

11237



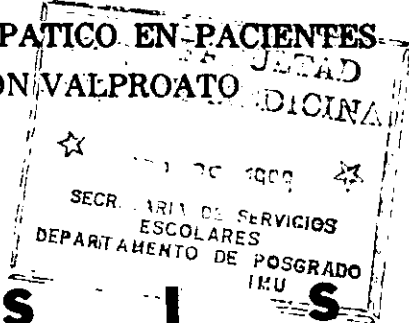
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Jij

155

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ S.S.A.

ALTERACION DE LAS PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO EN PACIENTES TRATADOS CON VALPROATO



T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA REALIZADA POR EL

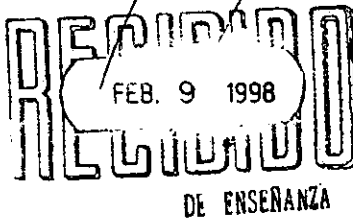
DRA. MARIA GUADALUPE MENDOZA SERNA



TUTOR DE TESIS: DR. RUBEN ESPINOSA MONTERO. HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO



MEXICO, D. F.



13370

ENERO 1998

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

*Gracias a mis padres por todo su apoyo incondicional  
y por toda su dedicación*

## INDICE

I. INTRODUCCION-----	1
II. MATERIAL Y METODOS-----	14
III. RESULTADOS-----	18
IV. DISCUSION-----	22
V. CONCLUSIONES-----	23
REFERENCIAS-----	24

# **ALTERACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO EN PACIENTES TRATADOS CON VALPROATO**

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **ANTECEDENTES**

Las crisis epilépticas se definen como alteraciones bruscas e involuntarias de la conducta, limitadas por el tiempo, en las que pueden participar una alteración de la actividad motora o de una función autonómica, un cambio en el nivel de la conciencia o una modificación de las funciones sensoriales, acompañadas de patrones anómalos en la actividad eléctrica cerebral, siendo estas crisis recurrentes y en su mayoría sin relación con un insulto cerebral agudo<sup>1,2</sup> Actualmente se sabe que la epilepsia no es una enfermedad que responda a una sola causa, sino que es un complejo síndrome que puede deberse a numerosas etiologías, y que en muchas ocasiones su control es difícil.<sup>1</sup>

El Ácido Valproico (VPA) es un antiepiléptico que fue sintetizado a finales del siglo XIX, pero su actividad antiepiléptica no se descubrió hasta 1963 en forma fortuita<sup>3, 4</sup>. Fue introducido a E.U. en 1978 y a sido aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de E.U. (FDA), para el control de las crisis epilépticas, sean generalizadas tipo ausencias, generalizadas tónico-clónicas, y crisis parciales con o sin generalización secundaria.<sup>2, 5, 6, 7</sup>

#### **FARMACOCINÉTICA:**

El VPA y sus sales se absorben fácilmente por vía oral con una biodisponibilidad prácticamente del 100%, y alcanza una concentración plasmática máxima del ácido libre en un plazo de 1 a 4 hrs. No experimenta metabolismo de primer paso hepático. La vida media del VPA en sangre después de una dosis única es de 8 a 16 horas en los adultos sanos. La vida media en los niños menores de 2 meses puede ser de hasta 60 horas. La vida media se acorta (6 a 8 hrs) en los paciente tratados simultáneamente con otros agentes antiepilépticos.

La fijación a las proteínas plasmáticas del VPA es variable, considerándose del 90% cuando el compuesto se encuentra a niveles terapéuticos. Como

consecuencia de esta elevada fijación a las proteínas, el volumen de distribución del VPA es reducido, con valores entre 0.1 y 0.4 Lts/Kg.

