



00563

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA *2*
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MONITOREO TERAPÉUTICO DE ÁCIDO
VALPROICO EN NIÑOS CON MIGRAÑA O
EPILEPSIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRO EN FARMACIA
(BIOFARMACIA)

P R E S E N T A:

Biol. HERLINDA REYES PÉREZ

TUTOR DE TESIS: HELGI JUNG COOK



CIUDAD UNIVERSITARIA

2002.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dr. Héctor Ponce Monter
VOCAL: Dra. Marina Altagracia
SECRETARIO: Dr. Francisco Hernández Luís
PRIMER SUPLENTE: Dra. Josefa Bernard Bernard
SEGUNDO SUPLENTE: Dra. María Isabel Aguilar Laurentes

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA CLINICA DEL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO "FEDERICO GOMEZ".

CLINICA DE ATENCIÓN INTEGRAL EN REHABILITACIÓN Y EDUCACIÓN
ESPECIAL.

SUSTENTANTE: BIOL. HERLINDA REYES PEREZ

ASESOR DE TESIS: DRA. HELGI JUNG COOK

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A LA DRA. HELGI JUNG COOK POR SU APOYO, DEDICACIÓN Y ENSEÑANZA.

AL DR. JOSE LUÍS GORDILLO GUILLÉN, POR SU APOYO EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

AL Q.F.B. EDUARDO RAMÍREZ LÓPEZ, POR SU APOYO EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A LA Q.F.B. GRACIELA RAMÍREZ POR SU APOYO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

A MIS PADRES NOEL Y ADELA POR DARME TODO SIN PEDIR NADA A CAMBIO.

A MIS HERMANOS NOEL Y VERÓNICA Y A MI TÍA CRISTINA POR SU APOYO.

A MI ESPOSO CARLOS POR SU APOYO INCONDICIONAL EN LAS BUENAS Y EN LAS MALAS Y POR SER QUIEN ES.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. GENERALIDADES	2
2.1 MONITOREO TERAPÉUTICO	2
2.2 MONOGRAFIA DEL ACIDO VALPROICO	5
2.2.1 Propiedades físicas	6
2.2.2 Nombres comerciales	6
2.2.3 Mecanismo de acción	7
2.2.3.1 En la epilepsia	7
2.2.3.2 En la migraña	7
2.2.4 Propiedades farmacocinéticas	8
2.2.4.1 Absorción	8
2.2.4.2 Distribución	8
2.2.4.3 Metabolismo	9
2.2.4.4 Eliminación	10
2.2.5 Poblaciones especiales	10
2.2.5.1 Pacientes con falla renal	10
2.2.5.2 Pacientes con falla hepática	11
2.2.5.3 Mujeres embarazadas	11
2.2.5.4 Pacientes Geriátricos	11
2.2.5.5 Pacientes pediátricos	12
2.2.6 Interacciones con otros fármacos	12
2.2.7 Rango terapéutico	15
2.2.8 Formas farmacéuticas	15
2.2.9 Dosificación	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
4. HIPÓTESIS	19
5. PARTE EXPERIMENTAL	20
5.1 MÉTODO ANALÍTICO	20
5.1.1 Descripción del método	20
5.1.2 Equipo	21

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

5.1.3	Reactivos	21
5.1.4	Calibradores	22
5.1.5	Muestras control	23
5.1.6	Curva de calibración	23
5.1.7	Método a seguir	23
5.1.8	Validación del método analítico	24
5.2	ESTUDIOS DE MONITOREO	24
5.2.1	Monitoreo de AVP en pacientes pediátricos con epilepsia	24
5.2.2	Monitoreo de AVP en pacientes pediátricos con migraña	25
5.2.2.1	Selección de individuos	25
5.2.2.2	Criterios de inclusión	25
5.2.2.3	Criterios de exclusión	25
5.2.2.4	Criterios de eliminación	26
5.2.2.5	Individualización de la dosis	26
5.2.2.6	Toma de muestras	27
5.2.3	Análisis de datos	27
6.	RESULTADOS	29
6.1	MÉTODO ANALÍTICO	29
6.1.1	Especificidad	29
6.1.2	Sensibilidad	30
6.1.3	Precisión	30
6.1.4	Exactitud en la recuperación	31
6.1.5	Control de calidad	31
6.1.5.1	Calibración	35
6.2	ESTUDIO I. Monitoreo terapéutico de AVP en pacientes pediátricos con epilepsia	36
6.3	ESTUDIO II Administración de AVP en pacientes pediátricos con migraña	44
7.	DISCUSIÓN	47
7.1	MÉTODO ANALÍTICO	47
7.2	LIMITACIONES DEL MÉTODO	47
7.3	ESTUDIO I. Monitoreo terapéutico de AVP en pacientes pediátricos con epilepsia	48
7.3.1	Relación entre los niveles plasmáticos y el género	49

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

7.3.2 Relación entre los niveles plasmáticos y la edad	49
7.3.3 Influencia de otros agentes sobre los niveles plasmáticos de AVP	50
7.3.4 Efectos adversos encontrados	50
7.4 ESTUDIO II. Administración de AVP en pacientes pediátricos con migraña	54
8. CONCLUSIONES	56
9. BIBLIOGRAFÍA	57
10. APÉNDICES	64

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Control de calidad de concentración de ácido valproico (AVP) en suero. Control bajo	33
FIGURA 2. Control de calidad de concentración de ácido valproico (AVP) en suero. Control medio	33
FIGURA 3. Control de calidad de concentración de ácido valproico (AVP) en suero. Control alto	34
FIGURA 4. Curva de calibración de ácido valproico utilizando el método de inmunoensayo de fluorescencia	35
FIGURA 5. Distribución de las concentraciones encontradas en niños con epilepsia	39
FIGURA 6. Distribución de las concentraciones encontradas en niños con epilepsia. Ajustada por peso en relación a la dosis administrada	40
FIGURA 7. Efecto del género en los niveles de AVP	40
FIGURA 8. Influencia de la edad sobre los niveles mínimos de AVP	41
FIGURA 9. Influencia de la edad en los niveles mínimos de AVP. Concentración sérica ajustada por dosis	41
FIGURA 10. Influencia de la edad en las concentraciones de AVP. Evaluación de 4 dosis (30, 40, 50 y 60 mg/Kg/d)	42

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 11. Influencia de otros antiepilépticos en los niveles de AVP 43

FIGURA 12. Niveles de AVP en plasma vs dosis en pacientes pediátricos con migraña sin aura 46

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Concentraciones de los calibradores de ácido valproico del sistema Abbott TDx	22
TABLA 2. Precisión del método de FPIA (TDx) para la cuantificación de ácido valproico	30
TABLA 3. Exactitud del método de FPIA (TDx) para la cuantificación de ácido valproico	31
TABLA 4. Concentraciones de controles de AVP del sistema Abbott TDx	32
TABLA 5. Características de los niños con epilepsia que participaron en el estudio	38
TABLA 6. Niveles plasmáticos promedio de AVP en niños con epilepsia	39
TABLA 7. Resumen de concentraciones de AVP en niños con migraña sin aura a los cuales se les administraron diferentes dosis	45

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. INTRODUCCION

El ácido valproico (AVP) es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas, crisis parciales, crisis de ausencia y crisis mioclónicas, tanto en niños como en adultos.

En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", es uno de los productos que se emplea con mayor frecuencia. Dado que el AVP es un fármaco de estrecho margen terapéutico (50 – 100 µg/ml) y que normalmente se utiliza en combinación con otros antiepilépticos, se recomienda su monitoreo terapéutico.

En el año de 1996, la FDA extendió el uso de este fármaco para la profilaxis de la migraña, recomendando la misma dosificación que se utiliza para epilepsia; es decir dosis altas, que al ser utilizadas durante tiempo prolongado, pueden producir efectos indeseables.

Dado que a la fecha no existe información acerca de los niveles de AVP en niños epilépticos Mexicanos y tampoco se ha establecido la dosis efectiva para la migraña, se llevó a cabo el presente estudio, cuyos objetivos fueron:

- ❖ Determinar la relación existente entre la dosis y la concentración plasmática de AVP en niños con epilepsia.
- ❖ Llevar a cabo un estudio piloto para evaluar la dosis mínima efectiva de AVP en niños con migraña.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. GENERALIDADES

2.1 MONITOREO TERAPEUTICO

El monitoreo de fármacos es una práctica aplicada a un pequeño grupo de fármacos de estrecho margen terapéutico en los que hay una relación directa entre la concentración y la respuesta. Dichas concentraciones junto con otras medidas de observación clínica son usadas para evaluar el status del paciente¹.

El monitoreo de fármacos ayuda a:

- ❖ promover el tratamiento óptimo al mantener las concentraciones de los fármacos dentro de un "índice terapéutico" consistente en el rango de concentraciones del fármaco en plasma que ejercen un efecto terapéutico, arriba del cual con frecuencia se presenta toxicidad y por debajo del cual el fármaco con frecuencia es inefectivo,
- ❖ llevar a cabo ajuste de dosis, proporcionando las bases para individualizar los regímenes de dosificación,
- ❖ determinar si el cambio ocurrido en la farmacocinética de un paciente durante el tratamiento ha sido espontáneo o ha sido resultado de un cambio en el estado fisiológico (edad, dieta, daño renal, daño hepático, etc.), cambio en la dieta o introducción de otro (s) fármaco(s),
- ❖ verificar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente^{1,2,3}.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El monitoreo se justifica cuando:

- ❖ no hay una relación dosis-respuesta predecible es decir, existe gran variabilidad interindividual,
- ❖ el fármaco presenta estrecho índice terapéutico, por lo que un pequeño cambio en la concentración puede producir toxicidad o ineffectividad,
- ❖ existen alteraciones fisiopatológicas tales como daño renal, daño hepático, desnutrición, etc., las cuales pueden producir toxicidad,
- ❖ la toxicidad o carencia de efectividad ponen en riesgo al paciente, esto es, cuando la terapia es importante para el tratamiento o prevención de la condición patológica,
- ❖ el efecto farmacológico observado persiste por un periodo largo de tiempo,
- ❖ existe una sospecha de toxicidad, debido a la presencia de reacciones que podrían estar relacionadas con la administración del fármaco.

En pediatría el monitoreo se lleva a cabo en algunos fármacos tales como algunos antibióticos (vancomicina, amikacina, cloranfenicol), teofilina, digoxina, metotrexate y antiepilépticos (lamotrigina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, ácido valpróico entre otros) y se utiliza principalmente para distinguir los efectos de la enfermedad de los efectos de incumplimiento del tratamiento o toxicidad del fármaco, con el fin de evitar acumulación en casos

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

de daño renal, para ajustar los regímenes de dosificación en subgrupos de pacientes con cambios variables o rápidos en la disposición del fármaco⁴. Hay que hacer notar que los índices terapéuticos de referencia provienen de estudios realizados en adultos, a pesar del hecho de que los efectos del fármaco en pacientes pediátricos podrían variar considerablemente con respecto a los encontrados en adultos⁵.

El ácido valproico (AVP) se utiliza comúnmente para el tratamiento de la epilepsia en niños debido a que tiene un espectro más amplio de actividad y es menos tóxico para el sistema nervioso central (SNC) que otros antiepilépticos^{6,7,8}. Este fármaco es efectivo en crisis de ausencia así como en crisis parciales y crisis tónico-clónico generalizadas y más recientemente se ha encontrado que es eficaz para el tratamiento de la migraña^{9,10,11}. Es un fármaco con estrecho índice terapéutico por lo que si la concentración de fármaco disponible aumenta, se puede producir toxicidad, en tanto que una disminución traerá como consecuencia la falla terapéutica; ya sea de las crisis epilépticas o migrañosas.

