieran las crisis se elevan las dosis en pequeños incrementos, sin

llegar a niveles tóxicos. Ya que de ser así aparecen síntomas adversos y debe cambiarse el antiepiléptico de elección en forma inmediata. Con el nuevo fármaco se realiza el mismo procedimiento. Controladas las crisis se continúa el tratamiento sin interrupción hasta que se consiga mantener al paciente sin crisis al menos por un año. El tratamiento farmacológico elimina por completo las crisis en un tercio de los pacientes, y reducen la frecuencia en otra tercera parte de los mismos. Aproximadamente cerca de dos tercios de los pacientes con crisis bien controladas pueden suspender la medicación sin que se produzca una recaída.

Los pacientes a los cuales las crisis fueron difíciles de controlar inicialmente, en los que falló una prueba reiterada del tratamiento, y los que tienen una importante razón social para evitar las crisis, deben ser tratados indefinidamente.

Algunos pacientes presentan síntomas tóxicos con niveles bajos, mientras que otros toleran niveles elevados sin efectos adversos.

El anticonvulsivo ideal debería suprimir todas las convulsiones sin generar efectos adversos de ningún tipo.

Los fármacos que se utilizan actualmente logran controlar las convulsiones de algunos pacientes, a costa muchas veces de efectos no deseados que varían según su gravedad desde un mínimo trastorno en el Sistema Nervioso Central hasta pudiendo llegar a la muerte por anemia aplásica ó insuficiencia hepática.

Algunos pacientes presentan síntomas de toxicidad a bajos niveles, mientras que otros toleran niveles elevados sin efectos adversos.

En general el éxito varía según el tipo de crisis convulsiva, la causa y otros factores. Si el diagnóstico del paciente es reciente, los resultados serán mejores dependiendo de la actividad convulsiva, antecedentes familiares y anomalías neurológicas concomitantes.

La toxicidad se reduce al buscar un tratamiento con un solo fármaco. Si no se logran eliminar las convulsiones a las concentraciones indicadas se deberá sustituir por un segundo fármaco. Se prefiere no administrar dos o más fármacos en forma concurrente, pero si el paciente padece dos ó más tipos de convulsiones pueden ser una terapia alternativa.

La elección de la terapéutica final debe decidirse según la valoración clínica del efecto y la toxicidad.

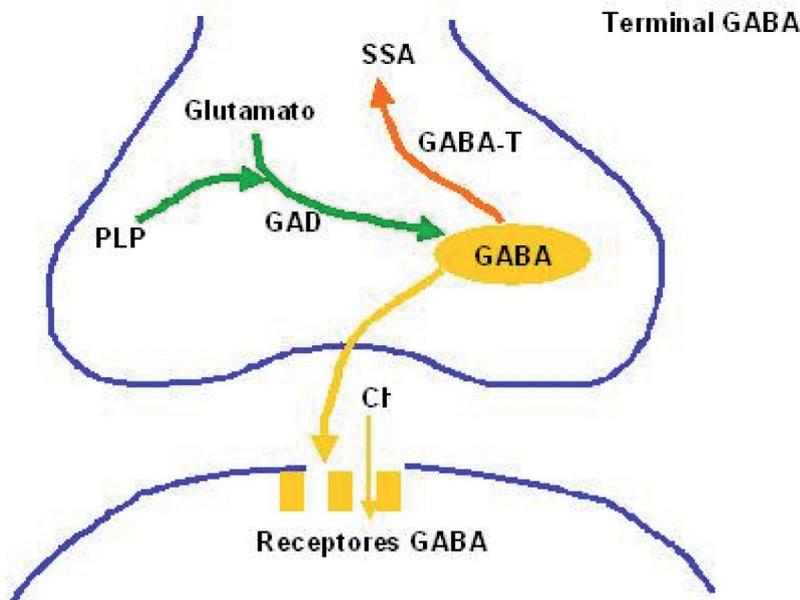


Figura 3.1: Unión sináptica de un terminal GABA. El GABA es sintetizado a partir del glutamato por la enzima glutamato decarboxilasa (GAD) y utilizando como cofactor al piridoxal fosfato (PLP) o vitamina B6. El GABA actúa sobre los receptores posinápticos aumentando el ingreso del cloro iónico. El exceso de GABA es eliminado a través de la enzima GABA-aminotransferasa (GABA-T), formando semialdehído succínico (SSA) que ingresa al ciclo de Krebs. En el ciclo de Krebs se forma alfa ketoglutarato que luego participa en la síntesis del glutamato.⁹⁾

3.4 Fármacos Anticonvulsivantes

3.4.1 Hidantoínas

3.4.1.1 Fenitoína (Fenilhidantoína)

Aplicaciones: se utiliza eficazmente en todos los tipos de convulsiones parciales y tónico-clónicas generalizadas; pero carece de acción para las crisis de ausencia. Es uno de los anticonvulsivos más usados y eficaz. Una de sus características más benéficas es la de no producir depresión general del sistema nervioso central. A las concentraciones establecidas, sus efectos en los canales de sodio (Na⁺) son selectivos, y no se identifican cambios en la actividad, ó reacciones con el GABA ó glutamato.

A dosis tóxicas pueden producirse signos excitadores, y a valores letales rigidez de descerebración. Su efecto más importante es su capacidad para modificar el patrón de las convulsiones máximas por electrochoque.

Los diversos preparados de fenitoína difieren en un importante grado tanto en su biodisponibilidad como en su tasa de absorción, por lo cual los pacientes deben tratarse siempre con el producto farmacéutico del mismo fabricante.

- **Farmacocinética:** la fenitoína es un ácido débil y con una limitada solubilidad acuosa. La farmacocinética se ve afectada por su unión con proteínas séricas, su metabolismo por el sistema de enzimas de citocromo P450, y la velocidad de eliminación. En su administración por vía oral la absorción es lenta, e incluso incompleta. Se han detectado concentraciones plasmáticas tardías de hasta 12 horas; con lo cual se considera que su vida media plasmática varía de 6 a 24 horas con concentraciones plasmáticas de menos de 10µg; pero aumenta a concentraciones más altas. Se presenta como uno de los pocos fármacos cuya cinética de eliminación es dosis dependiente. Circula unida a proteínas séricas en un 90 %, principalmente albumina. En pacientes con hipoalbuminemia y en urémicos, o en neonatos el porcentaje es menor. Metaboliza principalmente por la isoforma del citocromo P450, la CYP2C9/10, y en menor medida por la CYP2C19, en el retículo endoplasmático hepático. Menos del 5% se excreta por la orina sin cambios. La velocidad de eliminación varía en función de su concentración.
- **Interacciones:** la administración conjunta de cualquier fármaco que metabolice por medio de la isoforma 2C9/10 del citocromo P450 puede aumentar la concentración plasmática de la fenitoína libre al disminuir su tasa de metabolismo. En otras ocasiones, como con la warfarina, al administrarlas en forma conjunta pueden producir en el paciente hipoprotobinemia al interactuar ambas con estas enzimas. La administración en forma conjunta con anticonceptivos orales que se metabolizan también por la CPY3A4, incrementa el metabolismo de estos últimos pudiendo ocasionar un embarazo no deseado. Puede competir con el valproato por sitios de unión en proteínas plasmáticas, generando aumentos notorios de la fenitoína libre. La carbamazepina, que puede intensificar el metabolismo de la fenilhidantoína, produce una reducción de la concentración de esta última. Contrariamente la fenitoína reduce la concentración de la carbamazepina. Es variable para la fenilhidantoína con el fenobarbital.
- **Dosificación:** hay una buena relación entre la concentración total de fenitoína en el plasma y el uso clínico. Se logran controlar las convulsiones a concentraciones mayores a 10µg /ml, en tanto que los efectos tóxicos surgen a cifras cercanas a 20µg /ml.
Las dosis deben ser individualizadas ya que puede haber una gran variabilidad en los niveles séricos con dosis equivalentes. El tratamiento debe comenzar con dosis pequeñas y con aumentos graduales, hasta que se adquiere el control de las convulsiones o aparece algún efecto tóxico. Se requiere de 7 a 10 días para alcanzar el estado de meseta o equilibrio en las concentraciones sanguíneas. Adultos: 3mg a 4mg/kg/día. Dosis de mantenimiento: 200mg a 500mg/día en una o varias tomas. Niños: dosis inicial: 5mg/kg/día con un máximo de 300mg/día. Dosis de mantenimiento: 4mg a 8mg/kg/día. Neonatos: dosis según niveles séricos.
- **Toxicidad:** depende de la vía de administración, el tiempo de exposición y la dosificación. En la administración prolongada, los principales efectos adversos son: acciones sobre el SNC, cambios en el comportamiento, incremento en la frecuencia de las convulsiones, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica. En mujeres jóvenes es llamativo el hirsutismo que se presenta. Estos síntomas pueden revertirse con una corrección en la dosificación. Pero otros más graves como los de la piel, médula ósea, e hígado, pueden llevar a la supresión de la misma. En la sobredosificación la toxicidad es para los sistemas nervioso central y periférico. Entre ellos ataxia, vértigo, diplopía. En la visión se puede producir midriasis, oftalmoplejía y visión borrosa. A nivel de la conducta se produce hiperactividad, torpeza, confusión, somnolencia

y alucinaciones. A nivel de la secreción endocrina puede haber una inhibición en la secreción de insulina, y en consecuencia presentarse glucosuria e hiperglucemia. Si se la administra en forma conjunta con los alimentos se disminuyen los efectos gástricos, náuseas, vómitos, anorexia.

Comúnmente en niños y adolescentes jóvenes se presenta con hiperplasia gingival a lo largo de un tratamiento crónico. Se corrige con una correcta higiene dental, sin llegar a la supresión del medicamento. La eficacia y la toxicidad dependen de la concentración del fármaco libre.

3.4.2 Barbitúricos Anticonvulsivos

3.4.2.1 Fenobarbital

- **Aplicación:** es un fármaco adecuado para tratar las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y parciales. Se reconoce como el primer compuesto orgánico sintético que tuvo propiedades anticonvulsivas. Es uno de los fármacos más utilizados por su baja toxicidad y su alta eficacia. Se lo utiliza a dosis menores que en su uso como hipnótico para ejercer la acción anticonvulsiva. Y cabe destacar que lo hace a dosis que generan efectos sedantes mínimos o nulos. Inhibe las convulsiones potenciando la inhibición sináptica por una acción en el receptor GABA_A. En niños ha disminuido su uso por los efectos sedantes y el trastorno que suele producir en el comportamiento.
- **Farmacocinética:** Su absorción oral es completa, pero lenta. Se obtienen concentraciones plasmáticas máximas luego de varias horas de administrar una sola dosis. La duración de la acción varía de persona a persona, y a veces en la misma persona dependiendo de la hora de administración. Es el menos liposoluble de los barbitúricos. Para ello se fija cerca del 50 % a las proteínas plasmáticas, y en un porcentaje similar a los tejidos, entre ellos el cerebral. Dentro del citocromo P450 depende del CYP2C9, y en menor medida del CYP2C19 y 2E1. También induce a las enzimas transferasas de difosfato de glucuronosilo de uridina (UGT) y a las subfamilias CYP2C y 3A; los fármacos que se administren en forma conjunta con el fenobarbital, y metabolicen a través de estas enzimas pueden desintegrarse con mayor rapidez. Aproximadamente de un 25%- 50% de la dosis administrada se elimina sin cambios por la orina; el resto se inactiva por acción de las enzimas microsómicas hepáticas. La excreción es más rápida en personas jóvenes que en ancianos y lactantes.
- **Interacción:** suele inhibir de forma competitiva en metabolismo de algunos fármacos; pero la mayoría de las interacciones farmacológicas se dan por inducción enzimática hepática. Puede inducir el metabolismo de las hormonas esteroideas endógenas causando problemas endocrinos, al igual que con los anticonceptivos orales pudiendo resultar un embarazo no deseado.
- **Dosificación:** durante el tratamiento prolongado en adultos, la concentración en adultos promedio es de 10µg/ml. por dosis diaria de 1mg/kg. de peso. En niños el valor es de 5a7µg/ml. por 1mg/kg. de peso. En general varía de 60 a200mg/día. En pacientes de edad avanzada ó con disfunción hepática y/o renal la dosis debería disminuirse.
- **Toxicidad:** puede ocurrir sedación al iniciarse el tratamiento, pero luego se disminuye ó desaparece a lo largo del tratamiento. Puede llegar a crear hábitos. Puede producir también irritabilidad e hiperactividad en niños; y agitación y confusión en los sujetos de edad avanzada. En ocasiones especiales se observan neumonía, edema pulmonar, arritmias cardíacas, falla renal, hipoventilación, hipotensión, bradicardia, síncope y cefaleas. Ocasionalmente ataxia y nistagmo. No debería administrarse en embarazadas. Una sobredosis puede producir la muerte.

3.4.3 Iminoestilbenos

3.4.3.1 Carbamazepina

Aplicaciones: es de utilidad en pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales tanto simples como complejas. No es de utilidad en crisis de ausencia. Presenta una acción antiepiléptica y anticonvulsivante; al deprimir los potenciales talámicos y bulbares, y los reflejos polisinápticos. Deben mantenerse vigiladas las funciones renales y hepáticas

Farmacocinéticas: por vía oral se absorbe en forma casi completa, pero relativamente lenta. Los comprimidos de acción prolongada se absorben en forma más lenta que los convencionales. Al aumentar su conversión en metabolitos activos por las enzimas oxidativas hepáticas dependerá de su limitada solubilidad acuosa. Administrada en forma oral se absorbe lentamente por el tracto gastrointestinal, alcanzando su máxima concentración plasmática en un lapso de 4 a 8 horas. Se distribuye rápidamente por todos los tejidos. Se encuentra unida a las proteínas plasmáticas en una proporción del 70

al 80%, y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) las concentraciones corresponden al valor del fármaco libre en plasma. La responsable de la biotransformación hepática de la carbamazepina es la isoforma es la CYP3A4. Induce a la CYP2C y CYP3A, y a la transferasa glucuronosilo de UDP, aumentando el metabolismo de los fármacos desintegrados por estas enzimas. Menos del 3% del medicamento se elimina en la orina como el compuesto original o como 10,11-epóxido.