La depuración renal depende de la fracción libre del fármaco, y es mayor en los niños que en los adultos, por lo que las dosis pediátricas deben de ser superiores a las de los adultos. Una vez en el torrente circulatorio, las sales de VPA se hidrolizan rápidamente, convirtiéndose en ácido valproico, que como ácido graso, se fija altamente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina.<sup>8, 9, 10</sup>

El VPA penetra en los eritrocitos y atraviesa la barrera hematoencefálica, quizá a través de la acción de un transportador específico.<sup>1, 8</sup> Se encuentra presente en el líquido cefalorraquídeo, el semen y las lágrimas. La concentración del VPA en el cerebro no guarda una relación lineal directa con los niveles séricos, debido probablemente a variaciones en la fijación proteica del fármaco y a la presencia de transportadores del fármaco en el tejido cerebral. Se ha observado que el cerebro el VPA se concentra preferentemente en las regiones con mayor actividad de la enzima GABA transaminasa.<sup>8, 11, 12</sup>

#### **METABOLISMO:**

El VPA se metaboliza en el hígado por conjugación con ácido glucurónico y por  $\beta$  y  $\omega$  oxidación. Estas vías metabólicas del VPA son comunes al metabolismo de los ácidos grasos en los mamíferos y están mediados

principalmente por procesos catalizados por enzimas del sistema del Citocromo P450 a productos que se excretan en la orina. Algunos de los metabolitos del fármaco, especialmente el ácido 2-en-Valproico puede contribuir a las propiedades antiepilépticas del VPA.<sup>1, 8, 13</sup> También se ha encontrado que los metabolitos de la  $\omega$ -oxidación del VPA, aumentan significativamente en pacientes que reciben otros antiepilépticos en comparación con los sometidos a monoterapia.<sup>14</sup>

#### **MECANISMO DE ACCIÓN:**

El VPA inhibe las enzimas encargadas de degradar el ácido 4-gama-aminobutírico (GABA), la GABA-transaminasa y la semialdehido-succínico-deshidrogenasa, también tiene un efecto activador sobre la glutamato descarboxilasa, que es la enzima que se encarga de síntesis de GABA a partir del ácido glutámico. Con esto, el tratamiento con VPA o sus sales sódica y magnésica aumentan los niveles de este aminoácido neurotransmisor y potencia sus efectos postsinápticos inhibidores.<sup>1</sup>

El GABA es un neurotransmisor central con actividad inhibitoria, por lo que al incrementarse la concentración de este hay una disminución neta del umbral convulsivo. El 90% del efecto terapéutico del VPA corresponde directamente al VPA no metabolizado, sin embargo, el ácido 2-en-valproico es uno de sus metabolitos más activos.<sup>13</sup>



También se ha sugerido como mecanismo de acción, un efecto potenciador de la actividad postsináptica del GABA en neuronas de la médula espinal, actuando directamente sobre la membrana postsináptica, aumentando la afinidad de los receptores por el GABA.<sup>4, 14</sup>

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Los efectos adversos más frecuentes del VPA son alteraciones gastrointestinales como anorexia, náuseas y vómito, afectando aproximadamente al 16% de los paciente tratados. Otros efectos menos frecuentes son: sedación, ataxia, temblores, erupciones cutáneas, alopecia, estimulación del apetito. Asimismo se ha observado que durante los tratamientos con sales de VPA aumentan los niveles séricos de hormona del crecimiento, especialmente en los pacientes más jóvenes.<sup>1, 15</sup> En algunos casos se han presentado reacciones de hiperamonemia relacionadas con un efecto del fármaco en el control de la síntesis de urea, por lo que en los enfermos tratados, especialmente jóvenes que reciben diversos fármacos, se recomienda reducir el consumo de proteínas.<sup>16, 17</sup>

Este aumento de la amonemia, puede estar relacionado con una reducción de los niveles de carnitina, por lo que se sugiere la administración de este aminoácido como tratamiento paliativo de dicha anomalía.<sup>18</sup>

Por otra parte el VPA es un teratógeno de acción directa, aunque ninguno de sus metabolitos es embriotóxico.<sup>1</sup> Se han descrito múltiples alteraciones hematológicas secundarias al uso de VPA, dentro de estas se reporta la trombocitopenia como la más frecuente. Otras alteraciones menos frecuentes son: anemia hemolítica, aplasia transitoria de células rojas y macrocitosis,<sup>19, 20</sup> así como supresión de la médula ósea como efecto directo del VPA a altas dosis.<sup>21</sup> Otro efecto secundario no común pero fatal es la pancreatitis aguda que probablemente se deba a una reacción de idiosincrasia al medicamento.<sup>22, 23</sup>

#### **HEPATOTOXICIDAD:**

Se han reportado múltiples estudios en los cuales se ha asociado el uso de VPA con el desarrollo de hepatotoxicidad y en ocasiones con falla hepática fulminante<sup>1, 4, 6, 17, 24</sup> Hasta el año de 1975 se habían observado 60 muertes por insuficiencia hepática asociada a VPA,<sup>33</sup> y en series más recientes se ha publicado este fatal daño hepático por VPA, (Zimmerman and Ishk, 1983,

Kesterson et. al. 1984, Sigimoto T. Woo 1987, König et. al. 1988, Lenn Nicholas 1990, Hartmau Siemes 1993).