El hecho de que el AVP sea un fármaco de estrecho índice terapéutico hace que su uso en pacientes pediátricos sea complicado ya que durante las diferentes etapas de la niñez existe una marcada variabilidad en la acidez estomacal, el vaciamiento gástrico, la función pancreática exócrina, la flora bacteriana, el agua corporal, la cantidad de proteínas disponibles con sus respectivos sitios de unión disponibles, la maduración de la función hepática y renal^{12,13,14,15}, y a la terapia concomitante, frecuente en la mayoría de los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

hospitales¹⁶. Todos estos factores pueden producir alteraciones en la absorción y biodisponibilidad del fármaco o bien cambios en la vida media y concentraciones en plasma a través de la inducción o inhibición del metabolismo hepático^{1,17,18,19}. Esto se ve principalmente reflejado en la presencia de reacciones adversas tales como depresión del SNC (ataxia, sedación, letargia), náusea, vómito, intolerancia gástrica, ganancia de peso, pérdida de cabello, citopenias (leucopenia, trombocitopenia, neutropenia), pancreatitis aguda, disminución de los niveles de carnitina (cofactor del metabolismo mitocondrial)^{20,21}, y la más importante, hepatotoxicidad fatal^{22,23,24,25,26}.

Lo anterior justifica la necesidad de monitorear los niveles de AVP con el fin de optimizar la farmacoterapia y el cumplimiento del tratamiento lo cual lleva finalmente al aprovechamiento de los recursos económicos tanto para el paciente como para la institución hospitalaria.

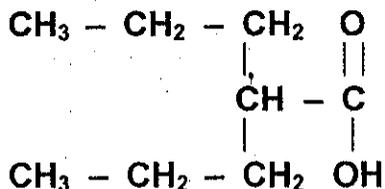
2.2 MONOGRAFIA DEL ACIDO VALPROICO

El Ácido valproico, también conocido como ácido-di-N-propilacético, ácido-2-propilpentanoico o ácido-2-propilvalérico, es un antiepiléptico efectivo en crisis de ausencia, crisis parciales, crisis generalizadas, desordenes bipolares y a partir de 1996 se utiliza como profiláctico de la migraña. Su estructura está relacionada con los ácidos grasos libres y es el primer antiepiléptico que no tiene una estructura de anillo heterocíclico. Fue utilizado por más de 80 años

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

como solvente orgánico antes de que se descubrieran sus propiedades anticonvulsivas^{27,28}.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Su fórmula condensada es la siguiente:

Ácido valproico:	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$
Valproato de sodio:	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NaO}_2$
Divalproato de sodio:	$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NaO}_4$
Valproato de magnesio	$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{MgO}_4$

2.2.1 Propiedades físicas

	P.M	pKA
Ácido valproico:	144.2	4.8
Valproato de sodio:	166.2	7.6
Valproato semisódico:	310.4	
Valproato de magnesio	310.72	4.56

El AVP es un líquido a líquido-viscoso, incoloro a amarillo pálido. Ligeramente soluble en agua (1.2 µg/ml), muy soluble en acetona, cloroformo, éter y metanol^{29,30,31}.

2.2.2 Nombres comerciales:

Epival, Depakene, Valprosid, Atempator.

2.2.3 Mecanismo de acción

2.2.3.1 Mecanismo de acción del AVP en la epilepsia

La teoría más ampliamente aceptada es que el ácido valproico refuerza el efecto inhibitorio del ácido gama-aminobutírico (GABA) a través del incremento de síntesis de este neurotransmisor en el cerebro, mediante los siguientes mecanismos:

- ❖ Inhibición la enzima que lo cataliza (GABA-transaminasa y/o
- ❖ Bloqueo de la recaptación a nivel de las terminales nerviosas.

Otro mecanismo de acción del ácido valproico, no relacionado con el GABA podría ser un efecto primario sobre las membranas celulares del nervio reduciendo la permeabilidad del sodio, mediante el bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje, con lo cual se disminuyen las descargas neuronales repetitivas. Con lo expuesto anteriormente se puede observar que el valproico tiene múltiples efectos sobre el SNC que podrían sustentar sus propiedades antiepilépticas empíricamente documentadas^{27,32,28}.

2.2.3.2 Mecanismo de acción del AVP en la profilaxis de la migraña

Se sabe que el ácido valproico incrementa los niveles de GABA en el cerebro y de esta manera podría suprimir los eventos relacionados con la migraña en el cortex, núcleo caudado perivascular parasimpático o trigeminal. Así mismo disminuye los niveles de aspartato y la actividad de los receptores de NMDA lo cual podría suprimir el aura relacionado con los procesos corticales o podría modular la transmisión nociceptiva dentro del SNC.

La significancia de los cambios inducidos por valproato sobre los niveles de serotonina, dopamina, glicina, taurina y encefalina se desconoce. Existe evidencia experimental de que el AVP suprime la inflamación neurogénica y atenúa directamente la neurotransmisión nociceptiva; sin embargo es poco probable que la acción directa sobre la transmisión del dolor sea la única acción relevante ya que tanto el número como la severidad de las crisis migrañosas se ven disminuidos. En sí su efecto es el resultado de una combinación de todas las acciones antes descritas³³.

2.2.4 Propiedades farmacocinéticas

2.2.4.1 Absorción

El ácido valproico y sus sales se absorben fácilmente por vía oral, con una biodisponibilidad prácticamente del 100%. Las concentraciones plasmáticas máximas del ácido libre se alcanzan en un periodo de 1-4 horas. Este fármaco no presenta efecto de primer paso a nivel intestinal. Los perfiles temporales de la absorción sistémica y los niveles resultantes en sangre dependen de la formulación y los alimentos, sin que se altere la fracción total de fármaco absorbido^{27,34,35,36}.

2.2.4.2 Distribución

Una vez en el torrente sanguíneo las sales del ácido valproico se hidrolizan rápidamente convirtiéndose en ácido valproico, que como ácido graso, se une extensamente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la

albúmina, con fracciones libres a niveles terapéuticos (50 – 100 µg/ml) del 5 al 13%. A concentraciones de 80 a 100 µg/ml, se une a proteínas plasmáticas de un 90 a 95%, principalmente a albúmina.

La unión a proteínas se ve disminuida en neonatos, ancianos y en pacientes con falla renal o enfermedades hepáticas crónicas³⁷.

El volumen de distribución del fármaco libre es mayor que el volumen de distribución del fármaco total. Su volumen de distribución aparente es de 0.13 ± 0.04 L/Kg en voluntarios sanos y de 0.198 ± 0.29 L/Kg en pacientes epilépticos.

Penetra rápidamente el líquido cefalo-raquídeo (LCR) y alcanza al cerebro. La relación de concentración de AVP entre LCR:plasma es de 0.1 a 0.15. Se ha reportado que las concentraciones en LCR son iguales a las concentraciones libres en suero en tanto que la concentración de ácido valproico libre 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 distribuye a otros tejidos como: hígado, riñón, leche materna, huesos en crecimiento, intestinos y el feto en desarrollo, e incluso a eritrocitos.

Cuando se administra por vía intravenosa su farmacocinética se ajusta a un modelo abierto de dos compartimentos^{1,28,38}.

2.2.4.3 Metabolismo

El AVP se metaboliza extensamente por el hígado por cuatro vías principales: Conjugación con ácido glucurónico, β -oxidación a ácido 3-

cetovalproico, transformación por ω_1 -hidroxilación para producir 4-hidroivalproico y 4-cetovalproico y ω -hidroxilación para producir 5-hidroivalproico y ácido 2-propilglutámico. Solo del 3 al 7 % se excreta en la orina como fármaco inalterado. Se han encontrado más de 10 metabolitos, algunos de los cuales presentan actividad antiepiléptica, uno de ellos es el ácido 4-en-valproico, que ha sido asociado con hepatotoxicidad.

La vida media ($t_{1/2}$) promedio reportada es de 12 a 16 horas en voluntarios adultos, en pacientes con enfermedades hepáticas la vida media se incrementa, en recién nacidos de 1 semana de vida es de 40-45 horas; otro estudio mostró un valor de 10-67 horas. Los niños de 2 a 14 años presentan una vida media de 9 horas; sin embargo la vida media se puede ver afectada por la presencia de inductores o inhibidores enzimáticos ^{14,15, 36,38}

2.2.4.4 Eliminación

Todos los metabolitos del ácido valproico se excretan por vía renal. La depuración es más rápida en niños que en adultos y ancianos. La edad y la politerapia producen gran variabilidad en la depuración total.

2.2.5 Poblaciones especiales

2.2.5.1 Pacientes con falla renal

En pacientes con falla renal crónica la unión a proteínas se encuentra disminuida por lo que las concentraciones del ácido valproico en plasma se

incrementan lo que podría resultar en toxicidad, razón por lo cual en este tipo de pacientes se debe ajustar la dosis.

2.2.5.2 Pacientes con falla hepática

En pacientes con enfermedades hepáticas la unión a proteínas puede verse disminuida y por consiguiente la depuración del fármaco libre disminuye, por lo que se debe llevar a cabo un ajuste de dosis.

2.2.5.3 Mujeres embarazadas

En mujeres embarazadas, la depuración de AVP se incrementa en el tercer mes de embarazo y disminuye después del parto por lo que se debe ajustar la dosis.

Sin embargo debido a que el ácido valproico puede atravesar la placenta pudiendo causar efectos teratogénicos (entre las más comunes la espina bifida y meningocele), su uso durante este periodo se encuentra restringido.

2.2.5.4 Pacientes geriátricos

Los ancianos presentan un incremento en la fracción libre y una disminución en la depuración de fármaco libre; sin embargo la depuración total del fármaco no se ve alterada en esta población.

2.2.5.5 Pacientes pediátricos

Los niños tienen una depuración mayor que los adultos, por lo que en ciertos casos se requiere un ajuste de dosis. No se recomienda su uso en niños menores de 2 años debido a que por inmadurez hepática corren el riesgo de hepatotoxicidad fatal. Se recomienda estrecho monitoreo terapéutico.

2.2.6 Interacciones con otros fármacos

Entre las interacciones del ácido valproico con otros fármacos se encuentran las siguientes:

Ácido valproico y anticoagulantes: el valproico inhibe la agregación plaquetaria por lo que su uso con anticoagulantes como heparina, warfarina, aspirina o agentes trombolíticos incrementarán el riesgo de sangrado.

Ácido valproico y lamotrigina: la lamotrigina puede disminuir las concentraciones de ácido valproico en plasma en un 25%. Así mismo los efectos inhibitorios del ácido valproico pueden disminuir la depuración de lamotrigina por lo que los niveles de la lamotrigina se incrementan. Es necesario el monitoreo terapéutico de ambos fármacos.

Ácido valproico y Antidepresivos tricíclicos: cuando se utiliza el ácido valproico con antidepresivos tricíclicos se puede incrementar la depresión.

Ácido valproico y fenobarbital: el ácido valproico inhibe el metabolismo del fenobarbital. Y por ende su depuración metabólica disminuye. En tanto que la depuración renal no se ve afectada. Es necesario el monitoreo de ambos fármacos.

Ácido valproico y carbamazepina: la carbamazepina induce la actividad hepática microsomal y puede incrementar la depuración del ácido valproico y disminuir sus concentraciones séricas. El ácido valproico puede inhibir el metabolismo del metabolito activo de la carbamazepina el 10, 11 – epóxido de carbamazepina. Se deben monitorear ambos fármacos.

Ácido valproico y fenitoína (DFH): el ácido valproico desplaza la fenitoína de los sitios de unión a proteínas e inhibe su metabolismo. La fenitoína puede acelerar el metabolismo del ácido valproico. Se deben monitorear ambos fármacos.

Ácido valproico y felbamato: el felbamato incrementa las concentraciones séricas del ácido valproico. Al interferir con el metabolismo del ácido valproico. Es necesario monitorear el ácido valproico.

Ácido valproico y oxcarbamazepina: el ácido valproico disminuye la concentración del MHD el metabolito activo de la oxcarbamazepina en aproximadamente un 18%. Se debe monitorear el ácido valproico.

Ácido valproico y etosuximida: el ácido valproico puede incrementar las concentraciones de etosuximida. Se debe monitorear la etosuximida.

Ácido valproico y diazepam: el ácido valproico desplaza al diazepam de sus sitios de unión a albúmina del plasma e inhibe su metabolismo. Se deben monitorear ambos fármacos.

Ácido valproico y antiácidos: los antiácidos que contienen magnesio e hidróxido de aluminio incrementan el área bajo la curva (ABC) del ácido valproico en aproximadamente 12%.