- **Interacciones:** el fenobarbital, la fenilhidantoína y el valproato inducen a la isoforma CYP3A4 pueden incrementar el metabolismo de la carbamazepina; que a su vez incrementa la biotransformación de la fenilhidantoína. Disminuye las concentraciones de valproato, lamotrigina, y topiramato. En pacientes tratados con fenitoína ó fenobarbital, la vida media se reduce a 9-10 horas. Nuevamente nos es de importancia para los anticonceptivos orales que metabolizan por la CPY3A4. Tampoco deben administrarse en forma conjunta con IMAOs (Inhibidores de la Mono amino oxidasa).
- **Dosificación:** en adultos se inicia el tratamiento con 200mg diarios para evitar los efectos adversos. Luego se incrementa paulatinamente hasta valores entre 600 y 1200mg/día en las sucesivas semanas. En niños de 6 a 12 años es de 100mg dos veces al día; pudiéndose incrementar hasta 1000mg como máximo en las 24 horas.
- **Toxicidad:** la intoxicación aguda puede complicarse con estupor o coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratorias. Su uso en forma prolongada puede presentarse efecto como, somnolencia, vértigo, ataxia, diplopíaⁿ y visión borrosa. Los efectos secundarios pueden ocasionarse al comienzo del tratamiento si la dosis inicial es demasiado elevada. También pueden presentarse reacciones adversas ocasionales como náuseas, vómitos, toxicosis hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacciones de hipersensibilidad (linfadenopatía, dermatitis, eosinofilia y esplenomegalia). Una complicación tardía del tratamiento es la retención de agua, disminuyendo la osmolalidad y la concentración del Na⁺ en plasma, especialmente en pacientes geriátricos cardiopatas. En contadas ocasiones se han observado diferentes complicaciones a nivel hepático o pancreático, especialmente de un incremento de las enzimas hepáticas en plasma en un 5 al 10%. En aproximadamente un 2% de los pacientes se presenta leucopenia persistente que requiere suspender la administración.

3.4.4 Succinimidas

3.4.4.1 Ácido valproico

- **Aplicaciones:** es eficaz en las crisis de ausencia, mioclónicas, parciales y tónico-clónicas. Presenta eficacia en las crisis de ausencia. Inhibe las convulsiones bloqueando la extensión tónica de los cuartos traseros en los modelos de convulsiones máximas por electrochoque, e igual en las convulsiones por ignición o activación inducida, sin causar intoxicación. El ácido valproico no modifica las reacciones neuronales al GABA.
- **Farmacocinética:** se absorbe rápidamente y en forma completa por la vía oral. Se disocia en ión valproato en el tracto gastrointestinal. Alcanza su concentración plasmática máxima en un lapso de 1a 4 horas, pudiéndose retrasar si el comprimido presenta una capa entérica. Se fija a las proteínas plasmáticas en un 90%, pero se reduce al aumentar la concentración de valproato dentro de los valores terapéuticos. La vida media es de 15 horas, aunque disminuye con la toma conjunta de otros antiepilépticos. La concentración en LCR se aproxima a las concentraciones libres en el plasma, aproximadamente un 10%. La unión a proteínas se ve reducida en ancianos, pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otras drogas. El 95% del fármaco sufre metabolismo hepático principalmente por medio de las enzimas UGT y de β -oxidación. Menos de 3% de la droga administrada se excreta intacta por orina.
- **Interacciones:** inhibe los fármacos metabolizados por la CPY2C9, entre ellos la fenilhidantoína y el fenobarbital; también inhibe a la UGT, y de esta forma al metabolismo de la lamotrigina y el lorazepan. Los pacientes que reciben drogas antiepilépticas enzimo- reductoras, como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, depuran al valproato más rápidamente.
- **Dosificación:** inicial suele ser de 15mg/kg. peso/día hasta incrementarse para alcanzar una dosis de 60mg/kg de peso/ día.
- **Toxicidad:** en un bajo porcentaje se presentan reacciones adversas tales como anorexia, náuseas y vómitos. Con una disminución de la dosis se presentan efectos adversos a nivel del sistema nervioso central consistentes en sedación, ataxia y temblor. Ocasionalmente pueden presentarse exantemas, alopecia y estimulación del apetito. A nivel hepático hay un aumento de las enzimas hepáticas en plasma de hasta un 40% de los enfermos. Puede producirse una hepatitis fulminante, que llegue incluso a ser mortal. Durante su tratamiento puede presentarse pancreatitis aguda e hiperamonemia.

3.4.5. Otros fármacos anticonvulsivos

3.4.5.1. Lamotrigina

- **Aplicaciones:** se utiliza como monoterapia y tratamiento adicional de crisis convulsivas parciales y tonicoclónicas con generalizaciones en adultos. Suprime la extensión tónica de los cuartos traseros en las convulsiones por electrochoque máximo, y las crisis convulsivas parciales y con generalización consecutiva en el modelo de activación inducida. La lamotrigina es eficaz contra una gama más amplia de crisis convulsiva que la fenilhidantoína y la carbamazepina. Es un bloqueante de los canales del sodio dependientes de voltaje que produce un bloqueo de la descarga repetitiva sostenida en neuronas en cultivo. Además, inhibe la liberación patológica de glutamato y los potenciales de acción evocados por este aminoácido involucrado en la generación de crisis epilépticas. Demostró ser eficaz en el tratamiento de epilepsias parciales con convulsiones tonicoclónicas secundarias generalizadas o sin ellas y en convulsiones tonicoclónicas primarias generalizadas. Estudios clínicos permitieron demostrar que la lamotrigina no produce alteraciones en el SNC, como oscilaciones corporales, cambios en la frecuencia cardíaca, en la coordinación motora fina y en los movimientos oculares, ni efectos sedantes.
- **Farmacocinética:** se absorbe completamente desde el tubo digestivo, y se metaboliza principalmente por glucuronidación. La vida media plasmática de una dosis es de 24 a 35 horas en una sola dosis. Se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente el 55%. Se elimina por orina y en menor medida por las heces. No afecta la farmacocinética de otros medicamentos antiepilépticos ni la de fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 en el hígado. Su vida media es más corta en niños que en adultos, dato importante para la dosificación en estos pacientes.
- **Interacción:** Aunque cuando se administra en forma conjunta con fenilhidantoína, carbamazepina ó fenobarbital se reduce la vida media hasta cerca de 15 horas. De forma contraria con la administración de valproato aumentan las concentraciones de lamotrigina al inhibirse la glucuronidación.
- **Dosificación:** como monoterapia en adultos y niños mayores de 12 años, se comienza con una dosis de 25mg/ día durante 2 semanas; y se continúa 50mg/día durante las próximas 2 semanas. El mantenimiento es 100-200mg por día administrados una vez al día o en dos tomas. En niños entre 2 y 12 años; la dosis inicial es 0.5mg/ kg. /día, durante dos semanas; seguidos por 1mg/ kg. /día durante dos semanas. El mantenimiento: 2-10mg/kg/día en una o dos tomas.
En combinación con otros fármacos la dosis varía a: adultos y niños mayores de 12 años; pacientes no tratados con valproato de sodio: dosis inicial 50mg una vez al día durante dos semanas, seguidos por 100mg por día en dos dosis divididas durante dos semanas. El mantenimiento es de 200-400mg por día administrados en dos dosis. Pacientes tratados con valproato de sodio: dosis inicial, 25mg día por medio durante dos semanas, seguidos por 25mg por día durante dos semanas. El mantenimiento es 100-200mg por día una vez al día o en dos tomas.
Niños entre 2 y 12 años. Pacientes no tratados con valproato de sodio: dosis inicial, 2mg/kg./día en dos tomas durante dos semanas, seguidos por 5mg/kg./día durante dos semanas. El mantenimiento es 5-15mg/kg./día divididos en dos tomas. Pacientes tratados con valproato de sodio: la dosis inicial debe ser mucho menor que la citada anteriormente y la dosis de mantenimiento para los niños de 2 a 6 años deberá ser mayor que el rango recomendado. Niños menores de 2 años: no existe información suficiente sobre su uso.
Ancianos: la respuesta que se logra no difiere de la de los pacientes jóvenes, sin embargo, los ancianos deberán ser tratados con mayor cautela. En pacientes que han estado tomando un anticonvulsivante que estimula las enzimas hepáticas (no el valproato), debe comenzarse con dosis de 50mg/día durante dos semanas; e incrementarse de a 50mg durante otras dos semanas, y por último de a 100mg hasta llegar a las dosis de entre 300 a 500 mg/día repartidos en dos dosis. ⁹⁾
- **Toxicidad:** como monoterapia se incluyen cefalea, cansancio, rash, náuseas, mareos, somnolencia e insomnio. En los tratamientos con otros fármacos o multidosis se registraron casos de rash cutáneo, habitualmente maculopapular en apariencia, que aparece dentro de las cuatro semanas de comenzada la terapia y desaparece con su suspensión. Se ha informado que el rash forma parte del síndrome de hipersensibilidad asociada que incluye además fiebre, linfadenopatías, edema facial y anomalías de la sangre y el hígado. Otros efectos adversos son diplopía, visión borrosa, mareo, somnolencia, cefalea, inestabilidad, cansancio, molestias gastrointestinales, irritabilidad/agresión, temblor, agitación, y confusión. Los signos y síntomas de sobredosis incluyen nistagmo, ataxia, mareo, somnolencia, cefalea y vómitos. ⁹⁾

3.5 Interacción de los fármacos Anticonvulsivantes con los nutrientes en general

Para una mejor comprensión de estas interacciones, se describen en diferentes grupos.

Mujer: la epilepsia en la mujer no es lo mismo que en el hombre en cuanto que afecta el desarrollo sexual, el ciclo menstrual, características de los anticonceptivos, la fertilidad y la reproducción. Deben tener presente las interacciones de los anticonceptivos con algunos anticonvulsivantes como, lamotrigina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital. En mujeres fértiles se examinó una dependencia folato- fenitoína, por lo que se sugiere que en mujeres tratadas con fenitoína se requieren la suplementación de ácido fólico para mantener los niveles estables de folato. Las mujeres con epilepsia están en riesgo creciente de fracturas, de osteoporosis y de osteomalacia.¹⁰⁾

- embarazo y lactancia: durante el embarazo se debe procurar usar las dosis efectivas más bajas del anticonvulsivante, enfocando hacia la monoterapia. Se incluyen riesgos teratogénicos con fenitoína, valproato, carbamazepina y fenobarbital. Las bases de datos recientes han sugerido que el valproato es más teratogénico que la carbamazepina. Para prevenir la teratogénesis asesoramiento durante el embarazo supervisando los niveles del anticonvulsivo. Las Malformaciones más representativas durante el embarazo que pueden producirse son por la interacción de los fármacos con determinados nutrientes : con ácido valproico, espina bífida y otras manifestaciones del tubo neural; con carbamazepina: malformaciones del tubo neural, y síndrome hidantoínico fetal: malformaciones craneofaciales, cardíacas y retraso del crecimiento. Estas patologías por las investigaciones realizadas se las relaciona con bajas concentraciones de folato, uso de anticonvulsivos inadecuados durante el embarazo; y en varias oportunidades por un bajo nivel de información y/o educación sobre estos temas. La suplementación de ácido fólico antes de la concepción en mujeres de la población en general es fundamental; mucho más aún en mujeres epilépticas donde la interacción con algunos fármacos para la epilepsia disminuyen las concentraciones de folato, pudiendo en la mayor parte de los casos provocar las malformaciones mencionadas. Algunas estadísticas arrojan que la Espina bífida es de 1-2% más probable que ocurra en quienes consumen ácido valproico, y de un 0.5% más en quienes se prescribe carbamazepina.

La vitamina K es otro macronutriente que se afecta durante el embarazo, el parto y el amamantamiento. Para determinarse si hay un aumento en la incidencia de la deficiencia de la vitamina K en la madre y el feto expuestos a anticonvulsivos, se realizaron diferentes estudios con una proteína inducida por la ausencia de vitamina K, la PIVK II. Se comprobó que las madres con epilepsia tratada presentaba concentraciones menores de vitamina K; y a su vez la deficiencia de vitamina K está aumentada en recién nacidos expuestos a anticonvulsivos en su estado intrauterino. El tratamiento pre - natal con vitamina K (10- penotadione o Kenakion[®]) disminuye la frecuencia de la deficiencia de vitamina K en recién nacidos de madres que están medicadas. Se registraron casos de hipoprotrombinemia y hemorragia en neonatos de mujeres que recibieron fenilhidantoína durante el embarazo; fue eficaz el tratamiento y la profilaxis con vitamina K. La cantidad de droga transferida por amamantamiento es mucho menor que la que se transfiere por placenta; pero los mecanismos de eliminación en la infancia no están del todo desarrollados, por lo cual la administración repetida de una droga como la lamotrigina por la leche materna puede llevar a la acumulación de la misma.^{11), 12), 13), 14), 15), 16), 17), 18).}

Tanto para el embarazo como para la lactancia es fundamental la suplementación de ácido fólico y vitamina K.

Bebes-Niños: para los niños expuestos a fármacos antiepilépticos en el útero el riesgo de malformaciones es de un 4-6% superior que la población en general. Distintos estudios realizados se midieron las concentraciones de vitamina B6, vitamina B12 y folato; los pacientes tratados con carbamazepina, y ácido valproico, presentan una disminución significativa de B6 y folato en suero, al contrario la vitamina B12 donde los niveles son normales. También se revela en general que la carbamazepina no afecta en general la concentración de los lípidos (HDL, LDL, colesterol total y triglicéridos).^{19), 20), 21).}

Adultos: en las diferentes búsquedas de investigación coincidieron al ser estudiadas las concentraciones de vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico, que son afectadas en mayor o menor grado por los fármacos anticonvulsivantes. En general, las concentraciones de folato se encuentran disminuidas en quienes se prescribe fenitoína, y bajas concentraciones de peridoxal-5'-fosfato (forma que circula activa la vitamina B6) en quienes consumen carbamazepina. También se refieren aumentos en la concentración de vitamina B12 cuando el anticonvulsivante usado es el ácido valproico.

La mayoría de los antiepilépticos tienen un efecto subclínico de la coagulación. Por esto se hace referencia a los estudios de la vitamina K, a través la proteína inducida por la positividad de la ausencia de la vitamina K, la PIVKA en pacientes epilépticos crónicos expuestos a anticonvulsivos. Los mismos concluyen que la proteína se encuentra aumentada en las concentraciones; por lo tanto se ve afectada la concentración de la vitamina K.

Otras revisiones bibliográficas revelan que en escasas ocasiones, la carbamazepina puede producir diatesis hemorrágica. Por análisis de laboratorio se demostró que estaban disminuidos los factores de coagulación dependientes de la vitamina K; al intentarse una terapia con solución oral de fitonadiona (Konakion^(R)) era ineficaz. Al reemplazarse por otro anticonvulsivante como el fenobarbital, todos los factores dependientes de la vitamina K se normalizaron satisfactoriamente.

La carbamazepina también por su inducción enzimática hepática puede acelerar el metabolismo de las vitaminas D o K. Obstaculizando la mineralización ósea y una disminución en la absorción de calcio.

La fenitoína induce el metabolismo de la warfarina. Por lo cual produce problemas en la coagulación de quienes la consumen. En algunas ocasiones la fenitoína y la carbamazepina pueden generar anemia megaloblástica, que se atribuye a un trastorno en la absorción del ácido fólico alterando el metabolismo de este, pero se revierte con su administración.