Reportándose hasta 29 pacientes con hepatotoxicidad secundaria a VPA en un estudio multicéntrico de 8 años de duración. <sup>6</sup> König A. Siemes et al publican en 1994, que 132 pacientes han muerto por falla hepática y/o pancreatitis secundarios al uso de VPA desde que éste se empezó a usar para el tratamiento de las crisis convulsivas. En todos los casos reportados de hepatotoxicidad, se describen alteraciones en los valores normales de las pruebas de funcionamiento hepático sobretodo de las transaminasas.<sup>6, 25</sup> A nivel anatomopatológico la lesión tóxica que produce el VPA se refiere como una esteatosis microvesicular principalmente. Otros efectos son inflamación celular y necrosis.<sup>25</sup>

#### **MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE HEPATOTOXICIDAD POR VPA:**

**A)** Reacción de idiosincrasia al ácido valproico, no siendo atribuida a reacción alérgica, ya que los datos de hepatotoxicidad usualmente no se acompañan de fiebre, rash, u otras evidencias de hipersensibilidad. <sup>6</sup>

**B)** Producción incrementada del metabolito 4-en-VPA , al cual se le atribuye el principal efecto de hepatotoxicidad del VPA. <sup>24</sup>

**C)** Alteración en el metabolismo de los ácidos grasos por inhibición de la  $\beta$ -oxidación. <sup>6</sup>

**D)** Deficiencia de carnitina, disminución en los niveles de Co.A y disminución de los niveles de radicales libres enzimáticos, mecanismos en los cuales no se ha establecido claramente la manera por la cual provocan hepatotoxicidad.<sup>6</sup>

**E)** Uso concomitante de varios fármacos anticonvulsivos como Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital, Primidona, Ethosuximida y Benzodiazepinas. Al usar politerapia, los anticonvulsivantes incrementan el metabolismo del VPA por el Citocromo P450 por lo que se incrementa a su vez la producción de 4-en-VPA. También, el uso de politerapia inhibe la  $\beta$ -oxidación del VPA disminuyendo la producción de metabolitos inocuos los cuales se producen por esta vía.<sup>1,6,24</sup>

**F)** Errores congénitos del metabolismo. (Deficiencia de la Citocromo C oxidasa), en la cual se presenta falla hepática por si misma, incrementándose por el uso de VPA.<sup>24</sup>

**G)** Infecciones. No se ha establecido aún el mecanismo por el cual los procesos infecciosos contribuyen a la hepatotoxicidad del VPA, se ha considerado que podría ser secundario a una disminución intracelular de CoA. Observándose también en los pacientes que presentan falla hepática secundaria a VPA, la presencia concomitante de infecciones de vías respiratorias superiores o gastrointestinales acompañadas de fiebre, son factores de mal pronóstico para la evolución de los pacientes.<sup>25</sup>

### **FACTORES DE RIESGO:**

**A) Edad:** A menor edad del paciente (2 años), se observa un incremento en la producción hepática de 4-en-VPA derivado del metabolismo del VPA.<sup>24</sup> Otros autores reportan que el 90% de los casos documentados de daño hepático por VPA se han manifestado en menores de 2 años. Se ha sugerido que el hígado en desarrollo es más susceptible que el hígado de un adulto a desarrollar daño hepatotóxico por VPA.<sup>1</sup> La frecuencia de hepatotoxicidad en pacientes menores de 2 años que toman VPA como parte de politerapia es de 1:600 casos, y de 1:8300 casos en pacientes de 3 a 10 años con iguales condiciones (politerapia).<sup>6, 24</sup>

