

11254



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE CARNITINA Y ACIL CARNITINA EN PACIENTES EPILÉPTICOS TRATADOS CON ACIDO VALPROICO EN REGIMEN DE MONO Y POLITERAPIA VS SUS RESPECTIVOS HERMANOS. ESTUDIO PILOTO.

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA:

DR. NELSON COISCOU DOMINGUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
NEUROLOGIA PEDIÁTRICA

CIUDAD DE MEXICO
ABRIL

2005

0352321



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

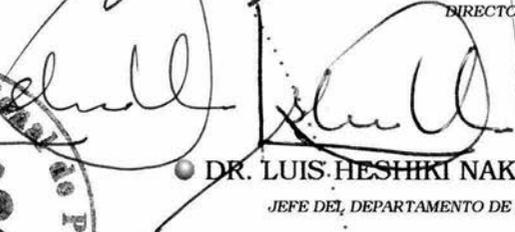
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE CARNITINA Y ACIL CARNITINA EN PACIENTES
EPILÉPTICOS TRATADOS CON ACIDO VALPROICO EN REGIMEN DE MONO Y
POLITERÁPIA VS SUS RESPECTIVOS HERMANOS. ESTUDIO PILOTO

● ● ● **HOJA DE APROBACIÓN**


● DR. PEDRO SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


● DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


● DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTORA DE LA TESIS


● DRA. MARÍA CRISTINA SOSA DE MARTÍNEZ
CO-TUTORA DE METODOLOGÍA E INVESTIGACIÓN



● ● ● **AGRADECIMIENTOS:**

A mi esposa por ser mi compañera en este camino y ser el amor de mi vida.

A mis padres Nelson y Lourdes por darme la vida y la educación que me ha permitido ser lo que soy hoy.

A mis hermanos Edward y Awilda, siempre los llevo en el corazón aunque estemos lejos.

A mis suegros Don Ramón (qepd) y Doña Thelma y a mi cuñada Fabiola, los considero y considerare siempre mi familia.

A mis tíos y tías por el amor, cuidado y fortaleza que tanto me ha enseñado en esta vida y a mis primos y primas por los buenos momentos.

A la Dra. Matilde Ruiz, a la Dra. Cristina Sosa de Martínez, a la Dra. Marcela Vela y a la Lic. Martha Pérez, ya que sin su ayuda y apoyo este proyecto no hubiera sido posible.

Al Dr. Dávila, a la Dra. Medina, a la Dra. Munive y a la Dra. Herrera por su valioso aporte a mi formación.

A mis compañeros de residencia: Mario, Fernando, Efraim y Angeles, por todas las experiencias que me dieron.

A las enfermeras del servicio de Neurología que también fueron maestras.

A la Secretaría de relaciones Exteriores de México por su apoyo en mi formación.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo **receptonal**.

Dedicada a los niños con epilepsia por su valor y entereza...

NOMBRE: Nelson Domínguez

FECHA: 16/11-05

FIRMA: [Firma]

Ma. Antonieta Rojas Abate

Comparación de los niveles de carnitina y acil carnitina en pacientes epilépticos tratados con ácido valproico en régimen de mono y politerapia vs sus respectivos hermanos. Estudio piloto.

Dra. Matilde Ruiz García*
Dr. Nelson Coiscou Domínguez*
Dra. Cristina Sosa de Martínez**
QFB. Martha Elba Pérez Andrade***
Dra. Marcela Velá Amieva***
QFB M en C. Isabel Ibarra González***
Dra. Leticia Munive Báez*

En el Instituto Nacional de Pediatría S.S.:

- * Servicio de Neurología
- ** Departamento de Metodología
- *** Departamento de Genética de la Nutrición

Favor de dirigir la correspondencia a:
Dra. Matilde Ruiz García.
Servicio de Neurología y Clínica de Epilepsia
Instituto Nacional de Pediatría, S.S.
Insurgentes Sur 3700 Col. Insurgentes-Cuicuilco,
04531 México, D. F. MÉXICO.
Correó electrónico: marui@gtw.com.mx

Palabras clave: epilepsia, carnitina, ácido valproico, niños.