La osteomalacia, con hipocalcemia y aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina, se han atribuido a un trastorno del metabolismo de la vitamina D y la inhibición de la absorción intestinal del Ca²⁺. La fenilhidantoína incrementa el metabolismo de la vitamina K y reduce la concentración de proteínas dependientes de esta vitamina, que son importantes para el metabolismo normal del Ca²⁺ en el hueso lo cual explica porque no siempre mejora la osteomalacia con la administración de vitamina D.

Existe la posibilidad de que interfiera en el metabolismo del folato durante la terapia; sin embargo, los estudios clínicos indicaron que no indujo cambios en la concentración de hemoglobina, en el volumen corpuscular medio y en la concentración de folato de los glóbulos rojos o el suero en 1 a 5 años. Se absorbe rápida y completamente en el intestino; en presencia de alimentos el grado de absorción no se modifica, aunque se retrasa el tiempo de máxima concentración en la sangre. ^{22), 23), 24), 25), 26), 27), 28).}

Capítulo 4: Migrañas



4.1 Cefaleas

La Cefalea es un síntoma frecuente, que no presenta una amenaza para la vida; sin embargo puede incapacitar en sus tareas cotidianas en quien las padece.

Puede presentarse en un síntoma primario como *migraña*, cefalea en racimos o cefalea tensional. O presentarse como un síntoma secundario a otros trastornos como infección aguda sistémica o intracraneal, tumor cerebral, hipertensión, hipoxia cerebral y muchas afecciones oculares, nasales, de garganta, dientes oídos y vértebras cervicales.

Se produce por estimulación, tracción o presión en cualquiera de las estructuras craneales sensibles al dolor, entre ellas los tejidos que recubren el cráneo, los pares craneales V, IX y X, los nervios craneales superiores, los grandes senos venosos intracraneales, las grandes arterias durales y la duramadre de la base del cráneo.

La dilatación o contracción de las paredes de los vasos sanguíneos estimula las terminaciones nerviosas, causando dolor. Generalmente la principal causa de las cefaleas es extracraneal, y no intracraneal. Otras causas menos frecuentes son ictus, malformaciones vasculares y las trombosis venosas. ⁷⁾

De todos los síntomas de las cefaleas mencionados desarrollaré el de la migraña por ser uno de los que más afectan a la población en general.

Migraña:

Cefalea de duración comprendida entre 4 y 72 horas, de carácter pulsátil e intensidad entre moderada y severa, bilateral, que empeora con el ejercicio y que se asocia a náuseas y vómitos o susceptibilidad a la luz, los sonidos y los olores. ⁷⁾

4.2 Síntomas

El diagnóstico se basa en el patrón sintomático, cuando no hay evidencia de una patología intracraneal. No se dispone de pruebas diagnósticas útiles, salvo para excluir otras causas. Es un síndrome neurológico específico, con una gran variedad de manifestaciones. Puede presentarse a cualquier edad, aunque generalmente empieza entre los 10 y 40 años, con mayor frecuencia en el sexo femenino que en el masculino. Más de la mitad de los pacientes presenta antecedentes familiares de migraña.

Los síntomas suelen presentarse con una característica para cada paciente. Los períodos de las crisis migrañosas en general pueden aparecer de una a cuatro por mes, y hasta una a dos al año. La crisis puede durar horas o días, y suele estar seguida por intervalos prolongados libres de dolor. Las crisis suelen ir precedida por un fenómeno neurológico focal, transitorio y reversible denominado **el aura**. Ésta última se caracteriza por una alteración visual y cambios sensoriales y/o motores. Puede preceder a la migraña de una hasta 24 horas previas, y a veces perdurar con ella. En conjunto con el aura se presentan síntomas como fotofobia, hiperacusia, irritabilidad, alteraciones en el apetito, poliuria y diarrea. El aura premonitoria se utiliza para la clasificación de algunos diferentes tipos de migrañas.

Los principales tipos de migraña son: sin aura (migraña común), con aura (migraña clásica), que incluye subclases con aura clásica, con aura prolongada y migraña sin cefalagia, y con aura de inicio agudo, así como otros tipos raros.

Cuadro 4-1. Subtipos Clínicos de migraña definidos por la International Headache Society

Migraña sin aura (" Migraña común")
Migraña con aura ("Migraña clásica")
Migraña con aura típica
Migraña con aura prolongada
Migraña hemipléjica familiar
Migraña basilar
Aura de migraña sin cefalagia
Migraña con aura de inicio agudo
Migraña oftalmopléjica
Migraña retiniana

Ref: Peroutka S. Fármacos eficaces para el tratamiento de la migraña. En: Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Vol. I. México DF. Mc Graw Hill Interamericana. Novena Edición. 1996.

4.3 Fisiopatología

Las causas fisiopatológicas aún no se comprenden completamente. Existen cambios del flujo sanguíneo arterial en el cerebro y en las cubiertas craneales, con una depresión en diseminación de los impulsos neurales desde un punto local de vasoconstricción seguida de vasodilatación. La depresión cortical propagada induce a una reacción inflamatoria neurógena (edema) con vasodilatación, activación de los linfocitos y permeabilización en los capilares; esto induce a una irritación de las fibras sensitivas del trigémino iniciándose una serie de reacciones que producen un cambio del flujo sanguíneo con vasoconstricción, acompañada del dolor migrañoso. Aunque aún no está definido, y se considera poco probable que la vasoconstricción seguida de vasodilatación, o sólo la vasodilatación, puedan explicar el edema y la hipersensibilidad local que se produce. Pero si está claro que durante algunas crisis se altera el flujo sanguíneo.

Si bien su mecanismo aún no ha sido muy bien definido, existen diversos factores desencadenantes. Uno de ellos que vale destacar son los estrógenos cíclicos, que pueden explicar porque es 3 veces mayor la frecuencia en las mujeres; es difícil de controlar en períodos premenopáusicos, y los anticonceptivos orales y tratamientos con estrógenos sustitutivos suelen provocar la migraña. Otros factores son el insomnio, la presión y el hambre. ⁷⁾

Entre otras teorías, existe una que hace referencia a una anomalía de una amina biógena neurotransmisora, la *serotonina* (5-hidroxi-triptamina; 5-TH) a la que se la atribuye como clave en la patogenia de la migraña. Su concentración plasmática y plaquetaria varía durante las etapas de crisis migrañosa. Puede observarse que durante la mayor parte de la crisis hay elevadas concentraciones de la amina y sus metabolitos en la orina. La 5-TH presenta múltiples subtipos de receptores, representando al día una de las más grandes familias de receptores de neurotransmisores. En el sistema nervioso central la

serotonina presenta una gran diversidad de funciones cerebrales entre las cuales encontramos, sueño, regulación de la temperatura, apetito, comportamiento, percepción sensitiva, actividad motora, comportamiento sexual y secreción de hormonas.

También se incluye en la hipótesis de la migraña a otros factores como ser una alteración en los sistemas de neurotransmisores (glutamato, opioides), las estructuras anatómicas y el sistema nervioso autónomo.²⁹⁾

4.4 Tratamiento

El tratamiento de la migraña en la mayoría de los casos se complica por las diversas reacciones de los pacientes, y la falta de un diagnóstico preciso por la escasa información existente acerca de su fisiopatología.

Si bien presenta una morbilidad de millones de personas en el mundo, es acotado número de fármacos eficaces para su tratamiento. Al elegir una farmacoterapia deben tenerse en cuenta diferentes factores tales como frecuencia, intensidad, duración y gravedad de la migraña; edad del paciente, y antecedentes de reacción, contraindicación y efectos adversos a la medicación a emplearse. La eficacia de los fármacos dependerá también de la ausencia del aura o la presencia de la misma, factores ambientales y genéticos todavía no identificados. Hay algunos factores desencadenantes que no deben dejar de mencionarse que pueden inducirla o exacerbarla, como ser el alcohol ó ciertos alimentos, grandes altitudes, cambios de la zona horaria, relaciones con el ciclo menstrual, entre otros.

Con la hipótesis de que la 5-HT es un mediador clave en la patogenia de la migraña, los agonistas de los receptores de 5-HT se convirtieron en la elección de la terapéutica aguda de las migrañas. La nueva generación de la 5-HT presenta mayores beneficios y menos efectos adversos. Los derivados de ergotamina y la dihidroergotamina, pueden ser efectivos en su forma oral y parenteral. Los antieméticos antagonistas de la dopamina, como la metoclopramida y la proclorperacina, son también útiles aunque no existan síntomas gastrointestinales prominentes.

Otros fármacos disponibles son una nueva clase de drogas que activan los receptores serotoninérgicos bloqueando la inflamación neurógena, y abortando el dolor en cerca del 70% de los pacientes con migraña; siendo el más destacado en el grupo el Sumatriptán. El cual debe prescribirse con precaución en hombres mayores de 55 años, mujeres posmenopáusicas y pacientes con antecedentes de trastornos cardíacos.

Cuadro 2-2. Criterios para la farmacoterapia de la migraña

<u>Etapa de la Migraña</u>	<u>Características</u>	<u>Terapéutica</u>
Leve	Cefalagias pulsátiles ocasionales. No hay trastornos importantes del funcionamiento (desempeño individual)	Analgésicos leves Analgésicos en combinación.
Moderada	Cefalagias moderadas a graves. Algunos trastornos del funcionamiento. Náuseas frecuentes	Analgésicos en combinación Alcaloides del cornezuelo de centeno o Sumatriptan Antieméticos.
Grave	Más de 3 crisis de cefalagias graves al mes. Trastorno funcional importante. Náuseas o vómitos frecuentes	Alcaloides del cornezuelo de centeno o Sumatriptan. Antieméticos. Medicación profiláctica.

Ref: Peroutka S. Fármacos eficaces para el tratamiento de la migraña. En: Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Vol. I. México DF. Mc Graw Hill Interamericana. Novena Edición. 1996.

- **Migraña Leve**: se presenta cefalagias pulsátiles ocasionales, que ocurren con poca frecuencia (menos de una vez al mes). El dolor es de intensidad leve o moderada, y la cefalgia dura entre cuatro y 8 horas; a menudo hay también náuseas. El individuo puede sentirse incapacitado en cierto grado, aunque puede continuar con sus actividades diarias normales. En general estas personas no acuden al médico para tratarla, y se automedican con fármacos de venta libre. Entre ellos, analgésicos leves: ácido acetilsalicílico se utiliza desde hace más de 50 años y al día de hoy sigue siendo el más usado para el tratamiento leve. Son también eficaces otros AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) como ibuprofeno, dexiprofeno, diclofenac, paracetamol y naproxeno. Se deben tomar al primer signo de crisis aguda, y son más eficaces si se toman al principio de la evolución de la crisis; luego cada 4, 6 u 8 horas según el principio activo, hasta que se alivie por

completo el dolor.

- **Migraña Moderada**: presenta cefalagias pulsátiles, generalmente unilaterales, que se producen a intervalos regulares. El dolor es de intensidad moderada o grave, y la crisis puede persistir de cuatro hasta 24 horas. Puede cursar con náusea, y en ocasiones llegar al vómito. El individuo suele sentirse moderadamente incapacitado, e incluso en algunas ocasiones no puede continuar con sus actividades diarias normales. Ante estos síntomas la persona solicita ayuda del médico. Los analgésicos leves y combinados pueden ser eficaces en algunos casos, pero en general para este tipo de migrañas suelen administrarse analgésicos para las cefalalgias más intensas.
- **Migraña grave**: cursa con crisis de cefalgia pulsátil, casi siempre unilateral. El dolor es de intensidad moderada o grave; y la cefalgia suele durar más de 12 horas. La persona difícilmente pueda continuar las actividades cotidianas normales. Estos individuos necesitan recibir tratamientos supervisados por un médico, los cuales deben ser tanto intensivos como profilácticos. El tratamiento profiláctico debe considerarse en el paciente que presenta más de un episodio migrañoso a la semana.

4.5 Fármacos utilizados en el tratamiento de las Migrañas Moderadas y Graves

4.5.1 Cornezuelo de centeno y sus alcaloides

Dentro de este grupo pueden mencionarse la ergotamina y la dihidroergotamina, que son efectivos tanto en su forma oral como parenteral.

Los efectos farmacológicos pueden ser variados y de difícil comprensión; sin embargo sus efectos dependen de sus acciones como agonistas parciales en receptores adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos. La terapéutica dependerá de la dosificación, el estado fisiológico y endocrino, y las condiciones experimentales.

De los que pertenecen al grupo sólo mencionaremos la ergotamina por ser mi fármaco de interés.

4.5.1.1 Ergotamina

El primer alcaloide puro obtenido del cornezuelo de centeno fue la ergotamina.

- **Aplicación**: se utilizan para el alivio agudo de la migraña, con o sin aura. Y se restringe a individuos que tienen migraña moderada frecuente, o crisis de migraña graves y poco frecuentes. Se recomienda a los pacientes que la tomen en forma inmediata al inicio de una cefalgia. Al no ser un principio activo poco selectivo interactúa con muchos receptores de neurotransmisores, incluso receptores 5-HT₁ y 2; así como receptores adrenérgicos y dopaminérgicos.
- **Farmacocinética**: la administración de ergotamina por vía oral se ve afectada en su metabolismo por el efecto del primer paso; lo cual produce como resultado concentraciones sistémicas indetectables del fármaco. La absorción oral es del 60 – 70%. La biodisponibilidad luego de la administración por vía sublingual también es baja y a menudo inadecuada para propósitos terapéuticos. Si se la administra en forma conjunta con la cafeína mejora la tasa de absorción intestinal y la magnitud sistémica de la misma; aunque la biodisponibilidad de la ergotamina aún siga siendo probablemente menor al 1%. La biodisponibilidad luego de la administración de supositorios por vía rectal es mayor. Posee un 98% de unión a proteínas. La vida media es de 3 y 21 horas. Se metaboliza en el hígado por medio de diferentes vías, en su mayor parte aún no definidas; y casi el 90% de los metabolitos se excreta en la bilis. En su excreción por orina y heces se encuentran cantidades insignificantes de fármaco no metabolizado. La ergotamina produce vasoconstricción que perdura 24 horas o más, a pesar su vida media plasmática de unas dos horas.
- **Interacciones**: los alcaloides del cornezuelo de centeno no deben tomarse en el transcurso de 24 horas luego del uso de triptanos y no se utilizarán junto con otros medicamentos que puedan causar vasoconstricción.
- **Dosificación**: se recomienda tartrato de ergotamina de 2 mg por vía sublingual y 1 mg por vía oral. Puede repetirse a intervalos de 30 minutos si es necesario, hasta una dosis total de 3 mg en el transcurso de 24 horas. La dosis máxima por semana es de 10 mg por tener una vasoconstricción prolongada.
- **Toxicidad**: en un porcentaje importante de pacientes aparecen náuseas y vómitos, por el efecto directo que tiene sobre el centro del vómito en el SNC, luego de su administración por vía oral y parenteral. Es un efecto adverso a tener en cuenta ya que también la náusea y el vómito forman parte de los síntomas de una cefalgia migrañosa. Comúnmente suelen utilizarse conjuntamente con antieméticos antagonistas de la dopamina, como metoclopramida; para contrarrestar este efecto adverso. Suele haber debilidad en las piernas y pueden aparecer dolores musculares, a

veces intenso, en las extremidades. A nivel gastrointestinal pueden asociarse otros síntomas como, dolor abdominal, diarreas, y úlceras. Si hay sobredosificación, los efectos pueden ser, somnolencia, estupor, convulsiones y shock.

