

R.16.501 0

T.D.
D/31

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA



TERAPEUTICA ANTIEPILEPTICA CON ACIDO VALPROICO.
MODIFICACIONES HEMATOLOGICAS Y BIOQUIMICAS.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
BIBLIOTECA DE MEDICINA
Código de clasificación decimal
al 56.08.023 del libro
Sevilla, 1990

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Facultad de Medicina
Departamento de Neurología
Sevilla, 1990

El Jefe del Registro de Tesis
Rosa Laffitte

Tesis Doctoral presentada por:

Isabel M^a Domínguez Avila
Sevilla, 1990

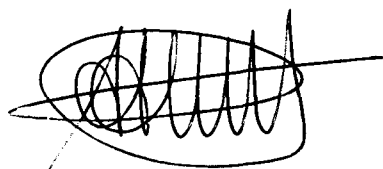
Antonio Aznar Martín, Profesor Titular de Patología Médica del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

José A. Durán Quintana, Profesor Titular de Farmacología del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

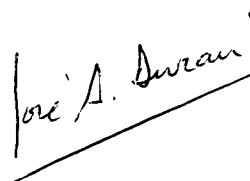
CERTIFICAN:

Que D^a ISABEL MARIA DOMINGUEZ AVILA, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su tutela y dirección el trabajo "Terapéutica antiepiléptica con Acido Valproico. Modificaciones hematológicas y bioquímicas", que consideramos satisfactorio para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Sevilla, 12 de Febrero de 1990



Prof. Antonio Aznar Martín



Prof. José A. Durán Quintana



A mi padre.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Antonio Aznar Martín por la dirección y colaboración en esta tesis.

Al Dr. D. José A. Durán Quintana por la dirección, ayuda y estímulo concedidos en todo momento.

A los Dres. D. Carlos Martínez Parra, D. José Chacón Peña, D. Manuel González Torres y D. Jorge Patrignani Ochoa por su colaboración y ayuda al facilitar los pacientes incluidos en el estudio; asimismo al Dr. D. Guillermo Izquierdo Ayuso por su ayuda en el tratamiento estadístico de los datos.

A D. Manuel Molero García por su trabajo de mecanografía.

INDICE

	<u>Página</u>
I. INTRODUCCION	1
1. Epilepsia	2
1.1. Historia	2
1.2. Concepto	6
1.3. Fisiopatología	8
1.4. Etiología	13
1.5. Clasificaciones	19
1.6. Diagnóstico	25
1.7. Tratamiento	26
1.7.1. Normas generales	26
1.7.2. Psicoterapia	27
1.7.3. Farmacológico	32
1.7.3.1. Fenitoína	34
1.7.3.2. Fenobarbital	39
1.7.3.3. Primidona	41
1.7.3.4. Etosuximida	42
1.7.3.5. Carbamacepina	44
1.7.3.6. Clonacepán	46
1.7.4. Quirúrgico	63
1.7.4.1. Condiciones	63
1.7.4.2. Finalidades	63
1.7.4.3. Técnicas	64
2. Valproato sódico	66
2.1. Características fisico-químicas	66
2.2. Mecanismo de acción	67
2.3. Farmacocinética	72

2.2.3.1. Bioquímica	92
2.2.3.2. Creatinina	92
2.2.3.3. Colinesterasa, Amilasa, LAP, GGTP	92
2.2.3.4. Hematología	92
2.2.3.5. Coagulación	92
3. Métodos	93
3.1. Obtención de las muestras	93
3.1.1. Acido valproico	93
3.1.2. Amoniemia	93
3.1.3. Otros	94
3.1.3.1. Bioquímica	94
3.1.3.2. Creatinina	94
3.1.3.3. Colinesterasa, Amilasa, LAP, GGTP	94
3.1.3.4. Hematología	94
3.1.3.5. Coagulación	94
3.2. Preparación y almacenamiento de las muestras	95
3.2.1. Acido valproico	95
3.2.2. Amoniemia	95
3.2.3. Otros	95
3.3. Técnica operativa	96
3.3.1. Acido valproico	96
3.3.2. Amoniemia	99
3.3.3. Otros	101
3.3.3.1. Bioquímica	101
3.3.3.2. Creatinina	101
3.3.3.3. Colinesterasa, Amilasa, LAP, GGTP	101
3.3.3.4. Hematología	102
3.3.3.5. Coagulación	103
4. Valoración estadística de los datos obtenidos ...	104

IV. RESULTADOS	105
1. Datos descriptivos de la muestra	106
2. Hallazgos individuales	107
3. Hallazgos encontrados en cada grupo	108
4. Datos farmacocinéticos y del cumplimiento	110
5. Control de las crisis	111
6. Efectos indeseables	111
7. Otros efectos farmacológicos	112
V. TABLAS Y FIGURAS DE LOS RESULTADOS	113
VI. DISCUSION	205
1. Datos descriptivos de la muestra	206
2. Hallazgos individuales	211
3. Hallazgos encontrados en cada grupo	212
4. Datos farmacocinéticos y del cumplimiento	219
5. Control de las crisis	221
6. Efectos indeseables	221
7. Otros efectos farmacológicos	225
VII. CONCLUSIONES	226
VIII. RESUMEN	229
IX. BIBLIOGRAFIA	233

I. INTRODUCCION

1. EPILEPSIA

1.1. HISTORIA

La palabra epilepsia deriva del griego, significando sorpresa e indicando una de las características principales de la enfermedad. También procede del latín "epi", encima y "lectos", lecho.

La enfermedad epiléptica es conocida desde antiguo, pero ha estado rodeada tal vez más que ninguna otra enfermedad por la superstición y la ignorancia. Bajo una concepción magico-religiosa, fué considerada como un castigo divino y en la Edad Media se tenía como mal provocado por el demonio. En dicha época existían otras enfermedades de igual tipo pero la epilepsia era considerada como el prototipo de ellas, de forma que se incluían entre los posesos a los epilépticos.

Para la Medicina Hipocrática el cuerpo estaba compuesto (según la teoría de Empedocles) por el aire, la tierra, el agua y el fuego; de las que derivan las cuatro cualidades: frío, sequedad, humedad y calor. Para el hipocrático, la enfermedad llega a producir un desequilibrio entre estos principios o constituyentes y el cerebro estaba formado por flema. Hipócrates ya no consideraba la epilepsia como sobrenatural, sino producida por la retención de la flema en el cerebro y su posterior salida del mismo; dando lugar a un deflujo cerebral que sería el causante del ataque. Él ya describe ataques en pacientes que habían sufrido un traumatismo craneal y achaca la concepción sagrada de la enfermedad convulsiva a la simple ignorancia existente en su tiempo.



Para la teoría organicista, según las distintas proporciones en que se encuentren los constituyentes del cuerpo se produciría, si es grave, la muerte, y si poco intensa, la enfermedad. Dentro de estas ideas se encuentra el metodismo de Themison (s.I a.C.) que creó la teoría del "tono" (la fibra más o menos tensa tiene un estado peculiar llamado tono). Según el mismo la enfermedad es debida al distinto tono de los tejidos, encontrándose las convulsiones entre las enfermedades producidas por un aumento del tono (en estos casos, se empleaban recursos relajantes, dieta, balneoterapia, etc).

En Roma se le llamó "morbus comiciales", pues cuando alguien sufría un ataque durante la celebración de los comicios se suspendían éstos, y al parecer eran presagio de desgracias futuras.

Con Hoffman (1660-1742) vuelve a renacer la teoría metodista por la que la circulación va a depender y se va a perturbar: - por un estado espasmódico universal (fiebre, diarrea, catarro); - estado espasmódico parcial (dolor de cabeza, obstrucción intestinal, urinaria, etc); - estado espasmódico rápido y violento (convulsión, asma, vómito); - atonía (síncope, vértigos).

En síntesis, desde la antigüedad hasta mediados del siglo XIX (desde Galeno, 175 a Esquirol, 1838) se admitían la existencia de dos tipos de epilepsia (1): Para Tissot, "Traite de l'Epilepsie" 1772; la predisposición era constitucional y propia sólo de ciertos sujetos y edades de la vida; esto fue posteriormente postulado por Moruzzi en 1946 "Traite de l'Epilepsie experimentale": "Existen animales predispuestos a la epilepsia y

otros no. Para que la epilepsia aparezca se necesita del concurso de varios factores, de los cuales el más importante es el constitucional". La epilepsia se consideraba como producida por un impedimento en la circulación de los humores en los ventrículos cerebrales; este tipo era denominado como de origen central o idiopático. En otra concepción o teoría se debía al acúmulo de humores corrompidos provenientes de los órganos externos al cerebro aunque en conexión con él; ésta se denominaba como simpática o centripeta. Así, junto a una epilepsia idiopática o cerebral, se ha distinguido a lo largo de los siglos un número progresivamente creciente de otras epilepsias denominadas simpáticas: - digestivas (debidas a una alimentación malsana o ingestión de sustancias irritantes); - sanguíneas (por humores engrendados en la sangre; exceso de alcohol); - - linfáticas; - venéreas.

A mediados del s. XIX ya se abandonó el concepto de simpatía cerebro-visceral, considerándose a todas las epilepsias como producidas directamente por mecanismos cerebrales. Estos mecanismos se dividían en dos categorías: - Los independientes de lesión cerebral o funcionales (predisposición, esenciales, idiopáticas); - Con lesión cerebral demostrable: lesionales, orgánicas, estructurales, sintomáticas. Esta clasificación fue usada por Delasiauve 1854 hasta Penfield y Jasper 1954, pasando por Reynolds 1861, Jackson 1863 y Gowers 1881 (1). Se consideraban como funcionales aquellas crisis generalizadas sin ningún signo de focalización, mientras que las lesionales o secundarias eran parciales aunque después se generalizaran.

En 1870 Hughlings, Jackson y Gowers (2) señalaron que la crisis

se producía por una alteración del cerebro. Jackson intuía que se debía a una inestabilidad de la sustancia gris (adelantándose con ello a las experiencias EEG). Fere en 1890 (1) en su libro "Las epilepsias y los epilépticos" la define como un "estado de irritabilidad nerviosa o espasmofílica adquirida o congénita, que es más frecuente en las mujeres, en el momento de las reglas, y en los niños y adolescentes, entre los 13-18 años".

Ya en nuestro siglo, Jackson, Krause y Foerster (3) estudiando la neurofisiología del cerebro y la aplicación de la estimulación eléctrica cerebral, abrieron el camino a una nueva etapa conceptual de la epilepsia.

Con los trabajos de la Escuela de Montreal (1) se demostró que la punta-onda generalizada a 3 ciclos/segundos es la expresión electroencefalográfica de la predisposición epiléptica, que se transmite genéticamente con una herencia autosómica dominante y con máxima penetrancia en la infancia y la adolescencia (Metrakos y Metrakos 1961). En 1925 Muskens (2) separa ya la epilepsia de la histeria, mientras que la mayoría de los autores la seguían aún considerando como una neurosis y en 1929 Berger (2) recoge por vez primera la actividad eléctrica cerebral con un galvanómetro de cuerda, iniciándose así la nueva era de la epilepsia.

Si pasamos a lo que respecta al tratamiento, existen datos curiosos y que reseñamos a continuación: - Dioscórides (4), catalogador de plantas y animales, recomienda las piedras que se albergan dentro de las golondrinas jóvenes como remedio contra la epilepsia. En otras anotaciones encontramos: El muérdago (*viscum album*) preparado con una onza de tallos y hojas en cocimiento en

un litro de agua. La hierba de alferecía (*apocactus flageliformis*) es una especie de chumbera que en el s. XVIII el vulgo decía que su flor curaba la alferecía de los niños. En 1790 con "Observaciones del cirujano Joaquín Rodríguez" se demuestra por medio de 13 historias clínicas su total ineficacia. La *Peonia officinalis*: fue utilizada desde Hipócrates y Teofrasto. Ya el Terminy (autor árabe que cita Ibn el Beiter en "Trate des simples") asegura que haciendo un collarcito con los frutos de la peonia y colocándolos alrededor del cuello del niño epiléptico desaparece la epilepsia o bien se previene su aparición; también fue recomendada por Paracelso, y su uso permaneció durante varios siglos. En el s. XVI Andrés de Laguna habla de su eficacia tanto en collar como en infusión. El polvo epiléptico, también empleado, era una mezcla de: cráneo humano, uña de alce, jacintos prensados y oro batido.

Para terminar queremos hacer referencia a algunos personajes que padecieron epilepsia a lo largo de la historia: Amenofis IV, Julio César, San Pablo, Mahoma, Pedro I, Lord Byron, Alejandro Magno, Gustave Flaubert y Dostoieski, entre otros (2).

1.2. CONCEPTO

Existen varias definiciones que no son más que variantes, ya que actualmente hay una total unificación de criterios en cuanto a lo que se denomina "epilepsia". A continuación reseñamos algunas de ellas: - "Trastorno caracterizado por cambios crónicos, recurrentes y paroxísticos de la función neurológica,

producidos por anomalías en la actividad eléctrica cerebral" (5); - "Proceso sindrómico consistente en una afección encefálica manifestada por repetidos episodios de pérdida de conciencia acompañados con frecuencia de convulsiones tónicas y clónicas por descargas hipersincrónicas de determinados grupos neuronales" (6); - "Cuadro que aparece bruscamente en el sujeto, motivado por una descarga de actividad neuronal paroxística de cierta cantidad de células nerviosas de cualquier estructura o territorio cerebral, que se acompaña de una fenomenología eléctrica característica"; - Actualmente la OMS lo define como "Afección crónica de etiología diversa, caracterizada por la repetición de crisis cerebrales resultantes de una descarga excesiva de neuronas cerebrales (crisis epilépticas) independientemente de los síntomas o signos clínicos o paraclínicos eventualmente asociados"; siguiendo con las definiciones de la OMS "Epiléptico es el enfermo que sufre crisis epilépticas de repetición" y "crisis epiléptica" es la crisis cerebral resultado de una descarga neuronal excesiva".

Así considerada, la epilepsia no es una enfermedad, sino un síndrome plurietiológico y crónico del SNC. Según el Comité de Clasificación y Terminología de ILAE (7 y 8) "el síndrome epiléptico es un trastorno caracterizado por la asociación de signos y síntomas que acostumbran a presentarse de forma conjunta; considerando la característica fundamental de la crisis epiléptica como una descarga neuronal excesiva". Se pueden considerar a Hughlins y Jackson (2) como los fundadores de la moderna epileptología pues ya intuyeron que existía una

alteración en la sustancia gris que fue puesto de manifiesto 40 años después por Gibbs y Lennox, quienes registraron por vez primera una descarga en el EEG (registro punta-onda durante la ausencia epiléptica).

La epilepsia es una afección muy frecuente en la población general, variando según los distintos autores, pero oscilando entre 0'2-2% (2).

Hasta hace poco no se ha podido evaluar bien dicha frecuencia, debido a la tendencia bastante extendida aún, de ocultar la enfermedad y/o los antecedentes familiares por considerarse vergonzosa.

1.3. FISIOPATOLOGIA

Es más conveniente emplear la palabra "crisis" que "convulsión", ya que hay tipos de epilepsia en los que existe una alteración de la consciencia sin movimientos tonico-clónicos acompañantes; de igual forma tampoco se debe generalizar el término de crisis convulsiva o motora, pues también las hay sensoriales.

La crisis epiléptica es un síndrome que necesita para su producción de la existencia de una descarga paroxística, excesiva y desordenada del SNC; de tal forma que cualquier anomalía que sea capaz de alterar el medio iónico, el metabolismo o la estructura celular del SNC podría provocar una crisis.

En una neurona en condiciones normales existe una diferencia de potencial negativo del interior al exterior entre 50-100 milivoltios; esta diferencia es mantenida por distintas concentraciones iónicas a uno y otro lado de la membrana: - en el

interior hay 10 meq Na^+ , 145 meq K^+ , 6 meq Cl^- y en el exterior 145 meq Na^+ , 3 meq K^+ , y 120 meq Cl^- . La membrana es más permeable al K^+ y Cl^- que al Na^+ ; estos iones circulan de un lado al otro de la membrana por canales específicos para cada uno de ellos; es posible que estén formados por proteínas con carga eléctrica.

Ultimamente se considera que la sinapsis de cada zona dendrítica y el soma utilizan fundamentalmente el paso de unos y otros iones, siendo el Ca^{++} el que pasa a través de los canales lentos. Dependiendo del estado de polarización (hiperpolarización o depolarización), será el reposo o la descarga neuronal. En una neurona en condiciones normales, su descarga no sobrepasa los 20 Hz, mientras que en un foco epileptógeno esta descarga puede llegar hasta los 1000 Hz con lo cual se produce el reclutamiento de las neuronas vecinas, que se suman y sincronizan dando lugar en el EEG a la aparición de "punta". Si el reclutamiento es más extenso y se generaliza, se produciría una crisis generalizada; por el contrario si no sobrepasa un límite se produce una crisis parcial o focal, o bien tiene lugar un episodio con solo alteraciones EEG pero sin manifestaciones clínicas. Cuando existe un reclutamiento excesivo se pone en marcha un mecanismo de feedback antirreclutamiento (sistema núcleo caudado-tálamo) cuya actividad se manifiesta por hipotonía y "onda lenta".

