



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

RIESGO TERATOGENICO DEBIDO AL USO DEL
ACIDO VALPROICO DURANTE EL EMBARAZO.

TRABAJO MONOGRÁFICO DE
ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
ADRIÁN HERIBERTO CHÁVEZ CERÓN



MÉXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE : Prof. ANA MARIA VÁZQUEZ ÁLVAREZ

VOCAL : Prof. JAVIER ALFREDO CARBALLO PEREA

SECRETARIO : Prof. JUAN GABRIEL NAVARRETE VÁZQUEZ


1er. SUPLENTE : Prof. MARIA DE LOURDES MAYET CRUZ

2do. SUPLENTE: Prof. ALEJANDRO ORTIZ OSORNIO

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA, FACULTAD DE MEDICINA,
INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA, U.N.A.M.

ASESOR



M. en C. JUAN GABRIEL NAVARRETE VÁZQUEZ

SUSTENTANTE



ADRIAN HERIBERTO CHÁVEZ CERÓN

A la U.N.A.M.

*Ser cuando no se sueña...
Es no ser nadie...*

Un día

*Uno resuelve darlo todo
Sin importar si es mucho.
Total,
Uno tiene bastante
Y hasta le sobra.
En cada cosa
Va el alma entera,
Inagotable, perfecta.*

A mi madre:

El regalo de la libertad

Cuando me fui de mi casa, niño aún, mi madre me acompañó a la estación, y cuando subí al tren me dijo:

"Este es el segundo y último regalo que puedo hacerte, el primero fue darte la vida, el segundo la libertad para vivirla."

Porque eres el más grande ejemplo de amor, esfuerzo, y fortaleza. Porque todo lo que soy es por ti y gracias a ti.

Con todo el amor, respeto, admiración y cariño que te tengo: ¡GRACIAS!

Muchos creen que tener talento es cuestión de suerte; casi nadie piensa que la suerte puede ser cuestión de talento.

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

NOMBRE: Adrian Heriberto

Chávez Cerón

FECHA: 24-Mayo-2004

FIRMA: 

A mi padre:

Mi padre me dijo una vez:

"La felicidad existe para aquellos que lloran, aquellos que les duele, aquellos que han buscado, aquellos que han tropezado; porque solamente ellos pueden apreciar la importancia de las personas que han tocado sus vidas".

Te agradezco el que hubieras sido mi ejemplo a seguir, porque para mi el día en que tú te recibiste ha sido uno de los días más inolvidables de mi vida.

Gracias por tu ejemplo y por mostrarme que aunque parezca difícil siempre hay una razón para superarse.

**A mis hermanas
Rosario y Bety:**

Gracias: por su cariño, comprensión, apoyo y paciencia en los momentos difíciles. Porque somos una gran familia y a pesar de todo podremos salir adelante.

A Itzel:

Recuerda que: "...la vida es cuestión de vida; el tiempo es cuestión de tiempo; la vida dura un momento; y el tiempo toda la vida..."

Cuida tu sueño, trabaja por tu sueño y se cumplirá tu destino porque en el sueño Dios nos deja ver algo de lo mucho que tiene pensado para nosotros, además cuando tienes un sueño el Universo conspira para que se cumpla porque al Universo le conviene tu felicidad.

*Y recuerda que: el amor no es consuelo...
es luz.*

Agradezco infinitamente al Maestro en Ciencias Juan Gabriel Navarrete Vázquez por su apoyo y dirección en esta tesis y su valioso tiempo.

Agradezco a los profesores:

Ana María Vázquez Álvarez, Javier Alfredo Carballo Perea, María de Lourdes Mayet Cruz y Alejandro Ortiz Osornio por sus valiosos comentarios.

A Liliana, Mari Paz, Laura, Claudia, Mercedes, Alejandra quienes han compartido grandes momentos de sus vidas conmigo y merecen una mención especial en este trabajo.

A Chuchín y Alan

A los que se me olvidaron y que de una forma u otra han contribuido para que yo me encuentre aquí. ¡Mil gracias!

INDICE

PÁGINA

1.- OBJETIVO	1
---------------------------	---

2.- ANTECEDENTES	1
-------------------------------	---

3.- INTRODUCCIÓN A LA TERATOGENESIS

a) Concepto y definición	3
b) Prevalencia de malformaciones congénitas	3
c) Exposición de medicamentos durante el embarazo	4
d) Clasificación de los medicamentos según el riesgo teratogénico	6

4.- EPILEPSIA

a) Definición	13
b) Historia	14
c) Clasificación	17
d) Signos y síntomas	20
e) Fisiopatología	21

f) Diagnostico	23
g) Epidemiologia	26
h) Tratamiento	27

5.- EL ÁCIDO VALPROICO COMO MEDICAMENTO EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

a) Características fisicoquímicas del ácido valproico	30
b) Usos del ácido valproico	31
c) Toxocinetica del ácido valproico.....	31
I- Absorción	33
II- Distribución	35
III- Metabolismo	36
IV- Excreción	38
d) Toxodinamia del ácido valproico	39
I- Mecanismo de acción	39
II- Reacciones adversas	42

6.- EFECTOS TERATOGÉNICOS DEL ÁCIDO VALPROICO

a) Reportes	44
b) Interacciones del ácido valproico	48
c) Mecanismos de toxicidad	51

7.- EFECTO PROTECTOR DEL ÁCIDO FÓLICO DURANTE EL EMBARAZO

a) Mecanismos de toxicidad relacionados con la disminución de ácido fólico	57
b) Riesgo en los primeros meses de embarazo	68
c) Seguridad	74
8.- CONCLUSIÓN	77
9.- BIBLIOGRAFÍA	80

1.- OBJETIVO

Aportar información que permita documentar la seguridad y/o el riesgo en la utilización del ácido valproico (AVP) durante el embarazo, con un enfoque toxicológico y de especial interés en los eventos teratogénicos relacionados.

2.- ANTECEDENTES

Hace décadas se creía que la placenta era una barrera impenetrable que protegía al feto de los efectos adversos de los fármacos. El desastre de la talidomida (finales de los cincuentas y principios de los sesentas), cambió completamente esta idea, demostrando que la exposición del feto a fármacos durante los períodos críticos del desarrollo podía producir daños irreversibles. A pesar de las altas tasas de malformaciones (20-30%) y de sus características especiales, la teratogenicidad de la talidomida no fue sospechada durante años. El daño producido por la talidomida ha sugerido que cualquier fármaco pueda ser una nueva talidomida.^{1, 2}

La importancia de factores ambientales en la teratología humana, ha venido a ser un claro ejemplo de los efectos teratogénicos en los seres humanos. Primero, la epidemia de rubéola en Australia mostró el aumento de casos de cataratas congénitas, muertes y sordera en los niños en 1941.^{3, 4} Más tarde, el uso frecuente durante el embarazo de sedantes como la talidomida provocó numerosos defectos en extremidades.^{5, 6}

Otros agentes teratogénicos conocidos son el alcohol, los anticonvulsivos, los quimioterapéuticos antineoplásicos, la cocaína, el ácido retinoico (tratamiento para el acné), y los antibióticos tales como las tetracilinas y aminoglucósidos (estreptomina, gentamicina, tobramicina). En 1955 se descubrió en Japón una "epidemia" de parálisis cerebral debida a que las embarazadas consumían pescado contaminado con el producto industrial metilmercurio.^{6,7}

Diferentes infecciones padecidas por una gestante pueden lesionar al feto. La más típica, la rubéola, puede producir retraso mental, ceguera y/o sordera en el recién nacido. La vacunación de niñas y adolescentes evita que se produzca la infección durante los embarazos futuros de esas mujeres.⁵

Otras infecciones que pueden dañar al feto si se producen durante la gestación son el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la varicela, la toxoplasmosis y la infección por citomegalovirus.³⁻⁵

Las mujeres con diabetes mellitus tipo I (insulino-dependiente) mal controlada durante la gestación, pueden tener hijos con cardiopatías congénitas y otros problemas. La fenilcetonuria (enfermedad del metabolismo) puede producir polimalformaciones y retraso mental en el niño, si no se controla durante el embarazo.^{8,9}

3.- INTRODUCCIÓN A LA TERATOGENESIS

a) DEFINICIÓN DE TERATOGENESIS

Se define como teratogénesis o dismorfogénesis la alteración morfológica, bioquímica o funcional, inducida durante el embarazo y que es detectada durante la gestación, en el nacimiento o con posterioridad. Estas alteraciones pueden clasificarse en mayores, (focomelia) o menores, (retraso en el desarrollo del comportamiento).³

b) PREVALENCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

La prevalencia de las malformaciones congénitas mayores depende de diversos factores como la población en estudio, el punto donde los datos son recopilados después del nacimiento y la clasificación del defecto congénito. Se calcula que la prevalencia de malformaciones congénitas mayores reconocida en el nacimiento es de un 3% y que otro 3% de malformaciones congénitas mayores no son reconocidas durante el periodo neonatal. Este 6% no incluye retraso en el crecimiento mental o físico o malformaciones congénitas menores como hidrocele, angioma y hernias, que no tienen significación médica.⁴

No todas las malformaciones pueden ser atribuidas al uso de fármacos. El 40% de las malformaciones es de origen desconocido. De un 12 a un 25% son defectos genéticos, siendo el síndrome de Down el más frecuente de este grupo. Otro 20% son debidos a interacciones entre factores hereditarios y factores ambientales. De un 5 a un 9% de las malformaciones son atribuidas a factores ambientales como

agente único. Estos factores ambientales pueden ser enfermedad o infección de la madre, productos químicos o fármacos. Se incluyen, también, enfermedades maternas como diabetes y epilepsias. La diabetes es la enfermedad crónica que más frecuentemente causa teratogénesis (90% de las enfermedades maternas que pueden causar malformaciones mayores). Las malformaciones congénitas debidas a factores estrictamente medioambientales son del 0.1 al 0.2% de todos los nacidos vivos y solamente una pequeña parte de éstos son debidos a fármacos que actúan como teratógenos. Se calcula que del 2 al 5% de las anomalías congénitas son atribuidas a fármacos. Lo más importante de estas anomalías producidas por fármacos es que aunque sea un porcentaje muy bajo, sería evitable en la mayoría de los casos ya que las consecuencias, además de emocionales y sociales, son de tipo económico.^{3, 4, 9, 10}

c) EXPOSICIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO

La exposición a medicamentos durante el embarazo es elevada. Entre un 44.2 y un 99.5% de las mujeres embarazadas, según diversos estudios,^{3, 5, 10} toman algún medicamento durante la gestación. El número medio de fármacos durante el embarazo varía entre 2.6 y 13.6 fármacos por mujer gestante.^{6, 8-11} En un estudio llevado a cabo en la población danesa se vio que el 26.6% de las embarazadas habían recibido medicación potencialmente dañina para el feto y un 28.7% recibieron medicación sin clasificación teratogénica.¹² Los resultados obtenidos en otro estudio realizado en Francia señalan que el 59% de las mujeres embarazadas recibieron medicamentos clasificados con la categoría D de la FDA, un 1.6%

recibieron medicamentos de la categoría X y un 78.9% medicamentos que no tienen ninguna categoría asignada.⁹

Hay que tener en cuenta el incremento de la edad a la que las mujeres están teniendo los hijos, lo que hace que aumente el número de mujeres que estén sometidas a tratamientos de larga duración por enfermedades diagnosticadas antes de quedar embarazadas, También a mujeres con condiciones que se creían incompatibles con el embarazo como el lupus eritematoso o enfermedades cardiacas en las que el número de embarazos ha aumentado mucho en las últimas décadas.¹

Otro factor a considerar, son los cambios fisiológicos propios de la gestación (variación del volumen plasmático y depuración renal, aparición de nuevos compartimentos como la placenta y órganos fetales), que pueden afectar a los parámetros farmacocinéticos de los fármacos alterando su eficacia y toxicidad tanto para la madre como para el feto.¹¹⁻¹³

Los medicamentos pueden dañar al feto en cualquier periodo del embarazo, aunque el periodo de mayor riesgo es el primer trimestre ya que durante la fase embrionaria (días 20-55) tiene lugar la formación de la mayoría de los órganos.¹¹⁻¹³

d) CLASIFICACIONES DE LOS MEDICAMENTOS SEGÚN SU RIESGO TERATOGÉNICO

Se han desarrollado múltiples clasificaciones para agrupar a los medicamentos en función de su riesgo teratogénico. La más frecuente y útil en nuestro medio es la de la FDA (*Food and Drug Administration*), lo que no excluye la utilidad de la información que pueden aportar otros tipos de clasificaciones.¹⁴

Clasificación de la FDA

Esta clasificación fue descrita por primera vez en septiembre de 1979 en el *FDA Drug Bulletin* y se va renovando periódicamente.^{1, 3, 5, 9, 13, 14} No fue la primera en utilizarse, ya que la clasificación sueca es anterior, pero sí es la de uso más frecuente en nuestro país.

Se distinguen cinco categorías que se mencionan a continuación:

- A. Estudios controlados realizados con el fármaco que no han demostrado un riesgo para el feto durante el primer trimestre y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores, por lo que la probabilidad de teratogénesis parece remota.
- B. Se distinguen 2 supuestos:
 - Estudios en animales no han mostrado riesgo teratogénico aunque no se dispone de estudios controlados en embarazadas.
 - Estudios en animales han mostrado un efecto teratígeno no confirmado por estudios en embarazadas durante el primer trimestre de gestación y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

- C. Se asigna a aquellos fármacos para los que se considera que solamente han de administrarse si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Hay 2 posibilidades:
- Existen estudios en animales que revelan efectos teratógenos sobre el feto y no existen estudios en mujeres.
 - No existen estudios ni en animales ni en mujeres.
- D. Aquellos fármacos para los que hay una clara evidencia de riesgo teratogénico. Un ejemplo sería el de un medicamento que fuera necesario para tratar una enfermedad grave o una situación límite y no existan alternativas más seguras.
- X. Los medicamentos pertenecientes a esta categoría están contraindicados en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Estudios realizados en animales o en humanos han mostrado la aparición de anomalías fetales y/o existen evidencias de riesgo teratogénico basado en la experiencia humana. El riesgo que supone la utilización de estos fármacos en embarazadas supera claramente el posible beneficio.

Para aplicar esta clasificación a la hora de realizar una prescripción se debe de tomar en cuenta que los estudios en animales son orientativos, pero no extrapolables a la especie humana. Así, por ejemplo, la talidomida no demostró ser teratógena en los ensayos realizados con roedores y, sin embargo, está contraindicada en el embarazo (categoría X). Un caso contrario podría ser el del ácido acetilsalicílico, que ha mostrado efectos teratogénicos y embriocidas en animales (categoría D), pero en estudios controlados realizados en humanos no ha mostrado teratogenicidad.¹⁴⁻¹⁷

Además, se sabe que muchos principios activos no tienen ninguna categoría asignada por la FDA, que hay otros de uso muy común en Europa (metamizol, deflazacort) que no están comercializados en EE.UU. y que algunos clínicos ateniéndose al principio de *primum non nocere* prescriben medicamentos “naturales” o de origen vegetal de los que no se tienen datos ni en embarazadas ni en animales de experimentación y por último, que la categoría C es como un “cajón desastre” donde se encuadran muchos medicamentos (66% del total) a los que se les asigna esa categoría al aprobarlos.^{7, 15}

Por otra parte, los estudios en embarazadas son retrospectivos, ya que no es éticamente aceptable realizar ensayos clínicos de este tipo, por lo que solamente se dispone de experiencia con los fármacos más antiguos. Hay que añadir a la limitación de la investigación clínica por motivos éticos la dificultad de establecer una relación causa efecto ya que se trata de un problema en el que intervienen múltiples factores.¹⁶

Muchas veces la información aportada por esta clasificación se muestra insuficiente y en tal caso se deben hacer acotaciones, así, por ejemplo, en la publicación sobre medicamentos y embarazo del Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME), aparece un sistema de sub y superíndices que completa la información aportada por la clasificación de la FDA.³ Siendo L (A, B, C, D, X) la letra que representa la clasificación teratogénica de un fármaco. Se distinguen las categorías siguientes:

LM: El laboratorio valora el uso del producto durante el embarazo en su literatura profesional.

L*: Categoría otorgada por el laboratorio.

L#: Categoría en el tercer trimestre del embarazo o en el embarazo a término.

L§: Categoría otorgada por otras causas (vía de administración, dosis elevadas o tratamiento prolongado).¹⁴

Otras clasificaciones según su importancia o frecuencia

Algunos autores proponen clasificaciones adicionales según la importancia o frecuencia del efecto teratogénico.³⁻⁵

Según importancia:

- Teratígeno probado.
- Teratígeno probable.
- Teratígeno posible.
- Teratígeno improbable.
- No teratígeno.

Según frecuencia:

- Teratígeno frecuente.
- Teratígeno ocasional.
- Teratígeno infrecuente.
- No teratígeno.

Estas clasificaciones tienen interés desde el punto de vista práctico, ya que, por ejemplo, la furosemida y el diazepam pertenecen ambos a la categoría D de la FDA, pero el diazepam se considera teratígeno humano improbable y raramente produce efectos teratogénicos y la furosemida, sin embargo, se clasifica como teratígeno humano posible o probable y sus efectos se muestran con mayor frecuencia que en el diazepam.¹³⁻¹⁷

En Alemania los fármacos se clasifican en once grupos, del 1 al 11, siendo el primero el de menor riesgo para el feto.¹⁴

El *Australian Drug Evaluation Committee* (ADEC) elaboró en 1989 su propia clasificación en la que dividió los medicamentos en 7 grupos: A, B1, B2, B3, C, D y X, siendo X la categoría de mayor riesgo.^{16, 18}

—Categoría A: fármacos que han sido tomados por un alto número de mujeres embarazadas y en fase de lactancia, sin ningún incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto.

—Categoría B1: fármacos que han sido tomados por un limitado número de mujeres embarazadas o en fase de lactancia sin ningún incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto. Los estudios en animales no muestran ninguna evidencia de incremento en la incidencia de daño fetal.

—Categoría B2: fármacos que han sido tomados por un limitado número de mujeres embarazadas o en fase de lactancia sin ningún incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto. Los estudios en animales son inadecuados o inexistentes, pero los datos disponibles no muestran evidencia de incremento en la incidencia de daño fetal.

—Categoría B3: fármacos que han sido tomados por un limitado número de mujeres embarazadas o en fase de lactancia sin ningún incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto. Los estudios en animales han mostrado evidencia de un incremento de incidencia de daño fetal cuya importancia es incierta en humanos.

—Categoría C: fármacos que, debido a sus efectos farmacológicos, han causado o se sospecha que causan efectos dañinos al feto o neonato sin causar malformaciones. Estos efectos deben ser reversibles. Que un fármaco esté clasificado en las categorías B o C no implica que el clasificado en la categoría B sea más seguro.

—Categoría D: fármacos que han causado o se sospecha que causan un incremento en la incidencia de malformaciones o daños irreversibles. Los fármacos de esta categoría no están absolutamente contraindicados en el embarazo (como los anticonvulsivantes). Además, muchas veces esta categoría es asignada basándose en sospechas.

—Categoría X: fármacos que tienen un alto riesgo de causar daños permanentes al feto y que no deben usarse en el embarazo o cuando hay posibilidades de quedar embarazada.