Ácido valproico e isoniazida: la isoniazida puede inhibir el metabolismo hepático del ácido valproico. La isoniazida eleva las concentraciones del ácido valproico, produciendo incluso hepatotoxicidad. Es necesario monitoreo terapéutico del ácido valproico.

Ácido valproico y rifampicina: la rifampicina incrementa la depuración del ácido valproico. Puede ser necesario el ajuste de dosis.

Ácido valproico y mefloquina: la mefloquina reduce las concentraciones del ácido valproico, por lo que será necesario el ajuste de dosis.

Ácido valproico y zidovudina: el ácido valproico disminuye la depuración de zidovudina en aproximadamente un 38%.

Con base en lo anterior, se puede observar que el monitoreo terapéutico del ácido valproico también es útil para evaluar las razones de cambio un súbito en la eficacia o la presencia de toxicidad particularmente cuando se coadministran los fármacos anteriormente mencionados.

2.2.7 Rango terapéutico

Para epilepsia: 50-100 µg/ml

Para migraña: aunque a la fecha no se ha definido, se ha propuesto que el rango sea el mismo que el utilizado para la epilepsia

2.2.8 Formas farmacéuticas

Actualmente el ácido valproico se comercializa a nivel mundial en forma de sal sódica, sin embargo es altamente higroscópica por lo que es necesario envasarlo en aluminio y estaño. Es por lo anterior que se han elaborado productos en los que se sustituyó el sodio por el magnesio, obteniéndose un compuesto altamente estable que se hidroliza a ácido valproico en un pH inferior a 6. Esta presentación se comercializa en algunos países.

El ácido valproico se encuentra disponible en:

- ❖ Tabletas : como valproato de sodio equivalente a 250 mg de ácido valproico.

- ❖ Tabletas con capa entérica: como valproato de Magnesio conteniendo 200 o 400 mg.
- ❖ Cápsulas: cápsulas de liberación inmediata conteniendo 250 mg de ácido valproico.
- ❖ Suspensión: como valproato de Magnesio conteniendo 4g/ 100 ml.
- ❖ Jarabe: equivalente a 250 mg de ácido valproico por 5 ml. Disponible en botella de 16 onzas.
- ❖ Solución: como valproato de Magnesio conteniendo 200 mg/ml.
- ❖ Tabletas de liberación prolongada: disponible como 500 mg de divalproex de sodio (mezcla 1:1 de ácido valproico y valproato de sodio).
- ❖ Tabletas de liberación prolongada: disponible como tabletas con cubierta entérica de 125, 250 o 500 mg de divalproex de sodio (mezcla 1.1 de ácido valproico y valproato de sodio).
- ❖ Cápsulas Sprinkle de liberación prolongada: disponible en cápsulas de 125 mg que contienen partículas pequeñas de divalproex de sodio (mezcla 1.1 de ácido valproico y valproato de sodio) que han sido cubiertas con una sustancia que se disuelve lentamente en el tracto digestivo.

2.2.9 Dosificación

Dosis inicial: adultos 15 – 20 mg/Kg/día dividida en 2 dosis. Niños de 10-15 mg/Kg/d dividida en 2 dosis.

Dosis de mantenimiento: la dosis deberá incrementarse en 5-10 mg/Kg/d a intervalos semanales según sea tolerada, hasta alcanzar dosis entre 30 - 60 mg/Kg/d (para alcanzar concentraciones en plasma de 50-100 µg/ml). Debido a la mayor depuración en neonatos y niños estos requieren dosis más altas que los adultos.

Intervalo de dosificación: en niños y pacientes que toman inductores enzimáticos, la vida media del AVP es más corta por lo que se requiere una dosificación más frecuente.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El ácido valproico es un fármaco ampliamente utilizado en nuestro país para el tratamiento de la epilepsia en pacientes pediátricos. A pesar de que en diferentes hospitales se determinan las concentraciones plasmáticas de este fármaco, a la fecha no existe información acerca de los niveles encontrados en esta población.

Este fármaco también se utiliza para el tratamiento de la migraña sin que a la fecha existan en la literatura reportes de la dosis mínima efectiva para el tratamiento de esta enfermedad, por lo que la dosis actualmente utilizada es la recomendada para el tratamiento de la epilepsia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. HIPÓTESIS

Ho: La medición de niveles de ácido valproico permitirá optimizar la terapia del ácido valproico tanto en niños con epilepsia como en niños con migraña.

Ha: La medición de niveles de ácido valproico no permitirá optimizar la terapia del ácido valproico tanto en niños con epilepsia como en niños con migraña.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Método analítico para la cuantificación de AVP en suero

5.1.1 Descripción del método

El método analítico para la cuantificación de ácido valproico en plasma, fue un método de Inmunoensayo de Polarización de Fluorescencia (FPIA), que es un inmunoensayo basado en los principios de reacción antígeno-anticuerpo y de unión tipo competitivo. Los anticuerpos están marcados con fluoresceína, molécula que emite fluorescencia al ser expuesta a la luz.

El trazador, que es un fármaco marcado con fluoresceína y el fármaco presente en la muestra o analito, son incubados con el anticuerpo específico y, posteriormente son excitados con la luz polarizada. Cuando la muestra contiene el fármaco a analizar, este compite con el trazador en su unión con el anticuerpo, por lo tanto, existe una relación inversa entre la concentración del fármaco en la muestra del paciente y la cantidad de trazador unido al anticuerpo.

En el inmunoensayo de polarización de fluorescencia, la detección de trazador libre/ligado al anticuerpo está basada en las características cinéticas de las moléculas en solución, de tal forma que las moléculas de gran tamaño giran más lentamente que las pequeñas. El sistema emisor emite una luz azul a 845 nm, verticalmente polarizada, que estimula al fluoróforo, que a su vez, emite una luz fluorescente a diferente longitud de onda que la original (525-550 nm). El sistema óptico de polarización de fluorescencia sólo es capaz de medir

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la luz que retorna con una polarización vertical a esta longitud de onda. Las moléculas de trazador unidas al anticuerpo rotan lentamente emitiendo una fluorescencia polarizada verticalmente. Por el contrario, el trazador libre, al girar rápidamente emite la fluorescencia con una orientación diferente que no puede ser leída por el sistema óptico.

Al ser un inmunoensayo competitivo, existe una relación inversa entre la cantidad de analito en la muestra y la intensidad de luz recibida por el receptor óptico del instrumento, es decir, las altas lecturas de fluorescencia corresponden a bajas concentraciones de analito en la muestra. Por el contrario bajas lecturas de fluorescencia corresponden a altas concentraciones de fármaco en la muestra a analizar. Esta relación inversa permite al inmunoensayo de polarización de fluorescencia obtener resultados muy precisos a bajas concentraciones de fármacos hecho fundamental en la cuantificación de fármacos en muestras biológicas.

5.1.2 Equipo:

Analizador TDx (ABBOTT) es un analizador completamente automatizado que utiliza la tecnología del ensayo FPIA (inmunoensayo de polarización de fluorescencia).

5.1.3 Reactivos

La cuantificación del ácido valproico en plasma se llevó a cabo utilizando Kits de reactivos marca Abbott que incluía lo siguiente:

Kit de Ácido valproico que consiste de:

- ❖ **Solución de pretratamiento (P):** agente tensoactivo en solución amortiguadora que contiene un estabilizador de proteína. Medio de conservación: azida sódica al 0.1%.
- ❖ **Antisuero Ácido valproico (oveja) (S):** < 25%, en solución amortiguadora con estabilizador de proteína. Medio de conservación: azida sódica al 0.1%.
- ❖ **Trazador: Ácido valproico-fluoresceína (T):** < 0.01%, en tampón conteniendo agente tensoactivo y estabilizador de proteína.

5.1.4 Calibradores

Los calibradores del sistema TDx consistieron de 6 frascos (6ml cada uno) de calibradores de Ácido valproico, conteniendo cantidades exactamente medidas de ácido valproico preparadas en suero humano para dar diferentes concentraciones.

En la Tabla 1 se presentan las concentraciones de cada uno:

Tabla 1. Concentraciones de los calibradores de ácido valproico del sistema ABBOTT TDx.

FRASCO	CONCENTRACIONES ($\mu\text{g/ml}$)
A	0.0
B	12.5
C	25.0
D	50.0
E	100.0
F	150.0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.1.5 Muestras control

Con el fin de evaluar objetivamente la exactitud y la precisión del método analítico, se utilizó un estuche con 3 frasco de sueros control con ácido valproico a diferentes concentraciones: alto (H), medio (M) y bajo (L) con 125, 75 y 37.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respectivamente. Medio de conservación: azida sódica al 0.1%.

5.1.6 Curva de calibración

Se construyó una curva de calibración utilizando los reactivos de calibración TDx en el rango de concentración de 0 a 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El software del equipo determinó la mejor ecuación de la curva de ajuste para generar la curva de calibración. Esta curva de calibración se almacenó en la memoria y las concentraciones de AVP en las muestras se calcularon a partir de esta curva, utilizando los valores de polarización obtenidos.

5.1.7 Método a seguir

El ensayo se realizó de acuerdo a las instrucciones del equipo TDx. Para ello se colocaron 150 μl de plasma en los cartuchos de muestra colocados en el carrusel del equipo y en otros 3 cartuchos los controles alto, medio y bajo, colocando luego el carrusel y el kit de reactivos en el analizador y solicitando iniciar el análisis.

Dado que este equipo es automatizado, la adición de reactivos y el análisis lo lleva a cabo el equipo. Así mismo, el equipo hace los cálculos y reporta los valores.

Es por ello que la posibilidad de error es baja.

5.1.8 Validación del método analítico

Dado que el método de inmunoensayo de polarización de fluorescencia es un método de rutina, este ya fue validado por el proveedor (ABBOTT LABORATORIES).

5.2 ESTUDIOS DE MONITOREO

PARTE I

5.2.1 Monitoreo de AVP en pacientes pediátricos con epilepsia

Se llevó a cabo en 71 pacientes pediátricos Hospital Infantil de México "Federico Gómez" 24 niñas (33.8%) y 47 niños (66.2%) con diagnóstico de epilepsia con edades de 2 a 16 años, con peso corporal de 5.6 a 39.8 Kgs. De cada uno de ellos se revisaron los siguiente datos: patologías agregadas, cumplimiento del tratamiento, obtención de parámetros biológicos, parámetros farmacológicos, fisiológicos, bioquímicos, administración concomitante, y reacciones adversas. Todos ellos requerían la medición de niveles del fármaco antiepiléptico, por lo que por recomendación médica se tomó una muestra de 1 ml de sangre venosa y la envió al Laboratorio de Farmacología Clínica con el propósito de monitorear el AVP. En el laboratorio se separó el plasma por centrifugación y se cuantificó por el método de inmunoensayo de polarización de fluorescencia.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PARTE II

5.2.2 Monitoreo terapéutico de AVP en pacientes pediátricos con migraña sin aura.

5.2.2.1. Selección de individuos.

Los pacientes que participaron en este estudio fueron pacientes pediátricos con diagnóstico de migraña sin aura, de la consulta privada de la Clínica de Atención Integral en Rehabilitación y Educación Especial que estuvieran dispuestos a participar en el estudio y que cumplieran con los criterios de selección establecidos

5.2.2.2 Criterios de inclusión

- ❖ Pacientes pediátricos de 4 a 12 años de edad.
- ❖ Con diagnóstico confirmado de migraña sin aura.
- ❖ Con un periodo de lavado en caso de tomar otros medicamentos.
- ❖ Que acepten participar en el estudio.
- ❖ Con electroencefalograma normal.
- ❖ Sin diagnóstico de otra enfermedad neurológica.

5.2.2.3 Criterios de exclusión

- ❖ Pacientes cuyos síntomas migrañosos no desaparezcan al tratamiento con la dosis inicial recomendada en el estudio.
- ❖ Pacientes que durante el estudio presenten o se sospeche de trauma craneo-encefálico, meningitis o encefalitis.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- ❖ Que presenten reacción secundaria al AVP.
- ❖ Pacientes que decidan (los padres del paciente o el paciente) el retiro del estudio.

