

CAPÍTULO 1	5
TRANSPORTADORES DE EFLUJO: MRP2 Y PG-P	5
1.1- INTRODUCCIÓN.....	5
1.2- LOCALIZACIÓN	6
1.2.1- ENTEROCITO	6
1.2.2- SISTEMA HEPATOBILIAR.....	7
1.2.3- RIÑÓN.....	8
1.2.4- OTROS TEJIDOS.....	8
CAPÍTULO 2.....	10
EPILEPSIA REFRACTARIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	10
2.1- INTRODUCCIÓN.....	10
2.2- REFRACTARIEDAD.....	10
2.3- MECANISMO DE RESISTENCIA EN EPILEPSIA	12
2.4- TRANSPORTADORES DE EFLUJO EN EPILEPSIA REFRACTARIA	14
2.5- ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	15
2.6- OBJETIVO DE LA TESIS	16
CAPÍTULO 3.....	18
MODELO FARMACOCINÉTICO.....	18
3.1- INTRODUCCIÓN.....	18
3.2- PROCESOS INFLUENCIADOS POR TRANSPORTADORES DE EFLUJO.....	19
3.2.1- ABSORCIÓN – PRIMER PASAJE HEPÁTICO – CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA.....	19
3.2.2- DISTRIBUCIÓN.....	22
3.2.3- ELIMINACIÓN	23
3.3- APLICACIÓN DEL MODELO	24
3.3.1- BIODISPONIBILIDAD (F).....	25
3.3.2- CLEARANCE (CL).....	26
CAPÍTULO 4.....	29
ESTUDIO DE LA INDUCCIÓN DE TRANSPORTADORES DE EFLUJO POR CARBAMACEPINA USANDO DIGOXINA Y CARBAMACEPINA COMO MARCADORES.....	29
4.1- FUNDAMENTO DEL DISEÑO EXPERIMENTAL	29
4.2- HIPÓTESIS DEL EXPERIMENTO	32
4.3- PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	33
4.3.1- RECOLECCIÓN DE ORINA.....	34
4.3.2- RECOLECCIÓN DE SALIVA PARA DETERMINACIÓN DE DGX	34
4.3.3- RECOLECCIÓN DE SALIVA PARA DETERMINACIÓN DE CBZ.....	34
4.4- MÉTODO DE ANÁLISIS.....	34
4.5- PROCESAMIENTO DE DATOS Y CÁLCULOS FARMACOCINÉTICOS	35
4.5.1- DIGOXINA.....	35
4.5.2- CARBAMACEPINA	35
4.6- RESULTADOS	36
4.6.1- DIGOXINA.....	36
4.6.2- CARBAMACEPINA	36
4.7- DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	39
CAPÍTULO 5.....	41
ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL SEXO SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE CARBAMACEPINA	41