En el año 1978 el Catálogo Sueco de Especialidades Farmacéuticas Registradas, mostraba la asignación de los medicamentos a cada uno de los siguientes grupos: A, B1, B2, B3, C, D ^{12, 17, 18}

—Categoría A: fármacos que han sido extensamente usados y/o en los que hay datos clínicos que indican que no hay evidencia de interferencia en el proceso reproductivo.

—Categoría B: fármacos en los que los datos de embarazadas humanas son insuficientes para hacer cualquier estimación sólida sobre el riesgo teratogénico. Se basa entonces en datos tomados de animales dividiéndolo en 3 subgrupos.

—Categoría C: la acción farmacológica puede tener efectos indeseados en el feto o recién nacido.

—Categoría D: los datos humanos indican un incremento en la incidencia de malformaciones.

La clasificación sueca es la primera de este tipo que se publica, pero su uso en nuestro medio es nulo. La valoración de esta clasificación por los profesionales sanitarios que la usan es buena en contraste con la insatisfacción en EE.UU. con su clasificación. Esta insatisfacción puede ser debida a las limitaciones en las definiciones de categoría de la FDA. La clasificación de la FDA necesita datos de alta calidad difícilmente obtenibles, por lo que la mayoría de los fármacos son asignados a la categoría C.¹⁹⁻²¹

4.- EPILEPSIA

a) DEFINICIÓN

De acuerdo con la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), a partir de 1973 se definió la Epilepsia como la afección crónica y recurrente de crisis paroxísticas (crisis epilépticas), desencadenadas por descargas eléctricas anormales que tienen manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial y que se asocian a trastornos paraclínicos (anormalidades electroencefalográficas) presentándose de manera no provocada.

Esta definición tiene la ventaja de haber sido aceptada por las diferentes asociaciones y sociedades relacionadas con las neurociencias, lo cual ha permitido en las últimas tres décadas tener un criterio más o menos uniforme de lo que se considera como un fenómeno epiléptico, y también ha contribuido a que se lleven a cabo estudios epidemiológicos comparativos a nivel internacional, permitiendo sustentar la organización de campañas contra la Epilepsia. Esta enfermedad de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud afecta a más de 40 millones de habitantes en el mundo.

Por otro lado, esta definición también contribuyó a clasificar los fenómenos epilépticos, de acuerdo con las características clínicas y electroencefalográficas. A partir de 1977 fue posible grabar de una manera simultánea los diferentes tipos de crisis epilépticas con la llamada video electroencefalografía, lo cual permitió a un comité de expertos (Comisión para la Clasificación de Crisis Epilépticas ILAE, 1981), que realizara una clasificación en dos grandes grupos: crisis parciales y

crisis generalizadas, con diferentes subgrupos. En 1989 la asamblea de la ILAE , aprobó la nueva clasificación de las Epilepsias, Síndromes Epilépticos y Trastornos Convulsivos Asociados.

Por otro lado, los grandes avances que se lograron particularmente durante la llamada década del cerebro que finalizó en el año 2000, especialmente en las áreas de la Genética, la Biología Molecular, las técnicas en neurodiagnóstico, tanto electroencefalográfico como en neuroimagenológico, han abierto la puerta para el intento de nuevas propuestas para la clasificación de las crisis epilépticas, los síndromes epilépticos y la Epilepsia.²²

b) HISTORIA

A través de las épocas, la Epilepsia ha sido una enfermedad neurológica que ha gozado de gran reputación. Esta reputación es extraña y particular, tiene la característica de ser extrema y provoca alejamiento o reverencia, temor o atracción. La condición esencial para su existencia es la presencia de un sistema nervioso, lo que implica que su historia filogenética es antiquísima.

La historia de la Epilepsia tiene mucho que ver con la historia de nuestras ideas de las funciones cerebrales. Comencemos diciendo que tomó miles de años el saber que la Epilepsia es una enfermedad del cerebro. El interés en las epilepsias ya sea a través de la búsqueda de las causas o de tratamientos eficaces para su control, data probablemente de épocas prehistóricas. El hallazgo de cráneos trepanados en África, Europa y en Perú, de miles de años de antigüedad, indica que el hombre ha tratado de intervenir en la expresión de funciones cerebrales desde hace mucho tiempo. Desde la aparición de la escritura, se tienen indicios de

la existencia de la Epilepsia. Así, se han descrito manifestaciones que pueden interpretarse como epilépticas en todas las culturas madres, desde Mesopotamia hasta la India y China. La enfermedad sagrada (*Morbus sacer*, en latín) figura en documentos de la antigua mesopotamia (5000 a.C. aprox.), en donde se relacionaba con “la mano del pecado” y con el dios de la Luna.

El célebre código de Hammurabi menciona que en caso de crisis de espasticidad (aumento anormal del tono muscular) –interpretados como de tipo epiléptico- el contrato de compraventa de un esclavo podía anularse. La relación entre la epilepsia y la religión es antiquísima. Sólo hacia el año 400 a.C., en Grecia, el origen divino de esta enfermedad fue cuestionado.

El texto antiguo más conocido sobre la Epilepsia es el de Hipócrates *Sobre la enfermedad sagrada*, escrito hacia el año 400 a.C. en esta obra se hacía hincapié en el origen físico de la enfermedad y se hacía notar que, dadas sus características, a los hombres les causaba más asombro que las enfermedades “ordinarias”. Independientemente de la cultura, las enfermedades nerviosas y mentales son las que más frecuentemente han generado interpretaciones mágico-religiosas. Sin embargo el origen cerebral de las epilepsias no se conoció hasta relativamente tarde, y fue el corazón el órgano más frecuentemente implicado en la aparición de crisis convulsivas, tanto en Europa como en América. Antiguos escritos médicos egipcios señalan al corazón y no al cerebro, como el órgano más importante y como el asiento de la mente y el centro de las facultades intelectuales.

También en la América prehispánica encontramos esa concepción:

“En cuanto a este órgano (el corazón) como centro de la conciencia, se dice en los textos de Sahagún que el ser humano siente con el corazón, que su corazón se desatina y que el desmayo es un adormecimiento del corazón”. La Epilepsia era concebida como una forma grave de desmayo, ocasionado por una fuerte opresión sobre este órgano. Así lo indica su nombre, *yolpapatzmiquiliztli*, “amortecimiento por intensa compresión en el corazón”. En relación más específica a la epilepsia en el contexto mesoamericano, el Códice De la Cruz-Badiano (1552) distingue dos formas diferentes de crisis epilépticas:

Huapahuzliztli: alteraciones epilépticas caracterizadas por quietud y convulsiones (“gran mal”), e *Hihixcayotl*: alteraciones epilépticas caracterizadas por temblor (“crisis mioclónicas”).

Más aún, el Códice De la Cruz-Badiano nos refiere una receta para el tratamiento de las crisis epilépticas (“enfermedad comicial”):

“Cuando es reciente el mal sagrado sirven las piedrecillas que se hallan en el buche del halcón, de los pajarillos *huactli* y del gallo ; la raíz de *quetzalatzónyatl*, cuerno de venado, incienso blanquecino, incienso blanco, cabello muerto, carne quemada de topo encerrado en una olla. Todo bien molido en agua caliente. El que tiene este mal debe volver hasta vomitar la anterior mixtura. Y le puede ser útil, antes de que la beba, tomar el jugo de un arbusto que se llama *tlacótic*, y cuya raíz ha de ser molida. Observa el tiempo en que la epilepsia ha de venir, porque entonces, al aparecer la señal, el epiléptico póngase en pie y púncensele los cartílagos y los costados. Cuando una mixtura hecha de hojas de *quetzalatzónyatl* y *tetzitzilin*, y hierba *acocoxíhuatl*, molidos en agua. Debe comer

también cerebro cocido de comadreja y de zorra. Se le deben dar sahumerios con buen olor de nido de ratones quemados en las brasas y de incienso blanquecino y de plumas del ave llamada *cozcacuauhtli*.”²³

c) CLASIFICACIÓN

1. Crisis parciales (focales, locales)

Las crisis parciales son aquellas en las que el primer evento clínico y electroencefalográfico señala una activación de un grupo neuronal en uno o en ambos hemisferios. Las crisis parciales se clasifican teniendo en cuenta si se altera o no la conciencia.

Cuando la conciencia no se altera, la crisis se clasifica como parcial simple; cuando se altera, la crisis se clasifica como parcial compleja. El trastorno de la conciencia puede ser el primer síntoma o una crisis parcial simple que puede transformarse en compleja. En pacientes con trastornos de la conciencia se pueden presentar alteraciones de conducta como automatismos.

Igualmente, una crisis parcial simple puede progresar a una generalizada. Para fines de esta clasificación, la alteración de conciencia se define como la incapacidad para responder normalmente a estímulos externos, por alteración de la vigilancia o de la capacidad de respuesta. Hay evidencia de que las crisis parciales simples generalmente se inician en un hemisferio (unilateral); en cambio, las crisis parciales complejas suelen tener representación hemisférica bilateral (Ver Tabla 1).

I Crisis parciales (focales o localizadas) EEG con descarga localizada

A) Simples (con preservación de la conciencia)

- 1 Motora
- 2 Sensitiva
- 3 Autonómicas
- 4 Psíquicas

B) Complejas (desconexión)

- 1 Inicio parcial simple
 - a) de 1 a 4 segundos solamente de desconexión
 - b) con automatismos
- 2 Con desconexión al inicio
 - a) sólo desconexión
 - b) con automatismos

C Crisis parciales secundariamente generalizadas

II Crisis generalizadas

EEG con descargas generalizadas de distintas modalidades según el tipo especial de crisis.

- A) Crisis de ausencia
- B) Crisis mioclónica
- C) Crisis tónicas
- D) Crisis clónicas
- E) Crisis tónico-clónicas
- F) Crisis atónicas

III Crisis no clasificadas

Por datos incompletos Ejemplo, crisis del recién nacido

IV Addendum

Crisis que ocurren bajo alguna circunstancia especial
Estado epiléptico parcial o generalizado

Tabla 1. Clasificación internacional de las crisis epilépticas.

2. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)

Las crisis generalizadas son aquellas cuya primera manifestación señala inclusión de ambos hemisferios. La conciencia puede alterarse y constituir la manifestación inicial. Las manifestaciones motoras son bilaterales.

El patrón electroencefalografico ictal es bilateral al inicio y presumiblemente refleja descarga neuronal, que comienza en ambos hemisferios.

3. Crisis epilépticas no clasificadas

Incluye todas las crisis que no pueden clasificarse debido a datos incompletos o inadecuados, algunos de los cuales no pueden incorporarse en las categorías anteriores. Estas incluyen algunas crisis neonatales, por ejemplo: movimientos oculares rítmicos, de natación y masticatorios.

4. Adendum

4.1. Las crisis epilépticas repetidas ocurren en diversas circunstancias.

-Como ataques fortuitos que llegan inesperadamente y sin ninguna provocación evidente.

-Como ataques cíclicos, mas o menos a intervalos regulares (por ejemplo, en relación con el ciclo menstrual o con el ciclo de sueño-vigilia).

-Como ataques provocados por:

I. factores no sensoriales (fatiga, alcoholismo, emoción, etc.);

II. factores sensoriales, referidas como crisis refleja.

4.2. Crisis prolongadas o repetitivas (*status epilepticus*)

El termino *status epilepticus* se emplea cuando una crisis persiste por un periodo prolongado o se repite lo suficiente para producir un evento epiléptico persistente.

Status implica un estado fijo y persistente. El *status epilepticus* puede clasificarse en parcial, (por ejemplo Jacksoniano) o generalizado (por ejemplo, *status* de

ausencia o *status* tónico-clónico). Cuando se presenta un episodio motor muy localizado, se denomina epilepsia parcial continua.²²

d) SIGNOS Y SÍNTOMAS

Cuando ocurre una crisis comicial siempre se intenta establecer una relación causa efecto entre algún acontecimiento vital reciente y la aparición de la convulsión. Si bien no siempre es posible establecer esta línea de contacto, sí existen determinadas circunstancias que suelen relacionarse con la aparición de crisis:

1. Alteraciones del ritmo sueño-vigilia. Especialmente la privación de sueño altera de manera significativa la actividad eléctrica cerebral.
2. Alcohol: Bien sea debido al daño cerebral consecuencia de su consumo crónico, o bien por un efecto agudo como liberador de focos epileptogénicos silentes.
3. Menstruación: como consecuencia de los cambios hormonales que tienen lugar en el ciclo femenino, o también por la retención hídrica que la acompaña.
4. Estrés físico (infecciones, quemaduras graves, cirugía mayor, traumatismo severos, etc.) o psíquico (ansiedad).
5. Fármacos: antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, benzodiacepinas, y antihistamínicos .
6. Enfermedad cerebrovascular: lesiones isquémicas y lesiones hemorrágicas son epileptogénicas.
7. Tumores cerebrales primarios y secundarios.
8. Epilepsias reflejas: estímulos luminosos o acústicos muy intensos pueden desencadenar este tipo de crisis.²⁴

e) FISIOPATOLOGÍA

Las causas de la epilepsia varían con la edad. Algunas pueden producir crisis en una etapa determinada de la vida y, con el tiempo, cesan; otras producen crisis durante toda la vida. En cualquier caso, no debe olvidarse que la asociación de acontecimientos en el tiempo no siempre es una evidencia de relación causa-efecto.

A- Herencia. Aunque existe la creencia popular de que la epilepsia se hereda, no es así necesariamente. Sí está demostrada esta etiología en determinados tipos especiales de enfermedad, como en el caso de la herencia autosómica dominante de la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis. En otras ocasiones lo que se hereda es un umbral convulsivo más o menos alto que es diferente en cada persona y se cree que tiene una herencia poligénica.

El factor genético en la epilepsia se entiende como una predisposición presentar crisis comiciales. Salvo en el caso de tratarse de una enfermedad neurológica hereditaria, como las mencionadas, el factor genético de predisposición a padecer crisis convulsivas es muy limitado.

B- Errores congénitos del desarrollo: incluimos en este grupo a:

1. Malformaciones congénitas hereditarias: comprenden las malformaciones arteriovenosas, los errores en la migración neuronal (liscencefalia-paquigiria) y las facomatosis. Algunas malformaciones congénitas presentes en el nacimiento no son hereditarias, como en las deformidades sufridas por hijos de madres que han sido sometidas a productos tóxicos durante la gestación, o bien han sufrido algún tipo de infección, radiación etc.

2. Errores congénitos del metabolismo: hiperglucemia, D-gliciricidemia, fenilcetonuria, ceroidolipofuccinosis (formas infantil juvenil y adulta), enfermedad de Lafora, enfermedad de Huntington infantil, enfermedad de Gaucher, etc.

C- Anoxia cerebral: el insuficiente aporte de oxígeno al cerebro puede ocurrir durante el parto (parto prolongado, desprendimiento prematuro de placenta) o en la infancia. Una convulsión febril puede ser responsable de anoxia cerebral severa y condicionar una ulterior epilepsia por el daño cerebral secundario. En edades adultas una enfermedad cerebrovascular produce una lesión focal por anoxia y crisis comiciales.

D- Traumatismos craneoencefálicos (TCE): la lesión cerebral secundaria a un traumatismo craneal puede provocar una epilepsia secundaria. Hay tres factores que indican un mayor riesgo de padecer crisis comiciales secundarias al TCE:

- Duración de la amnesia postraumática, a mayor duración mayor riesgo comicial. La amnesia postTCE puede durar entre breves minutos y varias semanas o meses.
- La presencia de signos neurológicos focales.
- La presencia de una lesión localizada en la superficie cortical cerebral.

Si no existe ninguno de estos factores el riesgo de padecer una epilepsia postraumática se calcula en un 2% de los casos. Si se dan los tres factores el riesgo asciende al 40%. Por otro lado, la aparición de crisis epilépticas tempranas tras el TCE (en la primera semana) incrementa aún más la posibilidad de una epilepsia secundaria.

E- Tumores cerebrales primarios y secundarios (mama y pulmón son los focos primarios más frecuentes al referirnos a metástasis cerebrales).

F- Enfermedades infecciosas: principalmente la neurocisticercosis, meningitis de etiología diversas; encefalitis, abscesos cerebrales bacterianos o parasitarios; enfermedades priónicas.

G- Enfermedades degenerativas del sistema nervioso central.

H- Trastornos metabólicos adquiridos: hipoglucemia, hipocalcemia, hipernatremia, insuficiencia renal crónica.

I.- Alcohol.

J.-Tóxicos: plomo, mercurio, monóxido de carbono. ^{23, 25}

f) DIAGNOSTICO

El diagnóstico de epilepsia se establece con base en los hallazgos clínicos del tipo de manifestación epiléptica que tiene el paciente, algunas preguntas que pueden ayudar a establecer la semiología de las crisis son:

- 1) ¿Cómo inició la crisis? (con qué síntomas, qué hacía en el momento de la crisis)
- 2) ¿Cómo se fue desarrollando la crisis?
- 3) ¿Cuánto tiempo de duración?
- 4) ¿Cómo terminó la crisis?
- 5) ¿Cuánto tiempo tardó en recuperarse por completo y que síntomas presentó en esos momentos?
- 6) ¿Han presentado las crisis siempre las mismas características?

La espectroscopía magnética nuclear es el término que utilizamos para designar el análisis de señales de compuestos diferentes al agua. Literalmente todas las mediciones por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) son espectroscópicas. En

virtud de que las señales provenientes de los protones del agua que se obtienen de los tejidos vivos, son tan intensas, se utilizaron en la biotecnología moderna; desde el punto de vista experimental se ha estudiado el Hidrógeno en compuestos diferentes del agua (^{31}P , ^{13}C , ^{23}Na), cuyas señales son más débiles que la del Hidrógeno del agua, por lo que su registro requiere tecnología más compleja.

Particularmente en los estudios de *Status Epilepticus* experimental, las observaciones sobre el Hidrógeno no ligado al agua, nos han confirmado los hallazgos reportados previamente, relacionados con los estudios tradicionales, experimentales, invasivos, de bioquímica intra y extracelular, en relación con las variaciones de glutamina, glutamato, aspartato, GABA y varios compuestos que contienen colina, así como las concentraciones de creatina y fosfocreatina, particularmente en el Hipocampo.

El ^{13}C , existe en forma natural en una proporción de 1%, correspondiendo el 99% al ^{12}C , el cual carece de núcleo magnético, por lo que no da señal de RMN en contraste al ^{13}C , cuya señal es suficientemente fuerte para ser registrada. La naturaleza a través de la glucosa, necesaria para el cerebro y donde se metaboliza en dos moléculas de lactato, una de ellas con ^{13}C en forma natural (nutriente) lo que ha dado oportunidad de estudiar en forma no invasiva, las vías metabólicas de la glucosa y los derivados, tanto en epilepsia como en infarto en humanos.

Se sabe que el *N*-acetilaspártato (NAA) sólo se encuentra en las neuronas, y se ha confirmado mediante espectroscopia en casos de Epilepsia de Lóbulo Temporal, particularmente en la Esclerosis Mesial, que existe una franca disminución de NAA, inclusive se puede determinar el número de crisis de acuerdo

con los niveles de descenso de NAA, no sólo en la Esclerosis Mesial de Lóbulo Temporal, sino también en las crisis epilépticas del Lóbulo Frontal. Igualmente se ha demostrado, mediante otros métodos, una disminución de la expresión de receptores de Benzodiazepina, en casos de Displasia focal, en heterotopias en banda y disencefalia. Además con espectroscopia (RMN) ya es posible determinar las concentraciones de GABA y Glutamato, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos.