El foco epileptógeno se forma en lesiones cicatriciales, en las que se pierden preferentemente neuronas o sinapsis inhibitoras (9). Existen dos teorías para intentar explicar por qué se genera una actividad anómala en las neuronas. En la mayoría de los

modelos experimentales, una depolarización excesiva de la membrana es el prelude necesario para que aparezca una actividad paroxística. Un solo estímulo de la corteza cerebral provoca una descarga del grupo neuronal situado por debajo del estímulo. El impulso o estímulo nervioso es seguido de una hiperpolarización que representa un potencial inhibitor postsináptico. Si el estímulo se aplica de forma repetitiva, el segundo estímulo puede que no produzca un impulso nervioso pues la membrana está hiperpolarizada, pero se origina un (EPSP) potencial postsináptico excitador (es aquel que produce excitación porque lleva el potencial de membrana hasta el umbral). Generalmente los EPSP, de una sola neurona no son suficientes para alcanzar dicho umbral, por lo que se requiere la sumación de varios de ellos (sumación espacial); de igual forma una neurona presináptica puede también aumentar su efecto sobre el potencial de membrana de la neurona postsináptica por medio de una descarga repetitiva (sumación temporal). Así si la estimulación continúa, la hiperpolarización es sustituida por una depolarización creciente hasta alcanzar el umbral y empezando la neurona a disparar en forma repetitiva. Al cesar el estímulo, la neurona vuelve a la situación de reposo, pero si la intensidad del estímulo es muy grande, los potenciales postsinápticos excitatorios se sumando lugar a una depolarización mantenida de la membrana que dispara con una alta frecuencia (500 por segundo) y al cesar el estímulo no vuelve al reposo sino que permanece depolarizada, y el potencial de membrana comienza a oscilar (depolarizaciones recurrentes, que tienen lugar al mismo tiempo que hay deflexiones de gran voltaje en los trazados de superficie; estas deflexiones

son las "puntas" del EEG).

En un lugar lesionado las neuronas que disparan paroxísticamente son capaces de reclutar otras neuronas más sanas de la periferia lesional. Cuando al terminar la crisis tiene lugar una hiperpolarización prolongada dependiendo de las características de ésta, una descarga eléctrica se propagará a otros grupos neuronales cercanos o no. Es posible que en este proceso se encuentren implicadas las células gliales, cuyas membranas son muy sensibles al ión K^+ . El aumento del K^+ extracelular que ocurre cuando existe una actividad neuronal excesiva, genera una corriente del mismo hacia el interior glial para mantener la homeostasis. La depolarización de la membrana que ocurre en una crisis se asocia con un acúmulo del ión Na^+ dentro de la neurona y la liberación del ión K^+ al exterior. En la repolarización, el movimiento de iones existente es al contrario, el K^+ entra mientras sale el Na^+ ; este proceso tiene lugar con un consumo de energía y se acompaña de un aumento de la actividad del ATP. Por consiguiente en un ataque epiléptico se consume energía en gran cantidad (en el aumento del transporte iónico, aumento del metabolismo celular: neurotransmisores, síntesis y degradación de lípidos y proteínas y transporte axoplásmico). La energía que se consume es obtenida del ATP, a partir del metabolismo de la glucosa. En las crisis de Gran Mal, el ATP se consume con rapidez y se acumula el lactato. Si al comienzo de las mismas existe una hipertonia y una apnea tendrá lugar una disminución de oxígeno y glucosa en el cerebro y la fosforilación oxidativa será insuficiente para mantener las necesidades cerebrales (10,11 y

12).

En el desencadenamiento de una crisis van a influir distintos factores que actúan alterando el equilibrio iónico, aumentando el Na^+ intracelular, con lo que se modifica la estabilidad de la membrana y por consiguiente también el oxígeno y la glucosa, bloqueando los mecanismos inhibitorios cerebrales; por esta vía van a actuar los antagonistas del GABA.

En estudios experimentales realizados por Matsumoto y Ajmone-Marsan, consistentes en hacer aplicaciones locales corticales de penicilina apreciaron que aparecían grandes depolarizaciones paroxísticas sobre las que se superponían unos potenciales de descargas de alta frecuencia, las puntas intercríticas del EEG. Si una neurona o un grupo de ellas son modificadas por cualquier causa se hacen anormales (epilépticas), pudiendo producir fenómenos eléctricos patológicos. Los cambios iónicos que pueden suceder en el espacio perineuronal, dan lugar en algunos casos a alteraciones funcionales (tanto de los iones como de los canales), que modificarán la actividad neuronal. Parece que los antiepilépticos actúan de forma directa e indirecta modificando los movimientos iónicos en la membrana neuronal. Ultimamente, se ha ido confirmando el papel que juega el Ca^{++} en la liberación de los transmisores neuronales y en la generación de impulsos nerviosos, regulando la conducción y la excitabilidad de la membrana neuronal. Se ha visto que un aumento de la actividad neuronal se acompaña de una disminución en la concentración de Ca^{++} extracelular; esta disminución es máxima cuando se consigue una actividad crítica. La caída de Ca^{++} extracelular es un fenómeno comúnmente observado en las epilepsias experimentales.

El ión K^+ también se ha relacionado con la producción de epilepsias experimentales (la incapacidad de la glia para captarlo sería la responsable de la génesis del foco epiléptico). Cualquier causa que haga hiperactiva a un grupo de neuronas, implica la existencia de una insuficiencia en los mecanismos de inhibición; la disminución de las aferencias inhibitoras se considera un factor patogénico de gran importancia en el desarrollo de la epilepsia.

El GABA tiene un papel importante por su función inhibitora de la actividad neuronal. En enfermos epilépticos y niños con convulsiones febriles se ha encontrado una disminución del GABA en el LCR (aunque éste no tiene por qué relacionarse directamente con los niveles de GABA en un foco cerebral). De igual forma últimamente aunque con un papel no bien conocido se ha querido también implicar a la noradrenalina como un factor inhibitor (13).

1.4. ETIOLOGIA

La aparición de una crisis aislada en un enfermo no nos indica que estemos ante una enfermedad epiléptica ya que aquella puede ocurrir en el curso de múltiples enfermedades, indicando tan solo que se ha afectado el SNC. Asimismo puede ser el resultado de una enfermedad neurológica progresiva, o deberse a una antigua cicatriz por un traumatismo que pasó desapercibido en la infancia en el cerebro no maduro aún; o bien por afectarse un área silente en el cerebro maduro.

Podemos dividir las epilepsias en:

- Funcionales u Orgánicas, según que con las técnicas diagnósticas habituales detectemos una alteración cerebral o no (14):

1. Epilepsias funcionales: En ellas no se detectan alteraciones, como ya se ha reseñado más arriba. Pueden deberse a alteraciones metabólicas, o bien a predisposición genética.

a) Predisposición genética: Según Metrakos y Metrakos en ella hay distintos mecanismos: - Genes de umbral epiléptico, controladores de la intensidad de la predisposición epiléptica individual; - Genes propiamente epilépticos; Genes de enfermedades cerebrales hereditarias (disturbios del metabolismo, encefalopatías genéticas, etc). Todas estas epilepsias aparecen con mayor frecuencia entre los 4 y los 15 años de edad. Al parecer lo que se hereda es la predisposición a hacerse epiléptico, así Metrakos ha objetivado grafoelementos patológicos estudiando a individuos que no son epilépticos, pero que con frecuencia tienen familiares que sí lo son. Estas epilepsias son también denominadas idiopáticas.

b) Metabólica-Endocrinas: son aquellas provocadas por trastornos iónicos, hipocalcemia, hiponatremia, insuficiencia hepática, deshidratación aguda del recién nacido, hipomagnesemia, alteraciones del equilibrio ácido-base, alteraciones del metabolismo de las proteínas (fenilcetonuria, homocistinuria, hiperproteinurias); - endocrinopatías (enfermedad de Adisson, insuficiencia hipofisaria global... etc) y alteración de la función renal entre otras.

2. Epilepsias orgánicas: Son debidas a una enfermedad orgánica cerebral demostrable; se suelen acompañar de otros síntomas o

signos neurológicos somáticos o psíquicos, formando parte de una encefalopatía difusa o bien focal. Las distintas causas van a depender en general o se pueden agrupar según las edades de presentación (Tabla I).

Tabla I. CLASIFICACION DE EPILEPSIAS ORGANICAS SEGUN SU ETIOLOGIA (14).

A) PRENATALES

- Infecciosas: sífilis, rubeola, toxoplasmosis.
- Hemorragias intrauterinas.
- Implantación anómala de la placenta.
- Incompatibilidad Rh.
- Exposición a RX.
- Amenaza de aborto.
- Anoxia intrauterina.

B) NEONATALES:

- Prematuridad.
- Hipermadurez.
- Presentaciones anómalas.
- Infartos placentarios.
- Hemorragias maternas.
- Sufrimiento fetal.
- Ictericia neonatal.

C) POSTNATALES:

- Congénitas: esclerosis tuberosa, malformaciones vasculares (Sturge-Weber)
- Adquiridas: infecciones, inflamaciones, encefalitis (vímica, bacteriana, postvacunal); meningitis (TBC, vírica, purulenta, micótica, parasitaria); tóxicos (alcohol, plomo, barbitúricos); traumatismos craneoencefálicos; lesiones vasculares hipóxicas, procesos expansivos, enfermedad degenerativa familiar (enfermedad de Lofre, leucodistrofia difusa).

D) INFANCIA:

- Esencial.
- Secundarias: metabólicas, infecciones, traumas, malformaciones, fiebre.

E) TARDIAS:

- 25-35 años: traumatismos, tumores, encefalopatías.
- 35-55 años: tumores, traumas, vasculares.
- 55-70 años: vasculares, tumores.

A continuación exponemos otras clasificaciones etiológicas (15) (Tablas II y III).

Tabla II. CLASIFICACION ETIOLOGICA Y FRECUENCIA (%) DE LAS EPILEPSIAS.

Desconocida	65
Traumatismo perinatal	12
Traumatismo craneal	5
Tumor cerebral	4
Lesión vascular	3'5
Alcoholismo	3'5
Infección cerebral	3

Tabla III. CARACTERISTICAS DIFERENCIALES ENTRE EPILEPSIAS DEL NIÑO Y DEL ADULTO.

<u>Recién nacidos</u>	<u>Adultos</u>
Sin causa aparente	Sin causa aparente
Lesiones del parto y neonatales	Lesiones vasculares
Lesiones vasculares (otras)	Traumatismo craneal
Alt. congénitas y metabólicas	Adicción a drogas y alcohol
Lesiones craneales	Neoplasia
Neoplasia	Infección
Hereditaria	Hereditaria



Tabla IV. CLASIFICACION DE EPILEPSIAS ORGANICAS SEGUN PATOLOGIA CAUSAL (16)..

<u>Neurológicas</u>	<u>Sistémicas</u>
Lipidosis	Insuficiencia respiratoria
Leucodistrofia	Anoxia
Enf.desmielinizante	Hipocalcemia
Deg.espinocerebelosa	Hipoglucemia
Esclerosis tuberosa	Déficit de piridoxina
Sturge-Weber	Aminoacidopatías
Cisticercosis	Intoxicación hídrica
Malformación arteriovenosa	Fallo renal
Hematoma subdural	Fallo hepático
Sífilis	S.Reye
Nevus linear sebáceo	E.Addison
Hipomelanosis de ITO	Supresión de drogas
Neurofibromatosis	Porfiria aguda intermitente
Nevus epidérmico	Intoxicación por drogas
Incontinencia pigmenti	Plomo y otros tóxicos
Panencefalitis esclerosante.s.	Enf.De Lafora
Parálisis supranuclear P.	Merff
S.Ehler-Danlos	¿Melas?, ¿Ramsay-Hunt?
	Otros errores metabólicos

1.5. CLASIFICACIONES.

Existen distintas clasificaciones que en esencia tienen muchas similitudes y sólo algunas variantes.

A continuación reseñamos las más usadas y por tanto más útiles en la práctica diaria:

TABLA V. CLASIFICACION INTERNACIONAL CRISIS EPILEPTICAS (1985)(8).

- CRISIS PARCIALES.

A. Simples (estado de conciencia inalterado).

1. Con síntomas motores.
2. Con síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales.
3. Con síntomas neurovegetativos.
4. Con síntomas psíquicos.

B. Complejas (conciencia alterada).

1. Inicio como crisis parcial simple, progresando a alteración de la conciencia:
 - a) Sin otros síntomas.
 - b) Con características en A(1-4).
 - c) Con automatismos.
2. Con alteración inicial del estado de conciencia.
 - a) Sin otros síntomas.
 - b) Con caracteres referidos en A(1-4).
 - c) Con automatismos.

C. Crisis parciales secundariamente generalizadas.

- CRISIS GENERALIZADAS (CARACTER CONVULSIVO O NO).

1.1. Ausencias.

- 1.2. Ausencias atípicas.
2. Crisis mioclónicas.
3. Crisis clónicas.
4. Crisis tónicas.
5. Crisis tonico-clónicas.
6. Crisis atónicas.

- CRISIS EPILEPTICAS NO CLASIFICADAS.

Todas aquellas que no pueden ser clasificadas debido a datos inadecuados o incompletos, o que no encajan en ninguna de las categorías descritas hasta ahora.

Tabla VI. CLASIFICACION INTERNACIONAL DE LAS EPILEPSIAS Y SINDROMES EPILEPTICOS.

A) SINDROMES Y EPILEPSIAS EN RELACION CON LA LOCALIZACION (FOCAL, LOCAL O PARCIAL).

1. Idiopáticas (con inicio relacionado con la edad del paciente.
 - Epilepsia infantil benigna con paroxismos centro-temporales.
 - Epilepsia infantil con paroxismos occipitales.
2. Sintomáticas (basada en la localización anatómica, características clínicas, tipo de crisis y factores etiológicos.

B. SINDROMES Y EPILEPSIAS GENERALIZADAS.

1. Idiopáticas (inicio relacionado con la edad).

- Convulsiones familiares neonatales benignas.
- Convulsiones neonatales benignas.
- Epilepsia mioclónica benigna infantil.
- Ausencias epilépticas infantiles.
- Ausencias epilépticas juveniles.
- Epilepsia mioclónica juvenil.
- Epilepsia con crisis de gran mal al despertar.

2. Idiopáticas y/o sintomáticas.

- Síndrome de West (espasmos infantiles, Blitz-Nick-Salaam, Krämpfe).
- Síndrome de Lennox-Gastaut.
- Epilepsia con crisis **mioclonico-astáticas.**
- Epilepsia con ausencias mioclónicas.

3. Sintomáticas.

- Sin etiología específica:
Encefalopatía mioclónica precoz.
- Síndromes específicos:
Enfermedades en las que las crisis constituyen un elemento clínico predominante.

C. SINDROME Y EPILEPSIAS INDETERMINADAS DE CARACTER FOCAL O GENERALIZADO.

1. Crisis generalizadas y focales.

- Crisis neonatales.
- Epilepsia mioclónica grave infantil.

- Epilepsia con punta-onda durante la fase del sueño de ondas lentas.
 - Afasia epiléptica adquirida (S. de Landau-Kleffner).
2. Sin manifestaciones generalizadas o focales inequívocas.
Se incluyen tonico-clónicas en las que los datos clínicos y electroencefalográficos no permiten una clasificación clara en generalizadas o localizadas.

D) SINDROMES ESPECIALES.

1. Crisis relacionadas con la situación.
 - Convulsiones febriles.
 - Crisis relacionadas con situaciones identificables (stress, alteraciones hormonales, alcohol, etc).
2. Ataques epilépticos no provocados, aparentemente aislados.
3. Epilepsias con formas específicas de precipitación de las crisis.
4. Epilepsia crónica progresiva parcial y continua de la infancia.

Tabla VII. CLASIFICACION DE LAS CRISIS EPILEPTICAS DE LA LIGA ESPAÑOLA CONTRA LA EPILEPSIA (17).

A) CRISIS PARCIALES.