5.1-	INTRODUCCIÓN.....	41
5.2-	PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	42
5.3-	PROCESAMIENTO DE DATOS Y CÁLCULOS FARMACOCINÉTICOS.....	42
5.4-	RESULTADOS	43
5.5-	DISCUSIÓN	44
CAPÍTULO 6.....		46
RESULTADOS DE PACIENTES EN MONOTERAPIA CON CARBAMACEPINA		46
6.1-	CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE CARBAMACEPINA.....	46
6.2-	SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN MONOTERAPIA CON CBZ UTILIZANDO SALIVA Y PLASMA COMO FLUIDO DE MONITORIZACIÓN.....	47
6.3-	RESULTADOS	48
6.3.1-	COMPARACIÓN DE LAS DOSIS NORMALIZADAS Y CONCENTRACIONES DE CBZ EN S2 ENTRE SEXOS	48
6.3.2-	COMPARACIÓN DOSIFICACIONES PLASMÁTICAS ENTRE SEXOS	49
6.3.3-	COMPARACIÓN ENTRE HOMBRES Y MUJERES MENORES DE 40 AÑOS.....	50
6.3.4-	COMPARACIÓN ENTRE HOMBRES Y MUJERES MAYORES DE 50 AÑOS.....	51
6.3.5-	COMPARACIÓN S1/S2 ENTRE GÉNEROS.....	52
6.3.6-	COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE EPÓXIDO EN SALIVA ENTRE GÉNEROS.....	52
6.3.7-	RELACIÓN S1/S2 CON S2 DE CBZ.....	53
CAPÍTULO 7.....		57
RESULTADOS DE PACIENTES EN MONOTERAPIA CON FENITOÍNA		57
7.1-	CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE FENITOÍNA.....	57
7.2-	SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN MONOTERAPIA CON DFH UTILIZANDO PLASMA COMO FLUIDO DE MONITORIZACIÓN.....	60
7.3-	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	61
7.3.1-	COMPARACIÓN DE HOMBRES Y MUJERES.....	61
7.3.2-	HOMBRES Y MUJERES MENORES DE 40 AÑOS.....	61
7.3.3-	HOMBRES Y MUJERES MAYORES DE 50 AÑOS.....	62
7.3.4-	DIFERENCIAS ETARIAS INTRA GÉNERO	63
7.3.4.1-	MUJERES	63
7.3.4.2-	HOMBRES	64
7.4-	RESPUESTA NO LINEAL DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE FENITOÍNA A LAS DOSIS DIARIAS RECIBIDAS POR LOS PACIENTES.....	65
7.5-	SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN MONOTERAPIA CON DFH UTILIZANDO SALIVA COMO FLUIDO DE MONITORIZACIÓN.....	66
7.5.1-	DOSIFICACIONES SALIVALES.....	67
7.5.2-	COMPARACIÓN S1/S2 ENTRE GÉNEROS.....	68
7.5.3-	RELACIÓN S1/S2 VS CONCENTRACIÓN DE DFH.....	68
7.6-	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL CONTEXTO DEL CONOCIMIENTO ACTUALMENTE VIGENTE A NIVEL INTERNACIONAL.	70
CAPÍTULO 8.....		72
RESULTADOS DE PACIENTES EN MONOTERAPIA CON ÁCIDO VALPROICO		72
8.1-	CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DEL ÁCIDO VALPROICO.....	72
8.2-	SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN MONOTERAPIA CON DPA UTILIZANDO SALIVA Y PLASMA COMO FLUIDO DE MONITORIZACIÓN.....	75

8.2.1-	RESULTADOS SALIVA.....	76
8.2.1.1-	COMPARACIÓN DE LA RELACIONES S1/S2 ENTRE HOMBRES Y MUJERES.....	76
8.2.2-	RESULTADOS PLASMA.....	77
8.3-	HIPERAMONIEMIA SECUNDARIA A TRATAMIENTO CRÓNICO O INTOXICACIÓN CON ÁCIDO VALPROICO	81
8.4-	NEUROTOXICIDAD ASOCIADA A AMONÍACO.....	83
8.5-	LAMOTRIGINA.....	84
8.6-	SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN TRATADOS CON LTG UTILIZANDO SALIVA COMO FLUIDO DE MONITORIZACIÓN.	84
CAPÍTULO 9.....		86
SOBREEXPRESIÓN DE TRANSPORTADORES DE MEMBRANA EN EPILEPSIA REFRACTARIA.....		86
9.1-	CARBAMACEPINA	86
9.2-	FENITOÍNA	88
9.3-	ÁCIDO VALPROICO	90
9.4-	¿POR QUÉ LAS CRISIS CONVULSIVAS DETERMINARÍAN UN AUMENTO EN LA EXPRESIÓN DE TRANSPORTADORES DE EFLUJO? ¿ES FACTIBLE QUE ESTA SOBREEXPRESIÓN SE GENERALICE A OTROS TEJIDOS DEL ORGANISMO?	91
9.5-	EPILEPSIA Y ESTRÉS OXIDATIVO	93
9.6-	SOBREEXPRESIÓN SISTÉMICA DEL TRANSPORTE EFLUJO Y ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS.....	96
CAPÍTULO 10.....		97
CONCLUSIONES		97
REFERENCIAS		101
REFERENCIAS FIGURAS		112
ANEXO 1		114
PROTOCOLO EXPERIMENTAL DEL ESTUDIO DE FENOTIPIFICACIÓN DE TRANSPORTADORES DE MEMBRANA UTILIZANDO DIGOXINA (DGX) Y CARBAMAZEPINA (CBZ).....		114
ANEXO 2		128
REVALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE CARBAMACEPINA – CARBAMACEPINA EPOXIDO EN SALIVA		128
ANEXO 3		134
VALIDACIÓN DE TÉCNICA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE LAMOTRIGINA EN PLASMA Y SALIVA		134