RESUMEN

- **Antecedentes:** El ácido valproico es un antiepiléptico de amplio espectro, su uso prolongado se ha asociado a diversos efectos colaterales, entre los que se encuentran hipocarnitinemia e hiperamonemia.
- **Objetivo:** Comparar las concentraciones de carnitina y acil carnitina sérica y urinaria en pacientes epilépticos que utilizaron durante seis o más meses, ácido valproico en monoterapia vs en coadministración con uno o más fármacos antiepilépticos, así como con los valores de sus respectivos hermanos no epilépticos.
- **Diseño:** Estudio prospectivo, transversal, comparativo y observacional. Sitio y fecha: Consulta externa del Servicio de Neurología y Clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría y Departamento de Genética de la Nutrición UNAM-INP, entre septiembre y octubre del 2000.
- **Material y Métodos:** Se seleccionaron pacientes epilépticos que hubieran utilizado ácido valproico por seis meses y que tuvieran un hermano sin epilepsia. Previo consentimiento informado, se determinaron las concentraciones séricas de ácido valproico, amonio, carnitina y acil carnitina séricas y urinarias. Se conformaron cuatro grupos: Grupo Ia, cuando el ácido valproico se administraba como monoterapia; Grupo Ib, sus hermanos sin epilepsia; Grupo IIa, ácido valproico en co-administración con uno o más fármacos antiepilépticos; Grupo IIb, sus hermanos no epilépticos.
- **Resultados:** El Grupo Ia estuvo constituido por 7 pacientes y el Grupo IIa por 17. Los Grupos Ib y IIb por sus respectivos hermanos sanos, que fungieron como controles. Al contrastar estadísticamente los grupos, a excepción de la porcentila de peso, no se detectaron diferencias significativas en términos de carnitina total, libre y acil carnitina de cadena corta, séricas, ni urinarias. Tampoco con respecto a la acilcarnitina sérica de cadena larga. Un paciente del Grupo IIa, presentó hiperamonemia.
- **Discusión:** Este estudio piloto parece sugerir que aunque no se detectaron diferencias significativas entre los grupos, en el Grupo IIa, (ácido valproico en coadministración con fármacos antiepilépticos) los niveles de carnitina libre así como de acilcarnitina sérica de cadena larga son menores.

●●● INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno frecuente, con una incidencia anual en varios países de 28.9 a 53.1 por cada 100,000 personas por año.¹ En el estudio realizado por Hauser y cols.²; la combinación de crisis única y recurrente alcanza un rango de 72.2 a 86.1 por cada 100,000 personas por año.

El ácido valproico es un antiepiléptico ampliamente usado en la práctica clínica debido a su efectividad contra epilepsias parciales y generalizadas convulsivas y no convulsivas. Es un ácido carboxílico de cadena ramificada simple que actúa bloqueando los canales de calcio e inhibiendo la transaminasa del GABA.³ Según Dreifuss,⁴ puede alterar el metabolismo intermediario de la carnitina. Entre dichas alteraciones se encuentran la hiperamonemia e hipocarnitinemia.

La carnitina se sintetiza a partir de los aminoácidos esenciales lisina⁵ y metionina⁶ transporta ácidos grasos de cadena larga a la matriz en el interior de la membrana mitocondrial, en donde el grupo graso del acilo es metabolizado.⁷ Las acilcarnitinas y la carnitina libre se excretan por vía urinaria, su cuantificación en suero y orina es útil para valorar el estado metabólico.⁸ La hipocarnitinemia en pacientes epilépticos puede ser asintomática o cursar con signos y síntomas poco específicos, como letargia, debilidad e hipotonía y puede ser sospechada en presencia de disfunción hepática o hiperamonemia.⁹

El objetivo del presente estudio es comparar las concentraciones de carnitina y acil carnitina sérica y urinarias en pacientes epilépticos que utilizaron durante seis o más meses ácido valproico en monoterapia vs en coadministración con uno o más fármacos antiepilépticos, así como los valores observados en sus respectivos hermanos no epilépticos.

● ● ● MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal comparativo y observacional en la consulta externa del Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría entre septiembre y octubre del 2000. Se seleccionaron todos los pacientes epilépticos de 1 a 18 años de edad manejados con ácido valproico por 6 meses o más en monoterapia o en co-administración con otros antiepilépticos, sin patología agregada, ni desnutrición y que tuvieran un hermano no epiléptico, para que fuese utilizado como control.