Está contraindicada durante la gestación o en mujeres que pueden quedar embarazadas, porque puede causar sufrimiento fetal y aborto. De igual forma está contraindicada en pacientes con vasculopatía periférica, cardiopatía coronaria, hipertensión, alteraciones de la función hepática o renal, y sepsis. También debe administrarse con precaución en pacientes que presentan anemia.^{29), 30), 31), 32), 33).}

4.5.2 Los triptanos

Son agonistas de los receptores 5-HT. La inserción de estos para el tratamiento de la migraña es de trascendencia para las fases preclínica y clínica. Son fármacos mucho más selectivos que los alcaloides del cornezuelo de centeno porque interactúan específicamente con los receptores 5-HT_{1b} y 5-HT_{1d}; y tiene afinidad poca o nula por otros receptores 5-HT. Bloquean la inflamación neurógena y prácticamente bloquean el dolor en más de las tres cuarta parte de los pacientes a quienes se los administra. Son fármacos eficaces contra la migraña aguda. También se los considera un avance para el tratamiento porque tienen la propiedad de disminuir la náusea y el vómito producidos por la migraña.

En general no deben administrarse en forma conjunta con los derivados del cornezuelo de centeno, ó en el transcurso de 24 horas luego de su administración. Como tampoco pueden utilizarse más de un triptano por vez. Dentro de este grupo se encuentran: el Sumatriptán, el Zolmitriptán, el Naratriptán y el Rizatriptán.

El principio activo de elección para el estudio del tema es el Sumatriptán.

4.5.2.1 Sumatriptán

- **Aplicación:** es un fármaco eficaz en el tratamiento agudo de las crisis de migraña con o sin aura. No se utiliza como profiláctico. Debe administrarse tan pronto comience la crisis migrañosa. Tiene las propiedades únicas de producir constricción de los vasos sanguíneos extracraneales. Es un agonista del receptor serotoninérgico 5-HT₁. Su actividad probablemente se debe a una vasoconstricción selectiva de los vasos craneales que se dilatan y distienden durante la migraña, o la inhibición de la liberación de neuropéptidos por las fibras sensoriales del dolor en la duramadre.
- **Farmacocinética:** puede encontrarse disponible en forma oral y subcutánea. Al administrarse por vía subcutánea alcanza concentraciones máximas en aproximadamente 12 minutos. La biodisponibilidad de la administración por esta vía es cercana al 97%; y luego de administrarse por vía oral ó en aerosol nasal es sólo del 14 al 17%. Presenta un amplio metabolismo del primer paso hepático (pre-sistémico). Se metaboliza en el hígado de manera predominante por la MAO-A; y da metabolitos inactivos. Su vida media de eliminación es de una a dos horas; y sus metabolitos se excretan por orina.
- **Dosificación:** la dosis usual es de 6mg. subcutánea o 100mg por vía oral. No pueden sobrepasarse 12mg por la vía subcutánea o 300mg orales por día. _
- **Toxicidad:** los efectos adversos generalmente son transitorios y están relacionados con la vía de administración. Un alto porcentaje de los pacientes experimenta algún efecto secundario después de la inyección de por vía subcutánea; entre ellos dolor, escozor, o ardor leve en el sitio de inyección; rubefacción facial, náuseas, constricción esofágica, y raramente vasoconstricción arterial coronaria.

Si se administra por vía oral puede presentar alteraciones en el gusto, astenia, fatiga, parestesias, sensaciones de presión o dolor en tórax, mandíbula y cuello; mareos náuseas y sudoración. Está contraindicado en personas con antecedentes de arteriopatía coronaria de origen isquémico o vasospástico, enfermedades cerebrovascular o vascular periférica, u otras enfermedades vasculares importantes; en personas que estén tomando IMAOs (inhibidores de las monoaminooxidasas). También debe administrarse con precaución en mujeres que posmenopáusicas y varones mayores a 55 años.^{29), 30), 34)}

4.5.3 Cafeína

Fármaco

Es un estimulante del SNC. Recientemente se indica que la cafeína ejerce gran parte de sus efectos fisiológicos por antagonismo con los receptores centrales de la adenosina. Entre otras funciones, a continuación se nombran algunas de las más importantes. Estimula el musculoesquelético, quizás por la liberación de acetilcolina, el aumento de la fuerza de contracción la disminución de la fatiga muscular. Provoca secreción de pepsina y ácido gástrico por las células parietales.

Se absorbe con facilidad por administración oral o parenteral. Atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica. Se metaboliza en el hígado. En adultos parte de la dosis se metaboliza a teobromina y teofilina. Se elimina como metabolitos por vía renal.

No posee acción analgésica propia. Se asocia con la ergotamina para el tratamiento de las cefaleas; o con paracetamol, ácido acetilsalicílico o dextropropoxifeno, para el alivio del dolor.

Se dosifica en comprimidos entre 100mg y 200mg; se puede repetir la dosis pero no antes de las 3 o 4 horas. La dosis máxima es de 1g/ día.

Puede presentar taquicardia, mareos, nerviosismo, agitación, dificultad para dormir, vómitos (irritación gástrica), náuseas. Se ha observado irritabilidad y falta de sueño en lactantes cuyas madres ingerían grandes cantidades de cafeína. No tomar más de 100cc de café o té cada 6 horas.

Puede interactuar con los anticonceptivos, reduciendo el metabolismo de la cafeína. ^{35), 36)}

Nutrientes

El café es una infusión estimulante y aromática, y es la que más cantidad de cafeína presenta.

La cafeína es un alcaloide tóxico, producido por más de 60 tipo de plantas, tanto sus hojas, como sus semillas y frutos. La cafeína como nutriente produce efectos tóxicos a partir de los 240mg – 300mg (equivalente a aproximadamente 3 ó 4 tazas de café). Estas concentraciones oscilan según la bibliografía; y también la sensibilidad, la edad, la frecuencia y cantidad de consumo, el peso y la capacidad física de cada persona. Se admite que cantidades diarias de cafeína inferiores a 200mg, tonifica el organismo, alivia la fatiga, favorece las funciones intelectuales incluso puede ser útil en caso de lipotimia (desmayo).

^{37), 38, 39), 40)}

4.6 Interacción de los fármacos antimigrañosos con los nutrientes

La ergotamina mejora su tasa de absorción y su magnitud, al ser administrada en forma conjunta con la cafeína. De esta forma aumenta su biodisponibilidad en los medicamentos en que se encuentra en combinadas. Las concentraciones que presentan en las formulaciones medicamentosas en nuestro mercado son, Ergotamina: 1mg + Cafeína: 100mg. Siendo una interacción beneficiosa, donde el fármaco se ve favorecido al mejorar su absorción.

En general el alimento no interfiere perceptiblemente con la eficacia de los triptanos. Ni los triptanos en la absorción de los nutrientes.

Algunos estudios sugieren que el sumatriptan debería administrarse alejados de las comidas, ya que los alimentos interfieren en su absorción. ⁴³⁾

Aunque a la fecha no presenta información fehaciente de interacciones con alimentos; sólo algunos informes que indican una posible interacción entre el Sumatriptan, con el triptofano. Sus posibles interacciones con los nutrientes son un campo para futuras investigaciones.

Al ser una patología de etiología casi desconocida, aún hay mucho por descifrar. De igual forma sucede con los fármacos; donde los más específicos aún están expuestos a futuras investigaciones. De aquí que es poco lo que se sabe de su interacción con los nutrientes.

Capítulo 5: Enfermedad de Parkinson



Parálisis agitante o parálisis temblorosa

Trastorno degenerativo, idiopático y lentamente progresivo del Sistema Nervioso Central caracterizado por disminución y lentitud de los movimientos, rigidez muscular, temblor de reposo e inestabilidad postural.⁷⁾

5.1 Síntomas:

Es uno de los trastornos degenerativos más frecuente en personas de edad avanzada. Afecta en mayor porcentaje a mayores de 65 años y en menor a mayores de 40 años. La edad media de comienzo se sitúa alrededor de los 57 años. También puede iniciarse en la infancia o en la adolescencia, y se denomina Parkinson juvenil.

Se presenta como un síndrome clínico donde primeramente puede observarse temblor en reposo. Se afectan primeramente las manos, luego los brazos y finalmente las piernas. El temblor es máximo cuando el paciente está en reposo, va disminuyendo con el movimiento y puede desaparecer durante el sueño. Algunas veces no se presenta con temblor y sólo se observa rigidez. Esta última es progresiva y se produce bradicinesia (los movimientos son lentos), hipocinesia (los movimientos disminuyen) y acinesia (se inician con dificultad). Se producen dolores musculares y sensación de fatiga debido a la disminución de los movimientos. Se presentan trastornos en el equilibrio postural que generan dificultad en la marcha; el individuo camina con pasos cortos y arrastrando los pies, los brazos se flexionan a la altura de la cintura y no se balancean al caminar. Por lo cual hay pérdida de los reflejos posturales y se producen tendencias a caídas que pueden ser hacia delante (propulsión), o hacia atrás (retropulsión).

En ocasiones se ven afectadas la lengua, la mandíbula, la frente y los párpados; pero casi nunca la voz.

Pueden ocurrir alteraciones a nivel del Sistema Nervioso Autónomo, como estreñimiento, seborrea, dificultades para la micción e hipotensión ortostática.

En general los reflejos pueden mantenerse normales si no se ven afectados por los problemas de rigidez o temblor marcados. La fuerza muscular suele ser normal aunque la capacidad para realizar movimientos rápidos sucesivos suele estar afectada.

5.2 Fisiopatología:

Hay una pérdida de neuronas pigmentadas de la sustancia negra, el locus coeruleus y otros grupos celulares dopaminérgicos del encéfalo. La pérdida de las neuronas de la sustancia negra, que se proyectan al núcleo caudado y al putamen, da lugar a una depleción del neurotransmisor dopamina en estas estructuras.

Se considera que debe haber entre un 70% y 80% de pérdida de las neuronas dopaminérgicas para que se produzca la enfermedad de Parkinson sintomática. En un paciente sin la patología también puede observarse una pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas, pero en un porcentaje mucho menor.

Generalmente comienza luego de los 40 años, y su incidencia aumenta en pacientes de edad avanzada. Si no recibe un tratamiento los síntomas progresan y puede llegar a un estado de rigidez donde es incapaz de valerse por sí mismo. La muerte suele sobrevenir por complicaciones de la inmovilidad, entre ellas neumonías por aspiración o embolia pulmonar.

Entre las neuronas que permanecen, se desarrollan los cuerpos intraneurales de Lewy y las neuritas de Lewy. Los cuerpos son responsables de la mayoría de los síntomas no motores; y aparecen en la corteza, locus coeruleus, y sistema nervioso autónomo periférico.

A veces el Parkinson se presenta en forma secundaria a una pérdida o interferencia con la dopamina en los ganglios basales, cuya causa puede referirse a un trastorno degenerativo idiopático, accidentes apopléticos, algunos fármacos o a toxinas endógenas. Entre las drogas más frecuentes de producirlo pueden mencionarse antipsicóticos como el haloperidol y torazina, y antieméticos como proclorperazina y metoclopramida. Es de cuidado durante la realización del diagnóstico saber diferenciar la Enfermedad de Parkinson y otras causas de parkinsonismo, ya que estas últimas suelen ser resistentes al tratamiento.

Algunas causas muy poco comunes son la intoxicación por monóxido de carbono o manganeso; o por lesiones estructurales como tumores, infartos mesencefálicos o de los ganglios basales.

Para reconstituir las funciones se debería restituir la formación de dopamina. Esta es una catecolamina, sintetizada en las neuronas dopaminérgicas a partir de la tirosina. La conversión de L-tirosina a L-dihidroxitifenilalanina se procesa por una enzima hidroxilasa. La L-dopa se convierte a dopamina por una descarboxilasa de los L- aminoácidos aromáticos.

Hay cinco receptores distintos de dopamina con diversas estructuras y propiedades farmacológicas. En la Enfermedad de Parkinson los D1 y D5 son los receptores de mayor importancia para sus causas y el tratamiento.

La disponibilidad del tratamiento farmacológico eficaz ha cambiado radicalmente el pronóstico de la enfermedad de Parkinson; en la mayor parte de los casos, se puede conservar una buena movilidad funcional durante muchos años, y la esperanza de vida de los pacientes tratados adecuadamente se incrementa en grado sustancial.

5.3 Tratamiento

Cuadro 3-1: Fármacos de uso frecuente para la terapéutica de enfermedad de Parkinson

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis inicial</i>	<i>Dosis Diaria</i>	<i>Comentario</i>
Carbidopa/ levodopa	25mg de carbidopa + 10 mg de levodopa; 2 ó 3 veces la día.	200 a 1200mg de levodopa.	
Carbidopa/ levodopa de liberación controlada.	50mg carbidopa + 200 mg de levodopa; 2 veces al día.	200 a 1200mg de levodopa.	Biodisponibilidad de 75% de la modalidad de liberación inmediata.
Bromocriptina	1.25 mg 2 veces al día.	3.75 a 40mg	
Pergolida	0.05 mg una vez al día	0.75 a 5 mg	
Pramipexol	0.125 mg 3 veces al día	1.5 a 4.5 mg	
Entacapona	200 mg con cada dosis de levodopa/	600 a 2000 mg	
Tolcapona	100 mg 2 ó 3 veces al día.	200 a 600 mg	Puede ser hepatotóxica, requiere vigilancia de enzimas hepáticas.
Selegilina	5 mg 2 veces al día	2.5 a 10 mg	
Amantadina	100 mg 2 veces al día	100 a 200 mg	
Clorhidrato de trihexifenidilo	1mg 2 veces al día	2 a 15 mg	

Ref: Standaert D, Young, A. Tratamiento de los trastornos degenerativos del SNC En: Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Vol. I. México DF. Mc Graw Hill Interamericana. Novena Edición. 1996: 539-555.

Los descubrimientos farmacológicos de base para la Enfermedad del Parkinson generaron un cambio fundamental para su tratamiento. En la mayoría de los pacientes se conserva una buena movilidad y una mayor esperanza de vida.

A continuación se desarrollan los fármacos de mayor vigencia al momento actual; y que más riesgo de interacción presentan.