5.2.2.4 Criterios de eliminación

- ❖ Pacientes con diagnóstico de migraña no definido.
- ❖ Pacientes con antecedentes reales o sospecha de meningitis o encefalitis.
- ❖ Pacientes con otros padecimientos neurológicos que pudieran enmascarar las características de la migraña.

5.2.2.5 Individualización de la dosis mínima de AVP

fase I.-en esta fase del estudio se llevaron a cabo los siguientes procedimientos

1. El médico realizó la evaluación clínica y el diagnóstico de la migraña sin aura.
2. Se inicio el tratamiento de migraña sin aura administrando una dosis inicial de AVP de 25 mg/Kg/día durante 2 meses.
3. Los pacientes en los que se observó una respuesta, pasaron a la siguiente fase.

fase II: Reducción de dosis

1. A los pacientes se les dosificó individualmente de acuerdo al peso, de acuerdo al siguiente esquema:
 - a) Se redujo la dosis inicial a 20 mg/Kg/día durante 15 días, al término de los cuales se les citó para medir las concentraciones de AVP en suero y evaluar la respuesta farmacológica del paciente. En caso de mejoría se disminuyó la dosis de acuerdo a el siguiente programa:
 - b) Administración de 15 mg/Kg/día, 10 mg/Kg/día y 5 mg/Kg /día, evaluando estas de manera similar a lo descrito en el inciso a.
2. A cada paciente se le entregó un frasco con el número de cápsulas requeridas para los 15 días de administración.

5.2.2.6 Toma de muestras

Se tomó una muestra de 1 ml de sangre venosa, al término de cada dosificación, cuantificando inmediatamente, y se determinó la concentración mínima alcanzada.

5.2.3 Análisis de los datos

En el caso de los pacientes epilépticos los niveles plasmáticos se relacionaron con la dosis administrada, con el género, con la edad, con la administración de medicamentos concomitantes.

Los datos de concentración mínima de ácido valproico en pacientes pediátricos con migraña se relacionaron con la dosis administrada y la respuesta obtenida.

Con el fin de determinar si existían diferencias significativas entre las concentraciones de AVP cuando era coadministrado con otros antiepilépticos, se llevó a cabo una ANADEVIA de 1 variable.

6. RESULTADOS

6.1 MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACION DE ÁCIDO VALPROICO

Dado que el método de inmunoensayo de polarización de fluorescencia es un método de rutina, este ya fue validado por el proveedor (ABBOTT LABORATORIES). De acuerdo a ABBOTT, el método presenta las siguientes características:

6.1.1 Especificidad:

Los siguientes compuestos analizados con el KIT de Ácido valproico, dieron resultados inferiores a una reactividad cruzada del 1%

Ácido 3-cetovalproico

Carbamazepina

10,11-epóxido de carbamazepina

Clonazepan

Etosuximida

Fenobarbital

Fenitoína

Primidona

Salicilato

6.1.2. Sensibilidad

La sensibilidad se define como el nivel de concentración mínima medible que puede distinguirse de cero con un 95% de seguridad. Este valor fue determinado como igual a 0.7 µg/ml.

6.1.3 Precisión

La reproducibilidad se midió a partir de diez ensayos analizando cinco replicados de suero humano conteniendo ácido valproico a concentraciones de 37.5, 75.0 y 125.0 µg/ml.

Los resultados de estos estudios mostraron coeficientes de variación inferiores al 5%. En la Tabla 2 se muestran los datos representativos de estos estudios:

TABLA 2. Precisión del método de FPIA (TDx) para la cuantificación de ácido valproico.

	Concentración (µg/ml)	Concentración (µg/ml)	Concentración (µg/ml)
	37.50	75.00	125.00
Promedio	38.42	76.33	124.88
DE intraensayo	0.87	1.99	2.69
CV intraensayo (%)	2.27	2.61	2.16
DE interensayo	1.15	1.36	1.84
CV interensayo	2.99	1.78	1.47
SD total	1.44	2.41	3.26
CV total	3.74	3.16	2.61

6.1.4 Exactitud en la recuperación

La recuperación determinada añadiendo a suero humano libre de ácido valproico concentraciones clínicamente relevantes de ácido valproico y analizando las muestras en replicados de cinco, los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3. Exactitud del método de FPIA (TDx) para la cuantificación de ácido valproico.

Conc. añadida ($\mu\text{g/ml}$)	Conc. Recuperada ($\mu\text{g/ml}$)	Recuperación (%)
12.5	12.66	101.30
25.0	25.61	102.40
50.0	50.53	101.10
100.0	101.80	101.80
150.0	145.41	96.90
	Promedio de recuperación	100.70
	DE	2.18
	CV(%)	2.17

6.1.5 CONTROL DE CALIDAD

Durante la cuantificación de las muestras de los pacientes pediátricos con epilepsia o con migraña se midió una serie de controles: alto (H), medio (M) y bajo (L). Las lecturas fueron las siguientes:

TABLA 4: Concentraciones de controles de AVP del sistema ABBOTT TDx.

FRASCO	CONCENTRACION DE ACIDO VALPROICO ($\mu\text{g/ml}$)	RANGO ($\mu\text{g/ml}$)
BAJO (L)	37.5	33.75 – 41.25
MEDIO (M)	75.0	65.50 – 82.50
ALTO (H)	125.0	112.50 – 137.50

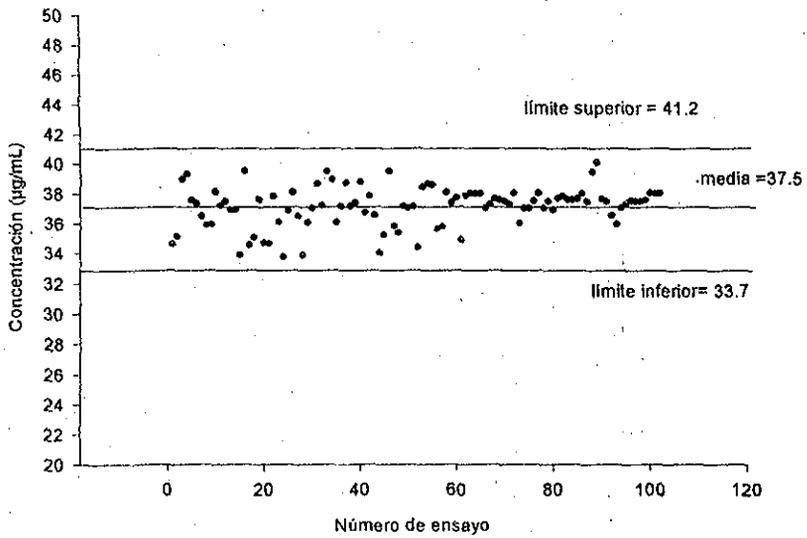


FIGURA 1: Gráfica de control de calidad de concentración de ácido valproico (AVP) en suero. Control bajo.

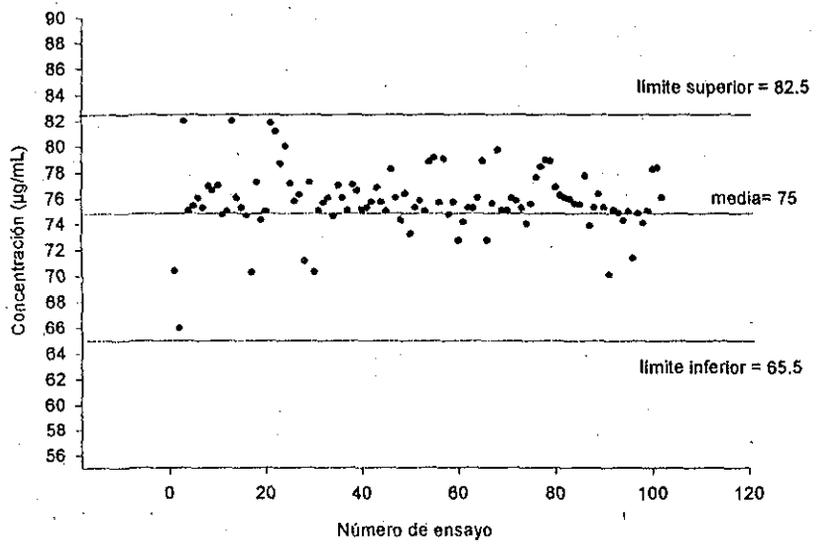


FIGURA 2: Gráfica de control de calidad de concentración de ácido valproico (AVP) en suero. Control medio.

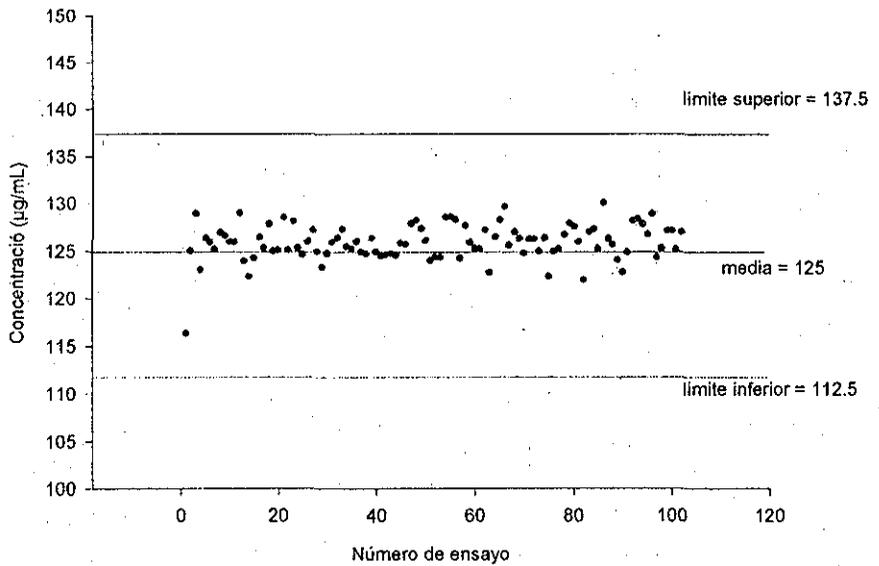


FIGURA 3: Gráfico de control de calidad de concentración de ácido valproico (AVP) en suero. Control alto.

6.1.5.1 Calibración

Se construyó una curva de calibración utilizando los reactivos de calibración del equipo TDx en el rango de concentración de 0 a 150 $\mu\text{g/ml}$. El software del equipo determinó la mejor ecuación de la curva de ajuste para generar la curva de calibración. En la Figura 4 se representa la relación obtenida entre la concentración y la respuesta.

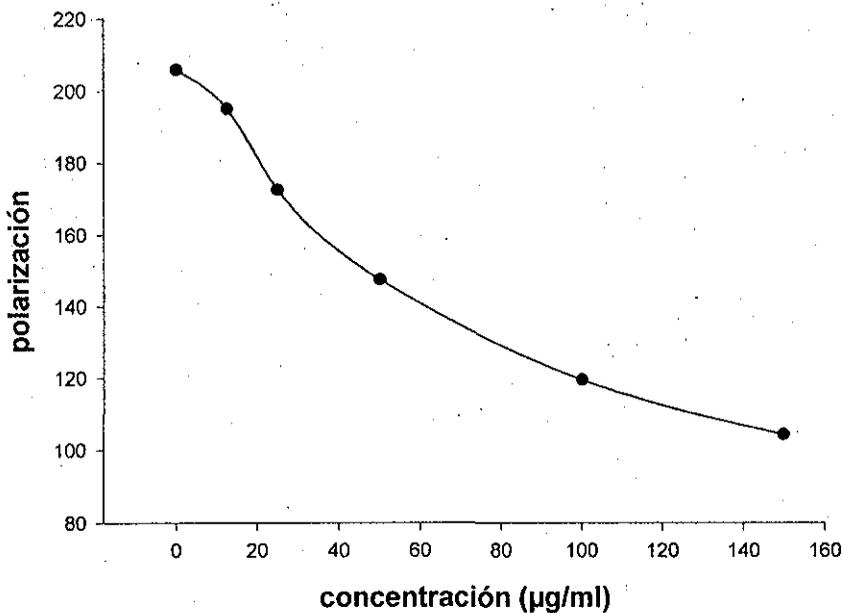


FIGURA 4. Curva de calibración de ácido valproico utilizando el método de inmunoensayo de fluorescencia AVP.