**B) Politerapia:** El uso de VPA junto con Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital y Primidona, predispone al incremento del metabolismo hepático por  $\omega$ -oxidación por medio del Citocromo P-450, vía por la cual se sintetiza el 4-en-VPA.<sup>6, 24</sup>

**C) Niveles séricos de VPA elevados:** las altas concentraciones séricas de VPA producen inhibición de la  $\beta$ -oxidación, vía por la cual se producen los metabolitos inocuos del VPA (2-en-VPA y 3-en-VPA), incrementándose el metabolismo por medio del Citocromo P-450.<sup>6, 24</sup>

**D) Presencia de alguna enfermedad metabólica:** los pacientes que presenten alguna de las siguientes enfermedades metabólicas no deben tomar

VPA ya que puede agravar el daño hepático preexistente, las principales patologías metabólicas son: deficiencia de CoA deshidrogenasa, hiperargininemia, defecto en la transcarboxilación de la ornitina, defecto en la carbamol fosfatasa sintetasa, defecto en la N acetilglutamato sintetasa, hiperlisinemia periódica, deficiencia de piruvato deshidrogenasa, varios tipos de ornitinemia, deficiencia de glicerol cinasa, deficiencia de alfa-1 antitripsina, deficiencia primaria de carnitina, entre otras. En estas patologías se produce un síndrome parecido al síndrome de Reye, con daño hepático grave.<sup>25</sup>

E) Desarrollo de Estado Epiléptico: el cual se puede presentar en el transcurso de la enfermedad epiléptica y favorecer el daño hepático severo.<sup>25</sup>

#### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE HEPATOTOXICIDAD:**

Las manifestaciones clínicas sugerentes de daño hepático se presentan después de tomar por lo menos de 2 a 3 meses el tratamiento anticonvulsivo con VPA, reportándose manifestaciones hasta después de 6 meses de tratamiento. Dentro de estas manifestaciones se incluyen: disminución del estado de alerta, apatía, coma, ictericia, vómito, náuseas, hemorragia, incremento en las crisis convulsivas, anorexia, edema y ascitis, presentándose éstas alteraciones en el 50% de los pacientes con hepatotoxicidad.<sup>6, 25</sup> Estas manifestaciones clínicas se presentan tanto en pacientes con daño hepático reversible, así como en pacientes con daño hepático fatal.

Dentro de los síntomas mencionados, los trastornos gastrointestinales, las alteraciones de la conciencia y el incremento en las crisis convulsivas se han reportado como las más frecuentes, considerándose también que la presencia de fiebre con infección de vías respiratorias superiores o infección gastrointestinal como factor de mal pronóstico si se presenta concomitantemente con manifestaciones de hepatotoxicidad.<sup>25</sup>

#### **LABORATORIO:**

Las pruebas de laboratorio más usadas para evaluar periódicamente a los pacientes en tratamiento con VPA son:

**A)** La TGO (Aspartato-aminotransferasa), es una enzima que se encuentra en un 40% en las mitocondrias de los hepatocitos y su elevación indica destrucción mitocondrial, es decir, lesión hepatocelular verdadera. La TGO también abunda en el miocardio y en el músculo estriado, de forma que hay que pensar en enfermedades de estos tejidos al valorar la elevación de sus niveles séricos.<sup>34, 35</sup>

**B)** La TGP se halla en el citoplasma del hepatocito, por lo cual indica daño celular leve, asociados a cambios de la permeabilidad de la membrana. Esta enzima se considera específica de daño hepático.

**C)** Fosfatasa alcalina: Su elevación refleja procesos obstructivos o inflamatorios a nivel de las vías biliares.

La Fosfatasa alcalina se eleva por su producción aumentada ante el estímulo de los ácidos biliares elevados en la colestasis.

**D) Determinación de bilirrubinas séricas:** la elevación predominante de la fracción conjugada de la bilirrubina, es un índice bastante sensible de lesión hepatocelular o de alteración en la función excretora del hígado.