5.4 Fármacos utilizados en el Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson

5.4.1 Levodopa

- **Aplicación:** es un antidiscinésico. Actúa como precursor metabólico de la dopamina, atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra en los ganglios basales; donde se descarboxila para formar la dopamina y reemplazar al neurotransmisor deficitario. Mejora notablemente los síntomas de quienes padecen la enfermedad, especialmente la bradicinesis y la rigidez. Si la afección es leve, el paciente puede recuperar casi en forma completa su estado normal.
- **Farmacocinética:** Se absorbe rápidamente en el intestino delgado por intermedio de aminoácidos aromáticos. A la circulación general llega 30 – 50% del total. Se distribuye en la mayoría de los tejidos corporales, pero no en el SNC, que recibe menos del 1% de la dosis debido al metabolismo intenso de la periferia. En condiciones normales la concentración alcanza el pico máximo entre media hora y dos horas luego de la administración oral. La enzima descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos convierte el 95% en dopamina en el estómago, intestino e hígado, por el metabolismo del primer paso. Su vida media breve, entre 1 a 3 horas, en el plasma; y depende según sea el vaciamiento gástrico, el pH del jugo gástrico y la exposición de la droga a su degradación, influirá en el grado y la velocidad de absorción. Llega al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica, y en el encéfalo, por descarboxilación que se convierte en dopamina. Se elimina por orina aproximadamente un 80% de la dosis, en 24 horas.
- **Interacción:** Actualmente se administra en forma conjunta con un fármaco inhibidor de la descar-

boxilasa periférica de los aminoácidos aromáticos, la *carbidopa*. Disminuye la dosis de levodopa por la disminución del catabolismo, al igual que reduce los efectos colaterales, como náuseas, palpitaciones y rubefacción; y mejora la liberación de levodopa en el cerebro. Si se administrara sola, alcanzaría una baja concentración cerebral por las descarboxilaciones que sufriría hasta alcanzarlo. Los antiácidos (como carbonato de magnesio) aumentan la absorción de la levodopa; en tanto que las benzodiazepina y los anticonvulsivos pueden disminuir los efectos terapéuticos. Los inhibidores de las Mono Amino Oxidasas (MAO), en asociación con la levodopa, pueden desencadenar una crisis hipertensiva. Los antipsicóticos ordinarios, como las fenotiazinas, tiene eficacia contra la psicosis inducida por levodopa, pero pueden dar lugar a empeoramiento notable del Parkinson, quizás por acciones ejercidas al nivel del receptor D2 de dopamina.

- **Dosificación:** inicialmente se administran 250mg, 2 a 4 veces por día; pudiendose adicionar entre 100mg a 750 mg en un intervalo de una semana, según tolerancia.
- La *carbidopa/levodopa* se encuentra disponible en preparados con proporciones fijas de 10/100, 25/100 y 25/250 respectivamente, y en comprimidos de liberación controlada 50/200 mg. El tratamiento se inicia con 1 comprimido de 25/100mg 3 veces por día, y se incrementa gradualmente si fuera necesario en función de la tolerancia del paciente hasta que se alcanzar el máximo beneficio.
- **Toxicidad:** Si se administra a largo plazo, la levodopa presenta el fenómeno de “desgaste”; en el cual a cada dosis administrada mejora la movilidad por un lapso relativamente corto, una a dos horas; pero hacia el final antes de la próxima dosis se presenta la rigidez y acinesia. Así comienzan las fluctuaciones a la administración de levodopa; y se observa cada vez más dicinesias con pacientes activos, e inactivación por inconvenientes con la medicación. Es un fenómeno de actividad e inactividad, también denominado “*on – off*” (“encendido y apagado”). Muy al principio de la evolución de la enfermedad quizás sea completo el grado de remisión del temblor, de la rigidez y la bradicinesia.

Otros efectos colaterales que presenta la levodopa son hipotensión ortostática, pesadillas, alucinaciones, y, aunque poco común, el delirio tóxico. Puede aparecer depresión mental, micción dificultosa, mareos, arritmias cardíacas, cambios en el estado de ánimo, náuseas ó vómitos; movimientos corporales no habituales e incontrolados. De forma menos frecuente, debilidad o cansancio no habitual, blefarospasmo; cefaleas y anorexia. En los diabéticos puede interferir con las pruebas de glucosa y cuerpos cetónicos en la orina.

Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en presencia de asma bronquial, efisema, antecedentes de trastorno convulsivo, diabetes mellitus, glaucoma de ángulo cerrado, úlcera péptica, disfunción hepática o renal, estados psicóticos y melanoma.

La inhibición de la descarboxilasa periférica incrementa en grado notable la fracción de levodopa administrada que queda sin metabolizarse y dispone para cruzar la barrera hematoencefálica, y reduce la incidencia de efectos gastrointestinales adversos.

5.4.1.1 Levodopa/Carbidopa:

Esta asociación permite un mayor alivio asintomático, con una dosificación de levodopa mejor que si se la administrara sola. La *carbidopa* es un análogo de levodopa, inhibidor de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos. Al inhibir la descarboxilación periférica de la levodopa, retrasa su conversión a dopamina en los tejidos extracerebrales; dando como resultado un aumento de la disponibilidad en la levodopa para su transporte al cerebro. Se absorbe la levodopa de un 40- 70% en la administración oral. La unión a las proteínas es moderada; con una vida media que va de 1 -2horas.

La máxima eficacia de la medicación puede aparecer a las semanas de tratamiento.

Con los años de uso, esta combinación puede experimentarse acinesia, temblor y rigidez repentinos, como ser el fenómeno de “on-off”. Más frecuentemente se presenta depresión mental, cambios en el estado de ánimo, comportamiento agresivo. Y menos ocurrente, arritmias, mareos, náuseas, vómitos, y confusión.

5.4.2 Agonistas del receptor de dopamina

Actualmente se disponen de cuatro agonistas: dos más antiguos, bromocriptina y pergolida; y dos más nuevos y selectivos, pramipexol y ropinirol.

Aplicación: Presentan una actividad más selectiva sobre los distintos receptores de la dopamina, como por ejemplo: la bromocriptina es más agonista a los receptores D2, en tanto que la pergolida es agonista tanto para D1 como para D2; el ropinirol y pramipexol presentan actividad selectiva para D2.

Presentan en común que los agonistas no precisan de la conversión enzimática para ejercer su efecto. Se absorben bien por vía oral. Se benefician en que tienen una larga vida media, lo cual produce una

estimulación en forma prolongada de los receptores de la dopamina; que explica la acción más extensa que la levodopa. Tienen buena respuesta en pacientes que han sufrido el fenómeno de “on-off”. Son eficaces en todas las etapas de la enfermedad, especialmente en las más avanzadas.

Pero presentan efectos adversos como alucinaciones o confusión, hipotensión ortostática, delirio y psicosis; que pueden limitar su uso.

El pramipexol y el ropinerol, en contadas ocasiones, presentan un trastorno del sueño que se caracteriza por crisis repentinas de sueño durante las actividades cotidianas del día. Al ser bien tolerados son de elección para el tratamiento inicial; y no como administradores junto con la levodopa. Esto se debe a que en primera instancia a que al tener una acción más prolongada, pueden tener menos posibilidades de presentar el efecto “on - off”; y también a que se considera que la levodopa puede contribuir al estrés oxidativo, acelerando la pérdida de neuronas dopaminérgicas.

5.4.2.1 Pramipexol

- **Aplicaciones:** antiparkinsoniano. Como único agente en el Parkinson incipiente; o en asociación con levodopa en la forma más avanzada.
- **Farmacocinética:** luego de la administración oral, se absorbe rápidamente en un 90%; alcanzando su máximo pico plasmático a las 2 horas. Tiene una baja unión con las proteínas plasmáticas (17%), circulando mayormente en forma libre por casi todo el organismo. La vida media es de 8 horas en adultos sanos, y de 17 horas en ancianos. No sufre biotransformación metabólica; y se elimina por orina en altas concentraciones sin modificarse.
- **Interacción:** los neurolepticos, la metoclopramida, la sulpirida, reducen su efecto terapéutico. Puede administrarse conjuntamente con selegilina y amantadina. Su eliminación puede verse afectada por la ranitidina, cimetidina y diltiazem.
- **Dosificación:** en forma unitaria se administra 1.5 a 4.5mg/día, dividido en 3 tomas. Con levodopa, igual administración junto con 800mg de levodopa por día; teniendo en cuenta que el pramipexol reduce en un 27% la dosis de levodopa. Al comienzo del tratamiento se recomienda 0.375mg divididos en 3 tomas iguales.
- **Toxicidad:** presenta hipotensión ortostática, taquicardia, síncope, somnolencia, mareos, insomnio, en pacientes que padecen Parkinson en etapas iniciales; y discinesia en quienes cursan una etapa avanzada y lo consumen en forma conjunta con levodopa.

5.4.3 Selegilina

- **Aplicación:** antiparkinsoniana. Es un inhibidor selectivo de la monoaminoxidasa tipo B (IMAO-B), una de las enzimas que cataboliza la dopamina cerebral; disminuyendo la degradación de dopamina. Se utiliza para prolongar la acción de cada dosis de la levodopa; con la que puede utilizarse en forma segura ya que no bloquea el metabolismo periférico de las catecolaminas. Se utiliza en la enfermedad del Parkinson como coadyudante en el tratamiento con levodopa/ cardiodopa; en pacientes que han obtenido poca respuesta en la asociación. Su eficacia se debe a su capacidad para retrasar la desintegración de la dopamina en el cuerpo estriado, que podría otorgarle propiedades neuroprotectoras reduciendo el metabolismo oxidativo cerebral. Puede disminuir en algunos pacientes los efectos del fenómeno “on-off” de fin de dosis producidos por la levodopa.
- **Farmacocinética:** el efecto beneficioso en la Enfermedad de Parkinson se ha demostrado sólo como tratamiento coadyuvante de la levodopa y la carbidopa
- **Interacción:** A la dosificación indicada sólo inhibe selectivamente e irreversiblemente a la IMAOb; a dosis mayores puede verse inhibida la IMAOa. Esto último puede provocar una crisis hipertensiva por un efecto con la tiramina (Ver interacción con nutrientes). También puede interactuar con meperidina, produciendo estupor, agitación severa y rigidez muscular.
- **Dosificación:** En dosis bajas a moderadas de 5 a 10mg/día en administración oral. Luego de 3 días de tratamiento puede intentarse una reducción de la dosis de levodopa/carbidopa; y a tratamientos prolongados pueden realizarse nuevas reducciones.
- **Toxicidad:** pueden producirse frecuentemente reacciones adversas, pero no son severas; entre ellas náuseas, mareos, debilidad, confusión, dolor abdominal, confusión, alucinaciones, discinesias, y boca seca. ^{41), 42), 44)}

5.5 Interacción de los fármacos antiparkinsonianos y los nutrientes

La competencia por los sitios de absorción de los aminoácidos de la dieta en el intestino delgado puede tener un efecto notable en la absorción de levodopa; la ingestión de esta con los alimentos retrasa su

absorción y reduce las concentraciones plasmáticas máximas. La entrada del medicamento en el sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica es también un proceso activo mediado por un portador de aminoácidos aromáticos, y a este nivel puede ocurrir competencia entre las proteínas de la dieta y la levodopa.

La dieta no constituye en sí, un tratamiento eficaz de la enfermedad. Pero en algunos pacientes la modificación de la dieta puede ayudar a potenciar y estabilizar la respuesta al tratamiento con la levodopa. Los aminoácidos aromáticos de la dieta pueden inhibir el transporte de levodopa a la sangre circulante, y con ello al cerebro. La restricción más importante es las proteínas diurnas es a 10 gramos ó menos, que permite a la ingesta media de la mayoría de los nutrientes permanezca por encima de los niveles correspondientes a la dosis diarias recomendadas. La restricción diurna de las proteínas antes de las 17 horas mejora la eficacia de la levodopa y reduce las fluctuaciones de la respuesta en algunos pacientes. Se ha demostrado que se puede mejorar la acción de la L-Dopa y mejorar los síntomas de la enfermedad, consumiendo las proteínas requeridas de casi todo el día, en la cena; reduciendo e del desayuno y el almuerzo. Aunque debe seguirse un estricto control, porque de esta manera se producen descensos significativos en la ingesta de proteínas, calcio, hierro, fósforo, riboflavina y niacina. Sin embargo si el paciente está sano y su motivación es considerable, es posible que mantenga una ingesta adecuada de la mayoría de los nutrientes con la restricción de las proteínas. Pero la ingesta de nutrientes puede verse comprometida en pacientes cuyas dietas regulares son menos adecuadas.

Los grandes aminoácidos neutros producidos a partir de la hidrólisis metabólica de las proteínas dietéticas pueden inhibir la absorción de levodopa. Por ello, la administración de *levodopa/carbidopa* junto con las comidas puede producir una absorción subóptima. Para la mayoría de los pacientes, basta con administrar las dosis de medicación con el estómago vacío, por ejemplo una hora antes de las comidas; para que no se produzca una interacción de los nutrientes con esta combinación de fármacos. Estos son los pacientes que pueden beneficiarse del control proteico de la dieta. En algunos casos, la respuesta a la medicación es desigual y variable, careciendo algunas dosis aisladas del efecto deseado.

En algunos pacientes que no comen en forma equilibrada, es recomendable el aporte de complejos vitamínicos, pero mucho de ellos contiene vitamina B6. Esta vitamina puede facilitar la conversión prematura de la levodopa en dopamina, reduciendo por ello la potencia farmacológica; y de esta forma la vitamina B6 puede evitar que la L-Dopa alcance el cerebro. Por este motivo se aconseja la administración de un complejo vitamínico, si previamente se está administrando en forma conjunta con la carbidopa; de forma tal que no se vea afectada la absorción de la levodopa.

Otros aminoácidos como el triptofano puede verse afectado; el mismo es un precursor de la serotonina, neurotransmisor similar a la levodopa. La ingesta de grandes cantidades de este no es útil en el tratamiento de la enfermedad, y puede producir un deterioro clínico al antagonizar la absorción de levodopa. Por lo cual carece de lugar en el tratamiento de la enfermedad.

Una dificultad que se presenta en el curso de la enfermedad es el estreñimiento; por cuanto el aporte de fibras en la dieta sería beneficioso en estos pacientes. El psyllium, derivado de las cáscaras de la semilla de *Plantago ovata*; contiene un alto nivel de fibra soluble. La administración de psyllium con levodopa/carbidopa en los pacientes con la enfermedad de Parkinson, podría ser beneficiosa en quienes sufren estreñimiento, mejorando el perfil cinético de las concentraciones finales. (44), (45), (46), (47), (48), (49)

La *selegilina* es un inhibidor selectivo de la MAO- B. Pero a dosis mayores de 10mg /día, pueden causar inhibición de las MAO- A. Las IMAO- A presenta interacción con aminas simpaticomiméticas, tales como efedrina, y las presentes en alimentos como la tiramina. La misma ingerida habitualmente es metabolizada por las MAOs en la pared intestinal y en el hígado, y no llega a la circulación general en concentraciones importantes. Al ser estas inhibidas, la tiramina llega a la circulación y produce la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas. De esta forma se producen crisis hipertensivas graves, llegando incluso al infarto de miocardio. Algunos estudios demostraron que la administración de 5 a 6mg de tiramina presenta una respuesta negativa; en tanto que 25mg es una dosis de peligro extremo, pudiendo llegar a causar un accidente cardiovascular.