6.2 ESTUDIO I: MONITOREO TERAPEUTICO DE AVP EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA

En la Tabla 5 se presenta un resumen de los niveles de AVP en niños epilépticos. En nuestro estudio se encontró que de los 71 pacientes pediátricos el 35.21 % presentaban niveles subterapéuticos, 18.31 % niveles supratерapéuticos y el 46.8 % niveles terapéuticos (Tabla 6).

En la Figura 5 se presentan la relación obtenida de los niveles de AVP encontrados en función de la dosis en los 71 pacientes epilépticos analizados en este estudio.

Con el fin de determinar si las diferencias en los niveles se debían al peso corporal, se elaboró la gráfica de concentración en plasma (C_p) vs dosis (ajustada por peso), los resultados se muestran en la Figura 6 .

Con el fin de determinar si el género influye en los niveles plasmáticos se evaluaron por separado los niveles en función de las dosis de 30, 40 y 60 mg de AVP. Los datos se resumen en la Figura 7.

Se correlacionaron los valores de concentraciones mínimas de AVP vs edad de los pacientes así como la concentración mínima ajustada por dosis vs edad. Los resultados se muestran en las Figuras 8 y 9 respectivamente.

También se analizó la influencia de la edad vs diferentes dosis (30, 40, 50 y 60 mg/Kg/d), los cuales se presentan en la Figura 10.

Se evaluó la influencia de otros antiepilepticos en los niveles de AVP, cuyos resultados se muestran en la Figura 11.

Los efectos adversos encontrados con más frecuencia fueron náuseas (2.8%), rash (1.4%), macrocitosis (12.7%), neutropenia (8.5%), hiperplasia gingival (5.6%), somnolencia (5.6%), monocitosis (8.5%) e irritabilidad (11.3).

TABLA 5. Características de los niños con epilepsia que participaron en el estudio.

SUJETO	EDAD	SEXO	PESO	Cmin	SUJETO	EDAD	SEXO	PESO	Cmin
1	16	M	29.3	48.67 \diamond	43	2	M	8.84	61.74*
2	16	M	31.5	54.80	44	2	M	8	44.50 θ
3	12	F	10	71.83	45	3	M	13	61.96
4	8	M	20.5	52.65	46	4	M	13.8	51.73
5	15	M	39	95.09 $\$$	47	2	M	9	58.66
6	7	M	17.5	34.29	48	10	M	33	36.81
7	16	M	26	42.33	49	11	F	38	63.59
8	3	F	15	42.33 \diamond	50	2	F	9	47.38 θ
9	9	F	21	87.13 \ddagger	51	7	F	18	25.07
10	10	F	205	130.5*	52	7	M	11.9	79.60
11	9	F	26	100 \ddagger θ	53	7	M	11.3	25.91
12	9	F	26.5	116.24* θ	54	5	M	13.3	71.21*
13	10	F	27.3	101.84 \diamond	55	5	M	15.5	33.56
14	9	F	26	73.00 \ddagger	56	4	M	12.5	149.83
15	14	M	37	0.47	57	4	M	11.5	87.29
16	10	F	29	117.00* \ddagger \diamond $\$$	58	4	M	11.8	73.00
17	10	F	30	128.70* \ddagger \diamond $\$$	59	3	M	11.7	76.26
18	9	F	25	78.73	60	3	M	13	66.40
19	16	M	26	42.33 \ddagger \approx	61	2	M	12.5	127.09
20	12	M	26	80.75	62	2	M	12.5	78.96
21	7	F	33	124.00 θ	63	2	M	12.2	99.02
22	10	M	31.5	74.52 \diamond	64	9	M	26	37.26 \diamond
23	10	F	22.5	22.90	65	2	M	12	86.88
24	14	M	48	77.40 \ddagger \approx θ	66	2	M	12.3	77.76
25	5	M	21.5	0.00	67	3	M	13.7	31.68
26	9	F	18.1	77.55	68	3	M	13.5	103.40
27	11	F	26.5	37.50 \ddagger	69	5	M	13	51.12
28	7	M	18	39.36 \approx	70	2	M	12.8	56.55
29	7	M	18	52.33* \approx	71	10	F	29.5	101.51 \ddagger \diamond $\$$
30	3	F	9.5	48.74					
31	3	F	9.5	41.98					
32	8	M	36.5	45.19					
33	6	M	25.5	72.96					
34	12	F	39.8	0.00*					
35	7	M	17.5	34.29					
36	4	M	12.5	149.83*					
37	4	M	11.5	87.00					
38	4	M	12.5	48.03					
39	6	F	5.6	108.80					
40	2	M	10	113.89*					
41	11	M	35.5	49.35					
42	5	M	24	2.28					

*Presencia de macrocitosis. Administración prolongada.

\ddagger Hiperplasia gingival. Administración prolongada. Coadministración AVP+DFH+CBZ.

\ddagger neutropenia. Administración prolongada.

\diamond irritabilidad

$\$$ somnolencia.

\approx leucopenia

θ monocitosis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 6. Niveles plasmáticos promedio de AVP en niños con epilepsia.

	PROMEDIO CONC TOXICA ± DE	PROMEDIO CONC TERAPEUTICA ± DE	PROMEDIO CONC SUBTERAPEUTICA ± DE	PROMEDIO CONC TOTAL ± DE
N	13	33	25	71
Porcentaje (%)	18.31	46.48	35.21	100
Rango de conc. (µg/ml)	120.98 ± 16.21	72.33 ± 14.19	32.51 ± 15.86	67.22 ± 34.68
Femeninos				
N	8	7	8	23
Porcentaje (%)	34.78	30.43	34.78	100
Rango de conc. (µg/ml)	116.08 ± 11.34	78.83 ± 11.79	33.24 ± 16.46	75.93 ± 37.64
Masculinos				
N	5	26	17	48
Porcentaje (%)	10.42	54.17	35.42	100
Rango de conc. (µg/ml)	128.81 ± 20.95	70.58 ± 17.19	32.17 ± 16.07	63.03 ± 32.75

DE: desviación estándar

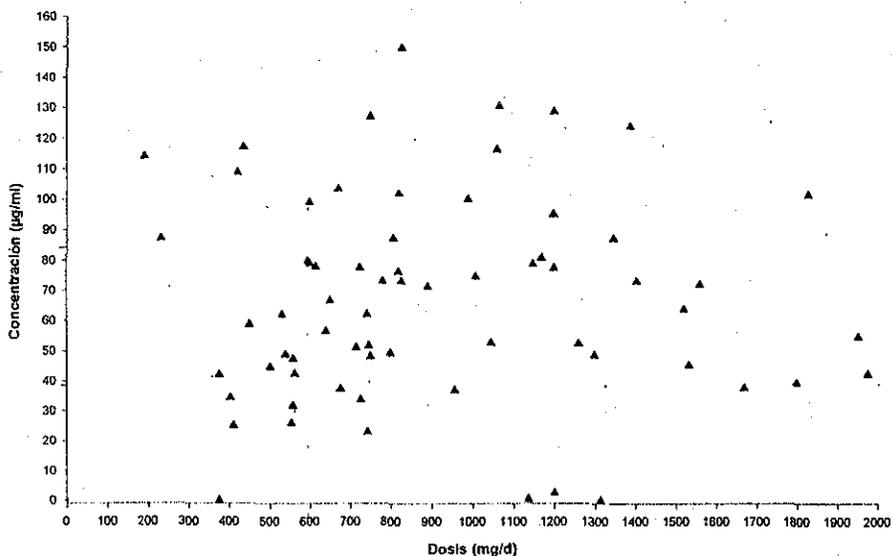


FIGURA 5. Distribución de las concentraciones de AVP encontradas en niños con epilepsia (n=71).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

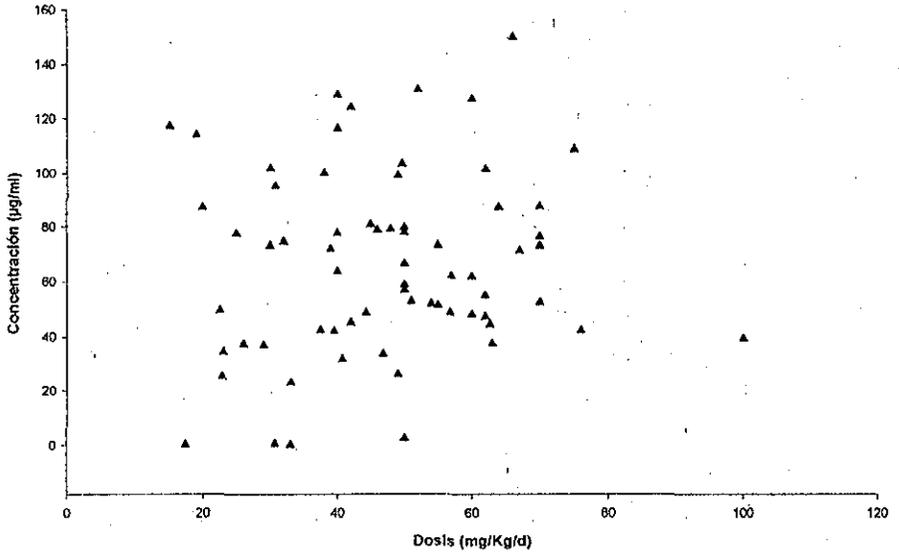


FIGURA 6. Distribución de las concentraciones de AVP encontradas en niños con epilepsia (n=71). Ajustada por peso en relación a la dosis administrada.

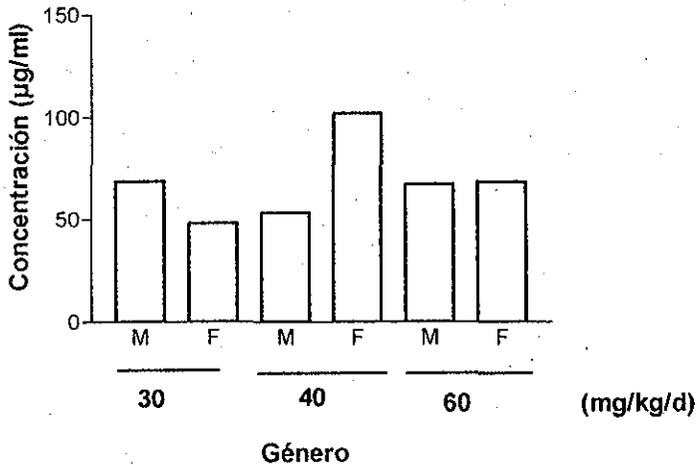


FIGURA 7. Efecto del género en los niveles de AVP.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

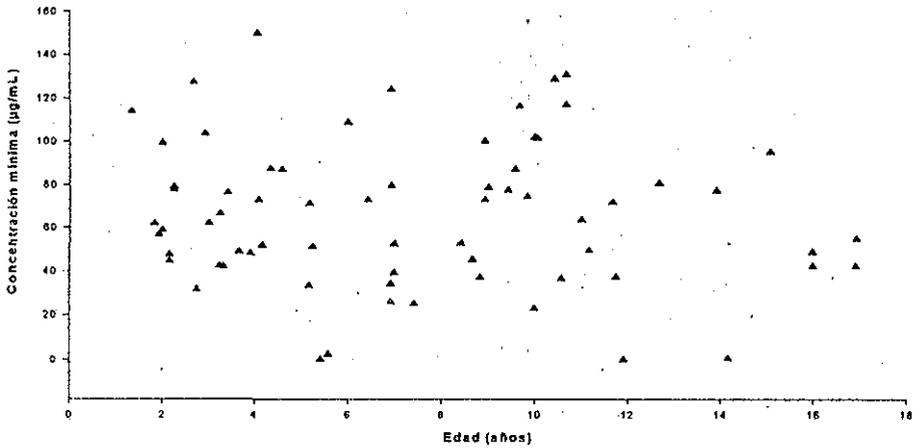


FIGURA 8. Influencia de la edad en los niveles mínimos de AVP.