1. Parciales con sintomatología elemental.
 - 1.1. Síntomas motores:
 - Focal motora

- Jacksoniana
- Versivos
- Posturales
- Inhibitorios
- Afásicos
- Fonatorios

1.2. Síntomas sensoriales o somatosensoriales:

- Somatosensoriales
- Visuales
- Auditivos
- Olfativos
- Gustativos
- Vertiginosos

1.3. Síntomas vegetativos.

1.4. Formas mixtas.

2. Parciales con sintomatología compleja:

2.1. Trastorno simple de la conciencia.

2.2. Sintomatología cognitiva:

- Trastornos **disnésicos**: "ya vu"
- Trastornos ideatorios "pensamiento forzado"

2.3. Síntomas afectivos.

2.4. Síntomas psicosenoriales:

- Ilusiones
- Alucinaciones

2.5. Síntomas psicomotores.

2.6. Formas mixtas.

3. Parciales secundariamente generalizadas.

B) CRISIS GENERALIZADAS

1. Ausencias.

1.1. Ausencias simples con solo trastorno de la conciencia.

1.2. Ausencias complejas con otros fenómenos asociados.

- Componente clónico
- Aumento del tono postural
- Disminución y/o abolición del tono postural
- Automatismos
- Fenómenos vegetativos
- Formas mixtas

2. Mioclonías epilépticas masivas bilaterales.

3. Espasmos infantiles.

4. Crisis clónicas.

5. Crisis tónicas.

6. Crisis tonico-clónicas.

7. Crisis atónicas.

- Corta duración
- Larga duración

8. Crisis acinéticas.

C) CRISIS UNILATERALES.

D) CRISIS NO CLASIFICADAS.

1.6. DIAGNOSTICO.

Antes de establecer un tratamiento tenemos que saber si estamos ante una epilepsia, en caso afirmativo averiguar de qué tipo de crisis se trata y cuál es su posible causa en el caso de que se pueda encontrar.

El diagnóstico se basa en los siguientes pasos:

1º Como ante cualquier patología, hay que hacer una detallada historia clínica, tratando de recoger las características de la crisis (aura, duración, estado post-crítico, síntomas o signos acompañantes, actividad que estaba realizando cuando se presentó, pérdida de conciencia) enfermedades previas del enfermo, antecedentes familiares de epilepsia, ingesta de tóxicos, etc.

2º Realizar una analítica de rutina así como determinaciones iónicas (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , etc).

3º Radiografía de cráneo (últimamente es de poca utilidad debido a la mayor resolución del TAC).

4º EEG normal, o con activaciones especiales si fuese necesario (sueño, hiperventilación, privación de sueño, etc).

5º LCR en los casos que exista alguna sospecha de infección crónica del SNC o de hemorragia subaracnoidea.

6º TAC de cráneo.

7º RNM, últimamente se está empleando para despistaje de tumoraciones principalmente.

1.7.1. NORMAS GENERALES.

Antes de instaurar el tratamiento hay que estar seguro del diagnóstico (como ya hemos comentado en el apartado anterior), descartando otras posibles patologías, ya que aquel durará muchos años y en algunos casos incluso toda la vida y por otra parte ningún tratamiento está exento de riesgos o efectos indeseables. Hay que intentar precisar la causa, pero ésto sólo se consigue en una pequeña proporción (25-35% aproximadamente de los casos). El mejor tratamiento será aquel que vaya dirigido a eliminar la causa, suprimir la expresión de ésta y tratar sus consecuencias psicosociales (consecuencia de la disfunción neurológica). En primer lugar hay que dar al enfermo epiléptico una serie de normas o consejos en cuanto a la manera de llevar su vida (9):

- Debe hacer dieta sana, evitando la ingesta de bebidas alcohólicas y excitantes del tipo café, así como cualquier tipo de estimulantes u anorexígenos (anfetaminas).
- Descanso: es necesario dormir diariamente al menos 8 horas, no invirtiendo el horario del sueño.
- Seguir estrictamente el horario de la medicación, así como no abandonar ni olvidar ninguna toma, aunque sea por cortos períodos de tiempo.
- Evitar las alturas o los lugares peligrosos, en los que no existan medidas de sujeción. Están proscritos los trabajos junto al fuego, trabajos en máquinas automáticas o agua.
- Nunca deben bañarse solos en la playa o piscina e incluso en la bañera, teniendo siempre la precaución en este último caso de

- dejar la puerta del aseo abierta, por si se sintiese indispuerto.
- No deben conducir vehículos, ni siquiera bicicletas, por el riesgo de que se produzca una crisis durante su conducción, con el consiguiente peligro tanto para él como para terceras personas.
 - El ejercicio físico moderado está permitido, pero sin llegar al agotamiento o cansancio.
 - La televisión hay que evitarla sólo en aquellos casos en que las crisis son provocadas por fotoestimulación, tratando de no ponerse muy cerca del aparato receptor ni durante mucho tiempo. Lo mismo sucede con los ordenadores y las luces existentes en las discotecas.

1.7.2. PSICOTERAPIA.

Desde el siglo pasado se venía sospechando la existencia de una mayor prevalencia de trastornos psíquicos en los epilépticos que en la población general (con deterioro intelectual y personal). Algunos autores (18) han demostrado que hasta un tercio de los pacientes epilépticos sufren algún tipo de trastorno psicológico durante los períodos sin crisis, con una prevalencia similar a otros enfermos cerebrales crónicos.

Se ha llegado a hablar de la personalidad epiléptica (19) caracterizada por: perseverancia, pegajosidad, explosividad, egocentrismo y en menor cuantía falsa religiosidad.

Antes se creía que estos rasgos se heredaban, junto con la predisposición a ser epilépticos, sin embargo se ha visto que los epilépticos tanto temporales como los frontales son en los que se dan con más frecuencia estas alteraciones o rasgos psicológicos:

- Neurosis 21%; - Psicopatías 40'25%; - Psicosis 1'25; - Demencias 7%. En algunos casos se da la asociación de crisis epiléptica alternando con otras histéricas o funcionales en el mismo enfermo; en escasas y raras ocasiones se puede llegar a una demencia, que puede explicarse por distintas circunstancias o factores: a) Etiología: alteraciones encefálicas del tipo desmielinizantes; b) Tipo de crisis: el pequeño mal atípico, que evoluciona con más frecuencia al deterioro psíquico del enfermo; c) Reiteración de las crisis y su permanencia a lo largo del tiempo junto con el tratamiento crónico; d) Trastornos vasculares acompañantes (hipoxia, hipertensión).

Los trastornos psíquicos en cuanto a su incidencia se refiere varían según los autores: 20-30% (20); (21), ello depende de la población en la que se estudie (ambulatorio, clínicas privadas, etc) (21).

Tabla VIII. CLASIFICACION DE LOS TRASTORNOS PSICOPATOLOGICOS EN LOS EPILEPTICOS.

A) SEGUN BETTS (22).

1. Desorganización de la personalidad global:

Alteraciones del pensamiento, conducta, relaciones emocionales, sentimiento, percepción.

2. Trastornos primarios del humor:

Depresión y manías.

3. Psicosisíndromes orgánicos:

Estados confusionales, cambios conductuales, etc.

B. SEGUN TOONE (23).

1. Psicosis ictales:
 - 1.1. Auras continuas.
 - 1.2. Status petit mal.
 - 1.3. Status lóbulo temporal.
2. Psicosis postictales:
3. Psicosis interictales:
 - 3.1. Psicosis esquizofreniforme y paranoides.
 - 3.2. Psicosis afectivas.

C) SEGUN FENTON (24).

1. Secundarias a patología cerebral que origina las crisis.
 - 1.1. Retraso mental.
 - 1.2. Síndromes epilépticos específicos (como signo de síndrome orgánico cerebral).
 - 1.3. Síndrome orgánicos cerebrales: a veces con crisis.
 2. Trastornos relacionados con el momento de aparición de la crisis.
 - 2.1. Preictales: irritabilidad y disforia como prodromos.
 - 2.2. Ictales.
 - Crisis parciales complejas (alucinaciones, descarga afectiva, ilusiones gnósticas).
 - Status de ausencia con obnubilación de conciencia.
 - Status parcial complejo (obnubilación, trastornos afectivos, alucinaciones).
 - 2.3. Postictales: obnubilación y confusión.
-

Entre los interictales estarían las alteraciones de la conducta, trastornos de la personalidad, psicosis, alteraciones sexuales, violencia, etc.

Actualmente parece tener más credibilidad aquella clasificación que ordena la psicosis en relación con la aparición o no de las crisis.

Las psicosis mejor estudiadas son las interictales, en base a: 1º La similitud de los síntomas con las psicosis endógenas; 2º La similitud existente en cuanto al tratamiento de las mismas; 3º La existencia de lesiones comunes en el lóbulo temporal tanto para la epilepsia como para la psicosis; 4º Las teorías existentes sobre el sustrato bioquímico y fisiopatológico de las psicosis interictales; 5º Los factores de riesgo para presentar una psicosis en los pacientes epilépticos.

Por todo ello, la psicoterapia debe formar parte del tratamiento en muchas epilepsias, para tratar en unos casos o prevenir en otros. Puede servir de ayuda al epiléptico y a su familia para vivir con la enfermedad, intentando a la vez desterrar la sensación de inferioridad o minusvalía existente en gran parte de ellos. Así, ante el paciente epiléptico hay que plantearse un tratamiento integral, proporcionándole información acerca de su proceso y de las posibilidades en cuanto al desarrollo de su vida tanto profesional como social. Todo enfermo debe saber que: - La epilepsia es un proceso orgánico; - El tipo de tratamiento que debe seguir y los problemas que pueden derivarse del mismo, así como las posibilidades de que se repitan las crisis, aún estando realizando correctamente el tratamiento; los riesgos que conlleva

la interrupción del tratamiento de forma caprichosa o accidental por el paciente y la duración del tratamiento, que en algunos casos será de por vida; - Las esperanzas o expectativas de desaparición o mejorías de las crisis; - La forma de vivir con la epilepsia. Es importante evitar una sobreprotección del paciente. En aquellos casos en los que existan anomalías psicologico-psiquiátricas, es conveniente hacer psicoterapia, que va a permitir mantener unas relaciones aceptables con su medio y con la familia. Es importante explicar a los familiares que no todos los trastornos del pensamiento, distimias, etc. son achacables a su proceso epiléptico, sino que más bien pueden ser debidos a alguna alteración orgánica o proceso psiquiátrico independiente. En ocasiones es importante hacer también terapia a la familia. Existen diversas técnicas psicoterápicas que consisten en relajar al paciente y tratar de evitar todas aquellas circunstancias que pueden desencadenar las crisis (25):

- Condicionamiento: a) Habitación (26): Consiste en exponer al paciente a un estímulo que provoca la descarga hasta conseguir deshabituarlo (visual, auditivo, sensorial); b) Estímulo inhibitor (27): Condicionar un estímulo para prevenir las crisis (estímulo olfativo desagradable).
- Modificación de conducta: a) Premio-castigo. (28), (29); b) Desensibilización: Un proceso de relajación en el que se introduce la situación en la que la crisis suele ocurrir.
- Biofeedback: a) Producción de ritmos anticonvulsivantes. (30): aunque no lleguen a controlarse las crisis, pero sí las disminuye en intensidad y frecuencia; b) Producción de ritmos favorecedores de estímulos mentales positivos. (31); c) Re-

ducción de las descargas EEG anormales: supresión de los ritmos patológicos, pero persistiendo las crisis.

- Relajación: Intenta disminuir la ansiedad y el stress (32). Es reconocido el papel de la ansiedad como inductor de crisis, tal vez debido a la hiperventilación acompañante.
- Hipnosis: (33). En los pacientes bien entrenados, mejora la ansiedad.
- Psicoanálisis: (34). A veces logra mejorar las crisis psicomotoras.

1.7.3. FARMACOLOGICO (35).

Aún con las medidas reseñadas anteriormente nunca se podrá prescindir del tratamiento médico, siendo éste el escalón fundamental y sin el cuál no se podrá conseguir una verdadera remisión total o parcial de las crisis.

En la actualidad existen múltiples fármacos para el tratamiento de la epilepsia, no habiendo diferencias importantes entre ellos en cuanto a su eficacia, pero sí en la respuesta del paciente a un mismo fármaco; de tal forma que aún cuando haya preferencias en cuanto a las indicaciones de los fármacos en cada tipo de crisis; ésto sólo nos puede servir a modo de orientación a la hora de decidir el primer tratamiento a instaurar en un caso determinado.

A continuación exponemos una tabla orientativa con la indicación del fármaco según el tipo de crisis.

TABLA IX. FARMACO DE ELECCION EN CADA TIPO DE CRISIS (15).

Parciales simples tipos A1 y A2	DPH,CBZ,VPA,FB,PRM
Parciales simples tipos A3 y A4	CBZ,DPH,FB,PRM
Parciales complejas,de inicio A1 y A2	DPH,FB,CBZ,PRM
Parciales complejas restantes	CBZ,DPH,FB,PRM
Parciales con evolución a generalizadas	FB,DPH,CBZ,PRM,VPA
Ausencias	VPA,ETX,CLZ
Sacudidas mioclónicas	VPA,CLZ,PRM,FB
Espasmos infantiles	ACTH,CLZ,VPA,FB
Crisis clónicas,tónicas y tonico-clónicas	FB,VPA,DPH,PRM,CBZ
Crisis atónicas	VPA,CLZ

DPH: fenitoína; CBZ: carbamacepina; VPA: valproato; FB: fenobarbital; PRM: primidona; ETX: etosuximida; CLZ: clonacepán.

De forma contraria a lo que ha sucedido con otras enfermedades, el mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos se ha conocido con anterioridad en unos cuantos años al conocimiento de los factores patogénicos de los neurotransmisores, conductancia de la membrana, etc. Uno de los más importantes logros que han contribuido a mejorar los resultados terapéuticos ha sido sin duda alguna las determinaciones de los niveles plasmáticos o en saliva del fármaco, lo cual ha servido de ayuda para un mejor control de las crisis.



En los años 80 se ha ido confirmando la importancia del GABA, que posee la capacidad de bloquear diversos tipos de crisis experimentales, llegándose con ello a demostrar que la inhibición de los receptores GABA o del complejo GABA-ionoforo-cloruro producen convulsiones en los animales. Se ha visto una disminución o escasez de GABA en los focos epilépticos humanos, así como una disminución de las terminaciones Gabaérgicas.

Pasamos a describir de forma rápida el mecanismo de acción y los efectos indeseables más comunes de los distintos fármacos:

1.7.3.1. FENITOINA (13).

Es un ácido orgánico débil, con pK 3'3 que se disuelve pobremente en el agua. Actúa suprimiendo la fase tónica y es incapaz de elevar el umbral convulsivante; pero sí bloquea la propagación local de las descargas máximas, así como a la corteza contralateral, centros subcorticales y otros conjuntos neuronales; también bloquea la potenciación postetánica y estabiliza la membrana neuronal y deprime las descargas repetidas. Estimula el transporte de Na^+/K^+ a través de la membrana; disminuye la entrada de Na^+ al tejido nervioso, tal vez por bloqueo de los canales del mismo. Activa la ATPasa Na^+/K^+ (ésto se aprecia en el tejido obtenido de focos epileptogénicos). Reduce la entrada de Ca^{++} en la membrana neuronal y en las terminaciones axónicas presinápticas; ésta puede ser consecuencia de la inhibición del flujo de Na^+ , de su menor concentración intraneuronal y del mayor gradiente a través de la membrana. Posee la capacidad de facilitar la función de los sistemas inhibidores que tienen propiedades del tipo GABA (está descrito

que puede aumentar los niveles endógenos de GABA y la captación de su precursor, el ácido glutámico, en las terminaciones sinápticas, facilitando así su conversión a GABA).

Suele dosificarse en los adultos a 300 mg/d, repartidos cada 8 horas; no debiendo superarse los 600 mg/d. En los niños se dan 100 mg repartidos al menos en dos dosis al día.

Con todos los anticomiciales pueden aparecer efectos indeseables, que podemos dividir en dos tipos según sean: Dependientes de la dosis o de la idiosincrasia del paciente. En el caso de la fenitoína es frecuente la sobredosis, debida a su farmacocinética, ya que los enzimas microsomales responsables de su metabolismo tienen una capacidad limitada, por encima de la cual aquel se hace más lento, pudiéndose acumular el fármaco en la sangre.

Esta toxicidad en los primeros días de tratamiento afecta principalmente a:

a) SNC (sistema cerebello-vestibular), dando lugar a nistagmus, ataxia, disartria, dismetría y diplopia (36). La ataxia y la diplopia nos orientan acerca de que la dosis puede ser elevada. Los niveles plasmáticos por encima de 15-20 mcg/ml pueden producir disminución de la concentración y la atención; cuando se superan los 40 mcg/ml aparecen alteraciones importantes como bradipsiquia, confusión mental, retraso psicomotor, depresión, irritabilidad y trastornos de la conducta; a veces incluso llegan a provocar alucinaciones y delirios (37) y en estos casos también aumenta el número de las crisis. Cuando las dosis son muy elevadas y en pacientes con lesiones cerebrales previas dan lugar a manifestaciones piramidales y extrapiramidales (hiperreflexia, distonías, movimientos anómalos, etc) y del sistema reticular

activador ascendente (letargo y coma). Produce sedación del tipo dosis-dependiente.

b) Las reacciones idiosincrásicas producen exantemas y urticaria que en ocasiones se acompañan de fiebre, cefalea y eosinofilia. Suelen aparecer al comienzo del tratamiento y son benignas; el rash comienza por el tronco y es de tipo morbiliforme. En ocasiones estas reacciones son graves, dando lugar a broncospasmo, infiltrados pulmonares, nefritis intersticial, insuficiencia renal, hepatitis, dermatitis exfoliativa, lupus eritematoso, poliarteritis nodosa, síndrome de Lyell, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, etc.

c) Hematológicas: Anemia aplásica, púrpura trombocitopénica, aplasia eritroide y déficit de folatos produciendo anemia macrocítica.

d) Anomalías de las IG, aumentando la incidencia de infecciones respiratorias (38). Asimismo se ha detectado la presencia de anticuerpos antinucleares.

e) Puede producir elevación transitoria de las transaminasas, las fosfatasas alcalinas y el tiempo de protrombina, así como una disminución de la albúmina.

f) Alteración del ritmo y de la conducción cardíaca.

g) Trastornos gastrointestinales del tipo de náuseas, vómitos, diarrea y epigastralgia, sin que coincidan con dosis altas del fármaco; sin embargo hay pacientes que para el control de sus crisis necesitan más de 35 mcg/ml y lo toleran perfectamente sin presentar ningún tipo de efecto secundario.