Alimentos que contienen tiramina
Quesos fermentados(gruyere, Cheddar, etc)
Embutidos curados, extractos y concentrados de carne, hígado
Cervezas, vinos aromáticos y vinos tintos
Levaduras y productos derivados*
Sardinas y anchoas
Habas *

*Totalmente prohibidas. Ref: Laceras, B. Interacción Fármaco –nutrientes. Capítulo 11. En: Alimentación Hospitalaria. 2002: 190-200.

El pramipexole y el ropirinole; sufren una disminución, de escasa relevancia en la absorción, al ser administrados en forma conjunta con alimentos.

5.6 Relación de algunos Nutrientes con la Enfermedad de Parkinson

Algunas investigaciones que se detallan a continuación, son de relevancia reciente y permanecen en estudio para mayor desarrollo hacia un futuro.

Algunos informes expresan que el consumo de grandes cantidades de café y cafeína están asociados con una incidencia significativamente menor en la enfermedad del Parkinson. Y los datos sugieren que la relación existe entre la cafeína, y no con otros nutrientes del café. La cafeína podría ayudar a prevenir el desarrollo de la patología en cuestión en los primeros tiempos. Aunque en primera instancia sería demasiado apresurado recomendar el consumo de café para prevenir el mal de Parkinson.

Otro estudio reciente confirmó la existencia entre el consumo de altas cantidades de productos lácteos y un mayor riesgo en la enfermedad del Parkinson entre los hombres, aunque no entre las mujeres. La investigación reveló que los hombres que consumieron mayor cantidad de lácteos, incrementaron en un 60% la probabilidad de contraer la enfermedad. Los que ingerían mayor cantidad de lácteo, tomaban de 3 a 4 vasos de leche; y no se relaciona con otros productos lácteos como el yogurt ó el queso. Se cree que la relación que favorece la patología estaría relacionada con los pesticidas y otras sustancias que afectan al sistema nervioso central y que están presentes como contaminantes de la leche. El calcio, la vitamina D y la grasa no serían responsables de la enfermedad. No existe un motivo real para prohibir el consumo de lácteos frente a la relación con esta enfermedad.

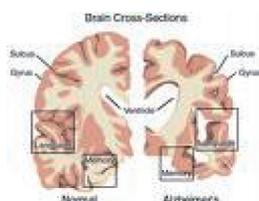
Otras investigaciones guardan relación con antioxidantes como la vitamina E y la vitamina C. Se cree que sus usos en dosis recomendadas podrían disminuir el riesgo de la enfermedad; ya sean solas o en alimentos que la contengan.

También una disminución de valores de la vitamina D, pueden llegar a provocar osteoporosis. Esta disminución puede deberse a una deficiente exposición al sol, y reducción de los niveles de actividad. De esta forma se afecta también el metabolismo del calcio.

Aunque en un ensayo clínico se puso de manifiesto que la vitamina E parecía retardar la institucionalización en mayor medida que la selegilina y la combinación de ambos, otros estudios no han sido tan concluyentes, alertando del posible riesgo de mortalidad en dosis superiores a 400 mg/d de vitamina E.

(50), (51), (52)

Capítulo 6: Enfermedad de Alzheimer



Pérdida inexorable y progresiva de la función cognitiva asociada a la presencia de una cantidad excesiva de placas seniles en la corteza cerebral y la sustancia gris subcortical, la cual contiene además β -amiloides y ovillos neurofibrilares formados por proteína tau.⁷⁾

6.1 Síntomas

Es una enfermedad que se caracteriza por dificultades de las habilidades cognitivas, que se inician paulatinamente, y sin una mejoría posible. La causa de la enfermedad es desconocida. El comienzo precoz es del 2 al 7% de los casos, y suelen ser por una mutación genética hereditaria. Es familiar en un 15 a un 20% de los casos, y el resto es esporádico, con algunos determinantes genéticos. Hay identificados 4 genes diferentes, localizados en los cromosomas 1, 14, 19, 21, que influyen en el inicio de la enfermedad.

Es una enfermedad más frecuente en las mujeres, donde quizás guarde relación con la mayor esperanza de vida más que como un factor de riesgo como tal; y en más del 65% de las demencias en personas de edad avanzada.

Evoluciona en varias fases clínicas, aunque varían mucho de unos pacientes a otros, y a veces puede no evolucionar a las formas clínicas estándar. Evoluciona en forma lenta, y en ocasiones los síntomas pueden presentarse de manera estacionaria.

Primeramente se manifiesta con alteración de la memoria reciente, y se preservan los recuerdos más antiguos durante su transcurso. Conjuntamente se ven afectadas otras habilidades cognitivas como hacer cálculos, ejercicios, destrezas visuo-espaciales y manipulación de objetos e instrumentos comunes (apraxia ideomotora). También cursa, en un estadio primario, con alteraciones en el lenguaje, cambios de humor y alteraciones de personalidad. Al ir avanzando, no puede fijar ni recordar datos nuevos. El enfermo precisa de ayuda para comer, vestirse y bañarse. Hay hostilidad, agresividad verbal y física, delirio, agitación y falta de cooperación. Suelen perder la ubicación temporo-espacial. Se ve afectado el grado de excitación o estado de alerta del paciente. Hay debilidad motora y las contracturas musculares son un aspecto casi universal de las etapas avanzadas de la enfermedad.

En estadios más graves son incapaces de caminar y de realizar cualquier actividad cotidiana. Tanto la memoria reciente como lejana se pierden. No pueden tragar y presentan riesgo de malnutrición. Con el tiempo enmudecen y son incapaces de transmitir sus síntomas.

En su estadio más avanzado pueden presentar neumonías o embolias pulmonares, e infecciones que pueden conducirlos a la muerte en un corto plazo. También se produce coma y muerte por alguna infección recurrente.

Los fármacos que se utilizan pueden traer trastornos en el movimiento e hipotensión ortostática. También estreñimiento, retención urinaria, glaucoma, e inclusive convulsiones.

6.2 Fisiopatología:

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una atrofia significativa en la corteza encefálica, y pérdidas de neuronas corticales y subcorticales. La pérdida neuronal afecta a la corteza cerebral, el hipocampo y las estructuras subcorticales, el locus ceruleus y el núcleo dorsal del rafe. Se acompaña con una reducción en la utilización de la glucosa; y con una disminución en la perfusión de algunas zonas cerebrales como la corteza de los lóbulos parietales y temporales en la primera etapa, y la corteza prefrontal en una etapa tardía. Aunque aún no están bien definidas si ocurren previamente o después a la muerte neuronal. También se ve afectada la microcirculación cerebral.

Para destacar en esta enfermedad es la cantidad presente de las placas seniles o neuríticas y los ovillos neurofibrilares como característica patológica. Las mismas pueden observarse en escasas cantidades en individuos con intelecto normal, pero son mucho más prevalentes en la Enfermedad de Alzheimer, y varían proporcionalmente según avanza la gravedad del trastorno cognitivo. Es decir que progresa la patología y también lo hacen placas seniles y los ovillos neurofibrilares.

En la Enfermedad de Alzheimer (EA) se presentan anomalías específicas relacionadas con las proteínas cerebrales; donde se encuentran anormalmente elevadas a nivel cerebral que se pueden detectar en el LCR, aunque no está claro si presentan relación con la etiología o son marcadores de la enfermedad. La proteína β -amiloide se comprobó que interviene en su patogenia; aunque al día de hoy se investiga si está relacionada casualmente en la alteración cognitiva o si se deriva de la muerte neuronal. La presencia de agregados de β -amiloide es un dato siempre presente en la EA.

La proteína TAU (de origen neurofibrilar) tiene una elevada especificidad para el diagnóstico aunque su sensibilidad es baja. Las proteínas Apo-E se producen en el hígado y cerebro, e intervienen en procesos cerebrales tales como el depósito de amiloide, integridad del citoesqueleto y reparación neuronal. Se ha demostrado y se continúa investigando la probabilidad de la enfermedad en relación con la presencia de los alelos de la apo-E.

Se encuentra muy disminuía la colinacetiltransferasa, reduciendo la disponibilidad de acetilcolina cerebral. El análisis directo del contenido de neurotransmisores en la corteza cerebral pone de manifiesto una reducción de muchas sustancias neurotransmisoras que es paralela a la pérdida neuronal. La somatostatina, el factor liberador de corticotrofina y otros neurotransmisores presentan una disminución significativa.

Esta deficiencia ha dado lugar a la hipótesis colinérgica, según la cual la deficiencia de acetilcolina tiene importancia crítica en la génesis de los síntomas de esta entidad patológica. En la Enfermedad de Alzheimer el déficit es complejo, pues abarca múltiples sistemas neurotransmisores, como los de serotonina, glutamato y neuropéptidos, y que en la EA hay destrucción no sólo de las neuronas colinérgicas, sino también de objetivos corticales y del hipocampo que reciben estimulación colinérgica.

El glutamato es el neurotransmisor activador más importante en el sistema nervioso central; relacionado con la atención, el aprendizaje, la memoria y la conducta. Las afecciones de esta enfermedad que inducen trastornos cognitivos, reconocen como mecanismo fisiopatológico el exceso de glutamato en la sinapsis, que induce neurotoxicidad y muerte celular. De igual forma, coexiste un déficit de glutamato en las neuronas afectadas.

Hay evidencias que relacionan al estrés oxidativo con la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Entre algunas de las razones se puede mencionar: las neuronas son particularmente sensibles a los radicales libres, por su reducido contenido de glutatión; el envejecimiento general; anomalías mitocondriales por la alteración que producen los radicales libres.

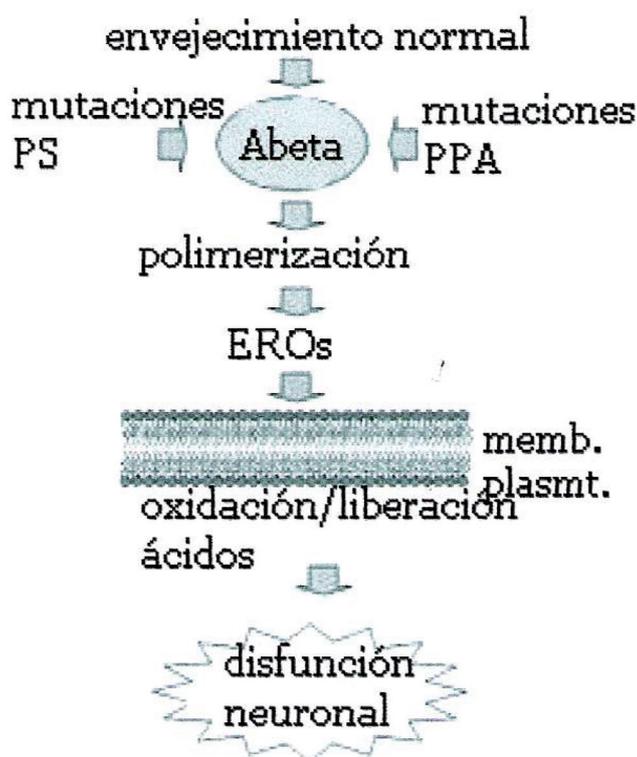


Figura 6.1: Teoría de la oxidación en la EA: el proceso normal de envejecimiento, unido a ciertas mutaciones en los genes determinantes de la EA llevaría a la exacerbación en la producción de péptido A β , causante del incremento en la generación de las especies reactivas de oxígeno (EROs) responsables del daño final a las neuronas.

Luzon Toro, B. Neuroprotección por 2-(3,4-dihidroxifenil)-etanol y ácidos grasos poliinsaturados-omega 3 en modelos in vitro e in vivo. (Tesis Doctoral). Granada, España- Homburg-Saar, Alemania. Universidad de Granada- Universidad de Saarland; 2005. 332pág.

6.3 Tratamiento:

El deterioro es paulatino e inevitable en estos pacientes, aunque la velocidad de progresión es impredecible. La persona puede tener una supervivencia de entre 2 y 20 años, con una media de 7 años.

En primera medida para una correcta terapéutica se tuvo en cuenta el hecho de incrementar la función colinérgica del encéfalo. Algunos de los fármacos que potencian la neurotransmisión colinérgica pueden mejorar la memoria transitoriamente en las primeras fases de la enfermedad; sin embargo, no modifican la progresión uniforme de la patología de base.

Algunos fármacos que han dado buenos resultados son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), enzima catabólica de la acetilcolina. Al día de hoy se han aprobado 4 fármacos para la enfermedad de Alzheimer: donepecilo, tacrina, rivastigmina y galantamina.

La rivastagmina y galantamina tienen una vida media más corta y se administran 2 veces al día.

Otros tratamientos secundarios que se conocen en relación al estudio son los antioxidantes (vitamina E y vitamina C), estrógenos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE's); pero aún no tiene una eficacia comprobada.

También está en estudio un extracto del Ginkgo Biloba denominado, EGb; que al parecer puede revertir o disminuir la pérdida de la memoria al igual que otros síntomas de la enfermedad.

6.4 Fármacos utilizados en la Enfermedad de Alzheimer

6.4.1 Tacrina

Por algunos de los motivos a mencionar, es que la tacrina no tiene un amplio uso en la clínica habitual. Razón por la cual sólo se enuncian algunas características, y no se desarrolla extensamente.

Sus efectos adversos son generalmente importantes y limitadores de la dosis. La tacrina a dosis terapéuticas produce efectos indeseables tales como náuseas, vómitos, diarreas, anorexia, agitación, bradicardia, confusión mental, mialgias, rash cutáneo, vértigo y temblor; al parecer algunos dependientes de la dosis. Puede detectarse un aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas) y bilirrubina; por ello en algunas ocasiones se la relaciona con hepatotoxicidad.

6.4.2 Donepecilo

- **Aplicación:** demencia tipo Alzheimer leve o moderada. Es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa. Enzima que degrada el neurotransmisor colinérgico acetilcolina a nivel del sistema nervioso central. Por lo cual las concentraciones de acetilcolina a nivel de la corteza cerebral, se incrementa significativamente y al mismo tiempo se evita su degradación por las neuronas colinérgicas, aún no afectadas por la enfermedad.

Es un inhibidor selectivo a nivel del SNC, con escasa acción en los tejidos periféricos. El tratamiento con el fármaco ha mejorado las funciones cognitivas del paciente, pero aún no altera el curso evolutivo de la patología demencial. El tratamiento a largo plazo también demostró mejoras en la memoria, atención, concentración, orientación temporo-espacial, lenguaje, comportamiento y comprensión en sus tareas diarias.