**E) Tiempo de Protombina (T.P.) y la concentración de albúmina sérica.** La función de síntesis en el hígado se refleja en los valores de las proteínas séricas, principalmente la albúmina y el tiempo de Protombina. El hígado produce la mayoría de los factores de la coagulación, salvo el factor VIII. El T.P. se encuentra prolongado tanto en las hepatopatías con daño celular como en los síndromes colestásicos. <sup>34, 35</sup>

### **JUSTIFICACIÓN:**

La frecuencia de epilepsia en niños mexicanos es de aproximadamente 18/1000 (Rubio et al, Neuroepidemiology). El H.I.M. es un centro de referencia nacional al que acuden en promedio 350 niños para consulta de epilepsia cada mes, de los cuales cuando menos el 50% son candidatos a utilizar Valproato.



No existen estudios en México que determinen el nivel de seguridad en cuanto a alteración de las pruebas de funcionamiento hepático en el paciente pediátrico con epilepsia, que ingieran Valproato, con mono o politerapia.

#### **OBJETIVO:**

Describir la frecuencia de alteración de las pruebas de función hepática en niños que ingieren sales de valproato, para determinar el nivel de seguridad del fármaco.

#### **HIPÓTESIS:**

Es un estudio descriptivo y metodológicamente no es indispensable una hipótesis, sin embargo podremos establecer: si las cifras de enzimas hepáticas serán significativamente superiores en los niños tratados con politerapia al compararlas con los que reciben monoterapia.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS:

**Sujetos:** Se seleccionaron los expedientes de los pacientes que ingirieron Valproato para el control de sus crisis epilépticas y que acudieron a la consulta de Neurología del Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de julio de 1996 a Junio de 1997.

### 1.- Criterios de Inclusión:

- A) Pacientes menores de 18 años.
- B) Ingestión regular de Valproato mayor de 2 meses.
- C) Diagnóstico establecido de Epilepsia.
- D) Estudios de función hepática: Transaminasas, Bilirrubinas séricas, proteínas séricas, niveles séricos de VPA.

### 2.- Criterios de Exclusión:

- A) Uso de medicamentos hepatotóxicos concomitantes.
- B) Pacientes con hepatopatía de causa específica.
- C) Pacientes con enfermedad pancreática.

### DEFINICIONES OPERACIONALES:

1.- **Epilepsia:** Síndrome cerebral crónico de diversa etiología, caracterizado por crisis recurrentes debidas a descargas neuronales excesivas asociadas a diferentes manifestaciones tanto clínicas como paraclínicas. <sup>36</sup>

## **2.- Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.**

Valores séricos por arriba de los tomados como normales para las siguientes pruebas de laboratorio:<sup>38</sup>

- a) TGO 25-75 U/L para RN y lactante y 0 -40 U/L para niños y adultos.
- b) TGP menor de 54 U/L para lactantes y 0 - 40 U/L niños y adultos.
- c) Bilirrubina directa 0 - 0.2 mg/dl
- d) Albúmina 2.4 - 5.5 g% en RN
  - 3.4 - 2.0 g% de 1 a 3 meses
  - 3.0 - 5.0 g% lactantes y niños.
- e) Niveles séricos de VPA. 50-100 µg/dl (Laboratorio de farmacología del H.I.M.)

**3.- Monoterapia:** Tratamiento anticonvulsivo con un solo medicamento.

**4.- Politerapia:** Tratamiento anticonvulsivo con dos o más medicamentos anticonvulsivos.

### **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- a) Ingesta adecuada del medicamento.
- b) Tratamiento con mono o politerapia.

**VARIABLES DEPENDIENTES:**

- a) Valores de laboratorio de PFH y niveles séricos de VPA.
- b) Presencia de datos clínicos y/o de laboratorio de hepatotoxicidad en pacientes en tratamiento con VPA.

**MÉTODO:**

Se seleccionaron los expedientes clínicos de todos los pacientes, que ingirieron valproato por un lapso de tiempo mayor a dos meses, y que acudieron a la Consulta Externa de neurología en el periodo comprendido de Julio de 1996 a Junio de 1997, por muestreo aleatorio sistematizado.

En los cuales se estudiaron las siguientes variables: Sexo, edad, tratamiento, tiempo de tratamiento, valores Bilirrubina directa, de Bilirrubina indirecta, de Bilirrubina total. Proteínas totales, Albúmina, Globulina, TGO, TGP, Niveles séricos de VPA.

Se compararon los valores de las diferentes pruebas de función hepática entre los que ingirieron mono y politerapia mediante una prueba de  $t$  no pareada.