En los casos de tratamiento prolongado puede aparecer:

a) La hiperplasia linfoide, es un efecto de origen desconocido e idiosincrásico y para algunos constituye un efecto precursor de los linfomas (Hodgkin). Se ha visto que existe una importante asociación entre esta enfermedad y los pacientes tratados con hidantoínas; pero muchos de los casos se encuentran en los límites de edad en los que esta patología aparece con mayor frecuencia. La hiperplasia gingival se presenta de forma variable entre un 20-93% (apareciendo más al año aproximado de comenzar el tratamiento); se da más en los niños tratados con dosis elevadas y con una mala higiene bucal.

b) Fibromas de los dedos, plantares y del talón, induratio penis, Dupuytren; así como es capaz de inducir lesiones artríticas (38).

c) Hipertrofia de los labios y la nariz, pigmentaciones semejantes al cloasma, hipertrichosis en piernas y tronco; hirsutismo y acné.

d) Alteraciones de las hormonas tiroideas, disminuyendo la T3 y la T4.

e) Signos de raquitismo y osteomalacia en un tercio de los casos, cuando se toma de forma continuada durante largo tiempo. En los niños que están en crecimiento se producen alteraciones en las metáfisis de los huesos, dando ensanchamiento de los mismos; en los adultos sin embargo, se produce una desmineralización difusa junto con zonas osteopáticas de Looser (fracturas espontáneas). Produce déficit de vitamina D e hipocalcemia; estas alteraciones se pueden soslayar dando vitamina D, no siendo necesario prácticamente en ningún caso abandonar el tratamiento.

f) En las mujeres embarazadas tomando fenitoína, los recién nacidos pueden presentar hemorragias en las primeras 24 horas de vida por alteraciones de la coagulación vitamino K dependientes.

g) Al asociarlo con fenobarbital y/o primidona disminuye el ácido fólico plasmático así como el número de hematíes, esto puede deberse a una interferencia con su síntesis, en la absorción intestinal (disminuyéndola), o a un aumento del catabolismo. Por el contrario la anemia megaloblástica es de rara aparición.

h) Cuando se toma durante bastante tiempo, puede producir un síndrome cerebeloso irreversible, sobre todo si ya existía una lesión previa cerebral, aunque en ocasiones puede suceder por una sobredosis pasajera.

La encefalopatía subaguda o crónica es infrecuente, con alteraciones anímicas, sobre todo del tipo de la depresión, disminución de la atención y la concentración, disminución de la iniciativa, irritabilidad, etc. A veces se acompaña de aumento en el número de las crisis. Su mecanismo de producción se desconoce, pero parece ser más un fenómeno idiosincrásico que tóxico. Las encefalopatías se producen con más frecuencia en los niños que en los adultos, con déficit mental y lesión cerebral previas.

Los movimientos anormales como el temblor, la asterixis, las discinesias bucolinguofaciales, la corea, la distonía, el balismo, etc. se supone que son producidas por una posible modificación de los receptores dopaminérgicos.

Existen neuropatías periféricas descritas con tratamientos de más de cinco años hasta en un 18%. Ocasionalmente pueden estar relacionados con depleción de folatos.

No es sedante ni depresora importante del centro respiratorio,

por lo que una sobredosis tiene escasos efectos letales.

1.7.3.2. FENOBARBITAL.

Pertenece a los barbitúricos, teniendo efectos sedantes, hipnóticos y anestésicos. La primidona es el resultado de sustituir en el C2 del anillo, que le hace perder su carácter barbitúrico, pero que sufre en el organismo una oxidación que le convierte en fenobarbital. El fenobarbital eleva el umbral epiléptico, inhibe la propagación de la actividad anormal del foco a la corteza y diencefalo, suprime la descarga del foco; por lo que se piensa que actúa directamente sobre el foco o bien sobre los mecanismos que inciden sobre él directamente.

Es capaz de deprimir los potenciales excitadores e in vitro inhibe la liberación de los neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores.

Actúa sobre la transmisión del GABA, favoreciendo o incrementando la transmisión sináptica inhibitoria y tiene capacidad para prolongar los potenciales postsinápticos inhibitorios. Aumenta la respuesta inhibitoria postsináptica provocada por la aplicación directa del GABA: bicuculina y picrotoxina. Es capaz de incrementar los fenómenos de inhibición postsináptica y concretamente la inducida por el GABA. Las concentraciones necesarias para producir efectos antiepilépticos son mucho menores que las que producen acción sedante o hipnótica.

La dosis adecuada es de 60-200 mg/d en adultos y 3-5 mg/kg/d en los niños.

En los primeros días del tratamiento puede dar lugar a:

a) Es frecuente la afectación del sistema reticular activador

ascendente; al comienzo del tratamiento puede aparecer somnolencia, pero cede al continuar el mismo (este efecto es más dependiente del individuo que de la dosis. Con niveles tóxicos por encima de 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aparece somnolencia importante, letargo y confusión mental así como disartria, ataxia y nistagmus, llegando a producir coma, pulso débil, alteraciones pupilares, flaccidez muscular, disminución de reflejos osteotendinosos, Babinski positivo. En los casos agudos se puede llegar incluso a la muerte por depresión respiratoria y cardíaca. A los niños les produce inquietud, agresividad e irritabilidad. Con niveles mayores, del orden de 43 mcg/ml , aumenta el número de las crisis.

b) Las reacciones alérgicas (39) como el rash, se dan con poca frecuencia; de igual forma sucede con otras reacciones de hipersensibilidad como las dermatitis, lupus, hepatitis, púrpura trombocitopénica, etc.

c) A dosis tóxicas puede inhibir la secreción de insulina dando aumento de los niveles de glucemia.

Quando se toma de forma prolongada:

a) Puede afectar al tejido conectivo dando fibromas en los dedos, el talón y la planta del pie; induratio penis; Dupuytren y el síndrome hombro-mano.

b) Posee efectos similares a la fenitoína en cuanto a la producción de raquitismo y osteomalacia.

c) Da lugar a déficit de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Produce hemorragias en el RN de madre tomándolo durante el embarazo.

d) SNC: Interfiere con la función mental (40); alterando la

concentración y la atención; disminuyendo la capacidad perceptiva, produciendo retraso psicomotor y trastornos del aprendizaje, actuando como factores coadyuvantes: la existencia de lesiones cerebrales previas, la intensidad y el número de las crisis, así como condicionantes de tipo socioculturales. La alteración de la conducta, la irritabilidad, la depresión y el deterioro de la personalidad, los estados delirantes y confusionales e incluso la demencia, tal vez se encuentren relacionadas con un déficit de ácido fólico y la influencia en el metabolismo de las aminos cerebrales.

Su retirada no puede hacerse de forma brusca, ya que se produce un síndrome de abstinencia.

1.7.3.3. PRIMIDONA (13).

En el apartado correspondiente al fenobarbital nos hemos referido al mecanismo de acción que sería superponible aquí, ya que como indicamos en dicho apartado 2, este compuesto es el resultado de sustituir en el C2 del anillo barbitúrico. La dosificación del adulto es de 750-1500 mg/día. Es conveniente comenzar con dosis pequeñas e ir aumentando progresivamente cada tres días. En los niños, la dosis recomendada es de 10-25 mg/kg. Las dosis efectivas son de 6-12 µg/ml.

Al comienzo del tratamiento tiene efectos muy parecidos al fenobarbital por las razones antes expuestas:

a) SNC: Produce depresión del mismo con somnolencia que suele ser transitoria y en general no obliga a suspender el tratamiento, aunque a veces sí sea necesario. Da cuadros de ataxia, nistagmus,

diplopia, disartria, etc; y en ocasiones episodios paranoides.

b) Cuadros de porfiria aguda con síntomas psíquicos acompañantes, fundamentalmente durante la pubertad.

c) La intolerancia gástrica es de más frecuente aparición que con el fenobarbital y la fenitoína.

d) Las reacciones de hipersensibilidad son benignas dosis-dependientes, desapareciendo cuando disminuye la medicación. Las graves son infrecuentes: lupus eritematoso, púrpura trombocitopénica, etc.

Con el tratamiento prolongado:

a) No se produce gran neurotoxicidad aunque sí algún trastorno de la personalidad y psicosis. En los lactantes puede aparecer somnolencia.

b) Las hemorragias del recién nacido son semejantes a las producidas por el fenobarbital, también el raquitismo y la osteomalacia (la hipocalcemia, el aumento de las fosfatasas alcalinas y la disminución de la vitamina D). Da lugar a déficit de ácido fólico y producción de una anemia megaloblástica.

c) Alopecia.

d) Impotencia. La asociación con fenobarbital aumenta mucho su toxicidad.

1.7.3.4. ETOSUXIMIDA (13).

Pertenece al grupo de las succinimidas al igual que la metsuximida y la fensuximida. Suprime las descargas experimentales inducidas por la implantación focal de Cobalto o Penicilina, así como las convulsiones producidas por estímulos auditivos.

Fromm y Kohli estudiaron la acción de los antiepilépticos sobre la actividad inhibidora de las fibras cortico-fugales que influyen sobre el nervio espinal del V par en gatos, observado que la etosuximida reducía la actividad inhibidora, mientras que los fármacos activos en las crisis tonico-clónicas, la potenciaban. Se ha comprobado que inhiben una ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ dependiente, pero no se ha llegado a conocer su trascendencia. La dosis terapéutica empleada es de 1500-2000 mg/d; debe aumentarse progresivamente, comenzando por tanto con cantidades más pequeñas. A los niños se les administrarán dosis entre 20-40 mg/kg/d.

Al instaurar el tratamiento:

- a) Suele producir trastornos gastrointestinales, con anorexia, náuseas, vómitos, etc. (aparecen en un 13% y sin relación aparente con la dosis).
- b) Las reacciones de hipersensibilidad son raras, pero sí pueden aparecer trastornos más graves del tipo del lupus y síndrome de Stevens-Johnson.
- c) Las alteraciones hemáticas aunque son infrecuentes, pueden ser fatales (anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia).
- d) SNC: Afecta el sistema reticular activador ascendente dando lugar a somnolencia, aturdimiento, cefalea y confusión. Estos efectos se evitan instaurando el tratamiento de forma progresiva.
- e) La hemeralopía es de frecuente aparición sobre todo en los adultos.

A dosis más altas se presentan ataxia, vértigos y trastornos del comportamiento (depresión, con más frecuencia agitación,

ansiedad, euforia, estados alucinatorios y delirantes).

Hay que tener precauciones en cuanto a su prescripción en las ausencias típicas en monoterapia pues puede provocar crisis de gran mal. También hay que ser cautos en los pacientes con problemas renales, hepáticos, retinianos y hematológicos.

En los tratamientos prolongados y con dosis altas o en politerapia se producen alteraciones del aprendizaje, con modificaciones de la memoria, la comprensión y el lenguaje, etc. Sin embargo se ha apreciado una mejoría del rendimiento intelectual en niños normales (41). Aparecen también depresiones y trastornos de la conducta y la personalidad; demencia y cuadros delirantes y alucinatorios o psicosis esquizofreniformes (ésto sólo ocurre al parecer en pacientes predispuestos (42).

Los movimientos anormales del tipo de temblor, las discinesias, el balismo y la coreoatetosis, son bastante frecuentes.

1.7.3.5. CARBAMACEPINA (13).

Es un derivado iminostilbeno relacionado con los antidepresivos del tipo de la imipramina. Es útil en las crisis parciales complejas, también en las generalizadas tonico-clónicas y algo en las mioclónicas. Su acción no es muy conocida a nivel neuroquímico y sináptico. Disminuye los niveles cerebrales de AMPc, que se encuentran aumentados en la actividad convulsivante. El tratamiento hay que iniciarlo de forma progresiva. En los niños de menos de 5 años se comenzará con 20-60 mg/d. Los mayores comienzan con 100 mg/d, aumentando 100 mg cada dos días y los adultos con dosis 100-200 mg/12 horas llegando a aumentar en algunos casos hasta 600-1200 mg si fuese necesario. Los niveles

terapéuticos están comprendidos entre 6-10 µg/ml.

Al comienzo de instaurar el tratamiento se pueden presentar los siguientes efectos:

a) SNC (43): Producción de diplopia, ataxia, disartria y nistagmus, asociado en ocasiones con signos extrapiramidales y piramidales (mioclonías, rigidez, crisis oculógiras). Con escasa frecuencia aparece sedación, somnolencia y disminución de la concentración y la atención.

Si se ingiere una sobredosis por error o intento de suicidio puede producir un coma con depresión del centro respiratorio, convulsiones, mioclonías, nistagmus, temblor, discinesia, hipo o hiperreflexia, oftalmoplejía, midriasis, taquicardia sinusal y trastornos de la conducción auriculo-ventricular. No hay descritos casos mortales. Cuando se superan las concentraciones plasmáticas también aumenta el número de las crisis.

b) Las alteraciones alérgicas consisten en escasas erupciones cutáneas al comienzo del tratamiento. Las más tardías son de carácter inmunológico como la dermatitis exfoliativa, la hiperplasia linfoide, e infiltrados pulmonares.

c) Alteraciones hemáticas: Del tipo de anemia aplásica de carácter idiosincrásico, con mayor incidencia al inicio del tratamiento (no hay descrito ningún caso fatal), agranulocitosis; leucopenia benigna, que en algunos casos es transitoria y otras persistente. Es conveniente disminuir la dosis cuando el valor leucocitario sea inferior a 2000 (44); pero no constituye un criterio para suspender el tratamiento, a menos que exista asociada otra alteración hematológica más grave (45) y en general

revierten al disminuir la dosis.

d) Al principio se producen alteraciones gastrointestinales transitorias, pudiendo haber aumento pasajero de las transaminasas y las fosfatasas alcalinas.

e) Alteraciones del ritmo y la conducción cardíaca.

El tratamiento de forma continuada puede actuar:

a) Modifica ligeramente el T3 y el T4 disminuyendo sus valores.

Produce hiponatremia por secreción inadecuada de ADH.

Los efectos secundarios que ocurren al comienzo del tratamiento no se correlacionan con los altos niveles plasmáticos del fármaco, pudiendo ser independientes de ellos (45,46).

1.7.3.6. CLONACEPAM (13).

Es una benzodiazepina. En las convulsiones es importante el efecto miorrelajante de las benzodiazepinas, que se debe a:

- Inhibición de la formación reticular activadora ascendente;
- Activación de los mecanismos inhibidores en la médula espinal.

Cuando las dosis son más elevadas poseen acción más generalizada, involucrando al sistema ascendente a partir de la formación reticular y otras estructuras corticales y subcorticales; - Se ha visto que tiene lugar una inhibición presináptica en la médula espinal y en el núcleo caudado, así como una inhibición a nivel postsináptico; - En general existe una interacción positiva entre el GABA y las benzodiazepinas (éstas potencian la acción inhibidora postsináptica del GABA). Facilitan la fijación del GABA a un receptor, por interacción con una molécula proteica con capacidad de inhibir la fijación del GABA. Este receptor

benzodiacepínico forma parte del llamado receptor GABA, ligado a la proteína receptora del GABA y receptora también de barbitúricos y picrotoxina. Según estudios autorradiográficos, parece que no todas las benzodiacepinas se unen a los receptores; tal vez por la existencia de una subpoblación de receptores GABA que son los que poseen la subunidad de receptor benzodiacepínico. La acción específica de las benzodiacepinas dependerá de la localización en que se encuentran los sistemas GABA, que posean el complejo receptor GABA. Pero no todas las acciones son canalizadas por dicho sistema GABA.

La dosis empleada de clonacepán es de 1'5-20 mg en los adultos y 0'01-0'2 mg/kg en los niños.

Los niveles terapéuticos son de 0'01-0'07 $\mu\text{g/ml}$. Su utilidad está limitada por la creación de tolerancia.