Existen algunos estudios que pueden ayudar en el diagnóstico como es el Electroencefalograma (EEG), el cual se tendrá que correlacionar con el tipo de crisis que tiene al paciente. El video EEG es otra técnica que es particularmente útil en el paciente recién nacido, y en muchos otros casos en que exista duda diagnóstica o bien es de gran utilidad para docencia e investigación.

No todas las epilepsias tienen una causa demostrable, las epilepsias que tienen una etiología demostrable se denominan sintomáticas, pero existen otros dos grupos, las epilepsias idiopáticas que tienen una carga de herencia determinada y las crisis criptogénicas en las cuales existe una causa supuesta, pero ésta se encuentra oculta y con los estudios disponibles en la actualidad, no es posible determinar la causa exacta.

Por otro lado, la RMN nos permite, realizar estudios volumétricos de la región temporal e hipocámpico que son indispensables para la selección de pacientes candidatos a cirugía, no sólo en casos de la mal llamada "epilepsia refractaria" (i.e., de difícil control), sino en casos de crisis parciales de sintomatología compleja, con lesiones evidentes en RMN con actividad focal en el EEG, que

pueden ser operados sin que se requiera la condición de ser "refractarios" al tratamiento médico.

Finalmente, los avances en electroencefalografía y magnetoencefalografía, han permitido definir con mayor seguridad la localización de focos de descarga epiléptica que asociados a los hallazgos imagenológicos, han favorecido la posibilidad de tratamiento quirúrgico en casos seleccionados cada vez más frecuentes de epilepsia focal.²⁶

g) EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos realizados en población urbana, suburbana y rural de la República Mexicana han demostrado que la prevalencia de esta enfermedad crónica y recurrente afecta a más de un millón de mexicanos, particularmente a la población infantil. Se ha detectado que el 76% de los enfermos inician la epilepsia, en cualquiera de sus variedades, antes de la adolescencia.

La neurocisticercosis en México, Colombia, Brasil y Guatemala son un serio problema de salud pública, ya que es el principal factor epidemiológico por el que se presentan las crisis epilépticas en estos países.

Otras parasitosis del sistema nervioso central como trypanosomiasis, malaria, toxoplasmosis e hidatidosis también han sido relacionadas con la epilepsia. Las meningitis bacterianas afectan más frecuentemente a la población infantil y se pueden complicar con epilepsia hasta en un 28% de los casos. La meningitis tuberculosa produce secuelas convulsivas en un 8-14%. Las infecciones virales como el herpes simple, citomegalovirus, parotiditis y HIV pueden producir

encefalitis que frecuentemente se complican con crisis convulsivas dejando cuadros convulsivos crónicos en un 10-20% de los casos.

Con base en esta información epidemiológica, la Secretaría de Salud a través de los Servicios de Salud Mental impulsa el Programa Específico de Epilepsia (PEE) orientado a la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del enfermo con crisis epilépticas a través de los 58 Centros de Atención Integral de la Epilepsia (CAIE), distribuidos en toda la república y coordinados por neurólogos o neuropediatras certificados por el Consejo Mexicano de Neurología.²⁷

h) TRATAMIENTO

Con base en el hallazgo clínico del tipo de crisis epiléptica de un paciente, o bien el síndrome epiléptico que presenta, se deberá decidir respecto al tipo de tratamiento farmacológico (Figura 1). Para ello, es muy importante conocer un árbol de decisiones y posteriormente analizar varios factores importantes como son las generalidades, los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como potenciales efectos adversos, toxicidad, dosis y recomendaciones generales, para tal efecto, se requiere analizar las siguientes tablas de los medicamentos tradicionales antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína, ácido valproico y carbamazepina), como de los nuevos medicamentos antiepilépticos (topiramato, lamotrigina y febamato). Ver Tabla 2.²⁸

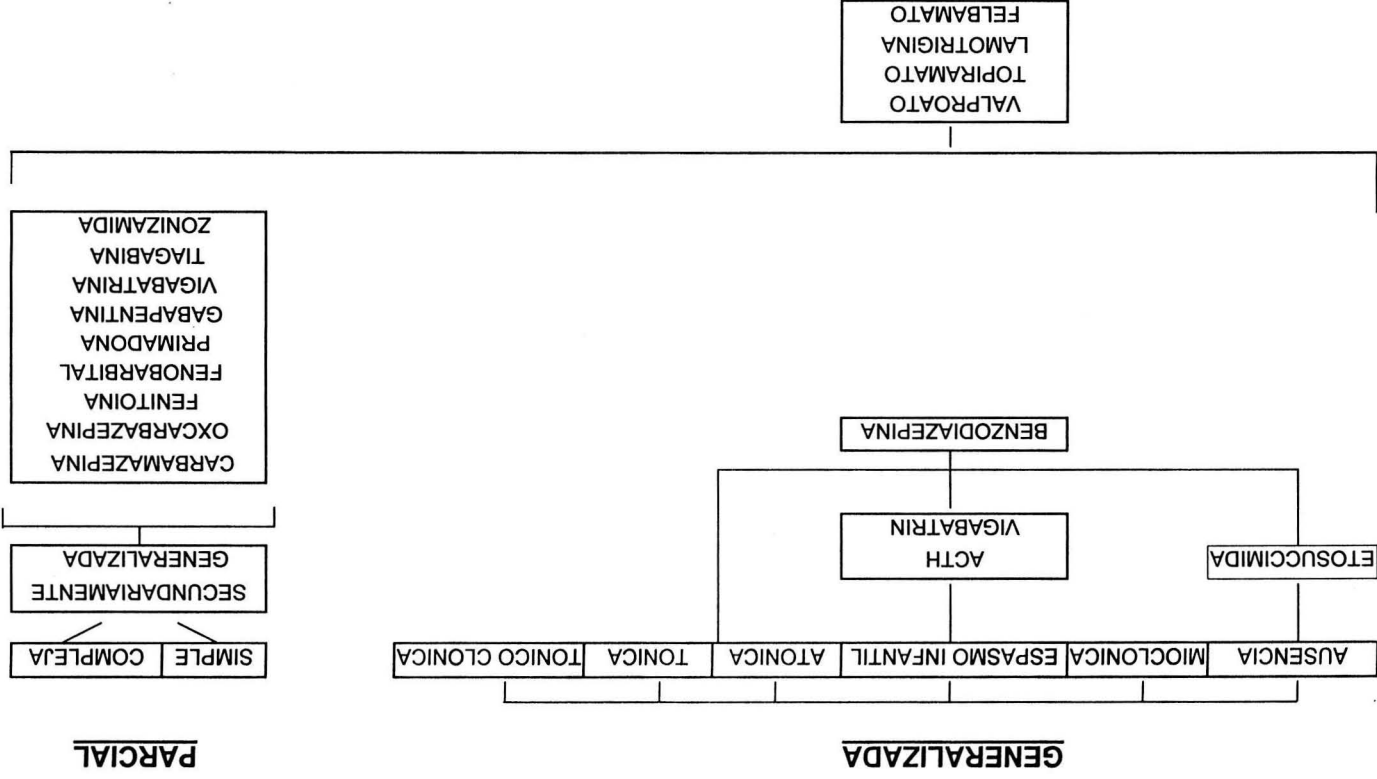


Figura 1. Esquema de tratamiento contra la epilepsia.

Tabla 2 . Generalidades de los Medicamentos Antiepilepticos (MAE).

INDICACION CLINICA	FARMACOS	NIÑOS kg/día	ADULTOS (Dosis prom.)	No. DOSIS/DIA	EFFECTOS INDESEABLES
PARCIAL SIMPLE PARCIAL SIMPLE O COMPLEJA CON GENERALIZACION SECUNDARIA	FENITOINA CARBAMAZEPINA OXCARBAZEPINA VALPROATO PRIMIDONA LAMOTRIGINA VIGABATRINA GABAPENTINA TOPIRAMATO TIAGABINA LEVETIRACETAM ZONIZAMIDA	5 a 7 mg 10 a 30 mg 10 a 30 mg 15 a 60 mg 10 a 25 mg 5 a 15 mg	300 a 400 mg 600 a 2000 mg 600 a 3000 mg 900 a 3000 mg 1200 a 3000 mg 750 a 1500 mg 100 a 600 mg 1500 a 4000 mg 900 a 2000 mg 100 a 400 mg 15 a 32 mg 1000 a 3000 mg 400 a 600 mg	c/12 hrs c/8 hrs c/8 hrs c/8 hrs c/8 hrs c/8 hrs c/8 hrs c/12 hrs c/8 hrs c/8 hrs c/8 hrs c/12 hrs c/24 hrs	Reacciones cutaneas, mareos Reacciones cutaneas, mareos Reacciones cutaneas, somnolencia Irritacion gastrica Hipersomnía, mareo, hiperactividad Reacciones cutaneas Vomito Perdida de peso Ataxia, mareo, temblor Astenia, somnolencia, mareo Somnolencia, ataxia, anorexia
GENERALIZADA NO CONVULSIVA O AUSENCIA	VALPROATO ETOSUCIMIDA LAMOTRIGINA	15 a 60 mg 15 a 50 mg	1200 a 3000 mg 200 a 400 mg	c/8 hrs c/8 hrs c/12 hrs	Irritacion gastrica, somnolencia Irritacion gastrica Irritacion gastrica
GENERALIZADA, CONVULSIVA Y CONVULSIVA O AUSENCIA MIOCLONICA	VALPROATO CLONAZEPAN LAMOTRIGINA	15 a 60 mg 0.02 a 0.2 mg	1500 a 3000 mg 312 mg 100 a 600 mg	c/8 hrs c/12 hrs c/12 hrs	Irritacion gastrica, somnolencia Broncorrea, hiperactividad en niños Reacciones cutaneas

5.- EL ÁCIDO VALPROICO COMO MEDICAMENTO EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

a) CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DEL ÁCIDO VALPROICO

El ácido valproico (AVP), valproato de sodio y valproato de magnesio son anticonvulsivos derivados de un ácido carboxílico simple de cadena ramificada el cual posee actividad antiepiléptica (tanto la sal sódica como la magnésica) contra distintos tipos de crisis (véase la Figura 1).^{29,30}

El ácido valproico (ácido 2-propilpentanoico, ácido 2-propilvalérico, Figura 2) existe como un líquido incoloro o amarillo pálido, ligeramente viscoso, con un olor característico, poco soluble en agua y soluble en alcohol. Tiene un pK_a de 4.6, su punto de ebullición es de 128-130 °C, con una densidad de 0.904 (a 25 °C) y su DL_{50} en ratas es de 670 mg/Kg. El coeficiente de partición en su valor logarítmico (Log P) es de 2.72.³⁰

El valproato de sodio (Figura 2) existe como polvo cristalino blanco, inodoro y de sabor salino. Soluble en agua y alcohol. La solución oral de valproato de sodio tiene un pH de 7-8.³⁰

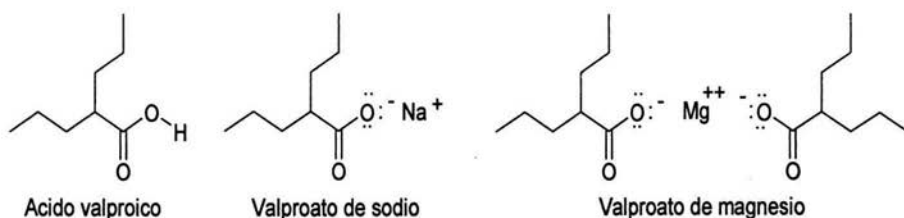


Figura 2. Estructura del ácido valproico y sus sales.

b) USOS

El AVP, ha sido reconocido como un antiepiléptico de primer nivel (antiepiléptico primario) que tiene indicación para el control de crisis epilépticas, ya sea generalizadas tipo ausencias, generalizadas tonicoclónicas, crisis parciales y crisis parciales secundariamente generalizadas.^{29, 30}

C.- TOXOCINÉTICA DEL ÁCIDO VALPROICO

Para que un fármaco actúe es necesario que llegue a su sitio de acción. Para ello, la sustancia tiene que absorberse, esto es, alcanzar el compartimiento acuoso del organismo. Excepto la piel y algunas mucosas, en todos estos mecanismo participa la sangre. Así, la distribución del fármaco dentro del cuerpo puede variar de acuerdo con el flujo sanguíneo o la vascularización regional de cada tejido u órgano, y la cantidad de fármaco que cada tejido reciba depende de la concentración que se encuentre en la sangre. A su vez, la magnitud del efecto varía por la velocidad con la que el fármaco penetra al tejido hasta alcanzar niveles suficientes.³¹

Un fármaco puede administrarse por vía enteral o por vía parenteral, inyectarse directamente al espacio intravascular o ser depositado en sitios fuera de este espacio, para su absorción gradual. El aparato gastrointestinal es el sitio habitual para ello, aunque las vías pulmonar (por inhalación), subcutánea e intramuscular son otras opciones (véase la Figura 3).

Para que una sustancia atraviese las membranas celulares es condición esencial que se encuentre en forma libre, es decir, que no esté unida a otras moléculas. En

la sangre, la albúmina representa una proteína con múltiples sitios de unión para fármacos. Mientras éstos se mantengan unidos a la albúmina no podrán abandonar el torrente sanguíneo y, por lo tanto, no llegarán a sus sitios de acción.

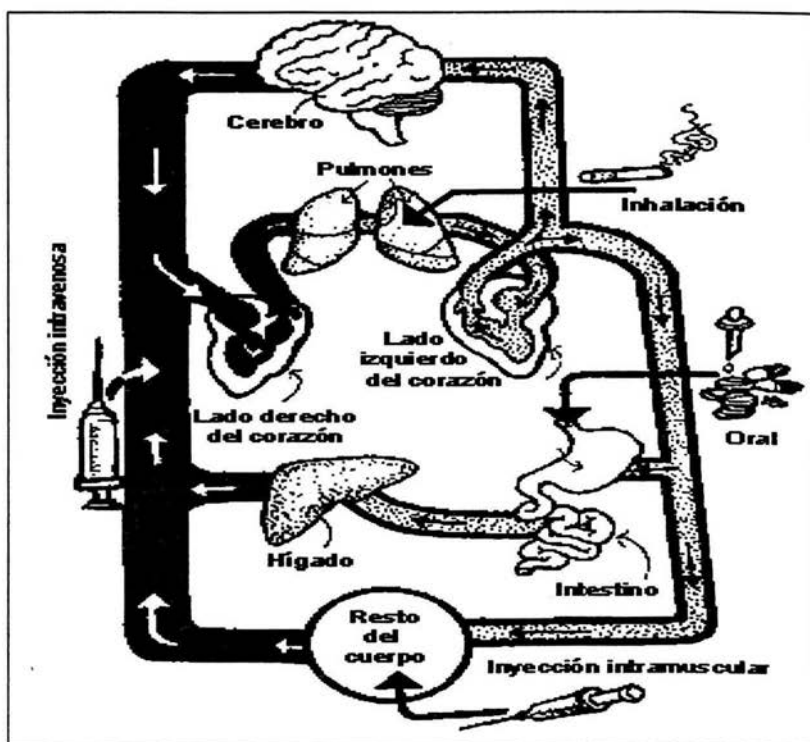


Figura 3. Esquemas de las diferentes vías de administración de los fármacos enterales y parenterales y su distribución por medio de la sangre a los diversos órganos y sistemas.

Por otra parte, los fármacos, a su vez, competirán con otras moléculas endógenas que se encuentran en la sangre (por ejemplo, hormonas, bilirrubina, vitaminas, iones, etc.) por los sitios de transporte, con consecuencias potencialmente peligrosas de acumulación.

El paso de fármacos a través de las barreras biológicas está condicionado por las características fisicoquímicas de la sustancia. En particular, del tamaño y peso molecular, grado de ionización (carga eléctrica) y liposolubilidad (capacidad de disolverse en las grasas). Así, una sustancia pequeña, poco ionizada y muy liposoluble atraviesa rápidamente las membranas celulares. Tal es el caso de la mayoría de los anestésicos volátiles, agentes broncodilatadores o solventes orgánicos.³¹

La transferencia (translocación) de fármacos a través de barreras membranales puede realizarse por filtración, difusión, transporte activo, pinocitosis o fagocitosis (procesos en los que la célula envuelve e introduce moléculas a su interior). La diferencia de estos procesos depende del tamaño del fármaco que se transporte, su solubilidad y la necesidad de acarreadores membranales. Para la filtración y la difusión, la velocidad de transferencia depende también del gradiente de concentración del fármaco en ambos lados de la membrana. En el caso del transporte activo, una sustancia puede ser introducida al espacio intracelular independientemente de su tamaño o liposolubilidad; sin embargo, en esta situación se requiere de cierta especificidad estructural; recordemos que este transporte activo es un mecanismo saturable y dependiente de energía.³¹

1) ABSORCIÓN DEL ÁCIDO VALPROICO.

El AVP y sus sales se absorben fácilmente cuando se administran por vía oral y parenteral; por la primera de estas vías, el nivel plasmático máximo se observa entre 1 y 4 horas después de la ingestión. Dicha absorción es retardada por la ingesta de alimentos. En la sangre, el AVP se combina con las proteínas

plasmáticas, especialmente la albúmina en un 90%. Los niveles plasmáticos terapéuticos de valproato son 50 a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y los niveles tóxicos 1000 a 5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$.³²⁻⁴²

Por la vía oral, las sales del ácido valproico alcanzan una biodisponibilidad prácticamente del 100%, y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas del ácido libre en un plazo de 1 a 4 horas; no experimentan metabolismo de primer paso hepático. El tiempo de vida media ($t_{1/2}$) del ácido valproico en sangre después de una dosis única es de 8 a 16 horas en los adultos sanos, con lo que no se consiguen niveles terapéuticos estables durante 24 horas. En cambio, el $t_{1/2}$ en niños menores de 2 meses puede ser de hasta 60 horas. El $t_{1/2}$ se acorta (6 a 8 horas) en los pacientes tratados simultáneamente con otros agentes antiepilépticos. La fijación a las proteínas plasmáticas del AVP es variable. Aparentemente el 90% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas cuando el compuesto se encuentra a niveles terapéuticos, pero en presencia de niveles séricos elevados, la fijación proteica puede ser inferior al 50%. Como consecuencia de esta elevada fijación a las proteínas, el volumen de distribución es reducido, con valores entre 0.1 y 0.41 L/Kg.³²⁻⁴²

En el caso de la sal magnésica, la absorción del AVP es más lenta, sin que se altere la fracción total de fármaco absorbido, hecho que puede ser útil para reducir las fluctuaciones en los niveles plasmáticos de fármacos observadas con otras formulaciones y debidas al $t_{1/2}$ inferior a 24 horas de AVP en sangre. Una vez en el torrente circulatorio, las sales de ácido valproico se convierten en ácido

valproico, que como ácido graso, se fija altamente a las proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina.³²⁻⁴⁰

El AVP penetra en los eritrocitos (relación sangre/plasma = 0.28) y atraviesa la barrera hematoencefálica, quizás a través de un transportador específico, con una relación de concentraciones cerebro/plasma 1/3. Se encuentra presente en el líquido cefalorraquídeo (5% a 15% de la concentración hemática), el semen (8% de la concentración hemática) y las lágrimas (0.1% de la concentración hemática). La concentración máxima de AVP en el tejido cerebral se alcanza pocos minutos después de su inyección intraperitoneal o intravenosa en animales experimentales, y la disminución de estos niveles es paralela a la del plasma, lo que indica el equilibrio existente entre el AVP cerebral y plasmático. Se ha observado que en el cerebro, aunque no alcanza niveles tan elevados como otros agentes antiepilépticos, por ejemplo, el fenobarbital, el AVP se concentra preferentemente en las regiones con mayor actividad de la enzima GABA transaminasa.^{38, 43-46}

II) DISTRIBUCIÓN DEL ÁCIDO VALPROICO.