Se realizaron comparaciones entre la proporción de sujetos que cursaron con valores superiores a la norma internacional de normalidad entre los grupos de mono y politerapia mediante prueba de  $\chi^2$  cuadrada con **corrección de Yates**.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

En el tiempo considerado para el estudio, el total de pacientes epilépticos que recibieron terapia con valproato fue de 1823. De los cuales se revisaron 624 expedientes que fueron seleccionados por el método de muestreo aleatorio sistematizado.

### III. RESULTADOS.

Se estudiaron 624 expedientes clínicos, con una media aritmética (MA) de edad de 6 años 9 meses  $\pm$  4 años. (Recorrido de 7 meses a 17 años 6 meses), la distribución por sexo mostró un predominio de los varones (54%). (Ver Tabla 1 y Tabla 2).

**TABLA 1**  
**EDAD EN FRECUENCIAS ACUMULADAS. DISTRIBUCIÓN**

	n	%
0 - 2 AÑOS	68	10.8
2- 10 AÑOS	390	62.5
10 - 18 AÑOS	165	26.4

n = 624

**TABLA 2**  
**SEXO. DISTRIBUCIÓN**

	n	%
Femenino	288	46
Masculino	335	54

n = 624

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

El 57% de los pacientes ingería valproato como monoterapia antiepiléptica, los fármacos más utilizados en combinación fueron Carbamazepina (13.6%), fenobarbital (10%) y clobazam (9.5%). (Ver tabla 3 y tabla 4).

**TABLA 3  
RELACIÓN MONOTERAPIA Y POLITERAPIA**

	n	%
<b>Monoterapia</b>	360	57.6
<b>Politerapia</b>	264	42.3

n = 624

**TABLA 4  
FÁRMACOS ASOCIADOS POLI TERAPIA**

	n	%
<b>Carbamacepina</b>	84	13.6
<b>Fenobarbital</b>	63	10.0
<b>Clobazam</b>	59	9.5
<b>Fenitoina</b>	22	3.52
<b>Lamotrogina</b>	13	2.08
<b>Clonacepam</b>	13	2.08
<b>Clobazam/Fenitoina</b>	5	0.80
<b>Oxcarbazepina</b>	5	0.80

n = 624

La distribución del tipo de epilepsia es la que se puede apreciar en la tabla

5.

**TABLA 5**  
**ENTIDADES NOSOLÓGICAS PRINCIPALES. FRECUENCIA**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Síndrome Lennox Gastaut</b>	<b>148</b>	<b>23.7</b>
<b>Crisis parciales</b>	<b>135</b>	<b>21.6</b>
<b>Epilepsia tónico-clónica</b>		
<b>  generalizada</b>	<b>101</b>	<b>16.1</b>
<b>Síndrome West</b>	<b>89</b>	<b>14.2</b>
<b>Epilepsia mioclónica</b>	<b>76</b>	<b>12.1</b>
<b>Crisis de ausencia</b>	<b>30</b>	<b>4.9</b>
<b>Crisis febriles complejas</b>	<b>17</b>	<b>2.7</b>
<b>Otras</b>	<b>26</b>	<b>4.1</b>

**n = 624**

Las dosis calculadas en miligramos por kilo de peso oscilaron entre 12 y 93 (MA de 45.9 +/- 15). Los niveles séricos (NS) predosis variaron entre 1.8 y 150 µg/ml (MA de 67 +/- 30). No se encontraron diferencias significativas entre los niveles séricos de los varones de y mujeres (t no pareada > 0.05) ni al comparar entre los que utilizaban mono y politerapia (t no pareada > 0.05). Del total de los pacientes 93 (14.9%) presentaron niveles séricos superiores a 100 µg/ml.



Solamente el 1,2% de los pacientes elevaron la cifra de bilirrubina indirecta, la albúmina no se detectaron cambios.

La transaminasa glutámico oxalacética (TGO) se observó elevada (>40 U/L) en 30 pacientes que representó el 4.8%, sin observar un predominio de edad y sexo. La transaminasa glutámico pirúvica (TGP) se elevó en 47 pacientes (7.5%) (> 30 U/L), todos ellos mayores de un año de edad. (Ver tabla 6).