Previo consentimiento informado, se determinó perfil demográfico en todos los sujetos estudiados. Se recabó información sobre tipo de epilepsia, manejo antiepiléptico, tiempo de utilización del ácido valproico, así como el control absoluto de las crisis.

En todos los sujetos previo ayuno de 6 horas, se recolectaron 20 ml de la primera orina de la mañana en una bolsa estéril y se obtuvieron 5 ml de sangre para obtener suero, el cual se congeló a -20°C , al igual que la orina, hasta su cuantificación.

Se determinaron concentraciones séricas de carnitina libre, total, de cadena corta y larga, así como en orina de las tres primeras. Se procesaron mediante la metodología de Mc Garry y Foster.⁸ Además se determinó la concentración de amonio en plasma.

La información se describió gráfica y numéricamente, esto último mediante medidas de tendencia central y de dispersión. A manera de variable explicativa fungió la pertenencia a grupo: Grupo Ia, cuando el ácido valproico se administraba como monoterapia; Grupo Ib, sus hermanos sin epilepsia; Grupo IIa, ácido valproico en co-administración con uno o más fármacos antiepilépticos; Grupo IIb, sus hermanos no epilépticos. Respecto a la estadística inferencial debido al reducido tamaño de la muestra, se recurrió a pruebas no-paramétricas: 10 prueba exacta de Fisher, cuando la variable respuesta era de tipo categórico; Kruskal-Wallis, cuando era continua.

Todas las técnicas estadísticas fueron de dos colas con $\alpha = 0.05$.

●●● RESULTADOS

En el Grupo Ia constituido por pacientes con ácido valproico en monoterapia hubo 7 pacientes; en el Grupo IIa, con ácido valproico en coadministración con otros antiepilépticos, hubo 17 pacientes. Los Grupos Ib y IIb, estuvieron constituidos por los hermanos sanos correspondientes a cada uno de los grupos mencionados.

El género masculino se encontró en 4 pacientes del Grupo Ia; 3 en el Grupo Ib; 11 en el Grupo IIa y 4 en el Grupo IIb. No se detectaron diferencias significativas en términos de género.

En la parte superior de la Tabla I se pueden apreciar la edad en meses y las porcentilas de peso de los grupos estudiados. En la parte media de dicha tabla se presenta el tiempo de administración del ácido valproico, su dosis, así como su concentración. En la parte inferior, los valores observados en los cuatro grupos.

Cabe señalar que, a excepción del caso de las porcentilas de peso que resultaron estadísticas debido a que cuatro pacientes del Grupo IIa, estuvieron por debajo de la porcentila III ($p=0.0063$), en las demás contrastaciones no se detectaron diferencias significativas.

En la Tabla 2 se presenta el perfil epiléptico de los pacientes. La epilepsia generalizada predominó en el Grupo Ia y hubo una mayor proporción de epilepsia parcial en el Grupo IIa. En la parte media de la tabla, se presentan los síndromes epilépticos específicos. 5/7 de los pacientes del Grupo Ia 15/17 del Grupo IIa presentaron retraso psicomotor.

Con respecto a los fármacos utilizados en co-administración con el ácido valproico, siete pacientes recibieron carbamazepina, dos de ellos en combinación con benzodiazepina y otro en combinación con difenilhidantoína; seis pacientes, fenobarbital, uno de los cuales, en combinación con topiramato; tres pacientes, benzodiazepina; y un paciente, topiramato.

● ● ● DISCUSIÓN

No se detectaron diferencias significativas en ninguno de los cuatro grupos en términos de edad, ni con respecto a las determinaciones séricas y urinarias de las carnitinas totales, libres, acilcarnitinas de cadena corta, ni con respecto a la acilcarnitina sérica de cadena larga, amonio, ni ácidos grasos.

Solamente se detectaron diferencias significativas con respecto las percentilas de peso debido a que en cuatro pacientes del Grupo Ila estuvieron por debajo de la percentila 3, por lo que los valores de este grupo fueron menores que los de los demás grupos.