Al comienzo de su administración se presentan:

a) La somnolencia y la fatiga son frecuentes y desaparecen al poco tiempo de estar con el tratamiento. A dosis altas aumenta la sedación, así como aparece el temblor, la ataxia, disartria, nistagmus, diplopia, vértigo e hipotonía (47).

En casos de sobredosis puede llegar a producir coma. En niños y adultos produce agresividad, irritabilidad, euforia y en ocasiones síntomas paranoides y alteraciones de la conducta.

b) Aumenta el apetito y la sensación de sed; produce dolores gástricos, vómitos y estreñimiento y aumenta las secreciones salival y bronquial.

c) Eleva de forma transitoria las fosfatasas alcalinas y las transaminasas.

d) Se producen trombocitopenias en raros casos y de forma transitoria.

De forma continuada: Sólo existen algunos casos aislados de alopecia e hirsutismo.

Hay otros fármacos menos utilizados como: Trimetadiona, Sultiame, Oxazolidindionas, etc.

Tabla X. COMPUESTOS QUE ACTUAN SOBRE LA TRANSMISION GABA.

<u>Sobre receptor GABA</u>	<u>Inhiben GABA-T</u>
Muscinol	Ac.amino-oxiacético
γ acetilen GABA	Valproato
γ vinyl GABA	Etanoliamina-o-sulfato
THIP	Gabaculina
Progabide,metabolito(5L 75,102)	γ acetilen GABA
Amina Kojic	γ vinyl GABA
Baclofén	
<u>Facilitadores acción GABA</u>	<u>Inhiben captación GABA</u>
Benzodiacepinas	THPO
Fenobarbital	THAO
Valproato	Ac.nipecótico
	Guvacina
	Cis-4-OH-nipecótico

Tabla XI. INTERACCIONES FARMACOCINETICAS DE DISTINTOS COMPUESTOS
SOBRE ANTIEPILEPTICOS (13).

1. DISMINUYEN LA ABSORCION

Antiácidos	DPH, FB, VPA, CBZ
Carbón activado	DPH, CBZ, FB
Antineoplásicos	DPH ?
Oxacilina	DPH
Acetazolamida	PRM

2. AUMENTAN LA ABSORCION

Alcohol	BZ
---------	----

3. DISMINUYEN LA UNION A LAS PROTEINAS PLASMATICAS

Valproato	DPH, FB, FCP
Fenilbutazona	DPH, VPA ?
AAS	DPH, VPA ?
Heparina	DPH, VPA, DCP, Nordiacepán
Acidos grasos libres	VPA
Diazóxido, halofenato, sultiamme ?	DPH
Tolbutamida ?	

4. INHIBEN EL METABOLISMO

Sultiamme	DPH, FB, PRM
Valproato	DPH, FB, PRM, CBZ
Etosuximida	DPH ?
Diacepán	DPH ?

Clonacepán	PRM ?
Feniletilacetilurea	DPH,FB
Fenobarbital	DPH ?
Difenilhidantoína	FB
Isoniacida	DPH,PRM,DCP
Sulfamidas	DPH
Cloranfenicol	DPH,FB
Triacetiloleandomicina	CBZ
Fenilbutazona	DPH
Oxifenbutazona	DPH
Cimetidina	DPH,DCP
Propoxifeno	DPH,FB,CBZ
Disulfirán	DDP

5. ESTIMULAN EL METABOLISMO (INDUCTORES)

DPH,FB,PRM	CBZ,VPA,CLZ,DCP,Nordiacepán
DPH,FB,CBZ	PRM
FB	DPH
CBZ	DPH,FB,PRM,CBZ,ETX,VPA,CLZ,DCP
Benzodiacepinas	DPH ?
Cinromida	DPH,CBZ
Acido fólico	DPH,FB
Etanol	DPH
Antipirina,Rifampicina	DCP
Clozapina	DPH
Nitrofurantoína	DPH ?



6. AUMENTAN LA EXCRECION RENAL

Alcalinización de la orina FB

DPH: Difenilhidantoína FB: Fenobarbital VPA: Acido Valproico
 CBZ: Carbamacepina PRM: Primidona BZ: Benzodiazepina
 DCP: Diacepán CLZ: Clonacepán ETX: Etosuximida

Tabla XII. INTERACCIONES FARMACOCINETICAS DE LOS ANTIEPILEPTICOS
 CON OTROS COMPUESTOS (13).

1. DISMINUYEN LA ABSORCION

FB	Griseofulvina
DPH	Furosemida, Ac. fólico
DPH, FB ó CBZ	Nomifensina
Barbitúricos	Dicumarol

2. DISMINUYEN LA UNION A PROTEINAS PLASMATICAS

VPA	Warfarina
DPH	Metotrexate, Hormonas sexuales, Tiroxina, Lidocaína, Antidepresivos tricíclicos, Ceruloplasmina

3. AUMENTAN LA UNION A PROTEINAS

DPH	Acido fólico
-----	--------------

4. INHIBEN EL METABOLISMO

DPH	Warfarina
VPA	Antipirina

5. ESTIMULAN EL METABOLISMO

DPH	Disopiramida, Mesonidazol, Estreptozotocina, Fenilbutazona, Fólico, Vitamina D
FB	Rifampicina, Teofilina?, Nitrofurantoína, α metildopa, Fenacetina
DPH, FB	Quinidina, Digitoxina, Paracetamol, Acetanilida, Antipirina, Fenuprofén, Meperidina
DPH, FB, PRM	Prednisolona, Dexametasona
DPH, FB, CBZ	Anticoagulantes orales, Doxiciclina
DPH, FB, PRM, CBZ	Anticonceptivos
Pentobarbital	Metoprolol, Alprenolol
Barbitúricos	Ciclofosfamida

6. AUMENTAN LA EXCRECION RENAL

Acetazolamida	Acidos débiles
---------------	----------------

DPH: Difenilhidantoína; FB: Fenobarbital; PRM: Primidona; CBZ: Carbamacepina; VPA: Acido valproico.

Aumentan los niveles plasmáticos Disminuyen los niveles plasmáticos

Antiepilépticos Otros compuestos Antiepilépticos Otros compuestos

DPH

CBZ	Alcohol(supresión)	CBZ	Carbón activo Carbonato cálcico
Clonacepán	Anticoagulantes orales	Cinromida	Clozapina ? Diazóxido
Diacepán ?	Anticonceptivos	Clonacepán	Etanol Fólico
Etosuximida	Cimetidina	Diacepán	Heparina
Feniletila- cetilurea	Clofibrato	FB	Oxacilina
FB	Cloranfenicol	PRM	Piridoxina
PRM	Clorfeniramina	VPA	Sales Mg y Al
Sultiame	Clorpromacina		Salicilatos
Trimetadiona	Disulfirán		Sulfato cálcico
VPA	Fenilbutazona		Tolbutamida
	Furosemida		
	Halofenato		
	Imipramina		
	Isoniazida		
	Proclorfenacina		
	Propoxifeno		
	Propanolol		
	Sulfamidas		
	Tioridacina		
	Tolbutamida		

FB

DPH	Cloranfenicol		Antiácidos
Feniletila- cetilurea	Dicumarol		Carbón activado
Sultiame	Furosemida		Dicumarol
VPA	Metilfenidato		Fenilbutazona
	Propoxifeno		Fólico
			Orina alcalina
			Piridoxina

Aumentan los niveles plasmáticosDisminuyen los niveles plasmáticosAntiepilépticosOtros compuestosAntiepilépticosOtros compuestos

PRM

Clonacepán ?

Isoniacida

Acetazolamida

Acetazolamida

Sultiamé

CBZ

VPA

Clonacepán

DPH

CBZ

VPA ?, Cinramida

Propoxifeno

Carbón activado

Clonacepán

Triacetiloen-
domicina

DPH, FB, PRM

ETX

VPA

CBZ

VPA

CBZ

Fenilbutazona

DPH

Salicilatos

FB

PRM

CLZ

VPA

CBZ

Alcohol

DPH

Antiácidos

FB

PRM

CBZ: Carbamacepina; FB: Fenobarbital; PRM: Primidona; VPA: Acido valproico;
DPH: Difenilhidantoína.

DPH

FB

Aumentan niveles plasmáticos

Disminuyen niveles plasmáticos

Otros compuestos

Antiepilépticos

Otros compuestos

Antiepilépticos

Metotrexate

10-11 Epoxi-carbamacepina

Anticonceptivos

CBZ

Clonacepán

Warfarina

FB

Cloranfenicol

PRM

Fenobarbital

Corticoides

VPA

Primidona

Dicumarol

Digitoxina

Disopiramida

Doxiciclina

Estrógenos

Fenilbutazona

Fenoprofén

Fólico

Furosemida

Hormonas tiroideas

Meperidina

Nomifensina

Nortriptilina

Quinidina

Vitamina D

DPH

Alprenolol

CBZ

Anticonceptivos

Clonacepán

Bishidroxicumarina

DPH

Cloranfenicol

VPA

Ciclofosfamida

Corticoides

Dicumarol

Digitoxina

Dipirona

Doxiciclina

Fenacetina

Fenilbutazona

Fenprofén

Fólico

Aumentan los niveles plasmáticosDisminuyen los niveles plasmáticosOtros compuestosAntiepilépticosOtros compuestosAntiepilépticos

DPH

Griseofulvina

Meperidina

 α metildopa

Metoprolol

Nitrofurantoina

Nomifensina

Nortriptilina

Paracetamol

Quinidina

Rifampicina ?

Teofilina

Vitamina D

Warfarina

CBZ

CLZ

DPH

VPA

DPH

CLZ

FB de primidona

Anticonceptivos

DPH

Doxiciclina

PRM

Nomifensina

VPA

Warfarina

DPH

Piridoxina

CBZ

DPH

Diacepán

PRM

DPH

Antipirina ?

ETX

Dicumarol

FB

PRM

DPH

DPH

PRM

FB

PRM

ETX

VPA

CLZ

DPH: Difenilhidantoína; CBZ: Carbamacepina; FB: Fenobarbital; PRM: Primidona;
VPA: Acido valproico; ETX: Etosuximida.

Tabla XV. REACCIONES ADVERSAS DE CARACTER NEUROLOGICO DE LOS ANTIEPILEPTICOS MAS USADOS (48).

CARBAMACEPINA	FENOBARBITAL	FENITOINA	VALPROATO
Diplopia	Sedación	Nistagmus	Temblores
Visión borrosa	Torpeza mental	Menoscabo cognitivo	Somnolencia inicial
Vértigo	Menoscabo cognitivo	Ataxia	Cambios del comportamiento
Menoscabo cognitivo	Hiperactividad	Falta coordinación	
Cambios comportamiento	Cambios comportamiento	Discinesias	
Discinesias	Ataxia	Exacerbación crisis	
	Cambios del sueño		
	Letargia		
	Disminución atención		

	DPH	FB	PRM	CBZ	VPA	ETX
SISTEMA NERVIOSO						
Alt. memoria	xx	x	x	x		
Encefalopatía	xx	x	x	x	x	
S.cerebral (ataxia, nistagmus, etc.)	xx	x	x	x		
Temblor	x				xx	
Discinesia	x			xx		
Somnolencia	x	xx	xx	x	x	x
Excitación		xx	xx			
Psicosis	x	x	x	x		x
Cefaleas	x			x		
Diplopia	x			xx		
Miastenia	x					
Neuropatía periférica	xx	x		xx		
APARATO DIGESTIVO						
Náuseas, vómitos, dolor abdominal	x			x	xx	xx
Alt.apetito				x	xx	xx
Enfermedad hepática aguda y crónica	x	x	x	x	xx	
Enfermedad pancreática					x	
PIEL Y TEJIDO CONECTIVO						
Exantema	xx	xx	xx	x	x	x
Dermatitis	x	x	x	x		x
Dermatomiositis	x	x	x	x		x
Hiperpigmentación cutánea	x					
Alopecia	x				xx	
Acné						
Hiperplasia gingival	xx					
Modificación rasgos somáticos	xx					
Dupuytrén	x	xx	x			
Sind.hombro-mano	x	x				



	DPH	FB	PRM	CBZ	VPA	ETX
OTROS						
LED	x		x	x		x
Porfiria	x	x	x	x	x	
Alt.renales	x		x	x		
Alt.respiratorias	x					
Alt.conducción cardíaca	x			x		
Teratogenia	x	x	x	?	x	?
SISTEMA HEMATOPOYETICO E INMUNOLOGICO						
Anemia aplásica	x	x	x	x	x	x
A.megaloblástica	x	x	x			
Defectos coagulación (neonato)	x	x	x			
Defectos coagulación (adulto)	x	x	x	x	xx	x
Linfadenopatía	x		x	x		
Defectos inmunidad (humoral)	x			x		
Def.inmunidad celular	x	x	x	x		
TRASTORNOS METABOLICOS Y ENDOCRINOS						
Osteomalacia	xx	x	x			
Hipotiroidismo	x	x		x		
Hiperglucemia (inhibi- ción secreción insuli- na)	x					
Diabetes insípida	x			x		

DPH: Difenilhidantoína; FB: Fenobarbital; PRM: Primidona; CBZ: Carbamacepina;
VPA: Valproico; ETX: Etosuximida.

Tabla XVII. INDICACIONES DE LOS PRINCIPALES FARMACOS ANTIEPILEPTICOS CON SUS POSOLOGIAS RESPECTIVAS (50).

CRISIS TONICO-CLONICAS	FARMACO	DOSIS ADULTO	NIÑO
	CBZ	600-1200 mg/kg	20-30 mg/kg
	DPH	300-400 mg/kg	4-7 mg/kg
	VPA	1000-3000 mg/kg	15-60 mg/kg
	ALTERNATIVA		
	FB	120-250 mg/kg	3-5 mg/kg
	PRM	750-1500 mg/kg	10-25 mg/kg
PARCIALES Y SECUNDA- RIAMENTE GENERALIZADAS	ALTERNATIVA		
	CBZ	600-1200 mg/kg	20-30 mg/kg
	DPH	100-200 mg/kg	4-7 mg/kg
	ALTERNATIVA		
	FB	120-250 mg/kg	3-5 mg/kg
	PRM	750-1500 mg/kg	10-25 mg/kg
	ETX	750-2000 mg/kg	20-40 mg/kg
	VPA	1000-3000 mg/kg	15-60 mg/kg
	ALTERNATIVA		
	CLZ	0'5-1 mg/kg	0'01-0'2 mg/kg
AUSENCIAS ATIPICAS	VPA	1000-3000 mg/kg	15-60 mg/kg
	ALTERNATIVA		
	CLZ	1'5-20 mg	0'01-0'2 mg/kg

CBZ: Carbamacepina; DPH: Difenilhidantoína; VPA: Acido valproico; FB: Fenobarbital; PRM: Primidona; CLZ: Clonacepán; ETX: Etosuximida.

Tabla XVIII. INDICACIONES DE LOS FARMACOS ANTIEPILEPTICOS SEGUN LOS DISTINTOS AUTORES (51).

	Schobben	Glaser	Loiseau	Matthes	Porter
	1979	1980	1981	1981	1983
- GRAN MAL	VPA,FB PRM	DPH,CBZ PRM,FB	FB,DPH VPA,CBZ	FB,PRM VPA,DPH	DPH,CBZ FB,VPA
- AUSENCIAS TIPICAS	VPA,ETX	ETX,VPA CLZ	VPA,ETX	VPA,ETX CLZ	ETX,VPA CLZ
- S.WEST	NZP,CLZ ACTH	ACTH,DEXA CLZ	ACTH	CLZ,ACTH DEXA	ACTH DEXA,NZP CLZ
- S.LENNOX	VPA,NZP	CLZ,VPA	VPA,CLZ	VPA,CLZ ETX,DEXA	VPA
- CRISIS PARCIAL ELEMENTAL	DPH,CBZ	DPH,PRM CBZ,VPA	FB,DPH CBZ	DPH,CBZ PRM,FB	DPH,CBZ PRM,FB
- CRISIS PARCIAL COMPLEJA	CBZ,DPH VPA	CBZ,DPH PRM	CBZ	DPH,CBZ PRM,FB	CBZ,DPH PRM,FB

VPA: Valproico; FB: Fenobarbital; DPH: Difenilhidantoína; CBZ: Carbamacepina; PRM: Primidona; ETX: Etosuximida; CLZ: Clonacepán; ACTH: ACTH; NZP: Nitrazepán; DEXA: Dexametasona.

Tabla XIX. ANTIEPILEPTICOS DE PRIMERA Y SEGUNDA ELECCION EN LOS DISTINTOS TIPOS DE CRISIS EPILEPTICAS (52).

	ELECCION	ALTERNATIVA
Ausencias: simples y complejas	VPA ETX	CLZ
Ausencias tonico-clónicas	VPA	CLZ ó ETX ó DPH
Generalizadas primarias	VPA	DPH ó CBZ ó CLZ
Mioclónica. Parcial: Simple y Compleja	VPA ó CBZ ó DPH ó PRM	CLZ ó FB
Tonico-clónicas secundariamente generalizadas	CBZ ó DPH	VPA ó PRM ó FB
Convulsiones febriles recurrentes	VPA	FB

VPA: Acido valproico; ETX: Etosuximida; CLZ: Clonacepán; DPH: Difenilhidantoína; PRM: Primidona; FB: Fenobarbital; CBZ: Carbamacepina.