El volumen de distribución es de 0.15 a 0.4 L/Kg, de modo que el AVP se distribuye esencialmente en el líquido extracelular; pasa al líquido cefalorraquídeo a una concentración 10 veces menor que en el plasma. El AVP se distribuye en todos los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central. Atraviesa también la barrera placentaria llegando al feto, penetra así mismo en la leche materna pero a bajas concentraciones.⁴⁷

III) METABOLISMO DEL ÁCIDO VALPROICO.

El AVP se metaboliza extensamente en el hígado por cuatro vías principales: conjugación con ácido glucurónico, β -oxidación a ácido 3-cetovalproico, transformación por ω_1 -oxidación a ácido 2-*n*-propilglutárico, y ω_2 -oxidación a ácido 3-en-valproico y ácido 4-hidroivalproico.⁴⁸

Las tres primeras vías metabólicas del ácido valproico son comunes al metabolismo de los ácidos grasos en los mamíferos, y están mediadas principalmente por procesos catalizados por enzimas del sistema citocromo P450 a productos que se excretan en la orina, pero algunos de los metabolitos del fármaco, especialmente el ácido 2-en-valproico, pueden contribuir a sus propiedades antiepilépticas o a sus efectos adversos hepatotóxicos (véase la Figura 4).^{38, 48-51}

En una comparación de las propiedades farmacocinéticas de distintas sales de AVP, valproato de magnesio y valproato de sodio, en comprimidos con recubrimiento entérico de 500 y 1000 mg, se ha observado que las dos formulaciones son bioequivalentes en términos de biodisponibilidad, determinada por medio de HPLC en fase reversa, pero el valproato de magnesio presentó menor variabilidad interindividual, lo que puede ofrecer ventajas adicionales respecto a la sal sódica.⁵²

La glucuronidación es la principal vía metabólica del valproato. Se realiza en el retículo endoplásmico. Una vez conjugado se excreta rápidamente por la orina.⁴⁸

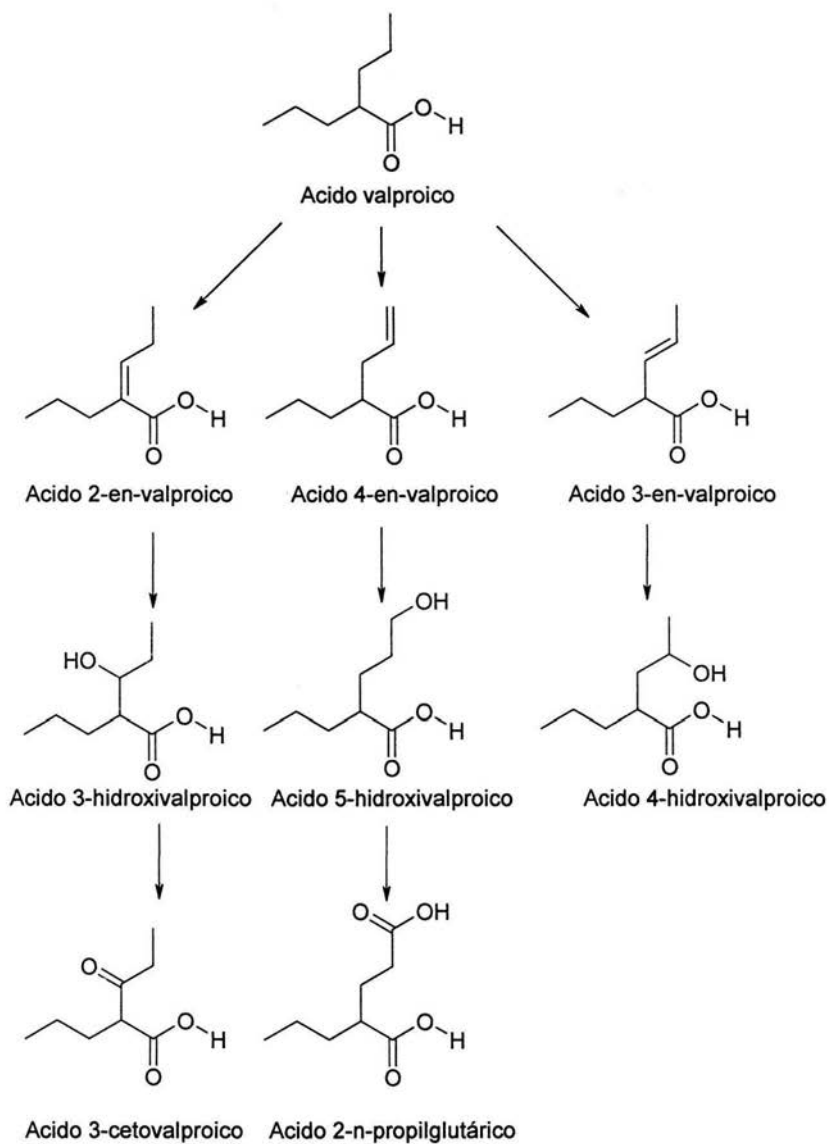


Figura 4. Metabolismo del ácido valproico por CYP450.

IV) EXCRECIÓN DEL ÁCIDO VALPROICO.

En el organismo, el AVP sufre una hidroxilación y deshidrogenación sucesivas para transformarse en ácido 3-cetovalproico, ácido 2-n-propilglutárico y ácido 4-hidroivalproico. El AVP que queda libre (en pequeña cantidad) y los metabolitos se excretan parcialmente por la bilis al intestino, pero su mayor parte es excretada por el riñón.⁴⁴⁻⁴⁷

d).- TOXODINAMIA DEL ÁCIDO VALPROICO

l) Mecanismo y modo de acción

El valproato tiene acción sobre las diferentes crisis epilépticas, ya que bloquea los canales de calcio, particularmente el tipo T, y actúa inhibiendo la transaminasa del ácido γ -aminobutírico.⁴⁸

También existe la posibilidad de que el valproato actúe inhibiendo los canales de sodio, como lo hacen otros antiepilépticos primarios; otra posibilidad pudiera ser que el valproato tenga un efecto quelante, disminuyendo los niveles séricos de zinc, elemento al que se le ha relacionado con la génesis de la descarga epiléptica.⁴⁹⁻⁵²

Por otro lado, se sabe que el déficit de magnesio puede producir desorientación, conducta psicótica y convulsiones. Se conoce que el magnesio es un bloqueador específico de los canales de calcio en el receptor *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), y este efecto bloqueador del magnesio podría evitar la llamada cascada del calcio que puede tener consecuencias graves, tanto a nivel citosólico como en el mismo genoma de la neurona.⁵²

El valproato de magnesio es un medicamento antiepiléptico de amplio espectro, eficaz en el tratamiento de las ausencias típicas, de las crisis mioclónicas en todas sus variedades y en las crisis generalizadas tónico-clónicas, así como en las crisis parciales, ya sea simples o complejas, y las secundariamente generalizadas.⁵³

Existe relación entre muchos tipos de convulsiones epilépticas y la actividad cerebral de un aminoácido inhibitor, el ácido γ -aminobutírico (GABA), a partir de

lo cuál se determinó que la administración teórica de GABA tendría un efecto inhibitorio sobre las convulsiones epilépticas. Esto era en la práctica imposible, puesto que no es factible mantener indefinidamente niveles elevados de GABA en el sistema nervioso central sin tener que administrarlo continuamente, por lo que empezaron a realizarse estudios encaminados a descubrir moléculas (agentes farmacológicos) capaces de inhibir las enzimas encargadas de la degradación metabólica del GABA y por lo tanto de provocar acumulación en los espacios sinápticos.^{54, 55}

El primer agente con que se consiguió satisfactoriamente tal inhibición fue el ácido dipropilacético, que posteriormente recibió la denominación común internacional (DCI) de ácido valproico.⁵⁴

El AVP inhibe las enzimas encargadas de degradar el GABA transaminasa (γ -aminobutiratoaminotransferasa) y la semialdehído succínico deshidrogenasa; también tiene un efecto activador sobre la glutamato descarboxilasa, que es la enzima que se encarga de la síntesis de GABA a partir del ácido glutámico (véase Figura 5). Con esto, el tratamiento con AVP o sus sales sódica y magnésica aumenta los niveles cerebrales de este aminoácido neurotransmisor e incrementa sus efectos postsinápticos inhibitorios. El GABA es un neurotransmisor central con actividad inhibitoria, de manera que la acción del AVP produce una disminución neta del umbral convulsivo.^{48, 49, 56, 57}

Esta disminución del umbral convulsivo es por uno de sus metabolitos principales, el ácido 2-en-valproico, que se encuentra en el cerebro a concentraciones muy parecidas a las del AVP y es más estable, lo que permite que permanezca por un

período más prolongado de tiempo. Este hecho explica porque el efecto farmacológico de las sales de AVP se mantengan durante un cierto tiempo al suspender el tratamiento. Sin embargo, se ha calculado que al menos el 90 % del efecto terapéutico total corresponde directamente al AVP no metabolizado.^{48, 49, 58}

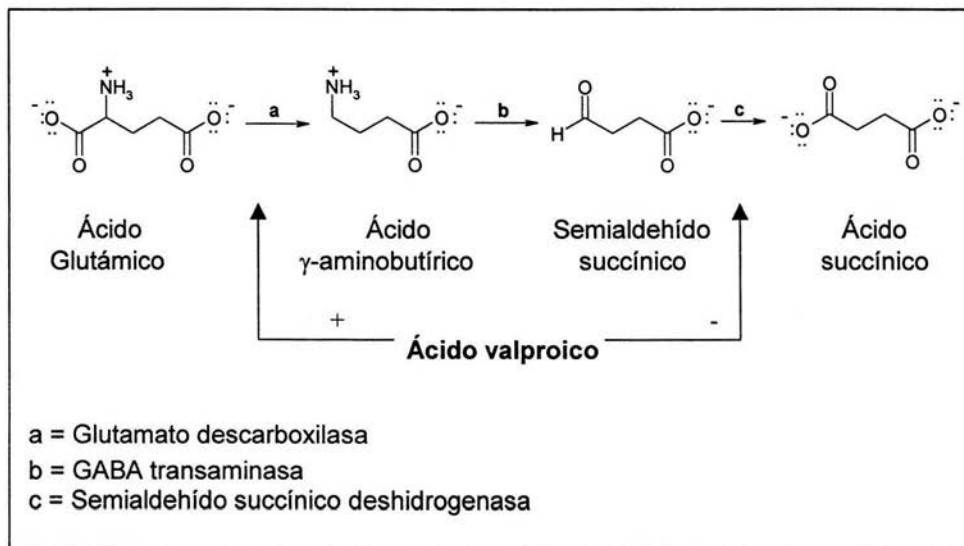


Figura 5. Mecanismo de acción del ácido valproico.

Ciertos autores han observado efectos terapéuticos con AVP a dosis inferiores de las necesarias para modificar los niveles de GABA. Otros experimentos han mostrado un efecto potenciador de la actividad inhibitora postsináptica del GABA en neuronas de la médula espinal cultivadas, con lo que se ha propuesto que el fármaco podría actuar directamente sobre la membrana postsináptica, modulando su excitabilidad en respuesta al neurotransmisor mediante un mecanismo de aumento de la afinidad del receptor por él mismo. Una acción directa sobre la

membrana se ha observado también en estudios en los que se han medido el flujo de iones K^+ a través de esta. ^{49, 58}

En estos estudios se ha visto que el AVP interacciona con el paso transmembranario de los iones, con lo que modifica el potencial de reposo de las membranas neuronales y altera sus patrones de excitación. ⁵⁸⁻⁶⁰

En lo concerniente a este segundo mecanismo de acción antiexcitatorio del AVP, la sustitución del átomo de sodio por uno de magnesio en la molécula del valproato de magnesio presenta aún otras ventajas, puesto que en teoría este atraviesa mejor la barrera hematoencefálica y no interfiere en el intercambio de Na^+/K^+ , como lo hace el valproato de sodio, con lo que facilita la modulación de la conductancia potásica por el componente activo del medicamento. ⁵⁸⁻⁶⁰

II) Reacciones adversas

Los efectos secundarios del AVP más comunes son síntomas gastrointestinales transitorios como anorexia, náuseas y vómito, en alrededor del 16% de los pacientes. Los efectos sobre el SNC incluyen sedación, ataxia y temblor. Estos síntomas son poco frecuentes y usualmente responden a la disminución de la dosis. ⁶¹⁻⁶⁴

El AVP tiene varios efectos sobre la función hepática, como lo es la hepatotoxicidad severa o fatal la cual puede verse precedida de síntomas inespecíficos, como la pérdida del control de la epilepsia, malestar general, debilidad, letargia, anorexia y vómito. En un 40% de los pacientes se observa elevación de enzimas hepáticas como la fosfatasa alcalina y la transaminasa glutamicooxalacética en el plasma, siendo estas probables indicadoras de

trastornos hepáticos y a menudo esto se produce en forma asintomática durante los primeros meses del tratamiento. Una complicación rara es la hepatitis fulminante, que con frecuencia es fatal.⁶⁵

Los niños menores de 2 años con otras condiciones médicas, que reciben múltiples agentes antiepilépticos tienen mayor probabilidad de sufrir una lesión hepática fatal.

A pesar de su creciente uso, la incidencia total de hepatitis fatal ha declinado debido al empleo más extendido del valproato como único agente antiepiléptico.

Al ácido valproico se le ha relacionado con la presencia de defectos en el nacimiento en mujeres embarazadas.

6.- EFECTOS TERATOGÉNICOS DEL ÁCIDO VALPROICO

a) REPORTE

Ciertos medicamentos anticonvulsivos como el AVP utilizados para el tratamiento de la epilepsia materna, son reconocidos como potencialmente teratogénicos. La teratogenicidad puede expresarse en malformaciones de diferente magnitud visibles al nacimiento, tales como defectos de cierre del tubo neural, lesiones cardíacas congénitas, labio y paladar hendido o hipospadias, hasta malformaciones menores, que incluyen síndromes dismórficos atribuidos a anticonvulsivos específicos utilizados como monoterapia.^{66, 67}

La teratogenicidad del AVP también se puede expresar como una anomalía funcional del cerebro, la cual se manifiesta en la infancia y en la niñez con alteraciones del neurodesarrollo e inteligencia. También se ha observado retardo en el desarrollo mental y motor, inteligencia subnormal y parálisis cerebral.^{68, 69}

El riesgo de que un recién nacido presente alteraciones congénitas se relaciona con factores como la consanguinidad, la pertenencia a ciertos grupos étnicos, a la edad de la pareja, a la carencia de algunos nutrientes y a la exposición a agentes externos.⁷⁰

En los defectos de cierre de tubo neural (DCTN) actualmente se engloban la anencefalia, la espina bífida y el encefalocele, padecimientos que se presentan por la falta de cierre del tubo neural durante los días 24 y 26 del desarrollo a nivel del neuroporo anterior y posterior respectivamente.⁷¹

La prevalencia de los DCTN se expresa como casos ocurridos por 1000 nacidos vivos (NV), la cual varía según la localización geográfica y tiempo. Las tasas altas de prevalencia se observan en algunos grupos étnicos como galeses e irlandeses. En Inglaterra se reportó en los años 60's una prevalencia de 6 por cada 1000 nacidos vivos, disminuyendo a 2.1 para 1991. En Irlanda del Norte de 1964 a 1968, 8.7 por cada 1000 nacidos vivos, disminuyendo también a 3.4 en 1991. En estados Unidos de América en los años 70's se reportó 1.3 por cada 1000 nacidos vivos y para 1989 sólo 0.6 por cada 1000 nacidos vivos. Otros países con alta prevalencia son Egipto, Pakistán y la India.⁷²

En nuestro país los defectos congénitos del sistema nervioso central se presentan en 35.1 por cada 10 000 nacidos vivos. Un estudio que colectó información de 12 años (1978-1989) reportó 653 casos de DCTN como única malformación, de los cuales 360 correspondieron a anencefalia, 249 a espina bífida y 44 a encefalocele, detectados en un total de 230 635 recién nacidos vivos (RNV) y 4 020 recién nacidos muertos (RNM) en una investigación multicéntrica realizada en 31 hospitales de la República Mexicana. Ante la aparición de un brote epidémico de anencefalia en la frontera de México con los EUA en abril de 1991, se creó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica para anencefalia, el cual dos años después se transformó en el actual Sistema de Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural. En el IMSS de 1992 a 1999, se ha observado una disminución progresiva del número de DCTN como causa de muerte perinatal, en 1992 se reportaron 728 casos que corresponde a una tasa de 0.97 por cada 1000 nacidos vivos y para 1999 el número absoluto de defunciones por esta causa fue de 356 con tasa de 0.56, lo que significa una disminución del 48.9% con relación a la cifra

inicial. En 1995, la tasa de mortalidad por estas causas en los estados de Tlaxcala y Puebla, fueron de 4.41 y 2.21 respectivamente. Para estos padecimientos son factores de riesgo la baja condición socioeconómica, la edad paterna mayor a 35 años, la drogadicción, ser madre joven o de edad avanzada, las infecciones virales, la administración de AVP y carbamazepina, la deficiencia de ácido fólico, zinc y el exceso de nitratos en el agua para consumo humano. Cabe destacar que el factor más importante de carácter prevenible es la deficiencia de ácido fólico durante la gestación. Se ha demostrado que la deficiencia de este nutriente durante el embarazo es un problema de salud pública a nivel mundial. Algunas encuestas realizadas en Europa y los Estados Unidos de América señalan que de 15 a 30% de las mujeres embarazadas tuvieron evidencias de anemia megaloblástica. Hay que resaltar como factor de riesgo adicional, el que en una mujer con antecedente de un hijo con defectos de cierre del tubo neural, tenga 10 veces más la probabilidad de DCTN en los siguientes productos. Ante grupos étnicos iguales se muestra diferente prevalencia dependiendo del lugar en que viven. Para la población residente en México, la tasa por cada 1000 nacimientos es de 3.26, comparada con 1.6 para mexicanos residentes en el estado de California de los EUA.⁷²