En esta serie no se detectaron diferencias estadísticas en términos de edad, ni de género, lo cual nos permite suponer que los grupos eran comparables.

Como se puede apreciar en el Cuadro 3, se han realizado diversas investigaciones sobre los niveles de carnitina, total y libre, en pacientes a los que por diferentes causas se les administra ácido valproico, sea en monoterapia o en coadministración con otros fármacos y se ha comparado contra controles sanos, o bien contra pacientes epilépticos sin AVP.9, 11-18

En varias de dichas investigaciones, 11, 12, 14, 16 cuando se compararon los niveles de carnitina total y libre séricas en pacientes a los que se les administraba ácido valproico, se detectaron diferencias significativas, al observarse una disminución de los niveles de carnitina con respecto a los valores de los controles sanos.

En tres de los estudios citados, 12-14 se investigó la carnitina total, libre y la acilcarnitinas de cadena corta urinaria; en un solo estudio, los niveles de amonio; 11 en ninguno de ellos la acilcarnitina de cadena larga sérica, o los ácidos orgánicos. Lo anterior hubiera permitido obtener un perfil más completo de los pacientes estudiados. En nuestro caso, debido al reducido tamaño de la muestra, no fue posible detectar diferencias significativas en las variables de interés del estudio. Sin embargo, llama la atención que en general, las medianas del Grupo Ila eran menores que las de los demás grupos, y en particular, las de los niveles de carnitina sérica libre, motivo por se deberá ahondar sobre este particular.

Un paciente del grupo IIa de 4 años y 4 meses con epilepsia generalizada sintomática y retraso psicomotor que había utilizado ácido valproico y fenobarbital por 15 meses presentó hiperamonemia de 190 mgs/dL manifestada por letargo y náuseas. Las concentraciones séricas y urinarias de carnitina y acil carnitina estuvieron normales aunque la tasa de carnitina/ acilcarnitina estaba elevado en 0.7 con valores normales ≤ 0.4 , lo cual puede ser el único indicio de disfunción inicial del complejo carnitina acilcarnitina, como informaron Pons y De Vivo.¹⁹

Coulter,²⁰ en 1995 realizó una revisión de 12 estudios que entre todos evaluaron, un total de 479 pacientes, con edades comprendidas entre 1 y 65 años. En dicha revisión, encuentra que los principales factores que incrementan el riesgo de deficiencia de carnitina son: paciente menor de 10 años de edad, estado nutricional deficiente, con procesos infecciosos agudos, retraso psicomotor y la asociación con otros antiépilépticos.

En el presente estudio, el ácido valproico administrado en forma crónica a dosis terapéuticas, en pacientes con estado nutricional adecuado para la edad, en monoterapia, no demostró ser un factor que condicione o produzca hipocarnitinemia o hiperamonemia. Pese a que no se detectaron diferencias significativas, la administración de 2 o más fármacos que incluya ácido valproico parece provocar una baja en los niveles de carnitina total y libre y acil carnitina séricas.

Othani,¹¹ menciona entre las posibles causas de hipocarnitinemia en pacientes tratados con ácido valproico: aumento en el consumo de carnitina, inhibición de su síntesis o incremento en su excreción. Riva,¹³ sugirió que el ácido valproico en los pacientes epilépticos incrementa tanto la formación como el aclaramiento renal de las acilcarnitinas.

Los síntomas de hipocarnitinemia son sutiles y poco específicos; sin embargo la identificación de hipocarnitinemia en pacientes asintomáticos es indicación de recibir suplemento de carnitina.

Castro-Gago,¹² sugirió la medición de carnitina libre y total en niños que toman ácido valproico, carbamacepina y fenobarbital aunque solo observó caída mayor a 50% de la carnitina total e hiperamonemia en los tratados con ácido valproico. En el estudio citado, Coulter,²⁰ por su parte concluyó que la hipocarnitinemia es común en pacientes epilépticos y que algunos se benefician del tratamiento con carnitina y mencionó

factores de riesgo como joven edad, desnutrición, múltiples discapacidades neurológicas, terapia con múltiples antiepilépticos que incluya el ácido valproico, hiperamonemia y errores innatos del metabolismo:

Lo anterior, sugiere la necesidad de cuantificar carnitina en pacientes bajo riesgo de desarrollar hipocarnitinemia y de administrar suplemento cuando esté presente, independientemente de que sea sintomática o no, particularmente en pacientes con evidencia de disfunción hepática o hiperamonemia.^{9,19}

 **REFERENCIAS**

1. García-Pedroza F. La epilepsia como problema de salud pública. En: Feria-Velazco A, Rubio Donadieu F. [eds]. *Epilepsia, aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía 1997:402-14.
2. Hauser Wa, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota. 1935-1967. *Epilepsia* 1975;16:1-66. En: García-Pedroza F. La epilepsia como problema de salud pública. En: Feria-Velazco A, Rubio Donadieu F. [eds]. *Epilepsia, aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía 1997:402-14.
3. Fariello RG, Varasi M, Smith MC. Valproic acid. Mechanisms of action. En: Levy RH, Matsson RH, Meldrum BS [eds]. *Antiepileptic drugs*. Nueva York: Raven Press Ltd, 4a ed. 1995:581-7.
4. Dreyfuss FE. Valproic acid, toxicity. En: Levy RH, Matsson RH, Meldrum BS [eds]. *Antiepileptic drugs*. Nueva York: Raven Press Ltd, 4a ed. 1995:581-7.
5. Tanphaichitr V, Horne DW, Broquist HP. Lysine, a precursor of carnitine in the rat. *J Biol Chem* 1971;246:6364-6. En: Lee-Carter AL, Abney TO, Lapp DF. Biosynthesis and metabolism of carnitine. *J Child Neurol* 1995;10(Suppl):2S3-2S7.
6. Brenner J. Biosynthesis of carnitine in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1961;48:622-4. En: Lee-Carter AL, Abney TO, Lapp DF. Biosynthesis and metabolism of carnitine. *J Child Neurol* 1995;10(Suppl):2S3-2S7.
7. Lee-Carter AL, Abney TO, Lapp DF. Biosynthesis and metabolism of carnitine. *J Child Neurol* 1995;10(Suppl):2S3-2S7.
8. Hoppel CL. Determination of carnitine. En: Hommes FA [ed]. *Techniques in Diagnostic human biochemical genetics. A laboratory manual*. Nueva York: Wiley-Liss Inc. 1991:309-26.
9. Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991;6:7-14.
10. Leach C. *Introduction to statistics. A nonparametric approach for the social sciences*. Nueva York: John Wiley & Sons, 1979.
11. Othani Y, Endo F, Matsuda Y. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982;101(5):782-5.

12. Morita J, Yuge K, Yoshino M. Hypocarnitinemia in the handicapped individuals who receive a polypharmacy of antiepileptic drugs. *Neuropediatrics* 1986;17:203-5.
13. Riva R, Albany F, Gobbi G, Santucci M, Baruzzi A. Carnitine disposition before and during valproate therapy in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(1):184-7.
14. Melegh B, Kerner J, Kispál G, Acsádi G, Dani M. Effect of cronic valproic acid treatment on plasma and urinary carnitine levels in children: decreased urinary excretion. *Acta Paediatr Hungar* 1987;28:137-42.
15. Rodríguez-Segade S, de la Peña CA, Tutor JC, Paz JM, Fernández MP, Rozas I, Del Río R. Carnitine deficiency associated with anticonvulsant therapy. *Clin Chim Acta* 1989;181:175-82.
16. Beghi E, Bizzi A, Codegoni AM, Trevisan D, Torri W, Collaborative Group for the Study of Epilepsy. Valproate, carnitine metabolism, and biochemical indicators of liver function. *Epilepsia* 1990;31:346-52.
17. Castro-Gago M, Eirís-Puñal J, Novo-Rodríguez MI, Couceiro J, Camiña F, Rodríguez-Segade S. Serum carnitine levels in epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine and phenobarbital. *J Child Neurol* 1998;18:546-9.
18. Murphy JV, Marquardt KM, Shug AL: Valproic acid associated abnormalities of carnitine metabolism [carta]. *Lancet* 1985;1:820-1.
19. Coulter D. Carnitine deficiency in epilepsy: Risk factors and treatment. *J Child Neurol* 1995;10(Suppl):2S32-2S39.
20. Pons R, De Vivo DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995;10(Suppl) :2S8 -2S24.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Cuadro 2. Perfil epiléptico de pacientes tratados con ácido valproico, como monoterapia vs en coadministración con otros antiepilépticos