**TABLA 6**  
**NIVELES DE TRANSAMINASAS POR ENCIMA DE**  
**RANGO NORMAL: FRECUENCIA**

	n	%
Transminasa glutámico oxalacética. > 40 U/L	30	4.8
Transminasa glutámico pirúvica. > 30 U/L	47	7.5

n = 77

#### IV. DISCUSIÓN:

Los resultados obtenidos en el presente trabajo no difieren de lo ya descrito en la literatura para pacientes que ingieren sales de valproato de manera regular, por un periodo mínimo de 2 a 6 meses, en el tratamiento de crisis convulsivas.

Sin lugar a duda, es conveniente manejar a los pacientes con dosis y frecuencia de administración adecuadas; con un monitoreo periódico de los niveles séricos, pruebas de función hepática y una evaluación clínica completa, con la finalidad de detectar de manera oportuna datos sugestivos de afección hepática.

De las principales alteraciones observadas en este reporte fueron, una discreta elevación de las transaminasas, principalmente la TGP, y la bilirrubina indirecta, llamando la atención que en ninguno de ellos la dosis o los niveles séricos estuvieron fuera de la normalidad descrita, sin otras pruebas de funcionamiento hepático alteradas, ni manifestación clínica concomitante. Por lo que consideramos que una alteración aislada de alguno de los parámetros de las pruebas de función hepática, no traduce patología hepática. Sin embargo es pertinente la vigilancia estrecha clínica y laboratorial. El comportamiento anteriormente descrito de las pruebas de funcionamiento hepático no varió en los pacientes que recibieron politerapia o que fueron menores de dos años de edad, o que cursaran con una infección concomitante.

## **V. CONCLUSIONES:**

El VPA es un medicamento antiepiléptico frecuentemente utilizado en epilepsia de difícil control, en especial en epilepsias mioclónicas y en una gran variedad de trastornos convulsivos. El 57% de los pacientes que acuden a la Consulta Externa de Neurología del H.I.M. reciben ácido valproico como mono o politerapia. La hepatotoxicidad secundaria al uso de VPA, sólo o en combinación, debe de considerarse como un fenómeno raro, aunque se requieren de estudios con mayores poblaciones, para definir con certeza la frecuencia de afección hepática en población mexicana.

## REFERENCIAS:

- 1.- Rubio Donnadieu F. Valproato de Magnesio. Antiepiléptico de amplio espectro. *Drugs of Today*. 1994; 30 Supl. 7: 1-25.
- 2.- Commission on Epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (4) 592-596.
- 3.- Burton, B.S. On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetoacetate. *Am Chem J*. 1982; 3: 385-395.
- 4.- Goodman Gilman A. et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Séptima Ed. Panamericana. México 1982: 462-464.
- 5.- Pellock M. John. Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United States. *Epilepsia* 1994, 35 (Suppl 4): S11-S18.
- 6.- Bryant E. Alton. Dreifuss E. Fritz. M.D. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996; 46:465-469.
- 7.- Chadwick D. Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United Kingdom. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 4):S3-S10.
- 8.- Battino D. et al. Clinical pharmacokinetic of antiepileptic drugs in pediatric patients. Part I. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 (4): 257-286.

- 9.- Anderson, P. Elwin, C.E. Single-dose kinetics and bioavailability of sodium- hydrogen valproate. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8(2): 156-164.
- 10.- Bryson S. M. Verma N. Scott. y cols. Pharmacokinetic of valproic acid in young and subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 104-105.
- 11.- Vajda F.J.E. Donnan, G.A. Phillips J. y cols. Human brain, plasma and cerebrospinal fluid concentration of sodium valproate after 72 hours of therapy. *Neurology* 1981; 31: 486-487.
- 12.- Goldberg M. A. Todoroff, T. Brain binding of anticonvulsants: carbamazepine and valproic acid. *Neurology* 1980; 30: 826-831
- 13.- Nau H. Löscher, W. Valproic acid and metabolites: Pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia* 1984; 25 (Suppl. 1): S14-S22.
- 14.- Darius J. Meyer, F.P. Sensitive capillary gas chromatographic-mass spectrometric method for the therapeutic drug monitoring of valproic acid and seven of its metabolites in human serum. Application of the assay for a group of pediatric epileptics. *J. Chromatograph B Bioc hem Appl* 1994; 656 (2): 342-351
- 15.- Laub MC Nutritional influence on serum ammonia in young patients receiving sodium valproate. *Epilepsia* 1986; 27: 55-59.