1.7.4. QUIRURGICO.

No todas las epilepsias son candidatas de la cirugía.

1.7.4.1. CONDICIONES.

Antes de intervenir a un epiléptico se tienen que reunir las siguientes condiciones: 1º Que la medicación sea ineficaz, después de haber intentado con varios anticomiciales solos o en politerapia. 2º Que las crisis constituyan un problema serio para el paciente, ya sea en el ámbito social, familiar, laboral o vital. 3º Que se trate de un área cerebral definida o circunscrita. 4º Que la localización del área sea accesible y se pueda extirpar.

Desde el punto de vista neuroquirúrgico podemos dividir las epilepsias en (53):

- a) Lesión cerebral evidenciable por medios radiológicos o neurofisiológicos y de carácter poco o nada evolutivos (postrauma, postquirúrgicos, facomatosis; esta última sólo en algunos casos se benefician de la cirugía).
- b) Lesión cerebral macroscópicamente evidenciable y evolutiva (tumores, malformaciones vasculares, hematomas, etc).
- c) De índole metabólica o desconocida, en los casos en que se puede localizar por el EEG, electrocorticografía o estereoelectroencefalografía, sí estará indicada en ellos la cirugía).

1.7.4.2. FINALIDADES.

- Son:
- Actuar sobre el foco epileptógeno para extirparlo,
 - Sobre las vías de propagación del foco (comisuras, haces o

núcleos), - Sobre centros inhibidores.

Están contraindicadas todas aquellas intervenciones que puedan dejar alguna lesión residual con consecuencias peores que la epilepsia (9).

En los casos en que exista una hemiatrofia cerebral, con hemiplejía y retraso intelectual, acompañados de epilepsia irreversible, se extirpa todo un hemisferio, dejando indemne el otro. Aunque la epilepsia no desaparece totalmente pero sí mejora claramente.

1.7.4.3. TECNICAS.

Existen dos tipos de técnicas quirúrgicas del lóbulo temporal:

- Consiste en la eliminación de todo el córtex normal, tratando de respetar la mayor parte posible de la corteza (54).
- Resección de todo el lóbulo hasta la vena de Labbe (incluyendo uncus, amígdalas y dos o tres centímetros anteriores del hipocampo) (55). Hay que tener la precaución de dejar los dos centímetros anteriores de la circunvolución temporal. Existe una variante de esta última técnica que consiste en extirpar 7 cm del hemisferio no dominante y 6 cm del dominante (Jensen y Klinken). Los mejores resultados se obtienen en las focales, aunque las crisis suelen desaparecer en una proporción variable según los autores desde un 61% o mejoran simplemente en un 20%. Ultimamente se emplean electrodos profundos para hacer un estudio corticográfico con trepanación previa para localizar el foco. Se emplean métodos estereotáxicos.

Se pueden hacer comisurotomias interrumpiendo las vías de

propagación de la descarga epiléptica desde un foco de un hemisferio a otro, haciendo de esta forma más localizado el foco (suelen hacerse en cuerpo calloso, comisura anterior y fórnix).

Por medio de electroencefalografía e implantando un electrodo intenta encontrar el origen y la propagación de la descarga eléctrica, de forma que se pueda destruir el foco o sus vías de propagación. En los casos en que el foco es desconocido se puede emplear cirugía de los campos de Friel, putatectomía, laminectomía talámica y lesión de la sustancia reticular superior mesencefálica.

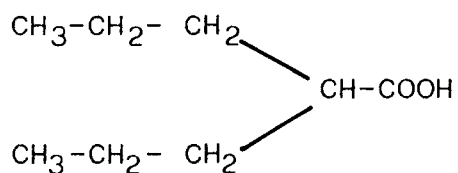
Como las epilepsias frontales son bastante frecuentes, se puede hacer resecciones del lóbulo frontal respetando el área motora (para evitar parálisis) y si se trata del hemisferio dominante, el área de Brocca del lenguaje.

Las parietorolándicas pueden dar paresias, mientras que las parietales tienen el riesgo de producir hemianopsia y afaso-apraxo-agnosia (hemisferio dominante).

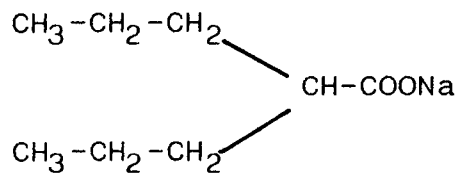
2. VALPROATO

2.1. CARACTERISTICAS FISICO-QUIMICAS.

La sustancia es valproato sódico (56). Fue sintetizado por primera vez en 1881 por Burton y durante 82 años permanecieron ocultas sus propiedades anticomiciales hasta que en 1963 Meunier utilizándolo como disolvente orgánico de medicamentos cumarínicos observó que al inyectarlo a animales éstos quedaban protegidos de las crisis convulsivas que provocaba el pentametilentetrazol. Carraz en 1964 verificó las experiencias clínicas en las que el VPA se revelaba como antiepiléptico de gran eficacia y poca toxicidad. Posteriormente se comenzó a utilizar como sal sódica (valproato o dipropilacetato de sodio). El primer país que lo utilizó fue Francia en 1964, seguido de Alemania en 1968, Inglaterra en 1973 y en 1978 fue aceptado su uso en EE.UU. La sustancia como ya hemos mencionado es el valproato sódico; es un ácido graso de cadena ramificada con 8 carbonos. Su fórmula química es:



ACIDO VALPROICO



VALPROATO SODICO

Existen diferencias entre una formulación y otra (ver Tabla XX).

Tabla XX. DIFERENCIAS ORGANOLEPTICAS Y FISICO-QUIMICAS ENTRE ACIDO VALPROICO Y VALPROATO SODICO.

	<u>Acido valproico</u>	<u>Valproato sódico</u>
Estado físico	Líquido	Polvo
Estructura	Viscoso	Cristalino
Color	Incoloro	Blanco
Olor	Propio	Propio
Sabor	Propio	Propio
Estabilidad	Grande	Grande
Solubilidad en agua	Insoluble	Muy soluble
Solubilidad en solventes	Muy soluble	Insoluble
Higroscópico	No	Muy higroscópico
Peso molecular	144	166

No existen diferencias en cuanto a la utilización de ácido valproico o valproato sódico porque en el suero se encuentran ambos en forma de ión valproato.

2.2. MECANISMO DE ACCION.

No está aún totalmente aclarado y existen muchos estudios al respecto, conviene destacar los más recientes: Actualmente se considera que existe una correlación entre los niveles cerebrales de GABA y las crisis epilépticas (en éstas disminuyen los niveles

de GABA). Es curioso mencionar que las estructuras tridimensionales del GABA y VPA guardan gran semejanza (Figura 1). Se cree que el mecanismo de acción del VPA se basa en un reforzamiento de forma directa o indirecta de la transmisión GABAérgica. A lo largo de los años 80 se ha ido confirmando la importancia del GABA, es decir, su acción inhibitoria, siendo capaz de bloquear diversos tipos de crisis experimentales, llegándose a demostrar que la inhibición de los receptores del GABA o del complejo GABA/ionoforo-cloruro producen convulsiones en los animales; se ha encontrado que existen escasas o disminuidas concentraciones de GABA en los focos epilépticos humanos así como una disminución de las terminaciones GABAérgicas. Se ha visto que también posee un papel excitador de los ácidos glutámico y aspártico.

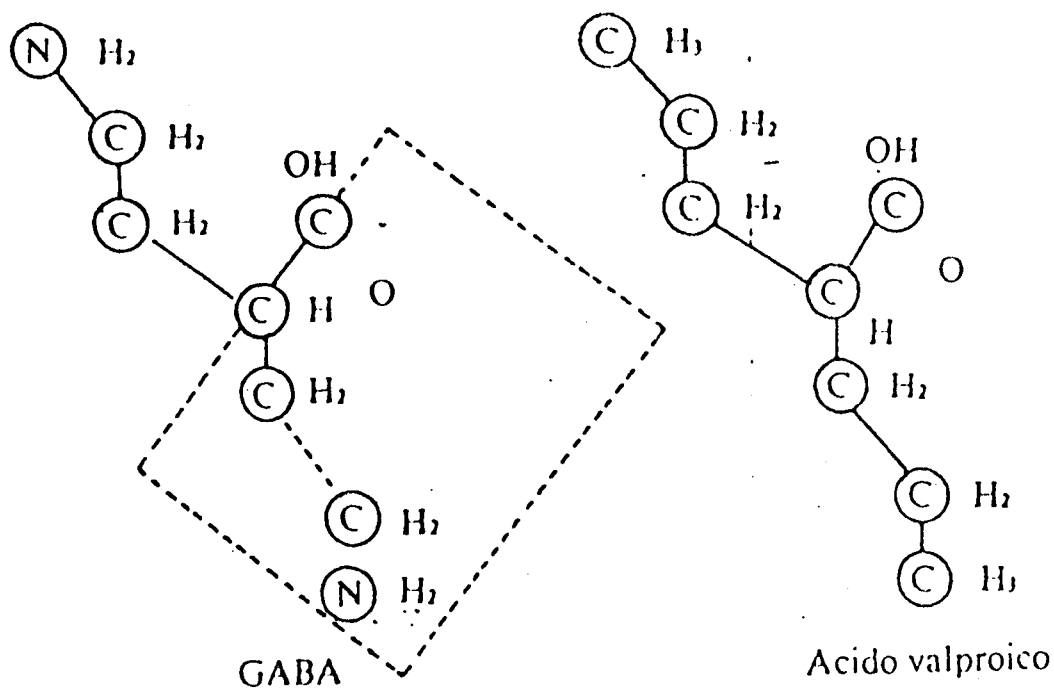


Fig. 1. ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE VPA Y GABA.

El GABA es sintetizado a partir del ácido glutámico por descarboxilación, bajo la acción de (GAD) glutámico descarboxilasa y se degrada por desaminación con la intervención de la transaminasa gammaaminobutírica (GABA T), en semialdehído succínico, que da lugar posteriormente al succínico por medio de la deshidrogenación y en presencia de la deshidrogenasa semialdehido-succínica (SSADH) y se reincorpora al ciclo de Krebs (Fig. 2). Las enzimas responsables de la destrucción del GABA son GABA T y SSADH.

Existen tres mecanismos que pueden aumentar el GABA dando lugar a una inhibición en SNC (58): - Aumento de su síntesis: aumento de la actividad de glutámico ácido descarboxilasa; - Acción agonista del GABA; - Inhibición de su metabolismo.

Estudios recientes muestran que el VPA provoca alteraciones directas sobre la membrana con concentraciones que se encuentran por debajo de las que provocan una alteración de los mecanismos GABAérgicos. No parece bloquear los canales del Na^+ (a diferencia de la fenitoína y la carbamacepina) pero provoca un retardo en la apertura de los canales (ésto se ha estudiado a concentraciones elevadas de VPA en neuronas del calamar (59). Tampoco tiene efectos sobre los canales del Ca^{++} y el Cl^- .

Se ha demostrado que el VPA debido a su lipofilidad se concentra en las membranas neuronales de igual forma que otros narcóticos y provoca una alteración en la estructura membranosa. Muchos estudios realizados han corroborado que refuerza la acción inhibidora del GABA a nivel postsináptico; sin embargo en investigaciones posteriores se afirma que sólo se produce esta acción en dosis mayores de las terapéuticas pero no con éstas

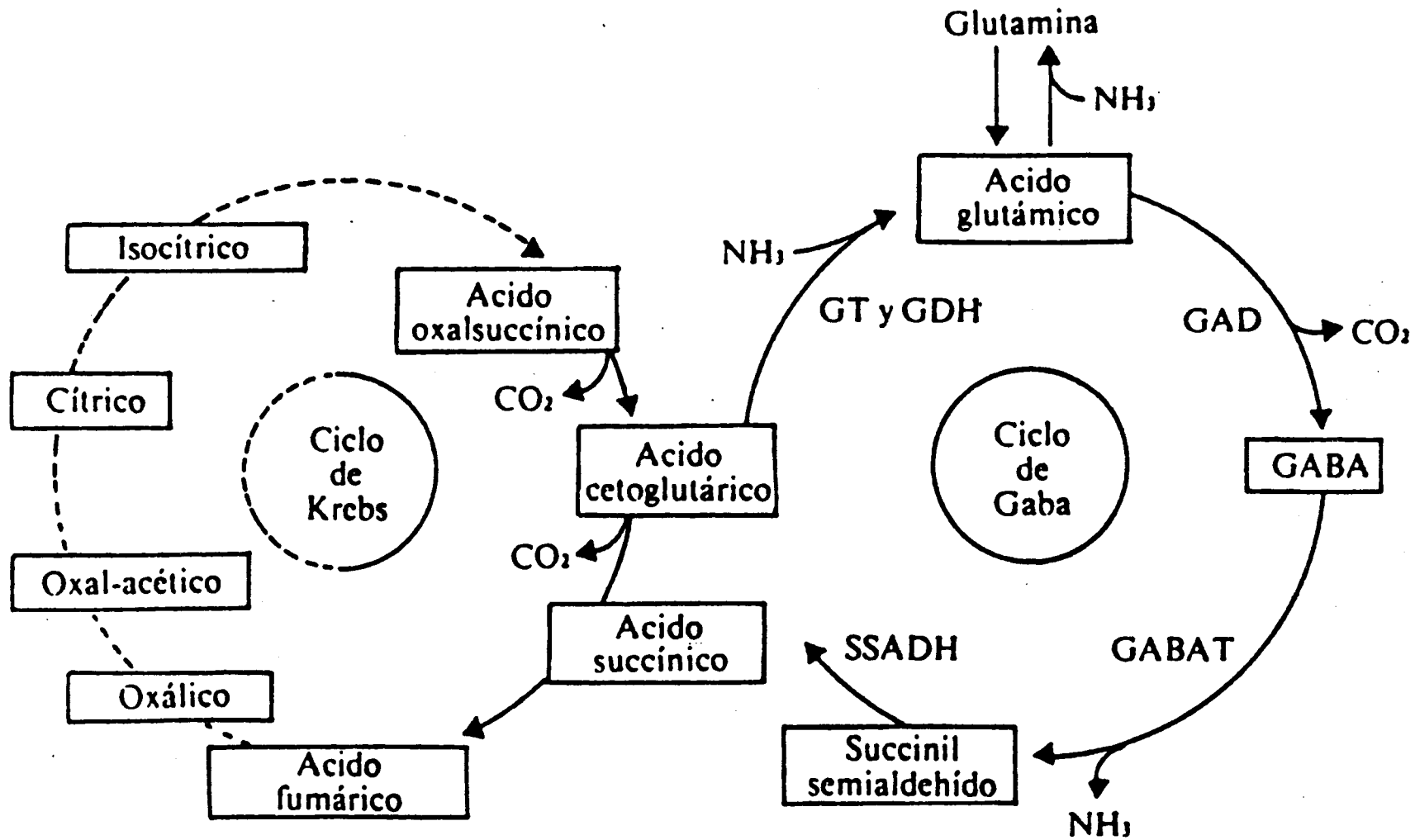


Figura 2. CONEXION DEL CICLO METABOLICO DEL GABA CON EL DE KREBS.

(57,60). A nivel presináptico parece que actúa a las dosis terapéuticas. Administrando a ratas dosis terapéuticas anticonvulsivantes se ha visto un refuerzo de la acción inhibitoria del GABA que no se explica tan solo por el efecto postsináptico (se ve al cabo de unos minutos que aumentan los niveles de GABA en las terminaciones nerviosas de numerosas regiones cerebrales). En general el tiempo que tarda en producirse la elevación del GABA está en relación con el tiempo que dura la acción del VPA. Se han detectado elevaciones de GABA en el LCR en niños (61), que guardan relación con la elevación del mismo en el tejido cerebral. Las dosis causantes del aumento del GABA cerebral no siempre son iguales a las terapéuticas y la acción anticonvulsivante aparece antes que ocurra dicho aumento y dura más que él.

El mecanismo por el cual el VPA aumenta el GABA no es conocido totalmente y existen varias teorías al respecto: 1º Inhibe la catabolización del GABA (ésto sólo tiene lugar con concentraciones muy elevadas y milimolares). A más bajas concentraciones inhibe las enzimas SSADH así como la aldehidoreductasa, implicadas ambas en el catabolismo del GABA. 2º Aumenta la síntesis del GABA en las terminaciones nerviosas GABAérgicas. En ratas se ha visto que provoca un aumento de la actividad de la enzima GAD (sintetizadora del GABA), en las terminaciones nerviosas cerebrales, correspondiéndose la duración de la actividad de ésta con el tiempo en que hay aumento del nivel del GABA. Todos estos experimentos han sido realizados con dosis de 80 mg/kg; mientras que con dosis más elevadas parece reducirse la actividad del GAD y la síntesis del GABA. 3º Parece

que el aumento del GABA en las terminaciones presinápticas es por acción de un feedback negativo (inhibiendo el metabolismo del GABA) como acción postsináptica del VPA a concentraciones elevadas; sin embargo a dosis menores como pueden ser las terapéuticas parecen favorecer la síntesis del GABA). En los animales tratados durante un tiempo con benzodiazepinas se crea tolerancia tanto a la acción anticonvulsiva de éste como también del VPA, pero no ocurre al revés; esto parece deberse a que el sistema GABA disminuye su capacidad de reacción tras el tratamiento con benzodiazepinas (62).