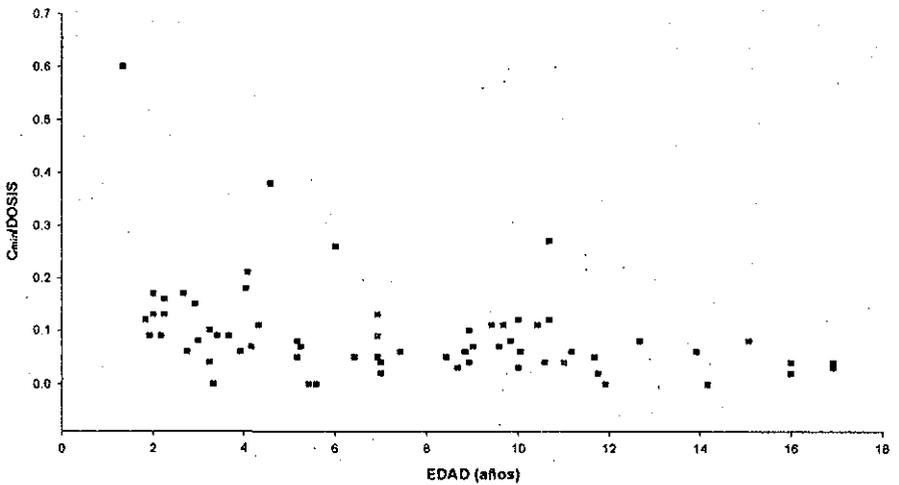


FIGURA 9. Influencia de la edad en los niveles mínimos de AVP. Concentración sérica ajustada por dosis.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

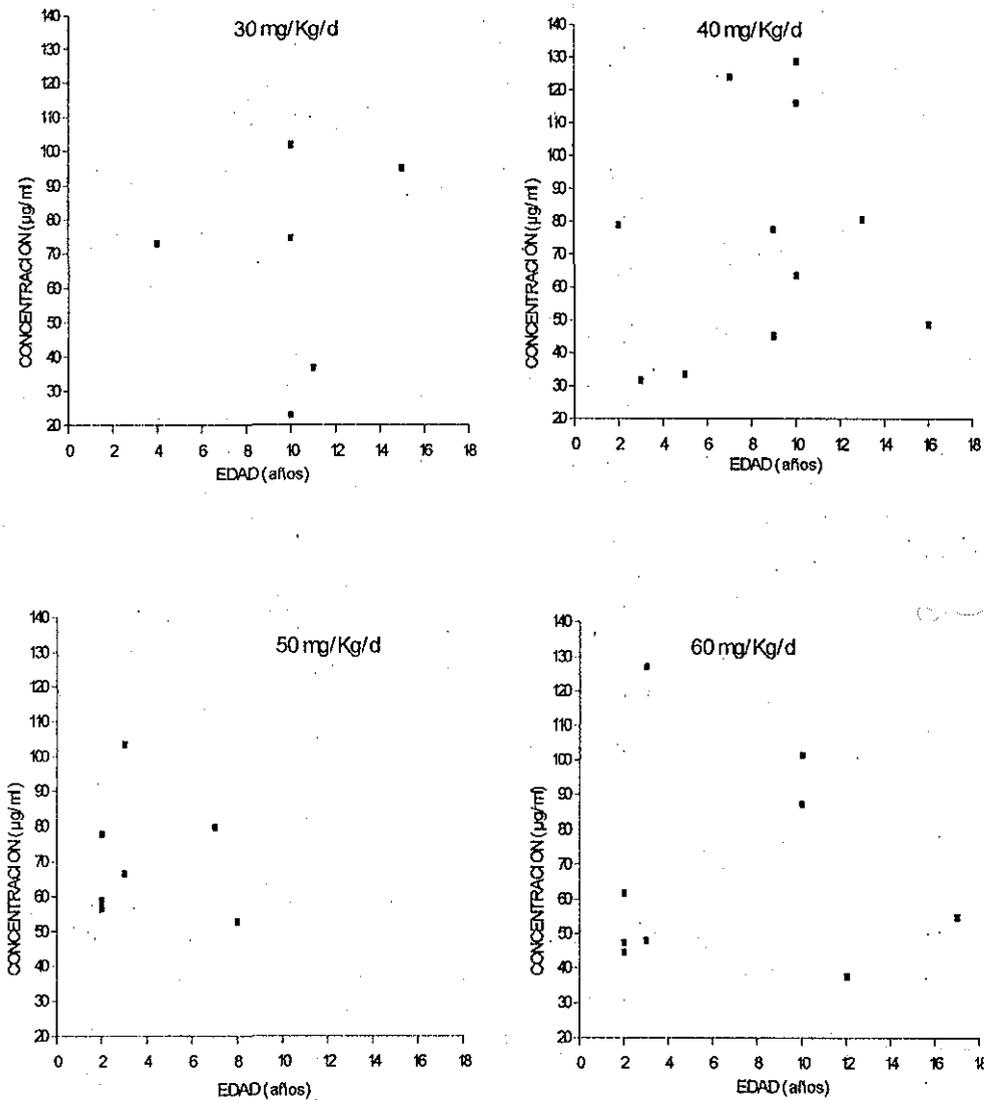


FIGURA 10. Influencia de la edad en las concentraciones de AVP. Evaluación de 4 dosis (30, 40, 50 y 60 mg/Kg/d).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

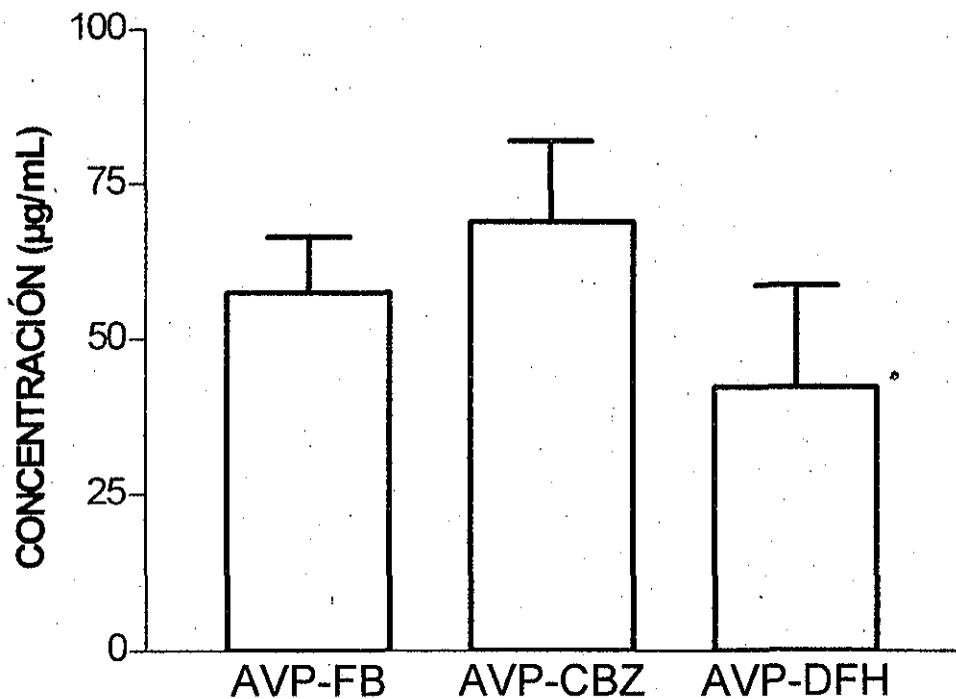


FIGURA 11. Influencia de otros antiepilépticos en los niveles de AVP.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.3 ESTUDIO II: RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ADMINISTRACIÓN DE AVP EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MIGRAÑA

Paciente 1: Durante el estudio, este paciente no presentó ninguna crisis migrañosa hasta la dosis de 10 mg/kg/día. Actualmente la dosis utilizada en este paciente es de 15 mg/Kg/día.

Paciente 2: Durante el estudio, este paciente no presentó crisis migrañosa alguna. Actualmente se emplea la dosis de 5 mg/Kg/día.

Paciente 3: Durante el estudio no presentó ninguna crisis migrañosa. Actualmente se utiliza como dosis mínima efectiva la dosis de 5 mg/Kg/día.

Paciente 4: Este paciente no presentó ninguna crisis migrañosa hasta la dosis de 5 mg/Kg/día, por lo que actualmente la dosis utilizada para este paciente es de 10 mg/Kg/día.

Paciente 5: Durante el estudio este paciente no presentó ninguna crisis migrañosa, por lo que su dosis mínima efectiva fue de 5 mg/Kg/día que es la dosis que utiliza actualmente.

Paciente 6: No se presentó ninguna crisis migrañosa durante el estudio, por lo que en la actualidad se emplea la dosis mínima efectiva de 5 mg/kg/día.

Paciente 7: No presentó ninguna crisis migrañosa durante el tratamiento por lo que se emplea la dosis de 5 mg/kg/día.

En la Tabla 7 se muestra la relación de la concentración mínima en el estado estacionario y las diferentes dosis administradas por peso. En la Figura 8 se presentan las gráficas de los niveles plasmáticos obtenidos por cada uno de estos pacientes, en la que se observa la gran variabilidad interindividual encontrada.

TABLA 7. Resumen de concentraciones de AVP en niños con migraña a los cuales se les administraron diferentes dosis.

DOSIS (mg/Kg/d)	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	PACIENTE 7
25	60.50	148.23	103.63	87.69	66.36	27.19	89.02
20	133.25	104.09	73.80	46.53	42.10	26.70	60.81
15	3.36	69.48	30.81	24.32	-	10.76	67.31
10		39.15	29.85	39.70	23.48	3.60	43.00
5		9.98	18.23		13.48	0.30	20.68

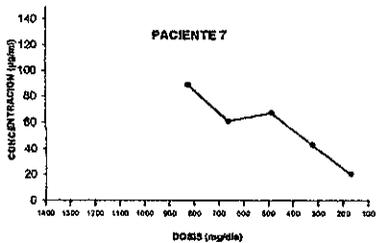
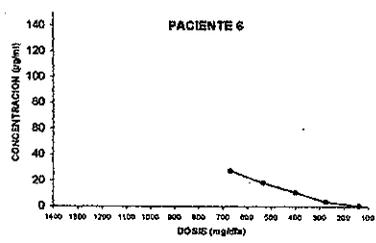
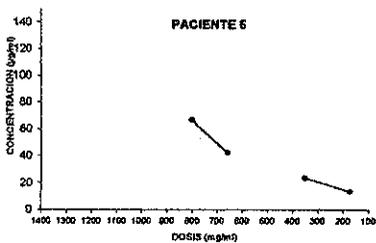
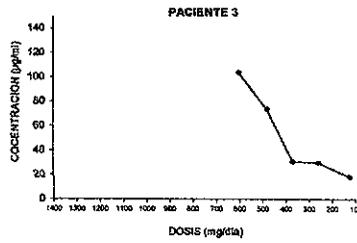
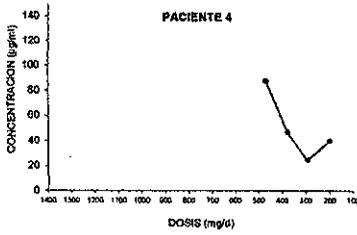
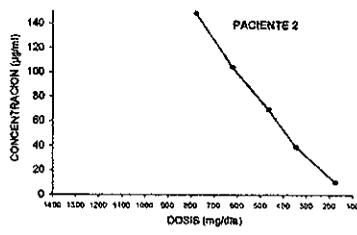
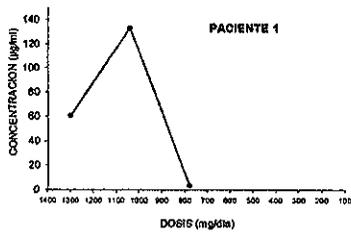


FIGURA 12. Niveles de AVP en plasma vs dosis en pacientes pediátricos con migraña sin aura.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7.1 METODO ANALÍTICO UTILIZADO PARA LA CUANTIFICACION DE ACIDO VALPROICO.

En relación al método de FPIA utilizado en el presente trabajo, se encontró que durante el periodo que duró el estudio los puntos de control de calidad cumplieron con las especificaciones de ± 2 desviaciones estándar (figuras 1,2 y 3), lo cual demuestra que el método cumple con las especificaciones y por ende los resultados son confiables.