Debido a que se ha demostrado que la administración de ácido fólico en la etapa periconcepcional, disminuye de un 60% a un 70% la presencia de productos con defectos de cierre del tubo neural tanto en primigestas como en mujeres con antecedentes de hijos con DCTN, países como Estados Unidos de Norte América e Inglaterra entre otros, recomiendan para la prevención de todas las mujeres en edad fértil con posibilidades de embarazo sin antecedentes de DCTN ingerir 0.4

mg de ácido fólico y quienes tengan antecedentes de haber gestado un hijo con DCTN ingieran 4 mg, en ambos casos desde 12 semanas antes de la concepción y continuar con la misma dosis hasta 12 semanas después de ésta. México se ha incorporado a esta recomendación indicando en la Norma Oficial Mexicana de Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento, el uso de ácido fólico en la etapa preconcepcional para todas las mujeres en edad fértil y en posibilidades de embarazo, recomendando las mismas dosis y esquemas mencionados. Los Programas Integrados de Salud incorporan esta medida como una intervención de salud pública, enfrentando como reto que debe ingerirse el ácido fólico durante el periodo periconcepcional, porque si la mujer lo ingiere cuando ya está embarazada, el folato para DCTN no tiene ningún beneficio.⁷²

La etiología de los DCTN es heterogénea, parecen originarse de la acción combinada de factores genéticos y ambientales desconocidos que tienen siete categorías principales: 1) herencia multifactorial; 2) trastornos de un gen mutante; 3) anomalías cromosómicas, entre ellas la duplicación parcial del cromosoma 11q así como las trisomías 13 y 18; 4) síndromes hereditarios raros con patrones de transmisión inciertos; 5) fenotipos específicos de causa desconocida; 6) agentes teratogénicos y 7) relaciones no clasificables con otras anomalías congénitas importantes.⁷³⁻⁷⁶

Se ha identificado que la deficiencia durante el embarazo de ácido fólico, vitamina B12, selenio y Zn están implicados en la presencia de los DCTN. Otros estudios de investigación de casos y controles han descrito diversos factores de riesgo asociados a los DCTN, entre ellos se encuentran: la exposición potencial a productos químicos agrícolas y a plomo, trabajadores de la salud que estén

expuestos a virus, gases anestésicos, esterilizantes, rayos X, mercurio, enfermeras o niñeras que trabajen en guarderías u orfanatos, raza hispana, resfriado común durante el primer trimestre del embarazo, exposición materna o paterna a pesticidas y solventes, elevación de la temperatura corporal después de un baño caliente durante el primer mes de la gestación, obesidad materna, historia materna de reproducción anormal, diabetes mellitus, enfermedades cardíacas o pulmonares, uso de diuréticos, antihistamínicos, sulfamidas y anticonvulsivos como el ácido valproico.⁷⁵⁻⁷⁸

b) INTERACCIONES DEL ÁCIDO VALPROICO^{29, 79-84}

El AVP potencia la acción de los fármacos depresores del SNC. Incrementa la concentración del fenobarbital hasta un 40% cuando se administra simultáneamente, debido a la reducción del metabolismo del sistema CYP2C9. La administración simultánea de AVP (250 mg dos veces al día por 14 días) aumenta un 50% el $t_{1/2}$ y disminuye la depuración en un 30% de Fenobarbital (60 mg en dosis única). La fracción de dosis excretada de Fenobarbital se incrementa en un 50% con la presencia de AVP. Los pacientes que reciben la terapia de barbitúricos deben controlarse estrechamente por la toxicidad neurológica. Junto con el clorazepam, el AVP puede producir un estado epiléptico de ausencia, debiéndose evitar su empleo simultáneo.

El valproato, aumenta la acción sedativa del diazepam, desplazando al diazepam de su unión a proteínas plasmáticas e inhibiendo su metabolismo. La administración simultánea de AVP (1500 mg diarios) aumenta la fracción libre de

diazepam (10 mg) en un 90%. El ácido valpróico reduce el volumen de distribución un 20 % y la depuración renal en un 25% del diazepam libre.

El AVP desplaza a la fenitoína de la unión a proteínas plasmáticas e inhibe su metabolismo hepático. La administración de AVP (400 mg tres veces por día) con fenitoína (250 mg) aumenta un 60% la fracción libre de fenitoína. El volumen de distribución y la depuración de fenitoína se incrementa un 30% en presencia de AVP. La depuración y el volumen de distribución aparente de fenitoína son reducidos un 25%.

Los anticonvulsivantes fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona aumentan la depuración de AVP, por que afectan el nivel de expresión de enzimas hepáticas, particularmente las que elevan los niveles de glucuronosiltransferasas. Pueden llegar a duplicar la depuración del valproato. Los pacientes con monoterapia generalmente tienen $t_{1/2}$ y concentraciones más altas que los pacientes que reciben politerapia de drogas antiepilépticas.

El valproato inhibe el metabolismo de etosuximida. La administración de una única dosis de etosuximida de 500 mg con AVP (800 a 1600 mg/día) produce un 25% de aumento en el $t_{1/2}$ etosuximida y un 15% de disminución en su depuración.

El alcohol y otros depresores del SNC pueden ser potenciados en sus efectos con el uso conjunto de lamotrigina la cual inhibe la dihidrofolato reductasa, por lo que es usada con precaución con otros antagonistas de los folatos. Los agentes antiepilépticos que inducen las enzimas hepáticas que metabolizan los medicamentos como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona aumentan el metabolismo de la lamotrigina. El AVP y sus sales inhiben las enzimas hepáticas que metabolizan los medicamentos esteroideos, por lo que reducen el

metabolismo de la lamotrigina. La administración de Lamotrigina incrementa el $t_{1/2}$ de AVP de 26 a 70 hrs (se incrementa un 165%).

Con la carbamazepina, el uso simultáneo con AVP puede dar lugar a menores concentraciones séricas y menor $t_{1/2}$ de carbamazepina o de AVP, debido al mayor metabolismo inducido por la actividad de las enzimas microsomales hepáticas. La carbamazepina se ve desplazada de su unión a proteínas plasmáticas.

La administración de felbamato con AVP incrementa la concentración máxima de AVP hasta un 35% comparada a la administración del AVP sólo.

En el caso de la warfarina y la tolbutamida, la administración conjunta con AVP puede desplazar a estos fármacos de su unión a proteínas plasmáticas.

En cuanto al uso de fármacos inhibidores de citocromo P450, su administración junto con el AVP tiene poco efecto sobre la depuración del AVP debido a que la vía metabólica es secundaria comparada a la glucuronidación y β -oxidación.

El AVP en niños, disminuye la unión a proteínas plasmáticas en dosis antipirética de aspirina (11 a 16 mg/Kg) e inhibe el metabolismo. La fracción libre de AVP se incrementa hasta 4 veces en presencia de aspirina comparada a la del fármaco solo. La aspirina disminuye la β -oxidación del ácido de un 25% del total de metabolitos excretados a 8.3% en presencia de aspirina.

Una dosis única de valproato (7 mg/Kg) 36 horas después de 5 noches de dosificación diaria con rifampina (600 mg) provoca un aumento de 40% en la depuración del AVP.

La hipoprotrombinemia inducida por el AVP puede aumentar la actividad de los derivados de la cumarina, aumentando el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben heparina o trombolíticos.

La administración de ácido fólico con AVP u otros anticonvulsivantes, puede incrementar las necesidades de ácido fólico.

Para los antidepresivos tricíclicos, haloperidol, loxapina, maprotilina, inhibidores de la MAO, fenotiazinas y tioxantinas; su administración con AVP puede incrementar la depresión del SNC y disminuir el umbral de las crisis.

c) MECANISMOS DE TOXICIDAD

Se ha comprobado que a pesar de tener una alta eficacia para el tratamiento de las crisis epilépticas, el AVP tiene dos efectos adversos de gran importancia: la teratogenicidad y la hepatotoxicidad.^{85, 86}

El mecanismo por el que el AVP produce diversos efectos teratogénicos como espina bífida y anencefalia, es aún desconocido, pero pueden intervenir mecanismos moleculares y bioquímicos como: i) generación de intermediarios reactivos vía epoxidación, ii) alteración de la expresión genética, iii) interferencia de las rutas metabólicas del folato y la metionina y iv) otros factores.

La discusión del punto i) se hará a continuación y los puntos restantes se abordarán en el capítulo siete.

i) Generación de intermediarios reactivos.

El AVP es teratogénico en ratones, ratas, conejos, hamsters, monos y en los humanos. El efecto teratogénico del VPA ha sido atribuido a sus metabolitos que son altamente reactivos y son capaces de dañar los ácidos nucleicos embrionario y fetal. Estos metabolitos son el 2-*en*-AVP y el 2,3-*dien*-AVP. Por otro lado el AVP induce deficiencia de folatos, lo que podría desencadenar una serie de anomalías morfológicas como lo son los defectos del tubo neural. Estos pueden ser inducidos por la administración del AVP en la organogénesis temprana de los ratones.^{88, 89}

Previos estudios con AVP y un número de sustancias análogas demostraron tener una alta teratogenicidad debida a su estructura. Por otro lado, la actividad anticonvulsiva de estas sustancias mostraron una amplia especificidad estructural. Esto permitió el desarrollo de una sustancia (el ácido 2-*n*-propil-2-pentanoico, 2-*en*-AVP) con la característica actividad anticonvulsiva, pero bajo potencial teratogénico.⁹⁰

Ciertos elementos de la estructura mostraron que son necesarios para la expresión de la actividad teratogénica: el átomo de C-2 puede poseer hibridación sp^3 y puede estar conectado a un grupo carboxilo libre así como a dos grupos alquilo. Los teratógenos más potentes contienen dos grupos alquilo con tres átomos de carbono no ramificados (AVP, ácido 2-*n*-propil-4-pentanoico y 4-*en*-AVP).⁸⁸⁻⁹⁰

La extensión de los dos grupos alquilo (ácido 2-*n*-propil y ácido 2-*n*-butilhexanoico) reducen el potencial teratogénico menos que el acortamiento de estos dos grupos (ácido 2-etilpentanoico y ácido 2-etilbutírico). La introducción de un carbono de

doble ligadura entre C-4 y C-5 no da como resultado una menor actividad teratogénica.⁹¹

La estructura de el 4-*en*-AVP contiene un átomo de carbono asimétrico en la posición 2 de la molécula. Esto entonces favorece que los dos enantiómeros de 4-*en*-VPA puedan exhibir diferentes potenciales teratogénicos.⁹¹⁻⁹³

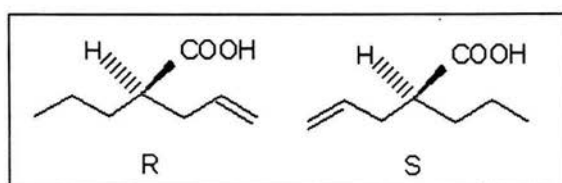


Figura 6. Estructuras estereoquímicas de *R*-(+)-4-*en*-VPA y *S*-(-)-4-*en*-VPA.

Los estudios de la potencia teratogénica de dos enantiómeros de 4-*en*-VPA determinan que las consideraciones estereoquímicas juegan un rol en la inducción teratogénica del fármaco como lo muestra la Figura 6.⁸⁸⁻⁹³

Se determinó que una simple inyección de (*S*) 4-*en*-AVP durante la etapa de la organogénesis temprana (día 8 de gestación) es más teratogénica que una dosis idéntica de (*R*) 4-*en*-AVP. En ambas estructuras resultó que el enantiómero-*S* fue significativamente más teratogénico y embriotóxico que el enantiómero-*R*.⁸⁸⁻⁹³

Sin embargo, ambos enantiómeros presentaron teratogenicidad. La potencia teratogénica de *S*-4-*en*-AVP fue 4 veces más alta que el *R*-4-*en*-AVP, es por lo tanto, el primer compuesto con una potencia teratogénica que excede al del AVP.

La introducción de un doble enlace carbono-carbono incrementa la densidad electrónica entre los carbonos 4 y 5 del AVP resultando en un incremento de la potencia teratogénica de (S) 4-*en*-AVP o una disminución de (R) 4-*en*-AVP.⁸⁸⁻⁹³

Para la expresión de una alta potencia teratogénica, uno pero no ambos de los grupos alquilo debe tener un grupo funcional que incrementa la densidad electrónica en la posición 4, y estos dos grupos alquilo deben tener una cierta configuración estereoquímica. Si el doble enlace carbono-carbono es introducido en la posición 4 de ambos grupos alquilo, entonces la teratogenicidad es suprimida (4,4'-*dien*-AVP).⁸⁹

También se dice, que el AVP así como otros fármacos antiepilépticos tiene la capacidad de alterar las concentraciones y el metabolismo del retinol endógeno. Los retinoides inducen la diferenciación celular o suprimen la proliferación de las mismas. El retinol, es un metabolito oxidativo, que participa en procesos cruciales del desarrollo, crecimiento, diferenciación y morfogénesis embrionarios. El retinol endógeno, así como el ácido retinoico nuclear tiene receptores unidos a proteínas, que son expresados en el embrión con una amplia distribución, siendo un factor crucial en el control de la transcripción genética. Es evidente que las alteraciones en el complejo sistema del retinol puede inducir defectos del nacimiento.^{94, 95}

El exceso de vitamina A y su deficiencia, así como la administración de bajas dosis de ácido retinoico puede resultar en la aparición de malformaciones en un gran número de especies.⁹⁵

Las concentraciones de retinol se incrementan en los grupos de corta edad que son tratados con un solo antiepiléptico, en estos individuos, las concentraciones plasmáticas del ácido 13-*cis*retinoico y ácido 13-*cis*-4-oxoretinoico son

drásticamente disminuidas al ser tratados con diversos antiepilépticos entre los que se encuentra el AVP. ⁹⁵⁻⁹⁷

Al alterar las concentraciones de la vitamina A y sus metabolitos oxidativos el desarrollo embriológico se ve severamente afectado. ⁹⁸

Los retinoides se derivan de la oxidación intracelular del retinol que es absorbido en el tracto gastrointestinal por difusión simple. La diana del ácido retinoico es el núcleo celular, entonces, intracelularmente, el ácido retinoico se une inicialmente a las proteínas fijadoras de retinol celulares (CRBP). El ácido retinoico (RA) puede ser inmediatamente metabolizado pese a estar unido a las proteínas fijadoras de ácido retinoico (CRABP) y oxidado por las enzimas del citocromo P450 localizado en el retículo endoplásmico liso. Alternativamente el ácido retinoico o sus isómeros entran en el núcleo celular donde el componente se une a los receptores del ácido retinoico (RARs) o a los receptores del retinoide X (RXRs). Estos receptores se unen formando homodímeros RAR-RAR o más frecuentemente heterodímeros RAR-RXR y este complejo RA-receptor activado se une con una alta afinidad a segmentos específicos del ADN (el elemento de respuesta del ácido retinoico RARE) que contienen los genes diana de los retinoides, regulando de este modo su transcripción (Figura 7). ⁹⁸⁻¹⁰⁰

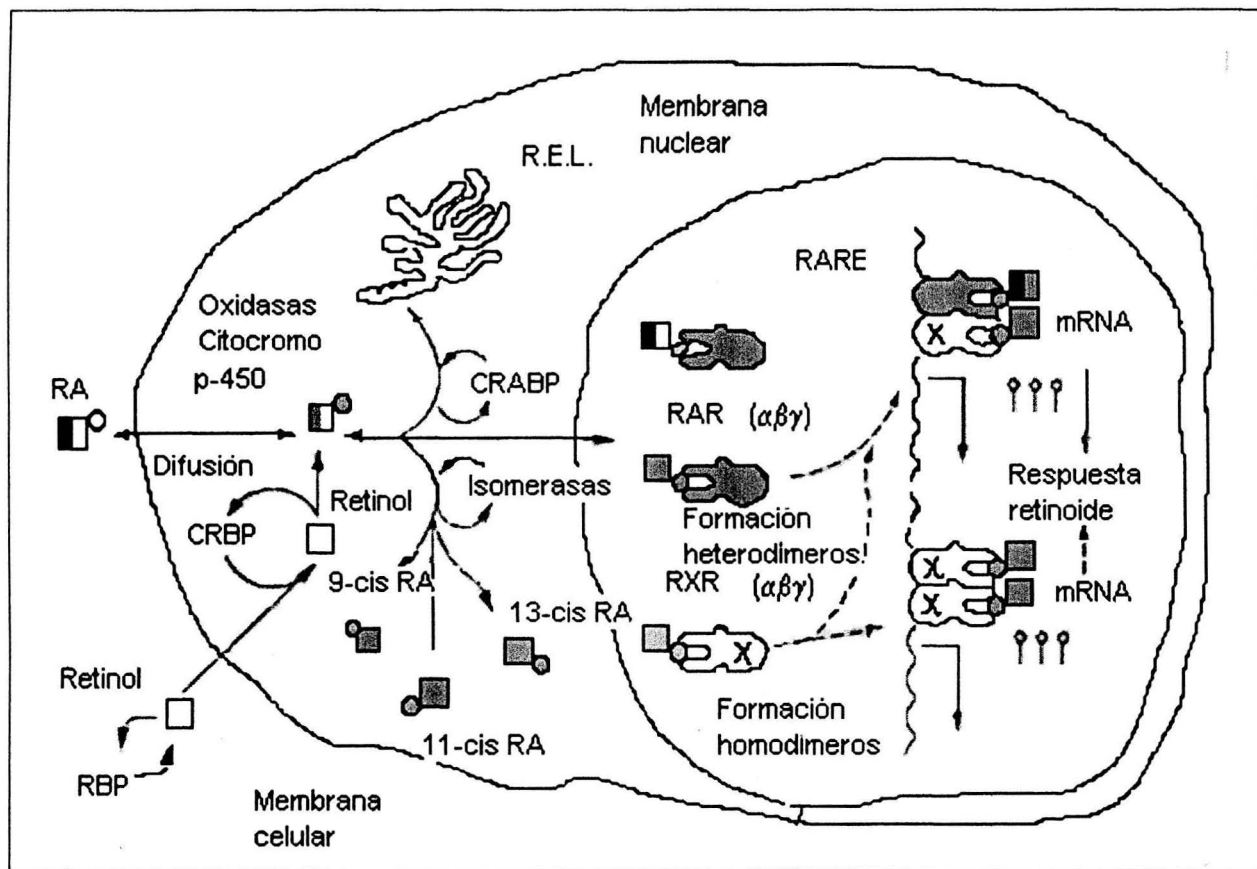


Figura 7. Metabolismo del ácido all-trans retinoico (RA).