- 16.- Leao Miguel, MD. Valproate as a causa of hyperammonemia in heterozygotes with ornithine-transcarbamylase deficiency. *Neurology* 1995;45: 593-594.
- 17.- Kondo Tsuyoshi, et al. Is 2-propyl-4-pentenoic acid, a hepatotoxic metabolite of valproate, responsible for valproate induced hyperammonemia. *Epilepsia* 1992; 33 (3): 550-554.
- 18.- May Ronald B. Sunder R. Theodore. Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia* 1993; 34 (6): 1098-110
- 19.- Barr D. Copeland SA, Stockwell ML, et al. Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 1982; 57:681-684.
- 20.- Delgado M:R: et al. Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. *J. Child Neurology* 1994; 9 (3):311-314.
- 21.- Kishi Takamasa, et al. Bone marrow suppression induced by high dose valproic acid. *Arch Dis Child* 1994; 71: 153-155.
- 22.- Bahamonde Carrasco A. Moran Blanco A. Olcpz Goni JL. Acude pancreatitis caused by valproic acid: apropose a case. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 1996; 19 (5) 253-254.
- 23.- Tobias JD. Capers C. Necrotizing pancreatitis after 10 years of therapy with valproic acid. *Clin Pediatrics* 1995; 34 (8): 446-448.

- 24.- Kondo Tsuyoshi, et al. Associations between risk factors for valproate hepatotoxicity and altered valproate metabolism. *Epilepsia* 1992; 33(1):172-177.
- 25.- König St. A. et al Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia* 1994; 35(5): 1005-1015.
- 26.- Siemes Hartmut, et al. Valproate metabolites in various clinical conditions of probable VPA-associated hepatotoxicity. *Epilepsia* 1993; 34(2):332-346.
- 27.- Lenn Nicholas J. et al. Fatal hepatocerebral syndrome in siblings discordant for exposure to valproate. *Epilepsia* 1990;31(5):578-583.
- 28.- Fisher E. et al. Valproate metabolites in serum and urine during antiepileptic therapy in children with infantile spasms abnormal metabolite pattern associated with reversible hepatotoxicity. *Epilepsia* 1992;33 (1):165-171.
- 29.- Geir O. Andersen, MD Stale Rittland, MD. Life threatening intoxication with sodium valproate. *Clin. Toxicol* 1995; 33(3): 279-284.
- 30.- Murphy Jeromw V. et al. Hepatotoxic effects in a child receiving valproate and carnitine. *J, Pediatric* 1993;123 (2): 318-322.
- 31.- Vance Michael A. et al. Effect of glycine on valproate toxicity in rat hepatocytes. *Epilepsia* 1994; 35(5):1016-1022.

- 32.- Juhara Tomiko et al. Markedly increased w-oxidation of valproate in fulminant hepatic failure. *Epilepsia* 1990; 31(2):214-217.
- 33.- Simon D Penry, J.K. Sodium di-n-propilacetate (DPA) in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1975; 66: 549-573.
- 34.- Cruz Hernández Manuel. Tratado de pediatría. Semiología hepática. Cap. 80, 7ta Ed. Espaxs. 1994 (1): 1036-1037.
- 35.- Behrman 1:23 AMichard E. et al. Tratado de pediatría. Manifestaciones de las hepatopatías. Cap 13.82. 14 ed Interamericana, 1992 (2): 1225-1229.
- 36.- Espinosa Garcia E. et al. Manual de Neurología Infantil. *Epilepsia* cap 6. 2da Ed. Celsus 1994:217-218.
- 37.- Fejerman Natalio. Fernández Alvarez Emilio. Neurología pediátrica. Trastornos del movimiento. 2da Ed. El Ateneo. 1990:4.48-4.49
- 38.- Grigorian Greene. Manuel de pediatría hospitalaria. The Harriet lane Handbook. Johns Hopkins Hospital. 12 Ed. Mosby. 1991:453-460.