

# ESTUDIO PRELIMINAR CLINICO, ELECTROENCEFALOGRAFICO Y FARMACOCINETICO DEL VALPROATO SOBRE UNA CASUISTICA INFANTIL

Ron, R.; Docampo, G.; Martínez-Pacheco, R.; Graña, I.; González-Conde, M.; Tojo, R.; Vila-Jato, J. L.

1. Departamento de Pediatría. Hospital General de Galicia.
2. Servicio de Electroencefalografía. H. G. G.
3. Departamento de Farmacia Galénica. Facultad de Farmacia.

El Valproato Na, a pesar de ser una molécula conocida desde hace más de un siglo, no encontró utilidad clínica como fármaco anticonvulsivo hasta la década de los sesenta. Una serie de controversias sobre su utilidad clínica retrasó su introducción, como tal, en Estados Unidos, hasta 1978. Hoy día se utiliza preferentemente en profilaxis de convulsiones febriles (1), ataques Mioclónicos y ataques Tónico-Clónicos de Epilepsia generalizada (2), Ausencias y en todas las variedades de Epilepsia Parcial (3), aunque no han sido bien establecidos sus efectos colaterales y persisten dudas sobre su utilización en pacientes con problemas no severos por el posible daño testicular (4).

En esta incertidumbre puede situarse el origen de la presente comunicación.

Su objetivo es realizar una evaluación clínica y farmacocinética del Valproato Na en una población infantil.

## METODO

Este estudio ha sido realizado sobre una población constituida por 32 niños gallegos —16 niños y 16 niñas— pertenecientes a las consultas externas de Pediatría del Hospital General de Galicia y con edades comprendidas entre 3 y 14 años.

De cada paciente se han obtenido los siguientes datos clínicos: tipo clínico de Epilepsia, respuesta clínica en cuanto a desaparición total o parcial de las crisis, normalización del Electroencefalograma y efectos secundarios.

Todos los niños estaban a tratamiento con Valproato Sódico.

Asimismo se ha realizado una determinación de la concentración plasmática de ácido Valpróico, utilizando la técnica analítica EMIT (5), entre 2,5 y 3,5 horas después de administrar una nueva dosis, habiéndose alcanzado el estado estacionado ya que todos los pacientes seguían tratamiento continuado al menos durante 30 días.

La evaluación de la respuesta clínica se realizó a través del porcentaje de remisión de crisis, incluyendo a cada paciente en uno de los siguientes grupos:

- Respuesta *Muy Buena*: remisión total de crisis.
- Respuesta *Buena* : remisión del 75% de las crisis.
- Respuesta *Regular* : remisión del 50% de las crisis.
- Respuesta *Mala* : remisión de menos del 50% de crisis.

La normalización del Electroencefalograma se evaluó de la siguiente forma:

- Respuesta *Buena* : normalización del trazado.
- Respuesta *Regular* : atenuación de la incidencia del fenómeno patológico.
- Respuesta *Mala* : no modificación del trazado.

Los efectos secundarios evaluados pueden dividirse en dos grupos: bioquímicos (elevación de transaminasas,

aumento de velocidad de sedimentación globular, trombopenia, pruebas de coagulación sanguínea) y clínicos (alopecia, intolerancia gastrointestinal).

El parámetro utilizado para apreciar diferencias de tipo poblacional en la farmacocinética del Valproato Sódico, ha sido el Aclaramiento Plasmático. Su valor, para cada paciente, ha sido estimado a través del cociente entre la dosis administrada y la concentración plasmática (que se asimila a la concentración media en el equilibrio).

Para analizar la incidencia de diversos factores (sexo, edad, índice nutricional y dosis) sobre el valor del Clp. plasmático, hemos utilizado un modelo de regresión múltiple lineal que nos permite expresar el Clp como variable dependiente de los factores antes señalados, en la forma: (6)

$$\text{Clp} = a + a_1 \cdot \text{Edad} + a_2 \cdot \text{Sexo} + \dots$$

## RESULTADOS

La evaluación clínica se llevó a cabo sobre 25 de los 32 pacientes analizados. De ellos un 44% recibieron Valproato Sódico como terapia sustitutiva de otros anticonvulsivos que no resultaron eficaces; el 56% restante recibió Valproato Na desde el comienzo de su terapia.