7.- EFECTO PROTECTOR DEL ÁCIDO FÓLICO DURANTE EL EMBARAZO

a) MECANISMOS DE TOXICIDAD RELACIONADOS CON LA DISMINUCIÓN DE ÁCIDO FÓLICO

Estudios metabólicos han demostrado que el AVP es probablemente un sustrato para el metabolismo enzimático de lípidos así como un inhibidor de la actividad de otros fármacos. Por ejemplo, la coadministración de ácido valproico disminuye significativamente el metabolismo del primer paso de AZT que es la glucuronidación, también inhibe la glucuronodación del parahidroxifenobarbital, e interviene en la inhibición de la glucuronización de otros esteroides.^{101, 102}

La inhibición competitiva podría indicar la relación del ácido valproico y la inhibición de la enzima de glucuronización UGT1A9 de los análogos de los esteroides, siendo este un potencial modo de inhibición de otras isoformas.¹⁰³

En un estudio realizado, se observó el potencial de interacción entre el AVP y otros sustratos de la glucuronización y se observó que la glucuronización de esteroides se inhibía. En estudios realizados con cultivos embrionarios se mostró que el AVP y otros ácidos carboxílicos de cadena corta afectan directamente la embriogénesis. Aunque los mecanismos por los cuales se presentan estos efectos son aun desconocidos.^{104, 110-113}

Se observó que ratas gestantes expuestas a bajas concentraciones de ácido valproico presentaron un desarrollo anormal de somitas (serie de bloques de tejido mesodérmico situados a cada lado del surco neural) a las 48 horas después de la administración. Se encontraron efectos significativos en la incorporación de

acetatos en procesos glucolíticos sugiriendo cambios en la síntesis lipídica celular, dando como resultado alteraciones biosintéticas lipídicas embrionarias.¹⁰⁴

Se indica también la participación de los radicales libres en la patogénesis de AVP induciendo citotoxicidad, hepatotoxicidad y teratogenicidad.^{105, 106}

La falta de ácido fólico es acompañada por un incremento en la generación de radicales libres y un decremento de las defensas antioxidantes del organismo. Estudios *in vitro* demostraron que el valproato tiene la capacidad de inhibir la proliferación celular neural. El nivel anti-proliferativo es limitado a un punto definido en la fase G₁ en donde las células asumen la diferenciación fenotípica. Modelos experimentales *in vivo* a los que fueron administrados valproato mostraron un incremento en la incidencia de defectos del tubo neural específicamente en el desarrollo celular del neuroepitelio.¹⁰⁷

El AVP y algunos de sus análogos, como el ácido 2-propilhexanoico y el ácido 2-etilhexanoico son los compuestos que más acción antiproliferativa muestran debido a la disminución en la afinidad a la lecitina. Todas las estructuras contienen un hidrógeno α , un grupo carboxilo y ramificaciones en el átomo de carbono 2 que van de 2 a 4 átomos de carbonos extras lo que favorece la acción teratogénica de esta serie de compuestos.¹⁰⁷

La exposición de embriones de rata a altas concentraciones de oxígeno durante la neurulación temprana (días 9 y 10) incrementa de manera significativa la incidencia de DCTN y es dependiente de la capacidad del sistema antioxidante de combatir los radicales libres.¹⁰⁸

ii) Alteración de la expresión genética.

La anomalía genética que se piensa es provocada por el AVP es la homocigocidad por el alelo C677T del gen que codifica para la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Esta enzima cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato en 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF). La mayoría de folatos en el organismo se encuentran en forma de 5-MTHF. Los folatos dentro de su forma de 5-MTHF están involucrados en la transferencia de un átomo de carbono; mecanismo que forma parte integral de muchos procesos bioquímicos, incluyendo conversión de homocisteína en metionina (catalizada por la metionina sintasa MTR), que a su vez es un paso importante en la ruta de biosíntesis de nucleósidos, así como de la mutación de DNA, proteínas, neurotransmisores y fosfolípidos.¹⁰⁹

Existen diferentes opiniones a cerca de MTHF. Rozen,¹¹⁰ al encontrar la combinación del nivel aumentado de homocisteína, nivel bajo de folatos plasmáticos y nivel normal de folatos en eritrocitos (FE), considera que la presentación de 5-MTHF es la forma más abundante de folatos circulantes (plasmáticos), pero no de los folatos almacenados (por ejemplo, en eritrocitos).

Bagley y Selhub¹¹¹ por medio de cromatografía, encontraron que la mutación C677T está asociada con la distribución alterada de FE. Los eritrocitos de personas con mutación C677T contenían la forma formulada de tetrahidrofolato, además de su forma normal metilada (5-MTHF). Esto significa que *in vivo* existe insuficiencia funcional en la actividad de la variante termolábil de MTHFR, provocando la distribución alterada de FE. Así, aunque la cantidad total de FE puede parecer normal, no todos estos folatos son funcionalmente activos.^{114, 115}

El alelo C677T es la mutación de un par de bases, donde la alanina se convierte en valina en el codón 677. La proteína codificada disminuye su actividad enzimática a una temperatura de 37°C y superior, por eso la mutación C677T se llama "termolábil".¹¹⁶

El alelo C677T está relacionado con el riesgo de desarrollo de espina bífida y anencefalia, niños homocigotos por el alelo C667T tienen 2 a 7 veces mayor riesgo de DCTN. En cultivos de fibroblastos de fetos con DCTN mostraron que la homocigocidad por C677T se asocia con 7.2 veces del aumento en el riesgo de DCTN. Madres homocigotas tienen dos veces mayor riesgo para tener niños con DCTN. El efecto de la mutación C667T depende del contenido de folatos en el organismo: si las madres homocigotas por C667T no consumen vitaminas el riesgo de tener un niño con DCTN aumenta cinco veces. La homocigocidad de padres en este caso no tiene importancia.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Durante los últimos diez años la variante termolábil de MTHFR, que causa la deficiencia enzimática parcial, fue identificada en 5-15% de la población normal. La mutación C677T provoca una hiperhomocisteinemia leve y está directamente relacionada con el incremento en el riesgo de DCTN y con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Personas con forma termolábil de MTHFR tienen nivel aumentado de homocisteína en plasma, el cual se disminuye o se normaliza con el suplemento de ácido fólico.¹²⁰

Se ha demostrado que el ácido fólico, tomado diariamente en cantidades suficientes, reduce la ocurrencia de DCTN de 50 a 70%. Aunque los efectos preventivos del ácido fólico son indudables, todavía queda por entender como influye su metabolismo al proceso de cierre del tubo neural. Está establecido que

la actividad normal de MTHFR mantiene concentraciones normales de folatos y metionina previniendo el aumento de homocisteína. Al contrario, MTHFR con baja actividad puede provocar disminución de niveles de folatos circulantes, bajo contenido de metionina y altos niveles de homocisteína. El nivel plasmático de homocisteína significativamente aumentado ha sido observado en embarazos con DCTN. Se considera que homocisteína o sus derivados en concentraciones aumentadas pueden ser tóxicos para los tejidos en desarrollo.¹²⁰

Las enzimas importantes en el metabolismo de homocisteína son: MTHFR, MTR y cistationina-β-sintasa (CBS). Por eso las mutaciones de genes de CBS, MTR y metionina sintasa reductasa han sido estudiadas en combinación con alelos de MTHFR. La combinación de mutaciones en MTHFR (C677T) con CBS resulta en un aumento de cinco veces mayor en la ocurrencia de espina bífida que cada uno de ellos por separado. La combinación del alelo C677T con una variante de MTR (Gly 919) se presenta con más frecuencia (4 veces) de lo esperado, en madres de fetos con DCTN. Li y col. revelaron el papel de MTR en el metabolismo de homocisteína: mutaciones que causan alteración en el funcionamiento de MTR, provocan el aumento de niveles plasmáticos de homocisteína. Homocigocidad por una mutación común de metionina sintasa reductasa (alelo A66G), combinada con homocigocidad por C667T, aumenta en cuatro veces la ocurrencia de DCTN en neonatos.¹¹⁶⁻¹¹⁷

iii) Interferencia con las rutas metabólicas del folato y la metionina.

La alteración del metabolismo del folato puede tener consecuencias importantes respecto al desarrollo embrionario y fetal explicando aspectos de la teratogénesis producida por el AVP. ¹²¹

Dosis teratogénicas de AVP reducen significativamente los niveles de formil tetrahidrofolatos e incrementa los niveles de THF en el embrión temprano, probablemente por la inhibición de la enzima glutamato formiltransferasa. Esta enzima cataliza la interconversión entre THF y 5-CHO-THF. El 5-CHO-THF es de crucial importancia, porque suple el metabolismo del folato cuando se inhibe por AVP, como lo muestra la Figura 8. ¹²¹

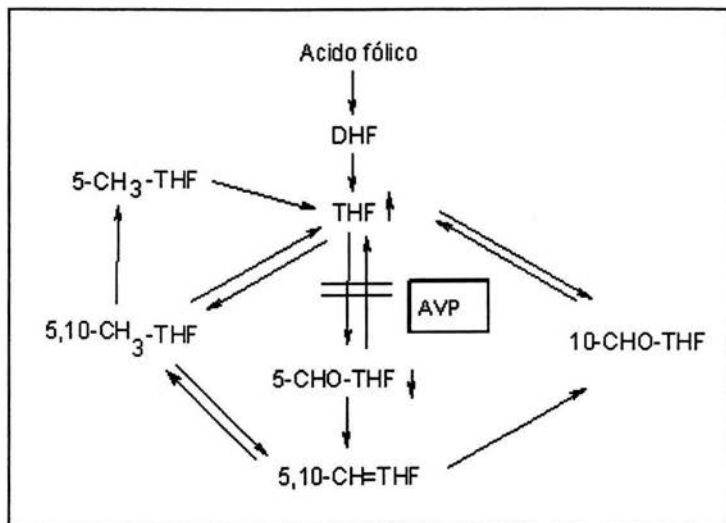


Figura 8. Rutas metabólicas del ácido fólico y sitios de interferencia del ácido valproico.

La interferencia con cualquiera de estas reacciones puede desarrollar severos disturbios particularmente en la rápida proliferación y diferenciación temprana del embrión durante la organogénesis.¹²¹

La función principal de este grupo de compuestos es actuar como coenzimas en el transporte de fragmentos simples de carbono. El ácido tetrahidrofólico (THFA) es un portador de grupos formil, hidroximetilo y grupos metilo.¹²¹

El THFA participa en la interconversión de la serina y glicina, la oxidación de la glicina, la metilación de la homocisteína a metionina con vitamina B12 como cofactor y la metilación del precursor etanolamina a la vitamina colina. La conversión de la *N*-metilnicotinamida por la adición de un grupo metilo y la oxidación de la fenilalanina a tirosina, requieren folacina. A la vez es necesario para la etapa de conversión de la histidina a ácido glutámico.¹²¹

El folato se encuentra en los alimentos, está presente en cantidades abundantes en hojas de vegetales y en menor proporción en cereales, quesos, frutas, carnes y huevos por lo general en forma de poliglutamatos; y existe una gran variedad de alimentos fuentes de dicho micronutriente, por lo cual es fácil obtener un suministro adecuado del mismo a través de la dieta. Solo los monoglutamatos se absorben por el intestino delgado. El 90% de los Folatos presentes en la alimentación están bajo forma de Poliglutamatos, unidos a proteínas. El ácido fólico se descompone a la forma de monoglutamato por la folilconjugasa del páncreas y la conjugasa de la mucosa de la pared intestinal (ver Figura 9). Tanto en su forma de monoglutamato como de poliglutamato, el ácido fólico se absorbe por transporte activo mediado por portadores, principalmente en el yeyuno, pero la vitamina también se absorbe por difusión pasiva sensible al pH. La

biodisponibilidad del folato en una dieta típica es casi la mitad de la del ácido fólico cristalino. Durante la absorción o después de la misma, el ácido monoglutámico se cambia a ácido metiltetrahidrofólico y se almacena. No se ha determinado la cantidad exacta de folato de los alimentos que se absorbe, pero se supone que se aprovecha todo el ácido fólico libre y una buena parte de los poliglutamatos. En presencia del adenosín difosfato (NAD), el ácido fólico se reduce a THFA, que se une con una unidad de carbono para formar ácido formiltetrahidrofólico que es mucho más estable (Figura 9). Se almacenan 10 mg de ácido fólico en hígado.^{96, 98} Una deficiencia de Vitamina B12 puede ocasionar deficiencia de ácido fólico, al producir atrapamiento de la forma metabólicamente inactiva 5-metil tetrahidrofolato.¹²²⁻¹²⁴

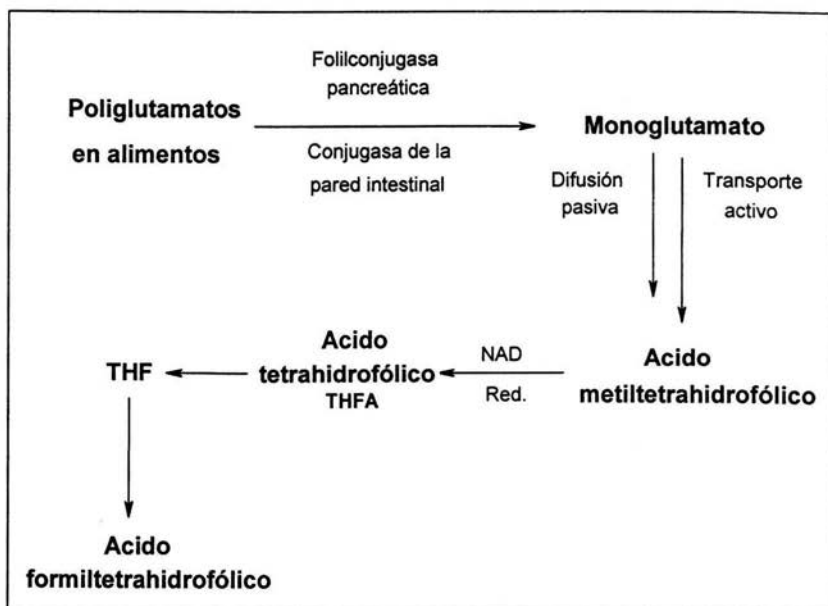


Figura 9. Metabolismo del ácido fólico.

La acción principal que ejercen los folatos en el metabolismo de los aminoácidos es actuando como coenzimas en la transformación de homocisteína en metionina y en la síntesis de ácidos nucleicos, los que al combinarse con proteínas simples forman las nucleoproteínas, componentes esenciales del ADN y ARN (Figura 10). Se puede observar que en caso de un deficiente consumo de alimentos fuente de folatos, ocurre un aumento en los niveles de homocisteína en suero, ya que no es posible la remetilación necesaria para la conversión a metionina y una deficiencia en la síntesis y reparación del ADN (Figura 10).¹²²⁻¹²⁹

La homocisteína es un aminoácido tóxico dispensable, que se encuentra normalmente en el organismo y se origina en el proceso de metilación de aminoácidos. Cuando esta reacción se produce junto con la transferencia de otro metilo donado por el ácido fólico a la homocisteína, se transforma en metionina que es un aminoácido indispensable para el organismo.^{122, 123}

La homocisteína en sangre, hiperhomocisteinemia, puede ser causado por déficit de ácido fólico, de vitaminas B6 y B12, de transmetilglicina y por falta de ejercicio, sin embargo, el folato parece ser el nutriente crítico en la determinación de estos niveles. Un análisis demostró que los folatos reducen en un 25% los niveles de homocisteína, mientras que la vitamina B12 solamente logra disminuirlos en un 7% y la B6 no produce disminución.¹³⁰

El nivel normal de homocisteinemia es entre 5 y 15 $\mu\text{m/L}$. Se han definido 3 grados de hiperhomocisteinemia: Moderada: 15-30 $\mu\text{m/L}$; Intermedia: 31-100 $\mu\text{m/L}$; Severa: >100 $\mu\text{m/L}$. Este último tipo puede ser causado por un error innato en el metabolismo de cobalamina.^{123, 128}

Muchos estudios han reportado aumento en el riesgo de enfermedad coronaria isquémica, asociada con ingestas bajas ó niveles sanguíneos bajos de folatos. Los niveles de homocisteína mayores de 10 $\mu\text{m/L}$ actúan como factor de riesgo cardiovascular para el infarto del miocardio, tromboembolismo y estenosis carotídea. Igualmente se han relacionado con la patogénesis de la enfermedad vascular y con la aterosclerosis. Los niveles séricos bajos de folatos han sido asociados con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en varios estudios, al igual que ingestas altas de folatos y vitamina B6 han sido asociadas con riesgo disminuido de enfermedad coronaria.¹²⁵⁻¹³¹

Brouwer y colaboradores¹²⁵ reportaron que la administración de dosis de ácido fólico de 250 a 500 $\mu\text{g/día}$ por 4 semanas, aumentó significativamente los niveles de ácido fólico en el plasma y el de los glóbulos rojos, al igual que disminuyó en forma significativa los niveles de homocisteinemia.¹²⁵⁻¹²⁷

Wald y colaboradores¹³² encontraron que un consumo de folatos de 800 $\mu\text{g/día}$ era necesario para disminuir los niveles de homocisteína en 2.7 $\mu\text{m/L}$, efecto semejante al que se logra con dosis de 1000 $\mu\text{g/día}$.

Entre las teorías de cómo puede el ácido fólico prevenir DCTN, se discute su acción inductora de aborto espontáneo. Aunque varios autores no están de acuerdo, los datos recientemente publicados dan apoyo a esta teoría. En modelos de ratones con anencefalia fue encontrado que el suplemento de ácido fólico modifica la gravedad de la expresión fenotípica desde la mortalidad temprana de embriones hasta su supervivencia más prolongada.^{133, 134}

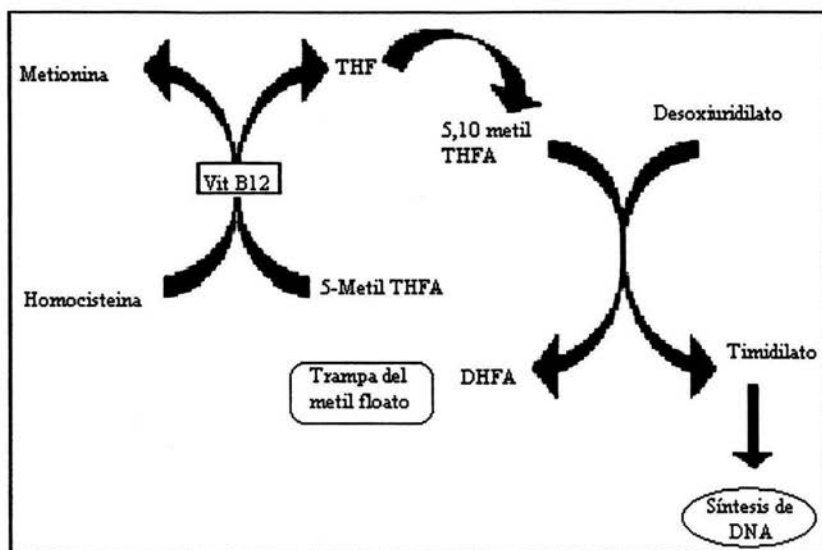


Figura 10. Funciones de los folatos en la síntesis de DNA.

Entonces, si por una u otra razón el ácido fólico no logró alcanzar su efecto protector contra DCTN, el organismo reconoce la falla sucedida y se libera del feto anormal. Se sabe que embarazos con defectos fetales mayores, inclusive con DCTN tiene más probabilidad de terminar en aborto espontáneo que los embarazos normales, aunque el papel del ácido fólico en este mecanismo no ha sido establecido.^{133, 134}

iv) Otros factores.

Otros factores que sobresalen son las condiciones socioeconómicas. Es obvio que la desnutrición es uno de los puntos más importantes porque puede interferir con la predisposición genética. Aun más, el efecto de una mala nutrición se refleja

significativamente en el embrión, ya que la proliferación celular muy activa ocurre al mismo tiempo, cuando el acceso a los nutrientes está limitado.

b) RIESGO EN LOS PRIMEROS MESES DE EMBARAZO.

La interrelación equilibrada de la proliferación celular, la diferenciación, la migración y por último, la organogénesis, representan una secuencia de eventos programados en forma precisa que se repite en cada detalle para cada cigoto de una especie.

Los fundamentos del desarrollo morfológico del embrión consisten en un despliegue progresivo de potencialidades bioquímicas, una transcripción y una traducción de los mensajes genéticos regulados en función del tiempo.