En resumen el VPA actúa de la siguiente forma: - Por efecto directo sobre la excitabilidad celular de la membrana (canales del Na^+); - Reforzando las funciones gabaérgicas; - Aumentando la transmisión inhibitoria del GABA al actuar sobre el sitio de picrotoxina dentro del receptor, prolongando la duración de la actividad del ionóforo de Cl^- , que es regulado por el receptor GABA (el no inducir a este nivel todas las acciones que producen los barbitúricos podría explicar la falta de acción sedante e hipnótica (Fig. 3).

2.3. FARMACOCINETICA.

2.3.1. ABSORCION.

Se absorbe rápidamente por vía digestiva; en el estómago se transforma en ácido valproico y pasa después al intestino delgado donde se absorbe. No existen diferencias en cuanto a la absorción entre el estómago lleno y vacío.

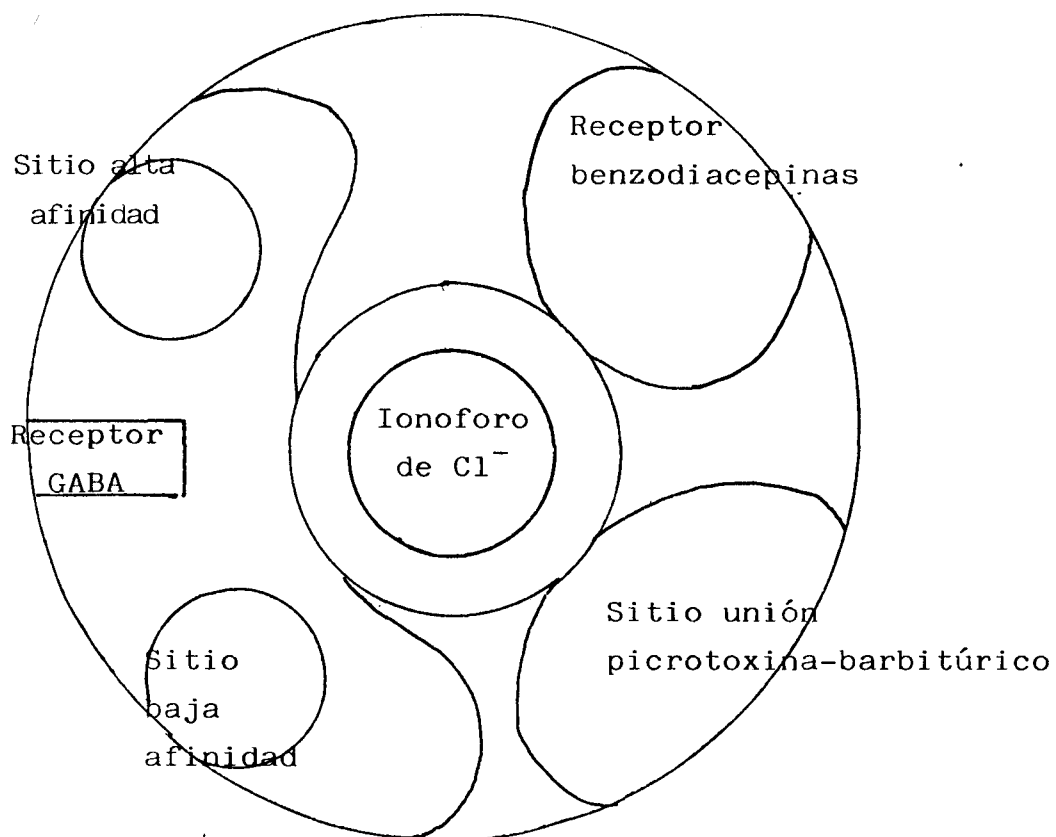


Figura 3. ESTRUCTURA MOLECULAR DE COMPLEJO RECEPTOR GABA-
IONOFORO DEL Cl⁻-RECEPTOR BENZODIAZEPINA.

2.3.2. METABOLISMO.

El VPA se transforma en propionato (el propionil CoA in vitro inhibe la actividad de la carbamilfosfosintetasa, llevando a producir amonio; interfiere con la oxidación de los ácidos grasos y disminuye el glucógeno hepático así como los niveles de T3 y T4, tal vez por competición en la unión a las proteínas. Se une a las proteínas por término medio en un 90% con niveles plasmáticos de 50-75 $\mu\text{g/ml}$ y sólo del 70% a 150 $\mu\text{g/ml}$; esto va a favor de que la toxicidad del fármaco sea dependiente de la concentración libre del mismo. Los síntomas de intoxicación suelen aparecer con valores plasmáticos mayores de 125 $\mu\text{g/ml}$. La vida media es de 6-15 horas; la concentración plasmática máxima se detecta de 1-3 horas después de su administración en el caso de comprimidos y a los 15 minutos si es jarabe. Dicha concentración es mínima si se mide antes de la ingesta de la mañana comprendida entre $54'1 \pm 14'1$ y si es posterior a dicha toma estará entre $93'5 \pm 15'8$. El nivel plasmático estable se consigue a los 2-3 días de comenzar a administrar el fármaco y el efecto clínico no suele producirse hasta después de varias semanas de estar tomándolo. No existe una correlación total entre la dosis administrada y la concentración plasmática obtenida.

2.3.3. EXCRECION.

Se excreta por la orina con rapidez en las 24 horas siguientes a su administración en forma de esteres de glucurónido: 2-n-propil-5-hidroxipentanoico, 2-propil-3-cetopentanoico y 2-n-propil-glutírico y como cuerpos cetónicos; también de un 2-3% se elimina en forma libre. Por otras vías sólo

el 3-13% por las heces y por el aire expirado 2-18%.

Pasa la barrera placentaria y se segrega por la leche en un 3% de la concentración plasmática materna (63). Los niveles terapéuticos en sangre son 50-100 µg/ml.

2.4. REACCIONES ADVERSAS.

Los efectos indeseables más frecuentemente comunicados suelen ser de carácter agudo siendo muy raros los crónicos. Existen pocas coincidencias con el resto de los anticomiciales en cuanto a la presencia de efectos neurológicos, ocupando éstos una pequeña proporción dentro del conjunto. Podemos dividir los efectos en dos grupos dependiendo de que sean idiosincrásicos o bien dosis-dependientes:

2.4.1. DOSIS DEPENDIENTES.

- Alteraciones gastrointestinales: náuseas y vómitos que aparecen al comienzo del tratamiento; pirosis, anorexia y en casos raros diarreas. Su incidencia varía según los estudios pudiendo alcanzar hasta 35% (64), sin embargo esto se reduce en gran medida cuando se usan los comprimidos con recubrimiento entérico que disminuyen la irritabilidad gástrica mejorando la tolerancia.
- Elevaciones de las enzimas hepáticas que aparecen en los primeros meses de instaurar el tratamiento, relacionadas con la dosis hasta en un 44% (65), pero en general sin síntomas clínicos; son transitorias volviendo a la normalidad al reducir la dosis o retirar el tratamiento.
- Neurológicos: somnolencia al principio, sedación o alteraciones

del sueño (tranquilo, inquieto, breve, etc). Alteraciones en el comportamiento, hiperactividad y agresividad. La función cognitiva se altera poco, viéndose en algunos casos aumento del rendimiento y de la concentración.

: Temblor semejante al esencial benigno (66) en relación con la dosis y desapareciendo al reducirla o bien con varias administraciones al día para evitar los niveles punta; en los casos en que no cede, será necesario tratarlos con betabloqueantes.

: El coma o estupor: aparecen raramente y no está aclarado su mecanismo de producción; es más frecuente cuando se emplea en politerapia.

- Metabólicos: hiperamonemia (67,68,69), hiperglucemia, hiperglucosuria; sin síntomas acompañantes.

: La hiperamonemia no está aclarada del todo, habiéndose descrito casos fatales que se trataban de defectos congénitos del ciclo de la urea (70).

Un aumento de peso provocado por aumento del apetito sin embargo, en una pequeña proporción de casos hay disminución del apetito.

- Alteraciones en el cabello: con caída transitoria y cambios de color, ondulación en algún caso.

2.4.2. REACCIONES IDIOSINCRASICAS.

Estas son las más graves debido a su presentación brusca e inesperada y a sus consecuencias fatales en algunas ocasiones.

- Hepatotoxicidad: hay descritos varios casos fatales (71,72) en los niños menores de 2 años con epilepsía grave, alteraciones mentales, trastornos metabólicos y en tratamiento politerápico. Suele aparecer en los primeros 6 meses de tratamiento, siendo

difícil de valorar su presentación controlando las enzimas hepáticas, ya que éstas se elevan con frecuencia sin ningún correlato clínico. Son signos de más valor sin embargo la aparición de vómitos, anorexia, letargia o ictericia.

- Pancreatitis: se han comunicado unos cuantos casos aislados pero siempre hay que tenerla presente cuando aparezcan dolores abdominales intensos.

- Hematológicos: trombocitopenia poco frecuente y asintomáticas; sólo con dosis muy altas se presentan hemorragias.

- Poliuria, polidipsia y enuresis (ésta puede deberse a un aumento en la profundidad del sueño).

- Teratogenicidad: defectos del tubo neural, cuando se emplea en el primer trimestre del embarazo con riesgo de espina bífida (73).

Tabla XXI. REACCIONES ADVERSAS DEL ACIDO VALPROICO EN NIÑOS EN RELACION AL NIVEL PLASMATICO ALCANZADO ($\mu\text{G}/\text{ML}$) (51).

Niveles plasmáticos	<50	50-70	70-90	> 90
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Irritabilidad	1 (4)	-	1 (6)	3 (19)
Trastornos sueño	2 (8)	2 (4)	-	1 (6)
Hiperactividad	-	1 (2)	2 (11)	-

Niveles plasmáticos	< 50	50-70	70-90	> 90
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Agresividad	-	1 (2)	-	1 (6)
Somnolencia	-	2 (4)	1 (6)	3 (19)
Sueño fisiológico	-	4 (8)	-	2 (13)
Tristeza	-	1 (2)	1 (6)	
Cansancio	-	-	-	1 (6)
Ataxia	-	-	-	1 (6)
Temblor	-	-	-	1 (6)
Náuseas	3 (12)	5 (10)	3 (17)	2 (13)
Vómitos	5 (20)	3 (6)	-	3 (19)
Anorexia	1 (4)	4 (8)	2 (11)	1 (6)
Dolor abdominal	2 (8)	-	2 (11)	3 (19)
Aumento de peso	1 (4)	2 (4)	2 (11)	1 (6)
Aumento de apetito	1 (4)	2 (4)	1 (6)	1 (6)
Diarrea	-	-	1 (6)	-
Poliuria	1 (4)	4 (8)	2 (11)	2 (13)
Polidipsia	1 (4)	3 (6)	2 (11)	1 (6)
Enuresis	-	3 (6)	-	1 (6)
Alopecia	-	1 (2)	2 (11)	-
TOTAL	25 (100)	51 (100)	18 (100)	16 (100)

2.5. INTERACCIONES.

La mayoría de las interacciones se producen porque el VPA es sensible a la inducción enzimática y tiene gran afinidad por las proteínas del suero.

2.5.1. QUE AFECTAN AL VPA.

Cualquier antiepiléptico inductor de enzimas es capaz de afectarlo (el fenobarbital, la carbamacepina, la primidona, la fenitoína), disminuyendo sus niveles en suero.

Se ha comprobado una disminución significativa de la concentración de VPA junto con un aumento de su eliminación después de introducir carbamacepina (75). El efecto de otros fármacos sobre el VPA es más llamativo en los niños; en ellos con dosis terapéuticas de VPA al administrar fenitoína, disminuyen los niveles en suero al 50% (76). En los niños el fenobarbital reduce la relación nivel/dosis de VPA en 45% y la fenitoína en 59% (77); al suspender estos fármacos los niveles de VPA se incrementan de nuevo del 50-122% (el máximo con fenitoína y el mínimo con carbamacepina). En los niños sometidos a comedición los niveles terapéuticos de VPA no se llegan a alcanzar ni con dosis muy altas de éste, del orden de 100 mg/kg/día. Asimismo se ha encontrado un 81% de aumento en la eliminación y 24% de disminución de la vida media así como 36% de aumento en el volumen de distribución (puede deberse al desplazamiento de VPA de su unión a las proteínas) (78).

En resumen cuando el VPA se administra junto con carbamacepina, fenitoína y fenobarbital hay que incrementar su dosis de

1'5-2 veces su valores terapéuticos. La asociación con otros fármacos no es frecuente, pero puede darse la administración concomitante con AAS a dosis antitérmicas, produciéndose en este caso un aumento de los niveles libres de VPA hasta valores tóxicos (79) e incluso aumentando la formación del metabolito 4-n-valproato (potencialmente tóxico).

2.5.2. AFECTADOS POR EL VPA.

El VPA inhibe las enzimas microsomales hepáticas, influyendo sobre algunos antiepilépticos.

Fenobarbital: aumenta sus niveles por inhibición de la hidroxilación enzimática.

Primidona: se ha sugerido que aumenta su concentración pero no está muy claro el mecanismo de producción.

Etosuximida: aumentan sus niveles cuando se administran concomitantemente con otros antiepilépticos, por lo que podría ser necesaria cierta saturación de los sistemas enzimáticos antes de que la interacción del VPA con la etosuximida llegue a dar manifestaciones clínicas (80).

Carbamacepina: su asociación da lugar a aumento de un metabolito, el 10-11 epóxido, que contribuiría a los efectos secundarios asociados al tratamiento con carbamacepina.

Fenitoína: ambos compiten por los puntos de fijación a las proteínas. Algunos autores llegaron a la conclusión de que aún cuando el VPA disminuye la concentración de fenitoína total, sin embargo aumenta su concentración en el cerebro (podría ser por aumento de la fracción libre), por lo que puede presentarse toxicidad con valores de fármaco total en niveles terapéuticos (81).

- Benzodiacepinas: se desarrolla tolerancia si a un tratamiento previo con benzodiacepinas se le añade VPA (62).

2.6. INDICACIONES (63).

Posee un amplio espectro de actividad, ella depende del tipo de crisis.

a) Epilepsias generalizadas:

1º Las ausencias es la indicación principal y más antigua; evolucionan bien las de aparición en la infancia, suprimiéndolas hasta en un 80%. La ausencia juvenil en mayores de 10 años tiene un pronóstico menos favorable y hay que prolongar el tratamiento por más tiempo, unos 5 años. Las ausencias mioclónicas son poco frecuentes en la clínica y se controlan en 50% de los casos.

2º Las crisis tonico-clónicas tratadas por primera vez responden bien en el 80%; o bien aquellos que han demostrado resistencia a otros anticomiciales.

3º Sacudidas mioclónicas: tanto la benigna de la infancia como la juvenil que se suele acompañar de crisis tonico-clónicas es controlada en 80% de los casos (52).

4º Las epilepsias fotosensibles son más difíciles de tratar pero responden en un 54%.

5º Epilepsias generalizadas secundarias: el síndrome de West y el de Lennox-Gastaut son las que peor responden al tratamiento, siendo en ellas su eficacia limitada y teniendo que ser cautos por el riesgo de hepatotoxicidad más importante en los niños.

b) Epilepsias parciales:

Es especialmente eficaz en las crisis parciales secundariamente generalizadas (88% son controladas).

En resumen: es el fármaco de elección en las epilepsias generalizadas idiopáticas y en otros síndromes con crisis tonico-clónicas generalizadas, también es eficaz en las parciales sintomáticas o idiopáticas.

En el embarazo se puede emplear siempre que sea imprescindible tratar la crisis.

No produce abstinencia en el recién nacido, pasando muy poco a la leche; pero hay que tener en cuenta que existe riesgo de malformación del tubo neural.

En las mujeres que toman anticonceptivos están especialmente indicados ya que no interfieren en su metabolismo, al contrario que los inductores enzimáticos (82).

2.7. PRESENTACION Y PAUTAS POSOLOGICAS.

En España sólo hay un preparado comercial de VPA, con el nombre de Depakine conteniendo valproato sódico. Tiene dos presentaciones: en grageas (200 y 500 mg) con recubrimiento entérico y solución (20 g/100ml). Las dosis terapéuticas recomendadas por el laboratorio fabricante son:

- Lactantes: 30 mg/kg/d
- Niños: 25-40 mg/kg/d
- Adultos: 20 mg/kg/d

En general las dosis a administrar son menores de 30 mg/kg/d.