De la patología observada en esta población, separamos, en una primera aproximación, el grupo compuesto por 5 niños, con convulsiones febriles. El segundo grupo, constituido por niños con crisis epilépticas de diverso tipo, que totalizan 20, fueron distribuidos de acuerdo con su sintomatología clínica y encefalográfica en los grupos y porcentajes que se recogen en la Tabla I. En la misma, se recogen los resultados clínicos obtenidos en lo que a reducción de frecuencia de crisis se refiere, tanto para la población global analizada, como pa-

**Tabla I. RESULTADOS OBTENIDOS PARA LOS DISTINTOS TIPOS DE CRISIS PADECIDAS**

Tipo de crisis	% Niños	M.B.	B.	R.	M.
CONV. FEBRILES	20%	100%			
TONIC-CLONIC. GRALZ	32%	63%		25%	12%
TONICAS	8%	50%		50%	
PETIT MAL	12%	33%	33%		33%
PARCIALES	12%	100%			
SIND. DE WEST	4%	100%			
SIND. DE LENNOX	12%	33%	33%		33%

ra los distintos tipos de crisis detectadas.

Los distintos grados de normalización del E.E.G. se recogen en la Tabla II.

En lo que a aparición de efectos colaterales se refiere, el seguimiento de los pacientes nos ha permitido detectar 2 casos de elevación leve de la V.S.G., una alopecia ligera y 2 casos de intoleran-

cia gastrointestinal que no impidieron la continuación del tratamiento. No se han presentado elevaciones significativas de GOT y GGTP, ni desviación en pruebas de coagulación (tiempo de hemorragia).

Utilizando el modelo de Regresión Múltiple Lineal antes descrito, hemos evaluado el efecto de 4 factores sobre el C<sub>ip</sub> plasmático del Valproato Na con

**Tabla II. RESULTADOS OBTENIDOS PARA LOS DISTINTOS TIPOS DE EVOLUCIÓN ELECTROENCEFALOGRAFICA**

	Buena	Regular	Mala
Evolución E. E. G.	44%	30%	26%

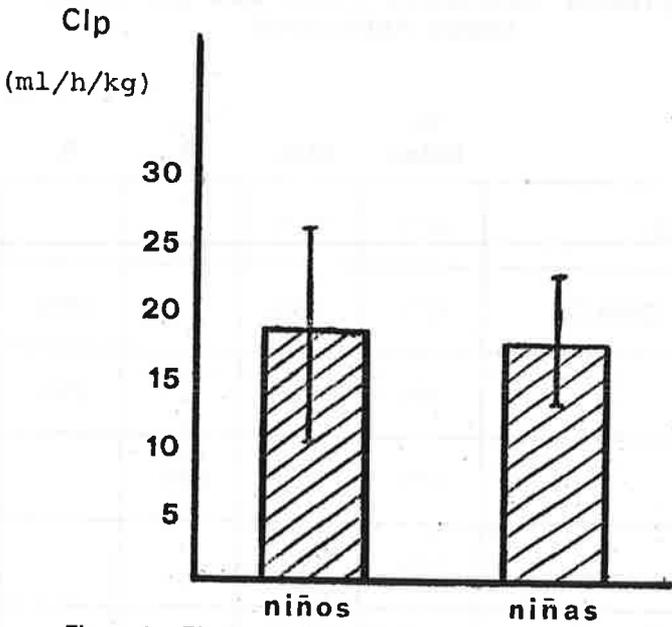


Figura 1. Efecto del Sexo sobre el Clearance Plasmático del Valproato Sódico.

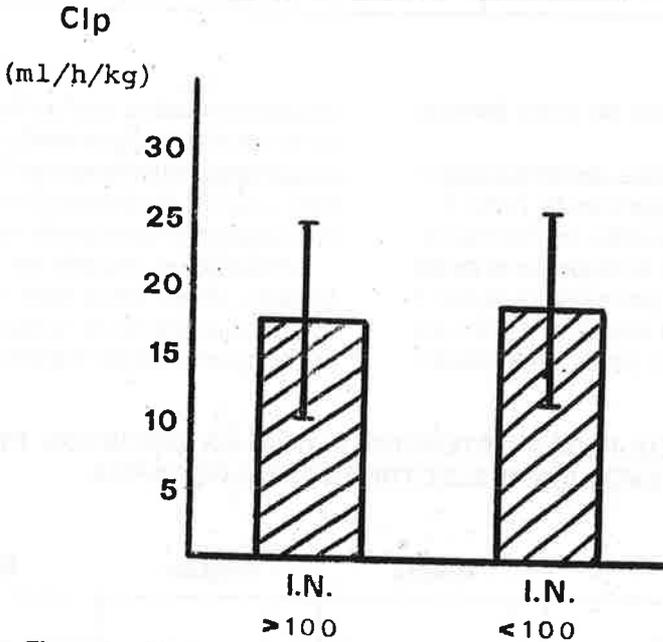


Figura 2. Efecto de la Obesidad sobre el Clearance Plasmático del Valproato Sódico.

el fin de establecer subgrupos de la población infantil con diferentes requerimientos posológicos (de resultar significativo alguno de los factores bajo estudio).