- **Farmacocinética:** luego de su administración por vía oral se absorbe en forma rápida y completa en el tracto gastrointestinal. Tiene una vida media prolongada, y se une en un 96% a las proteínas plasmáticas. Lo que permite una única toma diaria. Tiene una farmacocinética lineal entre 1-10mg. El 15% del fármaco se biotransforma en el hígado al nivel del citocromo P 450. Se elimina en forma intacta o como metabolitos.
- **Dosificación:** Se comienza con una dosis de 5mg administrada por la noche durante 30 días. Luego se puede incrementar hasta 10mg, también una vez al día. No hay estudios a dosis superiores. Para comprobar su efectividad, el tratamiento debe mantenerse durante varios meses.
- **Interacción:** por las concentraciones plasmáticas terapéuticas del donepecilo, no hay muchas posibilidades de que se produzca interacción. No hay estudios clínicos in vivo que puedan determinar el efecto con drogas que metabolizan por el sistema de citocromo CPY3A4 o por el CPY2D6. Algunos inductores de estas isoenzimas como por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y dexametasona; podrían incrementar el índice de eliminación del donepecilo.
- **Toxicidad:** en general las reacciones adversas son de carácter leve y transitorio, y mejoran sin necesidad de cambiar la dosis. Las más frecuentes que, en algunos casos llevaron a discontinuar con el tratamiento son: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, insomnio, calambres musculares, astenia, fatiga y anorexia.

También pueden presentarse a nivel general, hipertensión, vasodilatación, incontinencia, incremento del ácido gástrico, fracturas óseas, deshidratación, vértigo, ataxia, nerviosismo; entre otras. Puede causar convulsiones, aunque también pueden deberse a una manifestación propia del Alzheimer.

6.4.3 Galantamina

- **Aplicación:** en el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado leve o moderado. Es un alcaloide natural, con propiedades inhibitorias sobre la colinesterasa, aumentando los niveles del neurotransmisor colinérgico acetilcolina.
- **Farmacocinética:** se absorbe en forma rápida y completa luego de la administración oral. El pico máximo de absorción lo alcanza aproximadamente en una hora, y con una biodisponibilidad del 90%. A concentraciones terapéuticas, la unión a proteínas plasmáticas es del 18%. Es metabolizada en forma parcial por el sistema CYP450; aunque no hay una vía metabólica predominante.

Intervienen en la formación de metabolitos, las isoenzimas CYP3A4 y la CPY2D6. En un 20% la excreción es renal.

- **Interacciones:** asociada a otros inhibidores de la colinesterasa, puede producir efectos aditivos. Por el metabolismo parcial de la isoenzima CYP3A4 puede reducirse su efectividad con el uso concomitante de inductores como carbamacepina, fenitoína, oxacarbamacepina e *Hipericum perforatum*.
- **Dosificación:** se puede comenzar con 4mg dos veces al día, preferentemente junto con las comidas, en el desayuno y en la cena. Si la dosis se tolera bien, puede pasarse al término de 4 semanas a 8mg dos veces al día. De igual forma a 12mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada es de 24mg/día.
- **Toxicidad:** entre los efectos secundarios, los más comunes son los síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos dispepsia. Los pacientes suelen adelgazar, entonces se relaciona con anorexia y pérdida de apetito. A nivel del SNC, comúnmente se presentan mareos, cefaleas, temblor, somnolencia, insomnio, fatiga, depresión. Se recomienda precaución en aquellas personas que conduzcan ó utilicen maquinarias. Pueden exacerbarse o inducirse a las convulsiones. Con precaución en insuficiencia renal ó hepática.

Comparación entre los Inhibidores de la AChE

Propiedad	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina
Aparición en España	1998	1999	2001
Clase química	Piperidina	Fenilcarbamato	Acaloide terciario
Colinesterasa inhibida	AChE	AchE y BuChE	AchE + modulación nAChR
Mecanismo de acción	Reversible	Seudoirreversible	Reversible
Interferencia absorción con comidas	No	Sí	Sí
Metabolismo dependiente de P450	Sí	No	Sí
Selectividad preferente por isoformas de AChE	Ninguna	G1	Ninguna
Posología	5-10 mg/24 h	1,5-6 mg/12 h	4-12 mg/12 h
Semivida eliminación	70 h	1-2 h	5-7 h

6.4.4 Memantina

- **Aplicación:** neuroprotector, neuroactivador, modulador del glutamato. En tratamientos en la enfermedad de Alzheimer moderadamente grave a grave. Trastornos neurocognitivos. Alteraciones de la motilidad de origen central. Es un antagonista no competitivo, de afinidad moderada y dependiente del voltaje de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato).
- **Farmacocinética:** se administra de forma oral, y se absorbe por la mucosa digestiva y llega a la concentración plasmática máxima entre las 3 y 8 horas. Tiene una biodisponibilidad de casi el 100%. Se encuentra en el líquido cefalorraquídeo en concentraciones que son el 50% de las plasmáticas. El 80% aproximado de la droga circula sin modificaciones, y presenta una unión a proteínas de aproximadamente 45%. Sufre escasa metabolización, y se elimina del 57- 82% de la dosis sin modificarse, por la orina. El sistema CYP450 casi no participa en el metabolismo.
- **Interacción:** puede aumentar el efecto de los barbitúricos, neurolépticos, anticolinérgicos, L-Dopa, agonistas dopaminérgicos y anticolinérgicos. Debe evitarse la coadministración con amantadita por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Hay antecedentes de posibles riesgos en la asociación con fenitoína. No inhibe las isoenzimas CYP: 1A2, 2A6, 2C9, entre otras.
- **Dosificación:** se aconseja comenzar con 5mg/ día administrados por la mañana; pudiendo aumentar a 10mg/ día en 2 tomas diarias. Luego a 15mg/ día, hasta llegar a 20mg/día. La dosis máxima de mantenimiento es de 20mg. Para evitar los riesgos de reacciones adversas, la dosis se incrementa en forma gradual a razón de 5mg por semana durante las primeras 3 semanas. Los comprimidos pueden administrarse con los alimentos (desayuno y merienda), o alejados de de los mismos.

	Mañana	Tarde
1º semana (dosis inicial)	1/2 comprimido (5mg)	-
2º semana	1/2 comprimido (5mg)	1/2 comprimido (5mg)
3º semana	1 comprimido (10mg)	1/2 comprimido (5mg)
4º semana	1 comprimido (10mg)	1 comprimido (10mg)

Ref: Prospecto Merital®. Lab. Roemmers.

Toxicidad: generalmente las reacciones adversas tienen una intensidad leve a moderada. Las de mayor frecuencia son: agitación, incontinencia urinaria, diarrea, insomnio, cefalea, vértigo, alucinaciones, tos, constipación, confusión, vértigo, y decaimiento en general. Las que guardan relación con el SNC, pueden ser más frecuentes e intensas. Los pacientes deben tomar precauciones si conducen maquinarias o máquinas que pueden poner en riesgo su integración física. ^{44), 55), 55), 57), 58).}

6.5 Interacción de los fármacos para la Enfermedad de Alzheimer y los nutrientes

La tacrina administrada junto con alimentos, ve reducida su biodisponibilidad en un 30 – 40%; razón por la cual se recomienda su administración alejada de las comidas.

El donepecilo no se ve afectado por la presencia de alimentos.

Galantamina la tasa de absorción es retardada por los alimentos, aunque la magnitud de la absorción no se ve afectada. Se administra con alimentos para minimizar los efectos secundarios.

La memantina no sufre alteraciones de absorción por parte de los alimentos.

A la fecha no se registran datos relevantes de una interacción fármaco nutriente en la medicación utilizada para la Enfermedad de Alzheimer.

6.6. Nutrientes en la Enfermedad de Alzheimer

Los tratamientos más prometedores abarcan cambios en el estilo de vida, medicamentos y suplementos antioxidantes como vitamina E y vitamina C, y ginkgo biloba. Es importante destacar que estos fármacos podrían utilizarse en un segundo nivel y no como primera opción terapéutica.

El Ginkgo Biloba ha mostrado, una leve mejoría al reducir la agregación del péptido β -amiloide. Es una hierba ampliamente utilizada tratar la demencia, la cual mejora el flujo sanguíneo al cerebro y contiene flavonoides (sustancias de la planta) que actúan como antioxidantes. Aunque muchos de los estudios hasta la fecha han sido algo imperfectos, la idea de que el ginkgo pueda mejorar el aprendizaje y la memoria en las personas con la enfermedad de Alzheimer ha sido prometedora. El ginkgo no se debe utilizar si la persona toma medicamentos anticoagulantes como warfarina (Coumadin) o un tipo de antidepresivos llamados inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Homocisteína, vitamina B y ácido fólico. El incremento de los niveles plasmáticos de homocisteína es un factor de riesgo poderoso e independiente para el desarrollo de demencia y enfermedad de Alzheimer. La homocisteína puede tener un efecto neurotóxico activando el receptor NMDA, o un efecto excitotóxico al convertirse en ácido homocisteico. Algunos estudios demostraron, una fuerte y elevada asociación entre niveles elevados de homocisteína y EA, aumentando el riesgo hasta un 40%. Los niveles de homocisteína pueden ser normalizados con suplementos de ácido fólico aislado o en combinación con vitamina B₆ y B₁₂.

Existen evidencias preliminares de que la cafeína puede jugar un papel importante a la hora de prevenir o frenar patologías neurodegenerativas como el Alzheimer.

Las vitaminas E y C pueden prevenir la enfermedad de Alzheimer.

La vitamina E es liposoluble, se disuelve en grasa, y rápidamente entra en el cerebro y puede retardar el daño celular. Se creen que la administración de suplementos que contengan estas vitaminas, que además son relativamente no tóxicas, proporcionan interesantes beneficios y parecen disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Las concentraciones de vitamina E se calcularon en cápsulas o comprimidos, de la vitamina sola o en complejos multivitamínicos; que contuvieran más de 400 UI. En el caso de la vitamina C, fueron 500 mg diarios. Los resultados indican que el uso de suplementos de vitaminas C y E en combinación reduce las probabilidades de presentar la enfermedad al inicio del estudio en un 78%, y de desarrollarla en un 64% durante el seguimiento. Sin embargo, no se observó evidencia de un efecto protector cuando se toman las vitaminas por separado.

Los jugos de frutas y verduras pueden ayudar a proteger frente a la enfermedad de Alzheimer en individuos con alto riesgo de desarrollarla. Las vitaminas y polifenoles que contienen los alimentos vegetales ejercen efectos antioxidantes, pero algunas formas de preparar estos alimentos anulan la acción de tales nutrientes, algo que no sucede con los jugos. Encontraron que aquellos participantes que consumían jugos al menos tres veces por semana presentaron sólo una cuarta parte del riesgo de Alzheimer que tenían aquellos que consumían jugos menos de una vez por semana.^{59), 60), 61), 62), 63).}

Conclusión

Con lo expuesto se puede concluir la importancia de las interacciones fármaco- nutrientes en las Enfermedades Neurológicas de Alta Prevalencia.

Como pudo observarse, las interacciones entre los fármacos y los nutrientes, en varias ocasiones dependen de las características de los primeros; especialmente se evidencia en aquellos que presentan un acotado margen terapéutico o una prolongada concentración plasmática.

Para una mejor comprensión de la acción de los fármacos, es que considere hacer un desarrollo de cada uno de ellos. Describiendo como debían suministrarse, para las enfermedades específicas se utilizan cada uno, como pueden interactuar entre algunos de ellos, e influir en la población que los consume. Especialmente la farmacocinética, ya que en ella se mencionan la absorción, metabolización y eliminación; pasos claves para que puedan producirse las interacciones fármaco- nutrientes.

Por lo descripto, se puede concluir que para el caso de las Enfermedades Neurológicas descritas, las interacciones entre los fármacos y nutrientes en algunas ocasiones se presentaron con efectos secundarios tóxicos o que no permitan llegar al efecto terapéutico esperado. Y en otras ocasiones fue beneficiosa, aumentando la eficacia de la droga.

Para prevenir los inconvenientes, es necesario estimular el estudio de las interacciones entre los fármacos y la alimentación de los pacientes. Este mayor conocimiento nos permitirá una selección del medicamento, y la dieta adecuada.

Hay que reconocer, que es escasa la información fehaciente que existe. Como ser los artículos que existen en las más prestigiosas revistas de reconocimiento científico. O en libros reconocidos a los que pude tener acceso. Donde recién en las ediciones más recientes se comienza a hacer mención en algunos de los capítulos leídos referente a las enfermedades en estudio. En la web es más amplia la información, pero siempre hay que identificar cuales pueden ser las informaciones científicas de relevancia, y las que no pueden ser comprobadas.

En varias ocasiones se mencionaba de estudios que estaban desarrollándose, sin llegar a la fecha a una conclusión certera.

En la Epilepsia queda al descubierto la importancia de la interacción entre los anticonvulsivantes y los nutrientes; y las consecuencias que estas producen. Es una interacción que afecta a todos los grupos etarios que deben consumir la medicación en forma crónica. En el caso de la mujer es un grupo muy susceptible. Y en varias oportunidades queda expuesta por falta de información en tratamientos con anticonceptivos y la interacción con los antiepilépticos que pueden llevar a embarazos no deseados; por la deficiencia de absorción del ácido fólico; y la carencia de absorción de la vitamina D que puede derivar en una osteomalacia. Para el caso de los niños estas deficiencias aún son más graves porque pueden llevarlos a un retraso en el crecimiento y en la absorción de las vitaminas. Como los graves inconvenientes que pueden producirse en la coagulación. De forma similar se ven afectados el resto de la población que consume esta medicación.

Con lo cual es importante desde una consulta nutricional conocer la medicación que estos pacientes consumen para prestar atención y prevenir las carencias de vitaminas que pueden ocasionarse, mejorando la alimentación ó suplementando cuando sea necesario.

No es un tema menor, donde la prevención es fundamental para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, mayormente crónicos. Y es una patología muy pocas veces tratadas con la debida importancia desde la nutrición con la relevancia que merece; y es un campo donde la intervención de la nutricionista puede ser decisivo.

Poco se conoce acerca de la existencia de algunas interacciones fármaco nutriente en el tratamiento de las Migrañas. Uno de los principios activos más utilizados como la ergotamina, se ve beneficiada con la interacción de la cafeína, que a las concentraciones indicadas se puede considerar como un nutriente. Es de destacar que debe ser una de las pocas interacciones que se conocen al día de hoy como beneficiosas en la interacción fármaco nutriente.