	Grupo Ia Pacientes epilépticos con AVP en monoterapia n=7	Grupo IIa Pacientes epilépticos con AVP en coadministración con otros antiepilépticos n=17
Tipo de epilepsia		
Epilepsia generalizada	3	13
Epilepsia parcial	4	4
Síndromes epilépticos específicos	1	9
Lennox Gastaut	0	4
Epilepsia Mioclónica Juvenil	0	2
Síndrome de West	0	2
Síndrome de Doose	0	1
Ausencias	1	
Desarrollo psicomotor		
Anormal	5	15
Control absoluto de crisis	4	2

Cuadro 1. Características de pacientes tratados con ácido valproico (AVP), como monoterapia vs en coadministración con otros antiepilépticos vs sus hermanos sanos.

	Valores normales	Grupo Ia Pacientes epilépticos con monoterapia y AVP n=7			Grupo Ib Hermanos sanos (controles) n=7			Grupo IIa Pacientes epilépticos con politerapia y AVP n=17			Grupo IIb Hermanos sanos (controles) n=17			Prueba de Kruskal-Wallis	p=
		Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo		
		8a 5m	5a 7m	17a 1 m	7a 7m	4a	10a 1m	8a 1m	1a 7m	14a 6m	5a 9m	3a 7m	13a 11m		
Edad en meses													3.59	0.31	
Peso PC		40	10	50	42	25	75	10	3	50	35	10	75	12.35	0.006
Talla PC		50	25	50				25	3	50					
Tiempo de administración de AVP (en meses)		26	15	77				32	10	64					
Dosis de AVP (mg/kg/día)		34	18	51				36	10	75					
Concentración de AVP (µ/ml)		105	47	115				70	41	141					
Carnitina total sérica	46+/-10nm/ml	48.09	16	70.5	57.09	15.3	77.1	43.59	8.8	84.4	48.59	11.7	197.4	2.62	0.4531
Carnitina libre sérica	37+/-8nm/ml	45.5	10.39	67.09	50.79	12.1	62.4	34	6.8	54.79	40.9	9.8	195	4.92	0.18
Acilcarnitina de cadena corta sérica	5.7+/-3.5nm/ml	5.59	2.59	6.9	4.59	2	14.7	4.59	0	29.6	5.3	1	20.3	0.1	0.99
Acilcarnitina de cadena larga sérica	3.7+/-1.5nm/ml	14.8	10.1	24.5	15.02	10.1	21	12.8	2.5	22.3	13	6.2	21.2	3.85	0.28
Carnitinas/acilcarnitina (tasa)	< 0.40	0.45	0.32	1.9	0.43	0.3	1.3	0.54	0.2	1.5	0.48	0.01	1.05	1.02	0.79
Carnitina urinaria total	159+/-63nm/ml	275.5	88.69	879	275.5	95.4	900	273.9	10.1	902	273.9	41.5	2100	0.4	0.94
Carnitina urinaria libre	90+/-41nm/ml	273.7	79.8	537	313.3	92.6	748.3	217.5	6	808	229	34.6	2026	0.55	0.91
Acilcarnitina de cadena corta urinaria	69+/-42nm/ml	5.59	0.6	520.4	24.79	151.7	2.8	7.3	0	378.4	14.2	3.3	954.9	2.91	0.41
Amonio	>70 mg/ml	60	24	95				55	25	190					
Ácidos orgánicos en orina	0-20 nanomoles/ml	1	0	63	6	61	3	5	0	37	2	0	27	4.7	0.2

Cuadro 3. Determinación de carnitina total, libre y acilcarnitina en pacientes epilépticos con ácido valproico (AVP), sin AVP, otros antiepilépticos y controles sanos