Dado a que en el kit de reactivos la concentración más baja es de 12.5 $\mu\text{g/ml}$, se preparó una serie de diluciones con el fin de observar la relación entre la concentración y la respuesta.

Los resultados mostraron que la concentración mínima cuantificable fue de 0.12 $\mu\text{g/ml}$.

Como se puede observar en las tablas 5 y 7 los valores de concentración de todos los pacientes se encontraron dentro del rango, por lo que el método se consideró adecuado para llevar a cabo el estudio.

7.2 LIMITACIONES DEL METODO.

Como con todas las determinaciones de analitos, el valor del ácido valproico deberá ser usado conjuntamente con la información disponible de la evaluación clínica y otros procedimientos diagnósticos.

A continuación se analizarán los resultados clínicos obtenidos

7.3 ESTUDIO I: MONITOREO TERAPEUTICO DE AVP EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA.

Existen reportes en la literatura que indican que el AVP presenta una gran variabilidad interindividual tanto en adultos como en niños⁴¹.

A pesar de que este fármaco se utiliza ampliamente en nuestro país, a la fecha no existe información acerca de los niveles plasmáticos y las dosis utilizadas en pediatría.

Los resultados del presente estudio muestran que el rango de dosis utilizado va de 30 a 60 mg/Kg/día, siendo la dosis de 40 mg/Kg/día la más utilizada. Información que concuerda con lo reportado en otros estudios que indican que la dosis utilizada es de 20 a 66 mg/Kg/día dividida en dos dosis.

Al analizar los valores de niveles plasmáticos en función de la dosis (Figura 5) se encontró una gran variabilidad interindividual aun ajustando por peso, lo cual concuerda con los datos de la literatura, por lo que se procedió a hacer un ajuste de la dosis por el peso corporal. Respecto a las concentraciones mínimas en la Figura 6 se presenta la misma variabilidad interindividual lo cual demuestra, la importancia de monitorear los niveles plasmáticos de este fármaco.

Estas variaciones podrían deberse a :

1. Diferencias en la depuración en los pacientes por diferencias en el metabolismo^{12,39}.
2. Incumplimiento del tratamiento^{40,41}.

3. Diferencias en género.
4. Diferencias en la edad.
5. Combinación de otros agentes⁴³.

7.3.1 Relación entre los niveles plasmáticos y el género.

Con el fin de comparar los niveles plasmáticos con relación al género se encontró que los niveles fueron más altos en los pacientes del género femenino después de la dosis de 40 mg/Kg/día; en tanto que con las dosis de 30 y 60 mg/Kg/día no se encontraron diferencias significativas (Figura 7). Las diferencias en géneros encontradas con la dosis de 40 mg/Kg/día pueden deberse a que el número de pacientes fue pequeño, por lo que se requerirá de mayor número de datos que permitan confirmar esta aseveración.

7.3.2 Relación entre los niveles plasmáticos y la edad.

Para visualizar si existía una relación entre las concentraciones mínimas de AVP y la edad se elaboró la Figura 8 en la cual se observa que no existe una correlación entre estas variables, por ello con la finalidad de disminuir la variabilidad los valores de concentración se ajustaron por dosis y se graficaron vs edad. Los resultados que se presentan en la Figura 9, muestran que los niveles plasmáticos de AVP no se ven afectados por la edad de los niños.

Considerando que a los niños se les administraban diferentes dosis, se elaboró la Figura 10 en la que se presenta el efecto de la edad con respecto a dosis de AVP (30, 40, 50 y 60 mg/Kg/día). En esta figura se observa

nuevamente la gran variabilidad interindividual lo que indica que los niveles no dependen directamente de la edad.

7.3.3 Influencia de otros agentes sobre los niveles plasmáticos de AVP.

Dado que la mayoría de los niños estaban bajo tratamiento con más de un antiepiléptico, se procedió a evaluar la influencia de otros agentes, en los niveles de AVP. En la Figura 11 se muestra los niveles plasmáticos de AVP al ser administrado conjuntamente con FB, CBZ y DFH, en donde se puede observar que los niveles de AVP son más bajos al administrarse conjuntamente con DFH que cuando es administrado con FB y CBZ. Sin embargo al realizar la prueba de Análisis de Varianza no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de AVP y las coadministraciones antes mencionadas ($p = 0.05$).

7.3.4 Efectos adversos encontrados.

En los 71 niños con epilepsia bajo monitoreo los efectos adversos encontrados con más frecuencia fueron la macrocitosis, la neutropenia, nerviosismo, hiperplasia gingival y que coinciden con lo reportado por la literatura^{45,46, 47,48}. Estos efectos se presentaron principalmente cuando la administración se llevó durante tiempo prolongado (Tabla 5). En el caso de la macrocitosis uno de los más frecuentes en este estudio, de acuerdo a la literatura⁴⁹ podría estar directamente relacionada con niveles de AVP en plasma

mayores de 95 µg/ml. Al analizar los resultados de nuestro estudio se encontró que el 18.31% de los pacientes presentaron niveles mayores 95 µg/ml.

También se encontró un volumen corpuscular medio de ≈ 103 cuya causa de acuerdo a la literatura, se puede asociar con niveles anormales de folato y niveles elevados de vitamina B₁₂ inducidos por el AVP⁴⁹. Mientras que en el caso de la neutropenia se desconoce su causa, pero esta es reversible al suspender la administración del AVP.

En relación a los niveles plasmáticos, se encontró que solo el 46.4 % se encontraba dentro de los niveles terapéuticos (50 – 100 µg/ml) en tanto que más del 50% se encontraban fuera de este rango lo cual hace notar la necesidad de utilizar métodos farmacocinéticos para ajustar la dosis.

Con base en estos resultados se propone que una vez que se hayan determinado los niveles plasmáticos de AVP se utilice el método farmacocinético para ajustar la dosis en aquellos niños cuyos niveles estén fuera del intervalo terapéutico. Las ecuaciones propuestas son las siguientes:

Por área de superficie corporal de Haycock:

Esta ecuación es muy recomendable en pacientes pediátricos⁵⁰, debido a que el área de superficie corporal (ASC) está más estrechamente relacionada que el peso corporal, a muchas funciones tales como: gasto cardiaco, volumen sanguíneo, velocidad de filtración glomerular, crecimiento corporal, crecimiento de los órganos y volumen de respiración por minuto.

$$\text{Dosis para niños} = \frac{\text{ASC del niño}}{1.73 \text{ m}^2} \times \text{dosis del adulto}$$

donde:

ASC = área de superficie corporal (m^2)

1.73 = valor normal aceptado de ASC de un adulto promedio de 70 Kgs.

Esta ecuación se aplica después de obtener el ASC, cuya estimación más exacta se logra utilizando la ecuación:

$$\text{ASC} = W^{0.5378} \times H^{0.3964} \times 0.024265$$

donde:

W= peso (Kg)

H = altura (cm)

Cuyo nomograma resultante es el nomograma de Haycock⁵¹ (J Pediatr 1978; 93: 62-66).

La dosificación de acuerdo al ASC no es nueva, ya que en los 1950's y 1960's el uso del ASC se recomendó para determinar las dosis de fármaco en niños por Crawford y Glazco; sin embargo en la mayoría de los hospitales de nuestro país la mayor parte de las veces la dosificación de AVP se lleva a cabo por peso corporal que es la forma de dosificación recomendada para adultos por los fabricantes.

Otras ecuaciones que podrían ser de utilidad son:

$$\bullet C_{ss} = \frac{FDm}{Cl \tau}$$

$$\bullet C_{max_{ss}} = \frac{FDm}{Vd (1 - e^{-ke\tau})}$$

$$\bullet C_{min_{ss}} = C_{max_{ss}} e^{-ke\tau}$$

$$R = \frac{1}{1 - e^{-ke\tau/1/2}}$$

Donde C_{ss} : Niveles en el estado estacionario

F: Biodisponibilidad

Cl: Depuración

τ : Intervalo de dosificación

R: Factor de acumulación

Ke: constante de eliminación

7.4 ESTUDIO II: ADMINISTRACIÓN DE AVP EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MIGRAÑA.

Al comparar los niveles plasmáticos mínimos de los niños a los cuales se les administraron diferentes dosis de AVP para el tratamiento de la migraña, se encontró nuevamente una gran variabilidad interindividual. Así para la dosis de 25 mg/Kg/día los niveles oscilaron entre 27.19 y 148.23 $\mu\text{g/ml}$, mientras que después de la dosis más baja (5 mg/Kg/día) los niveles oscilan entre 0.3 y 20.68 $\mu\text{g/ml}$.

Aun cuando el tamaño de la muestra es pequeño esta variabilidad concuerda con la obtenida en el primer estudio y refuerza la necesidad de que aun para el tratamiento de la migraña es necesario medir los niveles plasmáticos de este fármaco

En la actualidad no existe una dosis establecida para el tratamiento de la migraña sin aura, las dosis que se utilizan son las mismas que las empleadas para el tratamiento de la epilepsia; es decir dosis altas, las cuales al emplearse por periodos prolongados de tiempo pueden causar efectos adversos además de daño hepático.

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que no es necesario administrar dosis altas para obtener el efecto terapéutico deseado (desaparición de la migraña sin aura), y que se podrían utilizar dosis entre 5 – 10 mg/Kg/día lo cual presentará la ventaja de que los efectos adversos se vean disminuidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dado que este es un estudio piloto, sería conveniente aumentar el tamaño de muestra con el fin de dar soporte a nuestros resultados.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

8. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en el presente trabajo, se encontró que:

- ❖ El método analítico utilizado es un método analítico exacto, preciso y confiable además de accesible.
- ❖ En niños existe una gran variabilidad interindividual en los niveles de AVP la cual no está relacionada con la edad o el género.
- ❖ Los fármacos antiepilépticos fenobarbital, carbamazepina y fenitoína (FB, CBZ y DFH) no afectaron los niveles mínimos de AVP en el estado estacionario.
- ❖ El 35.21 % de los niños presentaron niveles subterapéuticos y el 18.31 % niveles supratapéuticos por lo que sería conveniente utilizar el manejo farmacocinético y con ello mejorar la farmacoterapia.
- ❖ En niños con migraña sin aura, las dosis de AVP podrían ser menores que las utilizadas para el tratamiento de la epilepsia. Es necesario hacer más estudios que justifiquen esta aseveración.

9. BIBLIOGRAFIA

1. SCHUMACHER GE. Introduction to therapeutic drug monitoring en Therapeutic Drug Monitoring. Schumacher eds. 1a. edic. Norwalk, Connecticut. Appleton & Lange, 1995: 1-17.
2. MERVYN JE. The role of therapeutic drug monitoring in improving the cost effectiveness of anticonvulsant therapy. Clin Pharmacokinet , 1995; 29(1): 29-35.
3. EADIE MJ. Plasma antiepileptic drug monitoring in a neurological practice: a 25-year experience. Ther Drug Monit 1994; 16(8): 458-68.
4. TANGE SM, Grey VL, Senecal PE. Therapeutic drug monitoring in pediatrics: a need for improvement. J Clin Pharmacol 1994; 34: 200-14.
5. GILMAN JT. Therapeutic drug monitoring in the neonate and pediatric age group: problems and clinical pharmacokinetic implications. Clin Pharmacokinet 1990; 19: 1-10.
6. BRUNI J, Wilder BJ. Valproic acid: review of a new antiepileptic drug. Arch Neurol 1979; 36: 393-
7. COULTER DL, Wu H, Allen RJ. Valproic acid therapy in childhood epilepsy. JAMA 1980; 244(8): 785-88.
8. SHERARD ES, Steiman GC, Coiri d. Treatment childhood epilepsy with vaproic acid: results of the first 100 patients en a 6-month trial. Neurology (NY); 1980, 30: 31-5.