Las interacciones entre fármacos y nutrientes en la Enfermedad de Parkinson es quizás una de las de mayor difusión. Generalmente afecta a una población determinada como ser los gerontes, y puede así hacerse más acotado su estudio. La dietoterapia en estos pacientes es fundamental. Por lo que la intervención de la nutricionista en la elaboración de plan alimentario, teniendo en cuenta los horarios a los que pueden administrarse las proteínas, previene las interacciones que puedan producirse con la levodopa. De igual forma el aporte de fibras en la alimentación es fundamental para evitar la constipación tan común en estos pacientes. Una mención especial merece el aporte de la nutrición en la dieta que no contenga tiramina cuando se exceda las concentraciones de selegilina en paciente que consuma esta medicación. En base a lo expuesto podemos indicar que una intervención desde el terreno de la nutrición en la Enfermedad de Parkinson es fundamental, para la prevención de las complicaciones y la disminución de los inconvenientes que podrían producirse.

En la Enfermedad de Alzheimer, es escasa la información en el campo de las interacciones de los nutrientes con los fármacos.

Una mención especial aparte, merecen las investigaciones que se vienen realizando desde no hace un tiempo atrás a la fecha en los beneficios de algunos nutrientes en la Enfermedad de Alzheimer y en la Enfermedad de Parkinson como se menciona en el informe. Que permitirán retrasar los primeros síntomas de las enfermedades. Aunque las investigaciones continúan, y será un campo fundamental en la nutrición.

Recientemente se realizaron investigaciones acerca de los beneficios de algunos nutrientes en la Enfermedad de Alzheimer y en la Enfermedad de Parkinson. Las cuales permitirán retrasar los primeros síntomas de estas patologías.

Es importante destacar que de estas interacciones, no todas son perjudiciales. Sino que algunas son beneficiosas para patologías que afectan a un grupo importante de la población como el caso de la Migraña. Este es un concepto que debe recordarse, ya que quizás en futuras investigaciones se sumen más interacciones positivas para otras patologías.

En muchas oportunidades las interacciones fármaco nutriente se producen por falta de difusión. Con lo cual sería conveniente realizar campañas de información a través de por ejemplo folletos creados por los profesionales de la Salud que tratan estos temas.

A nivel mundial, la Enfermedad de Alzheimer, La enfermedad de Parkinson, avanzan casi silenciosamente; y son más los casos que se diagnostican de personas que padecen Epilepsia. Como también se puede decir que se conoce más acerca de la población que se ve afectada por las Migrañas.

Por todo lo expuesto es fundamental comenzar con sistemas de vigilancia para la prevención de posibles secuelas que puedan producirse pertinentes al tema.

Bibliografía

Referencias bibliográficas:

- Lopez L, Suarez M. Fundamentos de Nutrición Normal. Buenos Aires. Ed. El Ateneo. 2002: 12-15.
- Leslie Z, Deanna L, Lewis, B. Introducción – Farmacocinética. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (Goodman & Gilman). Ed. Mc Graw – Hill Interamericana. Novena Edición, 1996. Vol I:1-30.
- www.intramed.net/ .Neurología. Informe de la OMS. Febrero 2007.
- www.intramed.net/ . Neurología. Neurology 2007; 68:326-337
- www.who.int/mental_health/neurology.sen.es/noticias/informe_oms_2007.htm
- Luzon Toro, B. Neuroprotección por 2-(3,4-dihidroxifenil)-etanol y ácidos grasos poliinsaturados-omega 3 en modelos in vitro e in vivo. (Tesis Doctoral). Granada, España- Homburg-Saar, Alemania. Universidad de Granada- Universidad de Saarland; 2005. 332pág.
- El Manual Merck del Diagnóstico y Tratamiento. MSD. Sección 14: Neurología. Ed. Harcourt. Décima Edición Española; 1999: Sección 14; 1347-1476.
- www.intramed.net/. Neurología. Dr. Klitgaard,H. Antiepilepticos: lecciones del pasado y desafíos futuros. Acta Neurol Scand Suppl 2005; 181: 68-72.
- www.privademedcum.com / Argentina/ Principio Activo/ Lamotrigina.
- Crawford P. Best practise guidelines for the management of with epilepsy. Epilepsia 2005; 46: 117- 124.
- Major malformations in offspring of women with epilepsy. Neurology 2003; 60(4): 575-579.
- O'BrienM.D, Gilmour White, S. Epilepsy and pregnancy. Guy's Hosp. Br-Med-J 1993; 307(Aug 21): 492-495.
- Cornelisse M, Steegers R. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant prevents neonatal vitamin K deficiency. American journal of Obstetrics and Gynecology 1993; 168: 884-888.
- Rowan J, North R. Epilepsy and pregnancy. New Ethicals 1996; 33 (Jul): 29-37.
- Yerby, M. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. Neurology 2003; 61(6 suplemento 2): s23-6.
- Stumbo PJ, Berg MJ; Chenard, CA. Folic acid improves phenytoin pharmacokinetics. Ann Intern Med 1994 Nov 1; 121(9): 676-83. – PMID:7860949(Pub Med – indexed for Medline)
- Cornelissen M, Steegers R, Kolee L. Increased incidence of neonatal vitamin K deficiency resulting from maternal anticonvulsant therapy. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1993; 168(Mar): 923-928.
- Anónimo. Uso de fármacos durante la gestación y la lactancia. Index Farmacológico. Apéndice I: 191-193.
- Deda G, Cakse H. Effect of long-term carbamazepine therapy on serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children. Journal Pediatric Endocrinology Metabolic 2003; 16(2): 193-196.
- Oka E, Ogino T, Ohmori I, Kobayashi K. Initiation of treatment and selection of antiepileptic drugs in childhood epilepsy. Epilepsia 2004; 45 (8): 17-19.
- Oka E, Murakami N , Ogino T , Kobayashi K . Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. Epilepsy Res 2000; 41(3): 253-257.
- Lewis DP, Van Dyke DC, Berg MJ. Phenytoin folic acid interaction. J Ann Diet Assoc. 1995 Mar; 95 (3): 352-356. PMID: 8520091 (Pub Med- indexed for Medline).
- Davies VA, Argent AC, Rothberg AD. Precursor prothombin status in patients receiving anticonvulsant drugs. Lancet 1995; 1(JAN 19): 126-128.
- Hassan y, AwaisuA. The complexity of achieving anticoagulation control in the face of warfarin- phenitoin interaction. Pharmacy World and Science 2005; 27: 16-19.
- Sener U, Zurlu Y, Coker I, Karaqzel O. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. Seizure 2005; 15:79-85.
- Hermida J, Tutor Crespo MJ. Activation of serum aminotransferases by pyridoxal- 5'- phosphate in epileptic patients treated with anticonvulsant drugs. Clinical Biochem 2004; 37(8): 714-717.
- Tamura T, Aiso K, Black L. Homocysteine, folate, vitamin B12 and vitamin B6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. Epilepsy Res 2000; 40(1): 7-15.
- Garzon Lopez S, Gutierrez Tous R, Maizques V. Carbamazepina como posible causa de Diatesis hemorrágica. Farmacia Hospitalaria 1998; 22(Nov-Dec): 313-315.
- Agonistas y Antagonistas de los receptores de 5- hidroxitriptina. En: Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Vol. I. México DF. Mc Graw Hill Interamericana. Décima Edición 2002: 521-526.

- Peroutka S. Fármacos eficaces para el tratamiento de la migraña. En: Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Vol. I. México DF. Mc Graw Hill Interamericana. Novena Edición. 1996: 521-538.
- www.prvademecum. Argentina. Principio Activo: ergotamina
- www.montpellier.com.ar Productos: migral® 500.
- <http://plm.wyeth.com.mx/18355.htm>
- www.prvademecum. Argentina. Principio Activo: sumatriptan.
- www.prvademecum.com. Argentina. Principio Activo: Cafeína.
- www.intramed.net . Nutrición. Cafeína
- www.alimentación-sana.com.ar/ boletines/087.htm.
- www.google.com.ar . Académico. Cafeína
- www.anmat.gov.ar. Código Alimentario Argentino (C.A.A).
- www.medicalcriteria.com
- www.prvademecum. Argentina. Principio activo: Pramipexol
- www.prvademecum. Argentina. Principio Activo: Selegilina
- Boeles L, Williams C, Goodall L. Sumatriptan decreases food intake and increases plasma growth hormone in healthy. Psychopharmacology 2004; February: 179-182.
- Tratamientos de los trastornos degenerativos del Sistema Nervioso Central. En: Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Vol. I. México DF. Mc Graw Hill Interamericana. Décima Edición. 2002: 550-580.
- Enfermedades Neurológicas. En: Harcourt Brace. Manual de la Clínica Mayo. Madrid, España. Séptima Edición 1997: 283-287.
- Schmidt LE, Dalhoff K. Levodopa- Interaction. Drugs 2002; 62(10): 1481-1502.
- Nyholm D, Lennernas H, Aquilonius Sm. Levodopa pharmacokinetics and performance during activities of daily living in patients with Parkinson's Disease on individual drug combinations. Clinical Pharmacology 1995; 45 (4): 412-415.
- www.mothenature.com Parkinson's Disease.
- www.freepatentsonline.com
- www.pdf.org (Parkinson's Disease Foundation)
- www.intramed.net Nutrición/ Parkinson. Norton, A. American Journal of Epidemiology, 1 de mayo del 2007.
- www.salud.com Parkinson
- Brefer C, Thalames L, Rayer S. effect of food on the pharmacokinetics of ropinirole in Parkinson. CNS Spect 2006; 11(5): 363-375.
- www.medline.com PubMed – indexed for MEDLINE. PMID: 16641841 Patear AA, Pae CU, Masand PS. Transdermal selegiline: the new generation of monoamine oxidase inhibitors.
- www.intramed.net Fármacos para Alzheimer. Journal of Natural Products 2005; 68: 1793-1795.
- www.intramed.net. Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Neurology England Journal Medicine 2004; 351: 56-57.
- Rogawski MA, Wenk GL. Memantina en la Enfermedad de Alzheimer. CNS Drug Rev. 2003 Fall; 9(3): 275-308.
- www.prvademecum.com Argentina. Principios Activos: Donepecilo. Galantamina. Memantina. Tacrina.
- Keltner NL, Zielinski AI, Hardim MS. Drugs used for cognitive symptoms of Alzheimer's disease. PMID: 15521137. Pub Med.
- www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/article000706.htm
- Tabuada Díaz. Farmacoterapia en la Enfermedad de Alzheimer. Diez años después. Programa Sanitario Hospitalario. Htal. Juan Canalejo – Coruña.
- www.intramed.net /Nutrición. Rodríguez A. Alimentos nocivos que acaban siendo buenos. Junio-2007.
- www.intramed.net / Nutrición. Las vitaminas E y C pueden prevenir la Enfermedad de Alzheimer. Archives of Neurology 2004; 61: 82-88.
- www.intramed.net/ Nutrición. Jugo de frutas contra la Enfermedad de Alzheimer. American Journal of Medicine 2006; 119: 751-759.

Bibliografía Recomendada

- Goodman Gilman E. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición. México DC, 1996. Editorial Mc Graw- Hill Interamericana. Vol 1
- Goodman Gilman E. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Décima Edición. México DC, 2002. Editorial Mc Graw- Hill Interamericana. Vol 1.

- El Manual Merck del Diagnóstico y Tratamiento. MSD. Sección 14: Neurología. Ed. Harcourt. Décima Edición Española; 1999: Sección 14; 1347-1476
- Lopez, L; Suarez, M. Fundamentos de Nutrición Normal. Buenos Aires. Ed. El Ateneo. 2002: 12-15.
- Torresani ME, Somoza MI. Lineamientos para el cuidado nutricional. Segunda Edición. Buenos Aires 2005: 621.
- Bonal de Falgas J. Farmacia Clínica. Madrid, España. Ed. Síntesis 2000; Vol: 396

Glosario de términos

- Ataxia: Falta de coordinación; pérdida de la coordinación; falta de coordinación e irregularidad en los movimientos voluntarios; deterioro de la coordinación; ataxia; torpeza Es una anomalía en el control muscular o una incapacidad para coordinar los movimientos de una manera fina, lo cual ocasiona un movimiento espasmódico e inestable “de vaivén” del tronco o las extremidades.
- Hipoprotrombinemia: Es un problema de coagulación de la sangre causado por la falta de una sustancia (protrombina) que se necesita para que la sangre coagule.
- Hipotensión : Tensión arterial baja; Presión arterial baja; Presión sanguínea baja. Son sinónimos: Hipotensión ortostática; Hipotensión mediada neuralmente; Hipotensión posprandial Hay tres tipos principales de hipotensión arterial:
 - Hipotensión ortostática, incluyendo hipotensión ortostática posprandial
 - Hipotensión mediada neuralmente (NMH por sus siglas en inglés)
 - Hipotensión severa producida por una pérdida súbita de sangre (shock)
- La hipotensión ortostática: es producida por un cambio súbito en la posición del cuerpo, generalmente al pasar de estar acostado a estar parado, y usualmente dura sólo unos pocos segundos o minutos. Si este tipo de hipotensión ocurre después de comer, se denomina hipotensión ortostática posprandial y afecta más comúnmente a los adultos mayores, a aquellos con presión arterial alta y personas con mal de Parkinson.
- Hipoventilación: Se refiere a la respiración que no es adecuada para satisfacer las necesidades del cuerpo (demasiado superficial o demasiado lenta) o a la reducción de la función pulmonar. El nivel de dióxido de carbono se eleva, llevando a insuficiencia de oxígeno en la sangre.
- Hirsutismo: Vello excesivo en las mujer. Se denomina hirsutismo cuando el cabello grueso y oscuro crece en lugares donde las mujeres típicamente no tienen vello oscuro, como los labios, el mentón, el pecho, el abdomen o la espalda.
- Linfadenopatía: Es el aumento en el tamaño de los folículos linfáticos. Los ganglios linfáticos actúan como filtros evitando que los organismos, en especial las bacterias, penetren en el torrente sanguíneo.
- Nistagmo: Es un trastorno que se manifiesta con movimientos rápidos, involuntarios y repetitivos de los ojos. Refiere a los movimientos involuntarios de los ojos que se pueden dar de lado a lado (nistagmo horizontal), de arriba hacia abajo (nistagmo vertical) o rotatorio. Dependiendo de la causa, estos movimientos se pueden dar en ambos ojos o solamente en uno. Se ha utilizado el término “ojos danzantes” a nivel coloquial para describir el nistagmo.
- Oftalmoplejia: Es la incapacidad de mover voluntariamente los ojos en todas las direcciones. Este trastorno ocurre debido a que el cerebro está enviando y recibiendo información errónea a través de los nervios que controlan el movimiento ocular, aunque los nervios en sí estén sanos.
- Sincope: Un desmayo es la pérdida temporal del conocimiento a consecuencia de una disminución del flujo sanguíneo al cerebro. El episodio es breve (dura menos de un par de minutos) y va seguido de una recuperación rápida y completa. Las personas afectadas se pueden quejar de mareos antes de presentarse el desmayo.

Las Definiciones del Glosario de términos: Medline – Enciclopedia médica

