

INFLUENCIA DE LA INHIBICION E INDUCCION DE LA UDP GLUCURONIL TRANSFERASA (UGT) EN LA FARMACOCINETICA DE LAMOTRIGINA

R Lozano Ortíz, R Marín Lacasa, A Pascual García, MJ Santacruz Abión, S De Miguel Gimeno, D Vázquez Rodríguez

Hospitales Nuestra Señora de Gracia y Royo Villanova. Zaragoza. Servicios de Farmacia y Psiquiatría.



OBJETIVO

La lamotrigina (ltg) es eficaz como eutimizante en la enfermedad bipolar. Sus efectos iatrogénicos, poco frecuentes pero de gran gravedad clínica (S. de Stevens-Johnson y/o síndrome de Lyell etc.), suelen aparecer a las 2-8 semanas de iniciar el tratamiento.

Un lento y controlado ajuste de dosis así como de las interacciones disminuye el riesgo de aparición de los mismos. En este trabajo hemos estudiado la influencia de la bilirrubina y otros inhibidores e inductores enzimáticos de UGT1A4 y 2B7 sobre las concentraciones plasmáticas de ltg.

MATERIAL Y METODOS

Muestra de 20 pacientes, 52% mujeres, 55.1 ± 15.2 años, 70.8 ± 19.3 Kg, en tratamiento con Ltg, 242.6 ± 51.2 mg, permaneciendo al menos 4 semanas en dosis de mantenimiento, a los cuales se determinó Ltg, BT (bil Total), BI (bil Indirecta) y Prolactina en plasma.

Se asumió cinética de Michaelis-Menten y modelo de inhibición competitiva.

Los datos se presentaron como media \pm desviación estándar.

RESULTADOS

Presentaron BT de 42 ± 13 mg/L, BI de 29 ± 12 mg/L y C_{ss} ltg de 3.81 ± 2.50 mg/L.

Para valorar la influencia de inhibidores e inductores se tuvo en cuenta:

$$dV \text{ ltg} / dC \text{ ltg}, dV \text{ bil} / dC \text{ bil} \text{ y } dV \text{ ltg} = - dV \text{ bil}$$

(dV = derivada velocidad eliminación dC = derivada concentración)

Resultando:

$$\Delta [\text{ltg}] = \Delta [\text{bil}] / Eo^2 \times Km \text{ ltg} \times Km \text{ bil}$$

(Eo = concentración UGT, Km = Cte. Michaelis-Menten)

Y teniendo en cuenta que $C_{ss} \text{ ltg} = \text{dosis}/50$ cuando BI = 0.3, queda:

$$[\text{ltg}] - \text{dosis}/50 = [\text{bil}] - 0.3 / Eo^2 \times Km \text{ ltg} \times Km \text{ bil} = 0.4 [[\text{bil}] - 0.3] \quad (r^2 = 0.76)$$

Observándose un aumento aproximado de la actividad enzimática-UGT, por autoinducción e hiperprolactinemia superior a 1500 mcUI/ml, del 30%, disminución aproximada del 15% de la misma en mayores de 70 años y del 30% en mayores de 80 años.

Los factores principales que afectan a la $C_{ss} \text{ ltg}$ son la cantidad de enzima UGT (Eo) y la Km de inhibidores con respecto a las de bil y ltg, de acuerdo con la siguiente relación:

$$\Delta [\text{ltg}] / \Delta [\text{inh}] = Km \text{ inh} / Km \text{ ltg} \quad (\text{inh} = \text{inhibidor})$$

Se ha comprobado que Olanzapina es un inhibidor sobre UGT1A4, aunque de menor potencia que bil, y Valproato lo es sobre UGT2B7.

CONCLUSIONES

1. El método descrito permite el análisis de los principales factores que afectan a la inhibición competitiva entre dos sustratos, como son: concentración enzimática UGT (exponencialmente) y Km de ambos.
2. Sobre UGT1A4 los fármacos con valor de Km intermedio entre los de bilirrubina y Lamotrigina, como Olanzapina, disminuyen la C_{ss} lamotrigina.
3. La prolactina en niveles superiores a 1500 mcUI/ml, es el principal inductor interno de UGT2B7, disminuyendo la C_{ss} lamotrigina al aumentar esta.
4. Para minimizar los efectos secundarios se debe realizar un lento escalado dosis (autoinducción enzimática) y evitar inhibidores potentes sobre UGT2B7 (Valproato) y UGT1A4 (elevadas concentraciones de Bilirrubina), que aumentan la C_{ss} lamotrigina.