9. HERING R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992; 12: 81-4.
10. KLAPPER J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose - controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17: 103-8.
11. CARUSO JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000; 40: 672-76.
12. REED MD, Besunder JB. Developmental pharmacology: ontogenic basis of drug disposition. *Pediatrics Clinic of North America* 1989; Oct 36(5):1053-74.
13. DODSON WE, Tasch V. Pharmacology of valproic acid in children with severe epilepsy: clearance and hepatotoxicity. *Neurology* 1981; 31: 1047-50.
14. CLOYD JC, Kriel RL, Fisher JH, Sawchuk RJ, Eggerth RM. Pharmacokinetics of valproic acid in children: I. Multiple antiepileptic drug therapy. *Neurology (NY)* 1983; 33: 185-91.
15. CHIBA K, Suganuma T, Iriki T, Shirai Y, Naitoh H, Hori M. Comparison of steady-state pharmacokinetics of valproic acid in children between monotherapy and multiple antiepileptic drug treatment. *J Pediatr* 1985; 106: 653-58.

16. CLOYD JC, Kriel RL, Fischer JH. Valproic acid pharmacokinetics in children. II. Discontinuation of concomitant antiepileptic drug therapy. *Neurology* 1985; 35: 1623-1627.
17. DUNCAN JS, Patsalos PN, Shorvon SD. Effects of discontinuation of phenytoin, carbamazepine, and valproate on concomitant antiepileptic medication. *Epilepsia* 1991; 32: 101-15.
18. GOULDEN KJ, Dooley JM, Cammfield PR. Clinical valproate toxicity induced by acetylsalicylic acid. *Neurology* 1987; 37: 1392-94.
19. FRENCH JA, Gidal BE. Antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 2000; 41 (suppl 8): S30-36.
20. MURPHY JV, Marquardt KM, Shung AL. Valproic acid associated abnormalities of carnitine metabolism. *Lancet* 1985; 1: 820-21.
21. COULTER DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991; 6: 7-14.
22. SUCHY FJ, Balistreri WF, Buchino JJ. Acute hepatic failure associated with the use of sodium valproate. *N Engl J Med* 1979; 300: 962-66.
23. DREIFUSS FE, Langer DH, Moline KA. Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984. *Neurology* 1989; 39: 201-7.
24. FARREL K, Abbott FS, Junker AK, Waddel JS, Pippenger CE. Successful treatment of valproate hepatotoxicity with N-acetylcysteine. *Epilepsia* 1989; 3: 700
25. WILLMORE IJ, Triggs WJ, Pellock JM. Valproate toxicity: risk-screening strategies. *J Child Neurology* 1991; 6: 3-6.

26. SIEMES H, Nau H, Schultze K, Wittfoht W, Drews E, Penzien J, Seidel U. Valproate (VPA) metabolites in various clinical conditions of probable VPA-associated hepatotoxicity. *Epilepsia* 1993; 34(2): 332-46.
27. CLANCY RR. Valproate: an update-The challenge of modern pediatric seizure management. *Curr Probl Pediatr*, April 1990: 163-231.
28. DONNADIEU. Valproato de magnesio. Antiepiléptico de amplio espectro. *Drugs of Today* 1994; 30 (Supl 7): 1-2.
29. RABASEDA X. Valproato de magnesio. Antiepiléptico de amplio espectro. *Drugs of Today* 1994; 30 (Supl 7): 3-22.
30. USPDI 2000. Drug Information for the Health Care Professional. Micromedex vol. 1. 20a. edición. 2000.
31. IPCS INCHEM 2001.
32. GRAM L, Bentsen D. Valproate: an updated review. *Acta Neurol Scand*, 1985; 72: 129-139.
33. CUTRER FM., Limmroth V., Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*, 1997; 17: 93-100.
34. KLOTS U, Antonin KH. Pharmacokinetics and bioavailability of sodium valproate. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 736-43.
35. HERNGREN I, Lundberg BL, Nergårdh. Pharmacokinetics of total and free valproic acid during monotherapy in infants. *J Neurol* 1991; 238: 315-19.

36. TAKETOMO CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. American Pharmaceutical Association eds., 7^a. Edic., Lexi-comp inc. Hudson (cleveland) 2000.
37. GUGLER R, Mueller G. Plasma protein binding of valproic acid in healthy subjects and in patients with renal disease. Br J Clin Pharmac 1978; 5: 441-46.
38. GOODMAN & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Hartman-Limbird-Molinoff-Kuddon-Goodman eds. 9^a. Edic. McGraw-Hill interamericana. 1996.
39. MATSUDA I, Higashi A, Inotsume N. Physiologic and metabolic aspects of anticonvulsants. Pediatric Clinics of North America 1989; 36(5): 1099-1111.
40. RUDD P, Lenert L. Pharmacokinetics as an aid to optimizing compliance with medications. Clin Pharmacokinet 1995; 28(1):1-6.
41. FEINBERG J. Interdisciplinary success: therapeutic drug monitoring programs. Clin Lab Sci 1990; March - April 3(2):74-6.
42. CLOYD JC, Fischer JH, Kriel RL, Kraus DM. Valproic acid pharmacokinetics in children. IV. Effects of age and antiepileptic drugs on protein binding and intrinsic clearance. Clin Pharmacol Ther 1993; 53 (1): 22-9.
43. KUT H. Drug interactions between antiepileptic drugs and other drugs. Clin Ther 1985; 7(2): 254-57.

44. SPINA E, Pisani F, Peruca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. *Clin Pharmacokinet* 1996; Sep 31(3): 198-214.
45. HAYASAKA K, Takahashi I, Kobayashi Y, Linuma K, Narisawa K, Tada K. Effects of valproate on biogenesis and function of liver mitochondria. *Neurology* 1986; 36: 351-56.
46. WATTS RG, Emanuel PD, Zuckerman KS, Howard TH. Valproic acid-induced cytopenias: evidence for a dose-related suppression of hematopoiesis. *Journal of Pediatrics* Sep1990; 117(3): 495-99.
47. ZELLER JA, Schlesinger S, Runge U; Kessler C. Influence of valproate on platelet activation and hematologic values. *Epilepsia* 1999; 40(2): 186-89.
48. ACHARYA S, Bussel JB. Hematologic Toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(1):62-5.
49. SUNDER FR, May R. valproate-induced macrocytosis. *Epilepsia* 1988; 29(5): 670.
50. SPINO M, Rasymas A, Radde IC. Dosing considerations and therapeutic drug monitoring. En : *Pediatric Pharmacology and therapeutics*. Radde IC y MacLeod SM Eds. 2ª. Edic. 1992. Edit. Mosby. Baltimore USA. pp 169-83.
51. HAYCOCK GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area. A height-weight formula validated in infants, children and adults. *J Pediatr* 1978; 93: 62-66.

52. ABBOTT Laboratories. Tdx System Assay. Abbott Laboratories. U.S.A.

APÉNDICE I

CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS CON MIGRAÑA QUE PARTICIPARON EN EL ESTUDIO II

Paciente 1: paciente femenino de 13 años de edad, con peso de 52 Kg con antecedentes familiares de migraña. Con inicio a los 10 años. Presentando 3-4 crisis por semana con duración de 1-2 horas, caracterizadas por dolor unilateral, pulsátil, opresivo, con presencia de fotofobia, fonofobia, náuseas, vómito, y empeoramiento con el ejercicio. Con palidez y decaimiento.

Paciente 2: paciente masculino de 10 años de edad con peso de 31 Kg. Con inicio a los 3 años. Presentando 2-3 crisis por semana con duración de hasta 3 horas; caracterizadas por dolor unilateral, pulsátil, opresivo, con presencia de fotofobia, náuseas, palidez y sueño.

Paciente 3: paciente masculino de 6 años 5 meses de edad de 24 Kg de peso con antecedentes familiares de migraña. Presentando 1-3 crisis por semana con duración de hasta 4 horas caracterizadas por dolor unilateral, pulsátil, opresivo con presencia de fonofobia, náuseas, ocasionalmente vómito.

Paciente 4: paciente masculino de 6 años 9 meses de edad con 19.2 Kg de peso.

Presentando 1-2 crisis por semana con duración de hasta 3 horas; caracterizadas por presencia de dolor unilateral, pulsátil, opresivo con presencia de fonofobia, náuseas.

Paciente 5: paciente femenino de 12 años de edad con 32 Kgs de peso. Con antecedentes familiares de migraña. Presentando crisis con duración de hasta 8 horas, caracterizadas por dolor unilateral, pulsátil, opresivo, con presencia de fotofobia, fonofobia, náusea, vómito, empeorando con el ejercicio. Con palidez.

Paciente 6: paciente femenino de 8 años de edad con peso de 27.5 Kgs de peso. Presentando crisis con duración de hasta 4 horas, caracterizadas por dolor unilateral, pulsátil, opresivo, con presencia de fotofobia, fonofobia, náusea, vómito, empeorando con el ejercicio. Con palidez.

Paciente 7: paciente masculino de 9 años 11 meses de edad, con antecedentes familiares de migraña. Presentando crisis de 1 a 2 veces por semana con duración de hasta 4 horas, caracterizadas por la presencia de dolor unilateral, pulsátil, opresivo, con fonofobia, náuseas, sueño y ocasionalmente vómito.

APÉNDICE III
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F., a ___ de ___ del 200__

A quien corresponda:

Hago de su conocimiento que el día ___ del mes _____ del 200__ fui a la consulta de Neurología de la Clínica Integral en Rehabilitación y Educación Especial y el Neurólogo, me explicó que los pacientes, como mi familiar, que padecen migraña sin aura y que han sido tratados con ácido valproico, son dosificados como los pacientes que padecen epilepsia, lo cual puede provocar daños al hígado. Y como se necesita controlar la migraña en mi hijo (a) con la menor dosis posible y que no tenga problemas, se me invitó para que mi hijo (a) participe en el estudio cuyo objetivo es conocer la dosis mínima de ácido valproico inhibitoria de la migraña sin aura en pacientes pediátricos.

He sido informado (a) en forma clara y amplia que el estudio consta de 2 fases. En la primera se iniciará el tratamiento de la migraña sin aura, administrando una dosis inicial de 25 mg/Kg/día durante 2 meses, después de los cuales me presentaré a consulta con mi hijo (a) para que sea evaluado (a) por el Neurólogo, si mi hijo (a) presentó respuesta, pasará a la segunda fase. En la segunda fase se llevará a cabo la reducción de dosis en donde se dosificará a mi hijo(a) de acuerdo al peso e iniciando con la reducción en 5 mg la dosis inicial de 25 mg/Kg/día, es decir se le dará un frasco con las cápsulas correspondientes a una dosis de 20 mg/Kg/día 2 veces al día durante 15 días al término de los cuales se citará a mi hijo(a) para ser evaluado por el Neurólogo, si el fármaco fue efectivo, se le tomará una muestra de 1 ml y se le dará otro frasco con las cápsulas correspondientes a los siguientes 15 días con la siguiente dosis reducida siguiendo el mismo procedimiento que para la dosis anterior. Las siguientes dosis a administrar serán de 15 mg/Kg/día, 10 mg/Kg/día y 5 mg/Kg/día 2 veces al día durante 15 días continuando de manera similar a lo explicado al inicio. También se me ha informado que hay riesgo de que mi hijo(a) presente molestias como náuseas, vómito y erupciones cutáneas, si es así se suspenderá la terapia.

Como beneficios espero que mi hijo(a) reciba consulta cada vez que lo necesite o cuando haya reajuste de dosificación, así como monitoreo continuo y control de las crisis.

Si no se encontrara una dosis mínima de ácido valproico que controle las crisis migrañosas de mi hijo (a), el médico a cargo dará un tratamiento alterno.

Se me aseguró que recibiré respuesta a todo tipo de preguntas y dudas relacionadas con y durante el estudio, aún cuando esto pudiera afectar mi decisión respecto a que mi hijo(a) siga participando.

Por lo anterior y sin ningún tipo de presión, **doy mi consentimiento** para que mi hijo(a) _____ de _____ años de edad, participe en este estudio.

Finalmente teniendo conocimiento de los fines de este estudio y sabiendo que será en beneficio de mi hijo(a), me comprometo a seguir las instrucciones dadas por los responsables.

PADRE O RESPONSABLE LEGAL:

NOMBRE: _____

FIRMA: _____

PARENTESCO: _____

TESTIGOS:

NOMBRE: _____

FIRMA: _____

NOMBRE: _____

NOMBRE: _____

RESPONSABLES:

NOMBRE: _____

FIRMA: _____

NOMBRE: _____

NOMBRE: _____