Uno de los factores más importantes que afectan la seguridad, viabilidad y desarrollo normal de un embrión, es el estado del embarazo durante el cual ocurre la exposición. Durante las primeras dos semanas después de la concepción, no se sabe si la exposición tóxica causa malformaciones, porque las células aun son pluripotenciales en este estado. Las células que mueren por una exposición pueden ser reemplazadas por otras células. Sin embargo, si muchas células son dañadas o muertas, el embrión no sobrevivirá.¹³⁵

A las primeras dos semanas después de la concepción se le refiere como el período "todo o nada" porque la exposición tóxica durante este período de tiempo usualmente mata al embrión o produce efectos que son no permanentes en la supervivencia del embrión.¹³⁵

Aunque algunos tratamientos durante el período de preimplantación produce malformaciones en animales experimentales, por lo tanto la regla de el "todo o

nada” no siempre es cierta. La Figura 11 muestra una célula embrionaria que se encuentra en las primeras etapas del desarrollo embrionario. ¹³⁶

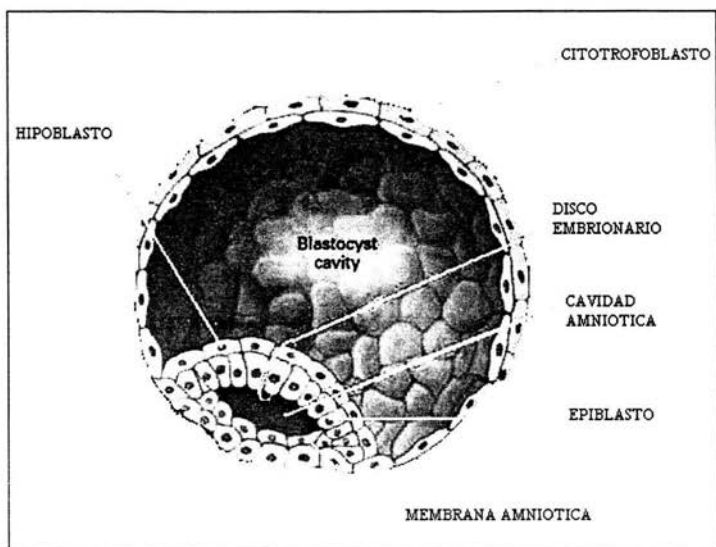


Figura 11. Célula embrionaria en las primeras etapas del desarrollo embrionario.

La organogénesis (18-60 días después de la concepción en humanos) es el tiempo durante el cual el embrión es más sensible a la exposición de muchos teratógenos y es el período cuando más estructuras anormales son producidas.

El período fetal es marcado como de una etapa de crecimiento rápido y proliferación, así como crecimiento celular, proliferación y migración, particularmente en el sistema nervioso central (Figura 12). La exposición teratogénica durante este período puede causar retardo en el crecimiento fetal, muerte o disfunción del sistema nervioso central. ¹³⁶

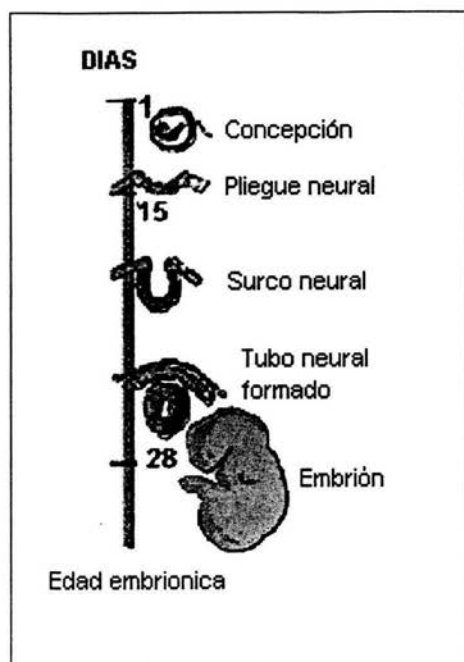


Figura 12. Etapas importantes del periodo embrionario.

La dosis es una característica crítica en cualquier exposición. La exposición es teratogénica sólo cuando se excede la dosis umbral.

El AVP tiene efectos adversos en un embrión en un determinado período de tiempo (18 a 60 días después de la concepción). Estos efectos adversos pueden terminar en un sin número de malformaciones que se manifiestan después del nacimiento, entre las que se encuentran: braqueocefalia con frente amplia, órbitas bajas, hipertelorismo ocular, pequeña nariz y boca, implantación baja de orejas, traslapo de dedos de los pies, uñas de las manos hiperconvexas, displasia del septo óptico, paladar hendido, retardo en el crecimiento, microcefalia, anencefalia, espina bífida, anormalidades en el tracto respiratorio y urogenital, retardo en el

desarrollo, autismo, defectos esqueléticos como deficiencias preaxiales y alteraciones en huesos largos, dismorfismo facial, defectos cardiacos y esqueléticos.¹³⁵

Un patrón específico de dismorfismo facial ha sido atribuido al AVP, el cual consiste en pliegues epicánticos, puente nasal plano, labio superior largo y boca en carpa.¹³⁵

Sistema Nervioso Central.

El sistema nervioso central (SNC) deriva del ectoblasto es la hoja más externa del embrión. La hoja media del embrión se denomina mesoblasto en ella se distingue la notocorda o parte central del mesoblasto que recorre todo el embrión.

En el ectoblasto, en su línea media dorsal se forma un engrosamiento que se llama placa neural, primer vestigio del sistema nervioso. En la piel del embrión distinguimos ahora dos partes: la parte neural y el resto, del que derivará la piel y los órganos de los sentidos.

Al avanzar el desarrollo del embrión esta placa se deprime originándose el surco neural que al proseguir la depresión forma el canal neural y finalmente al unirse los dos bordes de dicho canal se forma el tubo neural. Antes de que se cierre el canal neural, de sus bordes se desprenden células que emigran en dirección ventral del cuerpo embrionario formando la denominada cresta neural. A expensas de estas células se formarán los ganglios raquídeos, los ganglios simpáticos, parte de las meninges y los melanóforos que dan el color a la piel (Figura 13).

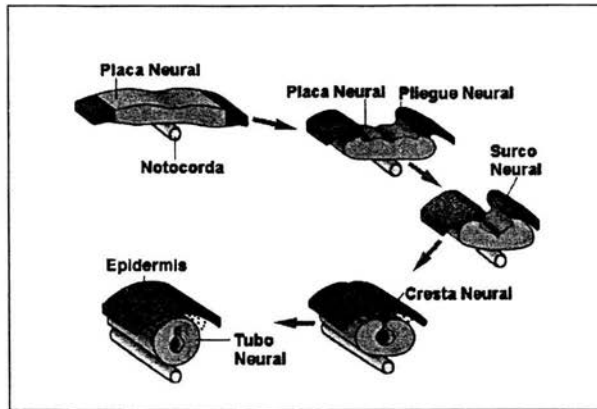


Figura 13. Formación del tubo neural.

En el tubo neural distinguimos dos partes fundamentales: a) porción encefálica del tubo neural, que es la parte superior más voluminosa situada en la cabeza del embrión y de la que derivará el encéfalo y b) porción medular del tubo neural que es la parte más estrecha y larga, situada en el tronco del embrión y de la que derivará la médula espinal. La porción encefálica crece de forma desigual dando lugar a tres dilataciones separadas por dos estrangulaciones a estas dilataciones se les denomina vesículas que de arriba a bajo se denominan: telencéfalo, mesencefalo y rombencefalo (Figura 14).¹³⁶

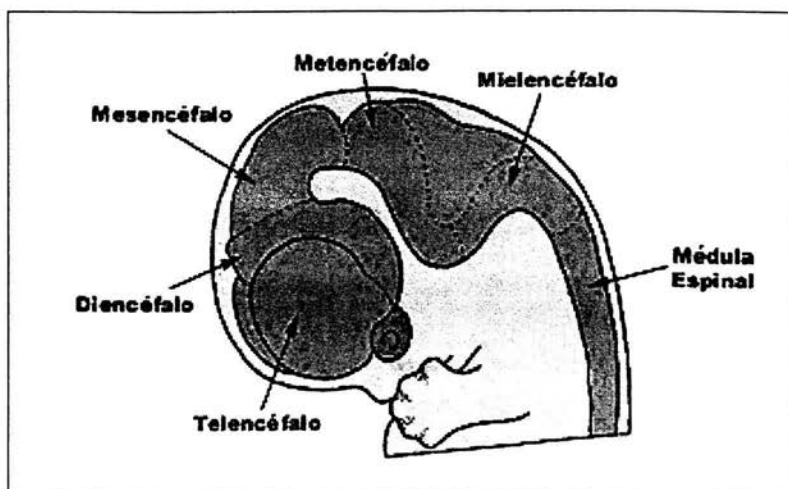


Figura 14. Regiones cerebrales embrionarias.

Anencefalia.¹³⁷⁻¹⁴¹

El tubo neural es una estructura embrionaria que al desarrollarse, se convierte en el cerebro y la médula espinal. Esta estructura se origina como una capa plana de células; por lo general, se pliega para formar un tubo alrededor del día 29 de la gestación. Cuando este proceso de cierre no se presenta en forma completa se produce el defecto de cierre del tubo neural (DCTN). Los DCTN más frecuentes son: la espina bífida y la anencefalia. La espina bífida es una de las causas más importantes de parálisis infantil y discapacidad motora. La anencefalia es una malformación grave del desarrollo del encéfalo, es el resultado del cierre defectuoso del neuroporo anterior durante la cuarta semana de gestación; así, el desarrollo de la bóveda es inadecuado, y la mayor parte del cerebro del embrión no se desarrolla y está expuesto (Figura 15).

La anencefalia es incompatible con la vida; nueve de cada diez anencéfalos nacen muertos, y aquellos que presentan alguna señal de vida, mueren en pocas horas.

Esta se presenta cuando existe una falla en el cierre del neuroporo anterior, que ocasiona la ausencia de los huesos del cráneo, de la piel que los recubre y de la mayor parte del cerebro. Esta ausencia puede ser parcial (meranencefalia) o total, esto es, una ausencia completa de la masa cerebral (anencefalia).

La espina bífida también es un defecto en el cierre del tubo neural, y consiste en que las mitades del arco vertebral no crecen normalmente y no se fusionan en el plano medio del embrión, lo que provoca que no se desarrollen adecuadamente las meninges y las vértebras, ya sea en la porción cervical o en la dorsal o en ambas.

El meningocele puede presentarse cuando se da un defecto en el cierre del neuroporo posterior. Esta lesión puede localizarse en cualquier sitio a lo largo de la columna vertebral, pero es más frecuente en la porción lumbar, y se presenta como una herniación del tejido de la columna vertebral.

c) SEGURIDAD.

Las investigaciones muestran que un gran porcentaje de mujeres tiene embarazos no deseados. Además, el consumo diario de ácido fólico en la mayoría de las mujeres no alcanza el mínimo necesario. Se ha mostrado que el consumo de alimentos ricos en ácido fólico no aumenta significativamente el nivel de folatos.



Figura 15. Fotografía de un feto anencefálico.

Todavía no se ha establecido la cantidad óptima de suplemento de ácido fólico. Las dosis propuestas para mujeres con antecedentes de DCTN en embarazos anteriores son 5 ó 4 mg diarios. Para medidas profilácticas de DCTN se sugieren 800, 400, 360, 350, 250 μg diarios. Se recomienda verificar el nivel de folatos en eritrocitos (FE) porque desde su punto de vista estos folatos y no los plasmáticos muestran el verdadero balance de ácido fólico en el organismo. Ellos mostraron la relación inversa entre el riesgo de DCTN y nivel de FE. Al nivel de 150 $\mu\text{g}/\text{L}$ el riesgo de DCTN es 6.6/1000 nacimientos, mientras que el nivel de FE alcanza el nivel mayor de 400 $\mu\text{g}/\text{L}$, el riesgo de DCTN consiste solamente en 0.8/1000 nacimientos. Ellos consideran que mujeres con nivel de FE mayor de 400 $\mu\text{g}/\text{L}$ tienen poca probabilidad de tener hijos con DCTN. Si las mujeres embarazadas

tienen niveles mayores de 400 $\mu\text{g/L}$, el riesgo de DCTN puede reducirse en un 60%. Así, el riesgo de desarrollo de DCTN puede ser estimado por el nivel de FE.

La vitamina B12 es el segundo factor después del ácido fólico que, como se cree, está involucrado en la etiología de DCTN. La homocisteína, para convertirse en metionina sufre remetilación, catalizada por la enzima plasmática MTR. Esta enzima requiere de metilcobalamina, el derivado de cobalamina(vitamina B12) para su actividad. Así, la vitamina B12 también está involucrada en el metabolismo de homocisteína.¹²²⁻¹³³

8.- CONCLUSIONES.

La epilepsia es un problema de salud pública que afecta a nuestro país, sin embargo, existen tratamientos eficaces que pueden ayudar a controlar este padecimiento. Uno de los tratamientos más eficaces para la población en general es el uso del ácido valproico.

El ácido valproico tiene la capacidad de controlar una gran variedad de síndromes epilépticos, de ahí que sea considerado como uno de los antiepilépticos de primera elección a nivel mundial. Su alcance para la población en general es bastante accesible ya que forma parte del cuadro básico de medicamentos. No obstante, tiene la desventaja de provocar alteraciones en el desarrollo embrionario como la anencefalia. Esto ocurrirá siempre y cuando exista deficiencia nutricional de ciertos factores protectores como el ácido fólico.

El ácido fólico es una de las sustancias necesarias para el desarrollo sano del feto. Esta vitamina del grupo B se encuentra en verduras crudas, fruta fresca y carnes. Tiene funciones vitales, ya que actúa en la formación de los glóbulos rojos normales y en la producción de un componente esencial del ADN, la *timidina* . También disminuye la probabilidad de defectos en el nacimiento, por lo tanto este trabajo podría concluir que el ácido fólico es un nutriente fundamental no solamente para la prevención de la anemia megaloblástica, sino para la prevención de malformaciones del recién nacido provocadas por el ácido valproico, y además es un nutriente quimiopreventivo y protector cardiovascular, pues evita el aumento en los niveles de homocisteína y el desarrollo de algunos

tipos de cáncer. Por esta razón es importante el consumo adecuado de alimentos que son fuentes de folatos en la dieta.

El déficit de ácido fólico es frecuente en las mujeres embarazadas debido a un aumento en la demanda por parte del organismo durante este período. Su suplementación medicamentosa debería indicarse siempre y previamente a la concepción y más aun si estas mujeres están bajo tratamiento con ácido valproico.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Koren G, Pastuzsak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* **1998**; 338: 1128-37.
2. Vallvé C. Seguridad y medicamentos. *J.R. Proas.* **1987**; p.23 - 44.
3. Sánchez R. Medicamentos y embarazo. *Boletín Terapéutico Andaluz* **1995**; 11(Monografías nº 8): pp 1-50.
4. Gurnee MC, Sylvestri MF. Teratogenicity of drugs. *U.S. Pharmacist.* http://www.uspharmacist.com/NewLook/DisplayArticle.cfm?item_num=134 . Consultada el 19/11/2003.
5. Rubio S, García ML. Utilización de fármacos durante el embarazo y la lactancia. *Farm. Hosp.* **1993**; 17(1): 3-24.
6. Collaborative Group on Drug Use in pregnancy (C.G.D.U.P.). Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **1992**; 39: 185-96.
7. Irl C, Hasford J. (PEGASUS Study Group). The PEGASUS project – a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. *Iny. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **1997**; 35: 572-6.
8. Berthier M, Bonneau D, Perault MC, Oriot D, Chabot F, Maillauchaud MC, et al. Medication exposure during pregnancy. A study in a university hospital. *Therapie* **1993**; 48: 43-6.
9. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet.* **2000**; 356: 1735-6.

10. Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Sorensen HT (The EUROMAP group). Drug use in the first pregnancy and lactation: a population-based study among Danish women. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1999**; 55: 139-44.
11. Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1990**; 28: 325-8.
12. Olesen C, Sorensen HT, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Steffensen FH (The EUROMAP group). Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the swedish classification system. A population- based study among danish women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **1999**; 78: 686-92.
13. Uso de medicamentos durante o embarazo. *Boletín de Farmacoterapéutica da Área de A Coruña* **2000**; 1: 1-6.
14. Micromedex. Pregnancy risk categories. <http://mdxshf.gpm.es/mdxcgi/mdxhtml.exe?tmpl=pearl47.htm&SCRNAME=prls&PD=n&CTL=H:\ dxsefn\mdxcgi\megat.sys> .Consultada el 19/2/2004.
15. Weiss SR. Prescription medication use in pregnancy. Medscape Pharmacotherapy.
16. Therapeutic goods administration. Prescribing medicines in pregnancy. <http://www.health.gov.au/tga/docs/html/mip/intro.htm>. Consultada 15/01/04
17. Berglund F, Flodh H, Lundborg P, Prame B, Sannerstedt R. Drug use during pregnancy and breast-feeding. A classification system for drug information. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **1984**; 126(Supl): 1-55.

18. Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, Kihlstrom I, Alvan G, Prame B, et al. Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. *Drug Saf.* **1996**; *14*: 69-77.
19. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2000. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, **2000**.
20. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2001. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, **2001**.
21. AHFS Drug Information 1999. *Bethesda MD: American Society of Health-System Pharmacists*, **1999**. 1945-78
22. http://www.salud.gob.mx/conadic/epilepsia_2003/epi_2003_defin.pdf
23. Brailowsky S. Epilepsia, enfermedad sagrada del cerebro. *FCE*, 1999. 19-28.
24. http://www.salud.gob.mx/conadic/epilepsia_2003/epi_2003_sintomas.pdf
25. http://www.salud.gob.mx/conadic/epilepsia_2003/epi_2003_fis.pdf
26. http://www.salud.gob.mx/conadic/epilepsia_2003/epi_2003_dx.pdf
27. http://www.salud.gob.mx/conadic/epilepsia_2003/epi_2003_epid.pdf
28. http://www.salud.gob.mx/conadic/epilepsia_2003/epi_2003_trat.pdf
29. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 32nd ed. London: *Pharmaceutical Press*, **1999**. 175-194.
30. The Merck Index (CD-ROM), NJ, USA. **1996**.
31. Brailowsky S. Las sustancias de los sueños, Neuropsicofarmacología. *FCE*, **1998**. 101-105.
32. Mangano, O., Setteneri, M., Caruso, A. y cols. Pharmacokinetics of magnesium valproate in the rat: Bioavailability and comparison with sodium valproate. *Acta Toxicol Ther* **1987**; *8*: 331-337.