Como queda patente en la Figura 1, no existen diferencias en el valor del aclaramiento en los dos subgrupos. El ANOVA de la Regresión ratifica la no significatividad del sexo del paciente. ( $F = 0.620$  con 30 y 1 G.L.). Por otra parte, es importante destacar que la variabilidad interindividual es muy superior en el grupo de varones ( $= 8,69$ ) frente al de mujeres ( $= 4,60$ ).

Otro de los factores analizados es la obesidad. Para ello, hemos dividido a los pacientes en dos subgrupos en función

de que el valor para su índice nutricional sea superior o inferior al valor 100 teórico. Los resultados obtenidos son, también, concluyentes, ya que, como puede observarse en la Figura 2 existe una gran coincidencia en el valor medio del Clp, lo que conduce a la obtención de diferencias no significativas en el ANOVA de la regresión correspondiente. ( $F = 1.842$  para 30 y 1 G.L.).

El efecto de la Edad y de la Dosis administrada sobre el Clp, analizados ya como variables continuas, tampoco conducen a la detección de diferencias significativas. El ANOVA de la regresión lo ratifica:  $F = 0.925$  para 30 y 1 G.L. y  $F = 1.624$  con 30 y 1 G.L. respectivamente. Las Figuras 3 y 4 muestran la

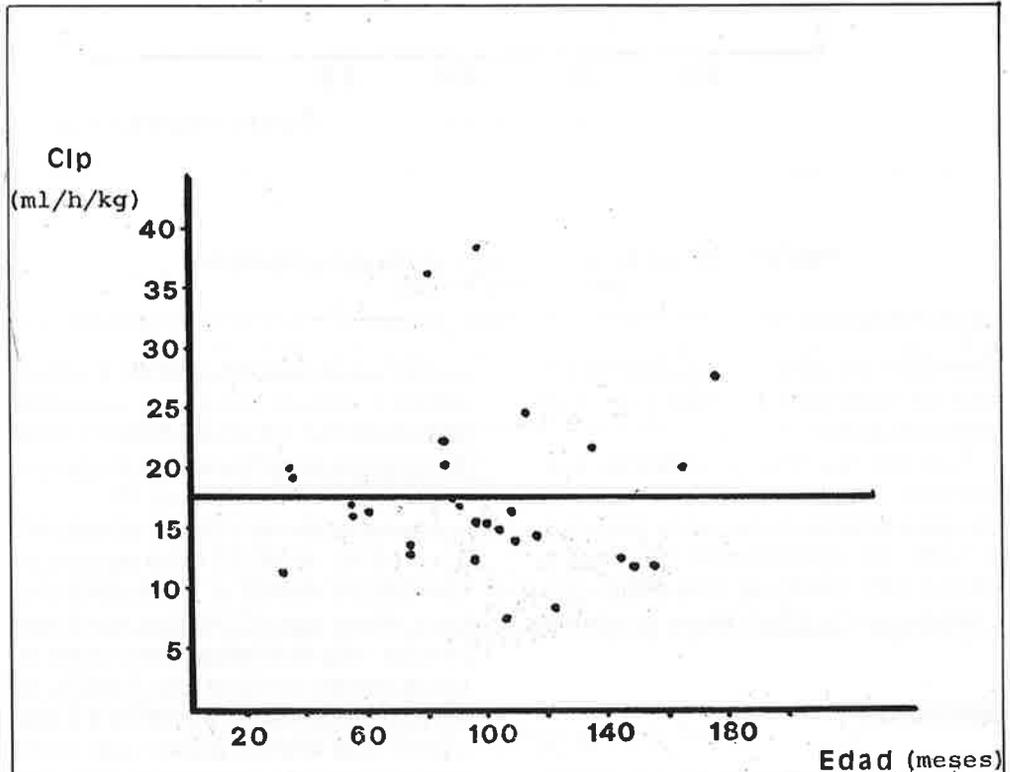


Figura 3. Efecto de la Edad sobre el Clearance Plasmático del Valproato Sódico.