AUTOR	OTHANI ¹¹			MORITA ¹²		RIVA ¹³			MELEGH ¹⁴	RODRÍGUEZ-SEGADE ¹⁵			BEGHI ¹⁶				COULTER ⁹			CASTRO-GAGO ¹⁷			MURPHY ¹⁸			
AÑO	1982			1988		1993			1987	1989			1990				1991			1998			1985			
EDAD	3-21 a	6-14 a	3-21 a	1-30 a		2m-30 a	9-24A	18-24	1-18A	17-85 a	16-66 a	20-56 a	1-39 AÑOS				1-15A			14 m-14a	3-12 a	1-2a	1-16 a	<10a		
GRUPOS	CEREBRAL L PALSY + AVP + OTROS AE	CEREBRAL PALSY SIN AVP	CONTROLES SANOS	Severely handicapped & institucionalizados + AVP (POLI- FARMACIA)	Severely handicapped & institucionalizados + SIN AVP	CONTROLES	EPILEPSIA + AVP (12 pacientes con otros AE)	CONTRO- LES SANOS	HANDICAP PED + AVP	CONTRO- LES SANOS	CEREBRAL PALSY + AVP	CEREBRAL PALSY + OTRO AE	CONTRO- LES	(Outpatients) + AVP	(Outpatients OTROS AE	Outpatients OTROS AE	Outpatients MIENTO	EPILEPSIA + AVP	EPILEPSIA + OTRO AE	EPILEPSIA + AVP	EPILEPSIA + CBZ	EPILEPSIA + FB	CONTROLES SANOS	EPILEPSIA + AVP	EPILEPSIA + OTRO AE	
n°	14	11	27	12	13	32	22	18	11	34	149	49	54	55	51	53	6	2	17	10	5	71	13	13		
TIEMPO CON AVP	1m - 4m						45 días	3-36 m		3m o más			>= 4 m													
EN SUERO:																										
CARNITINA TOTAL	32.8(11.9)*	48.8(10.1)	49(13.4)	33.4(9.8)**	43.6(7)	60.3(13.3)	55(14)	60(19)	24.3(2.2)*	34.9(2.4)	36.9(10.1)	48.1(12)	53.3(8.4)	49.4(4.8)	44.2(5.3)***	48.9(5.5)	50.8(6.8)	41.3(4.5)	73.7(8.9)	31.94(8.37)	42.60(12.14)	33.80(4.71)	55.37(8.40)	38.8(5.6)	50(10)	
CARNITINA LIBRE	28.8(9.7)*	43(8.6)	44.2(12.2)	21.5(7.4)**	31.5(7.7)	51.7(8.8)	35(13)	48(20)	18.8(1.8)*	28.5(2.1)	28.4(8.4)	41.2(11.7)	47.7(7.7)	36.2(3.5)	33(5.7)***	37(3.9)	41.4(4.7)	27.5(3.8)	47.1(5.2)	25.82(8.08)	34.30(8.27)	27.80(4.44)	49.00(5.82)	-	-	
ACILCARNITINA	4(2.2)	5.8(2.5)	46.7(13.9)	12	12(6.5)	9.7(8)	18(16)	10(8)	7.5(1.3)	8.4(1.1)	10.5	6.9(5.1)	6.2(2.4)	13.1(1.9)***	11.2(1.2)	10.1(1.4)	9.2(2.2)	13.8(2.7)	28.1(3.4)	6.18(4.50)	8.30(5.79)	8.40(3.78)	6.30(2.50)	-	-	
AMONIO (µdi)	143.8 (42.4)	55.1 (15.0)	46.7 (13.9)																							
EN ORINA:																										
						n=13																				
CARNITINA TOTAL				7.6 (4.7)	20.9 (32.8)	402 (286)	274 (28)	286 (230)	120.6 (18.2)	286.4 (57.8)																
CARNITINA LIBRE				4.2 (2.2)	14.8 (24.5)	113 (146)	118 (75)	173(151)	21.2 (5.6)	154.3 (33.9)																
ACILCARNITINA				3.5 (3.4)	5.7 (6.8)	288 (185)*	155 (89)	94(84)	90.7 (13.3)	132.1 (7.22)																

(*): Diferencias significativas (p < 0.05) al comparar con los controles sanos en el mismo estudio.

AE (Antiepiléptico); (): desviación estándar; (-): no se determinó