33. Xiao, B., Teng, D. clinical trial and the serum level of magnesium valproate in epilepsy. *Bull Hunan Med Coll.* **1987**; 12: 161-164
34. Hussein, Z., Patterson, K.J., Lamm, J.e. y cols. Effect of infusion duration on valproate pharmacokinetics. *Biopharma Drug Dispos.* **1993**; 14 (5): 389-399.
35. Anderson, P., elwin, C.E. Single-dose kinetics and bioavailability of sodium-hydrogen valproate. *Clin Neuropharmacol.* **1985**; 8(2): 156-164.
36. Hara, M., Sakai, M A single-dose study of valproate sodium in Japanese previously untreated epileptic patients and healthy volunteers. *Bran Develop* **1979**; 11(6): 92-101.
37. Johannessen, S.I., Henriksen, D. Comparative steady state serum levels of valproic acid as two diferents formulations: Depakene. *Acta Neuro Scand* **1979**; 60: 371-374.
38. Gugler, R., Von Unruh, G.E. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokin.* **1980**; 5: 67-83.
39. Bryson, S.M., Verma, N., Scott, P.J.W y cols. Pharmacokinetics of valproic acid in young and elderly subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1983**; 16: 104-105.
40. Bialer, M., Hussein, H., Raz, I. y cols. Pharmacokinetics of valproic acid in volunteers after a single dose study. *Biopharm Drug Dispos.* **1985**; 6: 33-42.
41. Covanis, A., Gupta, A.K., Jeavons, P.M. Sodium valproate: monoteraphy and politherapy. *Epilepsia* **1982**; 23: 693-672.
42. Levy R. H. Variability in level-dose ratio of valproate monotherapy. *Epilepsia* **1984**; 25: S10- S13.

43. Tarisidis, C. G., Garnett, W. R., Kline, B. J. y cols. Influence of tube type, storage time, and temperature on the total and free concentration of valproic acid. *Ther Drug Monit* **1986**; **8**: 373-376.
44. Guelen, P. J. M., Van derKleijn, E. Antiepileptic drugs in saliva and cerebrospinal fluid. En: *Racional Anti-Epileptic Drug Therapy*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press. **1978**; 28-36.
45. Vajda, F. J. E., Donnan, G. A. y cols. Human Brain, plasma, and cerebrospinal fluid concentration of sodium valproate after 72 hours of therapy. *Neurology* **1981**; **31**: 486-487.
46. Goldberg, M.A., Todoroff, T. Brain binding of anticonvulsants: carbamazepine and valproic acid. *Neurology* **1980**; **30**: 826-831.
47. Litter M, Farmacología 7ª ed. Buenos Aires : *El Ateneo* **1985**; p 315-320.
48. Loscher, W. Anticonvulsant activity of metabolites of valproic acid. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1981**; **249**: 158-163.
49. Nau, H., Loscher, W. Valproic acid and metabolites: Pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia* **1984**; **25** (Supl. 1): S14-S22.
50. Prickett, K.S., Baillie, T. Metabolism of valproic acid by hepatic microsomal cytochrome P450. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**; **122**: 1166-1173.
51. Ater, S.B., Swinyard, E.A., Tolman, K.G. y cols. Effects of SKF 525 A, Phenobarbital, fasting and carnitine on the anticonvulsant activity and neurotoxicity of valproate in mice. *Epilepsia* **1984**; **25**: 599-604.
52. Balbi, A., Sottofattori, E., Mazzei, M. y cols. Study of bioequivalence of magnesium and sodium valproate. *J Pharm. Biomed. Anal* **1991**; **9**: 317-321.

53. Pellock, J. M. Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United States. *Epilepsia* **1994**; *35*: S11-S18.
54. Meldrum, B. S. New GABA-related anticonvulsant drugs: animal tests and clinical efficacy. *Raven Press*, **1981**; 25-33.
55. Viani, F. Effects of sodium valproate on mental functions. *Boll Lega Ital Epilessia* **1988**; *61*: 31-34.
56. Chapman, A. P., Keane, P. E., Meldrum, B. S. y cols. Mechanism of anticonvulsant action of valproate. *Prog. Neurobiol.* **1982**; *28*: 963-964.
57. Simon, D., Penry, J. K. Sodium di-n-propylacetate (DPA) in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* **1975**; *16*: 549-573.
58. Morre, M., Keane, P. E. y cols. Valproate: Recent findings and perspectives. *Epilepsia* **1984**; *25 (Suppl. 1)*: S5-S9.
59. Hackman, J. C., Grayson, V., Davidoff, R. A. The presynaptic effects of valproic acid in the isolated frog spinal cord. *Brain Res.* **1981**; *220*: 269-285.
60. Macdonald, R. L., Kelly, K. M. Mechanisms of action of currently prescribed and newly developed antiepileptic drugs. *Epilepsia* **1994**; *35 (Suppl. 4)*: S41-S50.
61. Jeavons, P. M. Non-dose-related side effects of valproate. *Epilepsia* **1984**; *25(Suppl. 1)*: S50-S55.
62. Schmidt, D. Adverse effects of valproate. *Epilepsia* **1984**; *25 (Suppl. 1)*: S44-S49.
63. Brenner, S., Wolf, R., Landau, M. y cols. Psoriasiform eruption induced by anticonvulsants. *Israel J. Med. Sci.* **1994**; *30 (4)*: 283-286.
64. Lancman, M. E., Asconape, J. J., Walker, F. Acetazolamide appears effective in the management of valproate- induced. *Trem. Mov. Dis.* **1994**; *9 (3)*: 369.

65. Fisher R. L., Sanui, J. T., Nau, H. y cols. Comparative toxicity of valproic acid and its metabolites in liver slices from adult rats, weanling rats and humans. *Toxicol In Vitro* **1994**; 8 (3): 371-379.
66. Spendel B. D., Meadow S. R. Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet* **1972**; 2: 839-843.
67. Robert, F., Gibaud, P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* **1988**; 2: 937.
68. Hill R. M., Verniaud, W. M., Horning, M. G. Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. Prospective study. *Am. J. Dis. Child* **1974**; 127: 645-653.
69. Scolnik, D., Nulman, Y., Rovet, J., Gladstone, D. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepin monotherapy. *J. Am. Med. Assoc.* **1994**; 271: 766-770.
70. Robert, E. Valproic acid as a human teratogen. *Congenital Anomalies* **1988**; 28 (suppl.): S71-S80.
71. Kramer, M. S. Clinical epidemiology and biostatistics. *Springer- Verlag Berlin Heidelberg*: **1988**; p- 113-116.
72. Boletín semanal de vigilancia epidemiológica. *IMSS*, **2002**; Vol. II. Semana 43.
73. Siebert J. R., Lamjere, R. J., Cohen M. Morfogénesis aberrante del sistema nervioso central. *Clin. Perinatol.* **1990**; 3: 581-606.
74. Noetzel, M. J. Mielomeningocele: conceptos actuales de tratamiento. *Clin. Perinatol.* **1989**; 2: 343-362.
75. Simpson, J. L., Mills, J., Rhoads, G. G. y cols. Genetic Heterogeneity in neural tube defects. *Ann. Genet.* **1991**; 34: 279-286.

76. Guvenc, H., Karatas, F., Guvenc, M., Kunc, S. y cols. Low levels of selenium in mothers and their newborns in pregnancies with a neural tube defects. *Pediatrics* **1995**; *95*: 879.
77. Agarwal, S. S., Singh, U., Sing, H. P., et al. Prevalence & spectrum of congenital malformations in a prespective study at a teaching hospital. *Indiana J. Med. Res.* **1991**; *94*: 413-419.
78. Myrianthopoulos, N. C., Melnick, M. Studies in neural tube defects. I. Epidemiologic and etiologic aspects. *Am. J. Med. Genet.* **1987**; *26*: 783-796.
79. Battino, D. Estienne, M. Avanzini, G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pediatric patients. Part 1. Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. *Clinical Pharmacokinetics.* **1995**, p 257-286..
80. Villa Alcázar. Guía de terapia farmacológica. *L.F.* **1996**.
81. Flórez, J. Farmacología humana. 2ª edición. Masson-Salvat Medicina. *Barcelona,2000*.
82. Bennett, G.D., Amore, B.M., Finnell, R.H., Wlodarczyk, B., Kalhorn, T.F., Skiles, G.L., Nelson, S.D., Slattery, J.T., Teratogenicity of carbamazepine-10,11-epoxide and oxcarbazepine in the SWV mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**. *279*, 1237-1242.
83. Richens A. Impact of generic substitution of anticonvulsants on the treatment of epilepsy. *C.N.S. Drugs.* **1997**; *8*: 123-133.
84. Elmazar, M.M., Hauck, R.S., Nau, H., Anticonvulsant and neurotoxic activities of twelve analogues of valproic acid. *Pharm. Sci.* **1993**. *82*: 75-79
85. Zimmerman, H. J., Ishak, K. G., Valproate-induced hepatic injury: analysis of 23 fatal cases. *Hepatology* **1982**; *2*: 591-597.

86. Dreifuss, F. E., Langer, D.H., Moline, K. A., et al. Valproic acid hepatic fatalities. *Neurology* **1989**; 39: 201-207.
87. Ehlers, K., Sturje, H., Merker, H.J., Nau, H., The valproic acid metabolite *E*-2-*n*-propyl-2-pentenoic acid does not induce spina bifida in the mouse. *Dev. Pharmacol. Ther.* **1996**. 19, 196–204.
88. Hauck, R.S., Nau, H. Asymmetric synthesis and enantioselective teratogenicity of 2-*n*-propyl-4-pentenoic acid (4-en-VPA), an active metabolite of the anticonvulsant drug, valproic acid. *Toxicol. Lett.* **1989**. 49, 41–48.
89. Hauck, R.S., Nau, H., The enantiomers of the valproic acid analogue 2-*n*-propyl-4-pentynoic acid (4-yn-VPA): asymmetric synthesis and highly stereoselective teratogenicity in mice. *Pharm. Res.* **1992**. 9, 850–855.
90. Hauck, R.S., Elmazar, M.M., Plum, C. Nau, H., The enantioselective teratogenicity of 2-*n*-propyl-4-pentynoic acid (4-yn-VPA) is due to stereoselective intrinsic activity and not differences in pharmacokinetics. *Toxicol. Lett.* **1992**. 60, 145–153.
91. Isoherranen, N., Spiegelstein, O., Bialer, M., Zhang, J., Merriweather, M., Yagen, B., Roeder, M., Triplett, A., Schurig, A., Finnell, R., Developmental outcome of levetiracetam, its major metabolite in humans 2-pyrrolidinone *N*-butyric acid and its enantiomer (*R*)- α -ethyl-oxo-pyrrolidine acetate in a mouse model of teratogenicity. *Epilepsia*. **2003**. 44, 1280–1288.
92. Kaneko, S., Battino, D., Andermann, E., Wada, K., Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* **1999**. 33, 145–158.
93. Nau, H., Siemes, H., Differentiation between valproate-induced anticonvulsant effect, teratogenicity and hepatotoxicity. Aspects of species variation,

pharmacokinetics, metabolism and implications of structural specificity for the development of alternative antiepileptic agents such as delta 2-valproate. *Pharm. Weekly. Sci.* **1992.** 14, 101–107.

94. Andrews, J. E., Ebron-McCoy, M. T., Bojic, U., Nau, H., and Kavlock, R. J. Stereoselective dysmorphogenicity of the enantiomers of the valproic acid analogue 2-*N*-propyl-4-pentynoic acid (4-yn-VPA): Cross-species evaluation in whole embryo culture. *Teratology.* **1999.** 55, 314–318

95. Carmichael SL; Shaw GM; Nelson V. Timing of prenatal care initiation and risk of congenital malformations. *Teratology* **2002** 66 (6), pp. 326-30.

96. Vitamin A and neural tube defects. *Nutrition Research Newsletter*, **1997**, Vol. 16 Issue 9, p 93 - 95p

97. Lampen, A., Siehler, S., Ellerbeck, U., Gottlicher, M., Nau, H., New molecular bioassays for the estimation of the teratogenic potency of valproic acid derivatives invitro: activation of the peroxisomal proliferator-activated receptor (PPARdelta). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1999.** 160, 238– 249.

98. Petkovich, M., Brand, N. J., Krust, A., Chambon, P. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature* **1987**; 330:444.

99. Giguere, V. , Ong, E. S., Segui, P., Evans, R. M. Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid. *Nature* **1987**; 330:624.

100. Warrell, R. P., The, H., Wang, Z-Y. Leucemia promielocitica aguda. *N. Engl. J. Med.* **1993**; 329:177.

101. Taburet A, Aymard P. Valproate glucuronidation by rat liver microsomes. Interaction with parahydroxyphenobarbital. *Biochem. Pharmacol.* **1983**;32:3859–61.

102. Anderson GD, Levy RH. The effect of valproate on the metabolism of phenobarbital in the rat. *Pharm. Res.* **1992**;9:1622–28.
103. Parr IB, Rowlands MG, Houghton J, Jarman M. Inhibition of the formation of 4-hydroxyandrostendione glucuronide by valproate. *Biochem. Pharmacol.* **1998**;37:4581–4583.
104. Clarke, D. O., Brown, N. A. Valproic acid teratogenesis and embryonic lipid metabolism. *Arch. Toxicol. (suppl. 11)* **1987**; 143-147.
105. Hagay, Z. J., weiss, Y., Zusman, I., Kamar, M. P., Reace, A. E., y cols. Prevention of diabetes associated embriopathy by over expression of the free radical scavenger copper, zinc superoxide dismutase in transgenic mouse embryos. *Am. J. Obstetr. Gynecol.*, **1995**; 173: 1036-1041.
106. Kotch, L. E., Chen, S. Y. and Sulik, K. U. Ethanol induced teratogenesis: free radical damage as a possible mechanism. *Teratology*, **1995**; 52: 128-136.
107. Courage, C., Bacon, C. L., Nau, H., Regan, C. Correlation of in vitro anti-proliferative potential with *in vivo* teratogenicity in a series of valproate analogues. *Int. J. Devl. Neuroscience* **1997**; 15: 37-43.
108. Nau, H., Teratogenic valproic acid concentrations: infusion by implanted minipumps vs. conventional injection regimen in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1995**. 80, 243–250.
109. Botto, L. D., Yang, Q. Methylen-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) and birth defects. *HuGE reviews Atlanta: Centers for disease Control and prevention*; **1999**; www.cdc.gov/genetics/hunget/reviews.htm.

110. Mackenzie PI, Owens IS, Burchell B, Bock KW, Bairoch A, Belanger A, Fournel-Gigleux S, Green M, Hum DW, Iyanagi T, Lancet D, Louisot P, Magdalou J, Roy Chowdhury J, Ritter JK, Schachter H, Tephly TR, Tipton KF, Nebert DW. The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature based on evolutionary divergence. *Pharmacogenetics*. **1997**; *7*: 255–69.
111. Soars MG, Smith DJ, Riley RJ, Burchell B. Cloning and characterization of a canine UDP-glucuronosyltransferase. *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**; *391(2)*:218–24.
112. Barbier O, Turgeon D, Girard C, Green MD, Tephly TR, Hum DW, Belanger A. 30-Azido-30-deoxythymidine (AZT) is glucuronidated by human UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7). *Drug Metab. Dispos.* **2000**; *28(5)*:497–502.
113. Ethell BT, Beaumont K, Rance DJ, Burchell B. Use of cloned and expressed human UDP-glucuronosyltransferases for the assessment of human drug conjugation and identification of potential drug interactions. *Drug Metab. Dispos.* **2001**; *29(1)*: 48–53.
114. Rozen, R. Genetic predisposition to hiperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost* **1997**; *78*: 523-526.
115. Bagley, P. J., Selhub, J. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1998**; 1317-1320.

116. Whitehead, A. S., Gallager, P., Mills, J. L. A genetic defect in 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects. *Q. J. Med.* **1995**; *88*: 763-766.
117. Molloy, A. M., Daly, S., Mills, J. L. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* **1997**; *349*: 1591-1597.
118. Czeizel A. E., Dudas, I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.* **1992**; *327*: 1832-1835.
119. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* **1991**; *338*: 131-37.
120. Christensen, B., Yang, H., Gravel, R. A., Rozen, R. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B₁₂) increases risk for spina bifida. *Mol. Genet. Metab.* **1999**; *67*: 317-323.
121. Wegner, C., Nau, H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: Implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology* **1992**; *42 (suppl. 5)*: 17-24.
122. Mahan and Arlin. Nutrición y dietoterapia de Krause. Editorial Interamericana McGraw- Hill. Décima edición.2000.
123. Casanueva,kauffer-Horwitz, Perea-Lizano,Arroyo. Editorial Panamericana. Segunda edición.2001.
124. Whitney and Sizer. Nutrition: Concepts and controversies. Séptima edición. Canadá.1997.

125. Brouwer, I; Dusseldorp,M; Thomas,C; Durán ,M; Hautvast,J; Eskes, T; Steegers-Theunissen, R. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. En: American Journal of Clinical Nutrition. (1999). 66:99-104.
126. Majumdar, A. (2000). Chemo preventive role of folic acid in colon cancer. Medical center and department of medicine, biochemistry and molecular biology, and center for molecular medicine and genetics, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, U.S.A.
- Bloom, H. Determinants of plasma homocysteine. En:American Journal of Clinical Nutrition. (1998). 67:188.
127. Boushey, C Quantitative assessment of plasma homocysteina as a risk factor for vascular disease. En: JAMA. (1995). 274:1049-1057.
128. Clarke, R; Daly, L; Robinson, K; Naughten, E; Cahalane, S; Fowler, B; Grahah, I. Hiperhomocysteinemia: as independent risk factor for vascular disease. En: New England Journal of Medicine. (1991). 324:1149-1155.
129. Brönstrup, A; Hages, M; Prinz-Langenohl, R; Pietrzik, K. (1998). Effects of folic acid and vitamin B12 on plasma homocysteine concentrations in healthy, young women. En: American Journal of Clinical Nutrition. 68:1104-1110.
130. Beresford, S; Boushey; C. Preventive Nutrition:the comprehensive guide for health professionals. Editorial Human Press Inc.1997
130. Guttormsen,A; Schneede, J; Ueland, P; Retsum,H. (1996). Kinetics of total plasma homocysteine in subjects with hiperhomocysteinemia due to folate or cobalamin deficiency. En:American Journal of Clinical Nutrition. 63:194-202.

131. Brattström, L; Cuskelly, G; Den Herjer, M; Naurath, H; Pietrzick, K; Saltzman,E; Ubbink, J. (1998). Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements:Meta analysis of randomized trials. En:British Medical Journal. 316: 894-898.
132. Wald, D, Bishop, L; Wald, N. (2001). Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocisteyne levels. En: Ann Intern Med. 161: 695-700.
133. Mulinare J, Erickson JD . Prevention of neural tube defects. *Teratology* **1997**; 56: 17-18.
134. Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL. A genetic defect in 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects. *Q. J. Med.* **1995**; 88: 763-766.
135. Polifca, J, Friedman, J. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *CMAJ* **2002**; 6: 265-273.
136. http://www.sonrisa.org.ve/embriologia_main.htm
137. Edmonds LD, Layde PM, James LM, Flynt JW, Erickson JD, Ozkley GP. Congenital malformations surveillance: Two American systems. *Int J Epidemiol* 1981;10(3):247-252.
138. Lynberg MC, Khoury MJ. Interaction between Epidemiology and Laboratory Sciences in the Study of Birth Defects Risk Factor Surveillance in Metropolitan Atlanta. *J Toxicol Environ Health* 1993;40:435-444.
139. Shaw GM, Gold EB. Methodological considerations in the study of parental occupational exposures and congenital malformations in offsprings. *Scand J Work Environ Health* 1998;14:344-355.

140. Sever LE, Lynberg MC, Edmonds LD. The impact of congenital malformations on public health. *Teratology*. 1993;48(6):547-549.

141. Mutchinick O, Orozco E, Lisker R, Babinski V. Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas. *Salud Publica Mex* 1988;30:88-100.