II. PLANTEAMIENTO

La epilepsia es una enfermedad conocida desde antiguo y tiene una gran importancia por: la elevada proporción de la población afectada (su frecuencia varía, según los autores y los países, entre 0'5-2'5% (2,83); la incidencia en España se calcula en cerca de 175.000 (84); los accidentes a que da lugar tanto laborales como domésticos, de tráfico, etc; todo ello implica en ocasiones un handicap para el completo y total desarrollo de la persona en su entorno, que llega a sentirse como un minusválido. Por tratarse de una enfermedad crónica que no evoluciona espontáneamente a la curación, necesita de un tratamiento prolongado que hasta hace unos años era siempre de por vida y que en la actualidad se suele suprimir o reducir cuando las crisis desaparecen durante un tiempo, (85) 4 años aproximadamente.

Existen distintos fármacos para tratar la epilepsia pero ninguno se encuentra libre de efectos indeseables. La elección de uno u otro depende del tipo de crisis y de las características del enfermo. Dentro de ellos el VPA, que es uno de los más utilizados, se ha visto que produce elevaciones en los niveles plasmáticos de amonio. Se desconoce la frecuencia de este efecto indeseable, pues mientras hay autores que lo encuentran en todos los casos que se administra, otros sólo en algunas circunstancias no bien definidas (86,87). El aumento de dicho ión se ha relacionado con casos de estupor e incluso muerte. También se han visto cuadros semejantes al síndrome de Reye.

No existe una relación clara entre las concentraciones plasmáticas de VPA y las de amonio, ya que la mayoría de los casos descritos estaban con politerapia y eran niños menores de

dos años. Se han realizado distintos estudios al respecto (88,89), aunque sin haberse obtenido aún conclusiones definitivas. En nuestro país la elevación de la amoniemia se ha considerado como un efecto indeseable más, de los de causa desconocida, aunque sin relación con la función hepática (90). En estudios experimentales recientes (en perros), sobre los efectos del VPA en la producción de amonio (91), se concluye que no existe ninguna relación.

La presente tesis doctoral se divide en dos partes.

1ª Revisión bibliográfica actualizada de la clasificación y terapéutica de las epilepsias, con especial énfasis en el ácido valproico y en la posible relación entre dicho fármaco y las concentraciones plasmáticas de amonio.

2ª Estudio clínico experimental en pacientes epilépticos, valorando la repercusión que el tratamiento crónico en monoterapia con ácido valproico tiene sobre los patrones bioquímicos y hematológicos en general y del amonio en particular.

III. PACIENTES, MATERIAL Y METODO

1. PACIENTES.

Hemos hecho un estudio prospectivo en 32 pacientes epilépticos con crisis generalizadas: tonico-clónicas y ausencias, y parciales, algunas de ellas con generalización secundaria; también hay un caso de cefaleas con alteraciones concomitantes del EEG, compatibles con epilepsia y que fueron bien con el tratamiento anticomitial y otro no bien catalogado aunque sugestivo de crisis parcial.

Ninguno de ellos había sido tratado previamente y en todos los casos se instauró tratamiento con VPA en monoterapia.

Todos provenían de las Consultas Externas de Neurología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, salvo dos de ellos que habían sido ingresados en dicho hospital con motivo de sus crisis (un hombre y una mujer).

Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 7-61 años, con media de $20'93 \pm 12'32$; sus pesos entre 28'5-120 kg ($59'45 \pm 19.8$). La distribución por sexos fue de 12 varones y 20 mujeres. Los enfermos fueron divididos en grupos atendiendo al sexo (hombre y mujer), a la edad (mayores y menores de 15 años) y a las concentraciones de AVT (mayores y menores de 50 $\mu\text{g/ml}$) para facilitar el estudio.

En ellos se determinaron antes de comenzar el tratamiento controles bioquímicos generales, función hepática, renal, hematológica y valores de amonio. Esto se llevó a cabo con un SMAC 20, Función hepática, Hemograma, aclaramiento de Creatinina (para evitar errores derivados de la medición de la diuresis de 24 horas se optó por una fórmula alternativa que tiene en cuenta

el peso, la edad del paciente y su creatinina sérica) y Amoniemia.

La primera determinación se hizo para que sirviese de control y referencia para las posteriores determinaciones de seguimiento tomando el VPA.

Las peticiones de VPA fueron solicitadas, al igual que las restantes, desde el Servicio de Neurología a los de Farmacología Clínica, Bioquímica General y Especial y Hematología por los médicos que asistían a los pacientes.

Los pacientes fueron seguidos durante una media de 12 meses haciendo un control aproximadamente a los 10, 30, 60, 90 y 120 mes (con alguna modificación en los mismos según el enfermo en particular).

La recogida de datos se realizó entre Mayo del 86 y Diciembre del 88.

Las dosis empleadas estuvieron comprendidas entre 10'8 y 33'3 mg/kg y día, con media de 21'37 \pm 6'18.

Las peticiones analíticas se hicieron en los impresos correspondientes de cada Servicio del Hospital.

2. MATERIAL.

2.1. INSTRUMENTAL.

2.1.1. ACIDO VALPROICO.

- a) Equipo analizador automático de polarización fluorescente (TDx Abbott).
- b) Carrusel para muestras.
- c) Carrusel para calibración.
- d) Centrífuga de rotor fijo con termostato.
- e) Filtros para ultrafiltración (Amicon^R) con membranas YMT y capacidad para 1'2 ml de plasma.
- f) Cartucho para muestras.
- g) Cubetas.

2.1.2. AMONIEMIA.

- a) Espectrofotómetro o colorímetro, capaz de medir la absorción y longitudes de onda de 620-660 nm (Método de colorimetría cuantitativa de sangre completa: Wakos Chemicals GmbH).
- b) Pipetas capaces de medir 0'5; 1; 2 y 4 ml.
- c) Tubos de cristal para test.
- d) Tubos de centrífuga.
- e) Baño de agua, capaz de mantener la temperatura a 37º C.

2.1.3. OTROS.

2.1.3.1. **BIOQUIMICA:** analizador SMAC 20 automático.



2.1.3.2. **CREATININA** en orina: Fotocolorímetro que mide longitudes de onda de 530 nm. Data test.

2.1.3.3. **COLINESTERASA, AMILASA, LAP, GGTP** : por métodos automatizados (autoanalizador).

2.1.3.4. **HEMATOLOGIA**: Autoanalizador E 4000 Sysmex.

2.1.3.5. **COAGULACION** :

- Automated Coagulation Laboratory (Izasa).

- Manual: Centrifuga, baños de agua, tubos de cristal para test, etc.

2.2. REACTIVOS.

2.2.1. ACIDO VALPROICO.

Suministrados por Abbott Diagnostic como complemento fungible al equipo automatizado antes referido.

a) Reactivo pretratamiento o (P). Agente tensoactivo tampón con estabilizador de proteínas.

b) Antisuero de VPA (S). Anticuerpos de oveja en tampón con estabilizador de proteínas.

c) Trazador (T). Anticuerpo frente al VPA marcados con fluoresceína en tampón tensoactivo y estabilizador de proteínas (3 ml).

d) Calibradores. Contienen concentraciones crecientes y conocidas de VPA (A = 0 $\mu\text{g/ml}$; B = 12 $\mu\text{g/ml}$; C = 25 $\mu\text{g/ml}$; D = 50 $\mu\text{g/ml}$; E

= 100 µg/ml).

e) Controles. Contienen concentraciones conocidas de VPA diferentes a la de los calibradores (bajo = 37'5 µg/ml; medio = 75 µg/ml; alto = 125 µg/ml).

f) Solución buffer. Contiene gammaglobulina bovina en solución con fosfatos.

Todas las soluciones citadas de reactivos utilizan como conservante ácida sódica al 0'1%.

2.2.2. AMONIEMIA.

a) Reactivo deproteinizante 100 ml. Contiene:

Tungstate Na	5%.
H ₂ SO ₄	0'3N
H ₃ PO ₄	0'17%

b) Reactivo color A 50 ml. Contiene:

Fenol	4%
Nitroprusiato sódico	0'015%

c) Reactivo color B 25 ml. Contiene:

Hidróxido potásico	4%
--------------------	----

d) Reactivo color C 50 ml. Contiene:

K ₂ CO ₃	28%
Solución hipoclorito Na	3
Concentración clorida efectiva	0'3%

e) Solución estándar 15 ml. Equivalente de 400 ug/dl NH₃-N.

f) Solución estándar disolvente 20 ml:

Benzoato sódico	0'115%
L-Prolina	0'0065%

2.2.3. OTROS.

2.2.3.1. BIOQUIMICA:: suministrado por Technicon.

2.2.3.2. CREATININA: ácido picrico a saturación:

NaOH al 10%

2.2.3.3. COLINESTERASA:

Butiril colina... Tiocolina + Butirato

Tiocolina + Ditiobisnitrobenzoato

2nitro-5-mercaptobenzoato

LAP: solución 2 monotest

AMILASA:

Solución tampón

Agua destilada

GGTP: suministrado por Boehringer

2.2.3.4. HEMATOLOGIA: automatizado.

2.2.3.5. COAGULACION: Tiempo de Protrombina:

a) Tromboplasmina

Tiempo de cefalina:

Cl_2Ca 0'025M

Cefaloplastina

3. METODOS.

3.1. OBTENCION DE LAS MUESTRAS.

3.1.1. ACIDO VALPROICO.

- a) Se extraen 2 ml por venopuntura antes de la toma de medicación matutina, en ayunas y antes de las 10'30 a.m.
- b) Posteriormente se centrifuga a 2.500 r.p.m. durante 5 minutos.
- c) El plasma se almacena a temperatura de 50 C hasta ser analizado (nunca después de 48 horas de ser extraído).
- d) Se introducen 1-1'5 ml del plasma en un recipiente estanco a temperatura constante (-200 C) durante 14 días como máximo antes de proceder a la ultrafiltración. Para ello previa descongelación a temperatura ambiente se depositó 1 ml de plasma en el reservorio (base) de los filtros de ultrafiltración. Estos se centrifugaron a 25 ± 30 C con una velocidad de 2.000 r.p.m. durante 20 minutos. Se obtuvieron así volúmenes de ultrafiltración de 100 µl aproximadamente. Inmediatamente se procedía a la determinación de VPA en el ultrafiltrado.

3.1.2. AMONIEMIA.

- a) Se extraen 0'5 ml de sangre por venopuntura antes de la toma matutina de la medicación, en ayunas y antes de las 10'30 a.m.
- b) Se toma 1 ml de sangre en un tubo y se pone en la centrifugadora conteniendo 4 ml de reactivo deproteinizante (se centrifuga a 2.500 r.p.m. durante 5 minutos para obtener una buena mezcla).

c) Se cambia el sobrenadante a otro tubo para la posterior determinación y se almacena a 2-10°C.

3.1.3. OTROS.

En general todas estas determinaciones se realizan de forma automatizada, pero vamos a reseñar alguno de los pasos empleados.

3.1.3.1. BIOQUIMICA.

Se extraen 10 cc de sangre de venopuntura antes de la toma matutina de la medicación.

3.1.3.2. CREATININA.

Coger 1 ml de orina de 24 horas en un matraz.

3.1.3.3. COLINESTERASA, LAP, GGTP Y AMILASA.

Se recogen 5 cc de sangre venosa en ayunas antes de las 10:30 a.m.

3.1.3.4. HEMATOLOGIA.

3.1.3.5. COAGULACION.

a) TP:

1º Se recoge sangre venosa en citrato sódico al 3'8% en proporción 1:10.

2º Se centrifuga durante 5 minutos a 3.000 r.p.m.

3º Se separa el plasma.

4º Poner en un tubo 0'2 cc de plasma del paciente.

b) Tiempo de cefalina:

- 1º Se recoge sangre venosa en citrato sódico al 3'8% en proporción 1:10.
- 2º Se centrifuga durante 5 minutos a 3.000 r.p.m.
- 3º Se separa el plasma.
- 4º Se pone en un tubo 0'2 cc de plasma del paciente más 0'1 cc de cefaloplastina.

3.2. PREPARACION Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS.

3.2.1. ACIDO VALPROICO.

Todos los reactivos utilizados son distribuidos por Abbott Diagnostic y no requieren preparación previa aunque sí se aconseja atemperarlos y agitarlos antes de usarlos. Deben almacenarse a temperatura entre 2 y 8º C excepto el tampón de dilución que se puede mantener a temperatura ambiente.

3.2.2. AMONIEMIA.

Todos los reactivos se almacenan a 2-10º C. Después de usarlos hay que volverlos a poner a dicha temperatura. Hay que asegurarse de que todos estén herméticamente cerrados. Evitar la exposición a la luz. Cuando existan precipitantes en los reactivos o los valores de control estén por fuera de los límites de acción indicará inestabilidad de los reactivos.

3.2.3. OTROS.

3.3. TECNICA OPERATIVA.

3.3.1. ACIDO VALPROICO.

- a) Colocar los reactivos en el lugar apropiado para ello en el equipo analizador.
- b) Depositar en la cavidad de muestra de cada cartucho 50 μg de la muestra (plasma o ultrafiltrado); bloquear el carrusel (de muestra o calibración) que contiene los cartuchos y depositarlos en su lugar en el autoanalizador.
- c) Cerrar la puerta del mismo y pulsar "run" (en el display aparece el tipo de operación que estamos realizando).
- d) El analizador realiza de forma automática una serie de pasos para la determinación de la concentración de VPA en la muestra:
 - Control de temperatura, óptico, cerrado de puerta, bloqueo de carrusel, etc; lectura del código de barras de los envases de reactivos.
 - Dilución de la muestra y lectura del "blanco". La primera operación se realiza en la cavidad de dilución del cartucho de muestra, con solución buffer, para después pasarlas a las cubetas; en ellas se realiza la lectura de las intensidades de la fluorescencia de la muestra diluida (blanco).
 - Muestreos y distribución de los reactivos para la realización de inmunoanálisis.
 - Lectura de intensidades de fluorescencia en cada cubeta.
 - Lectura corregida de las intensidades por el "blanco" y conversión en concentraciones a partir de la curva de

calibración.

- Impresión de los resultados.

El analizador automático tarda en analizar una muestra aproximadamente 5 minutos y 20 muestras (máximo número de cartuchos que caben en el carrusel) unos 13 minutos.

e) Curva de calibración. Realización: Es un paso previo y obligado a la determinación de las concentraciones de VPA en las muestras.

Se necesita el carrusel de calibración y los calibradores para el VPA total. Se pone en la cavidad de muestra de los cartuchos 50 ul de cada calibrador por duplicado comenzando por el A y terminando por el F.

Si se cumplen todos los criterios incluidos en el software del microprocesador del TDX, el autoanalizador calculará la curva mejor ajustada para que sea lo más exacta y fiable posible.

La diferencia existente entre la polarización promedio de cada calibrador y la de la curva calculada se denomina error de polarización (PERR).

La diferencia entre el porcentaje de intensidad de fluorescencia promedio de cada calibrador y la de la curva calculada se considera como porcentaje de error de intensidad de fluorescencia (ERR).

La raíz cuadrada de la suma de los PERR o de los ERR al cuadrado divididos por los grados de libertad se engloba bajo la sigla común de RMSE (miden el mismo parámetro con criterios diferentes y se pueden calcular con las ecuaciones siguientes):

Para el error de polarización:

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum \text{PERR}^2}{\text{D.F.}}}$$

Para el porcentaje de error de la intensidad de la fluorescencia:

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum \text{ERR}^2}{\text{D.F.}}}$$

D.F.: grados de libertad = 8 (nº de cubetas-4)

Para que el analizador acepte la curva anteriormente por el microprocesador el PERR debe ser $< \pm 1$.

f) Control de la validez de la curva. Se realizan al final de la ejecución de la misma o en cualquier otro momento, previamente a la determinación de VPA (concentración plasmática). Para ello se utilizan los reactivos de control (bajo, medio, alto) que contienen concentraciones conocidas de VPA. Los pasos a seguir son iguales que para analizar una muestra de pacientes.

Si alguno de los valores obtenidos se desvía $\pm 10\%$ de dichas concentraciones se debe realizar una nueva curva de calibración antes de la determinación de la muestra.

3.3.2. AMONIEMIA.

- a) Llevar los reactivos y las muestras a temperatura (15-30°C) antes de utilizarlos.
- b) Marcar una serie de 13 x 10 mm de tubos de vidrio con "muestra", "standard" y otra si fuese necesaria. Marcar un tubo "blanco".
- c) Usando una pipeta automática o semiautomática; se pone en el tubo de test 4 ml de solución reactiva deproteinizante (en el tubo "blanco" 2 ml de reactivo deproteinizante).
- d) Se toma 1 ml de la muestra o standard y se añade al tubo conveniente.
- e) Se mezcla cuidadosamente el contenido de los tubos.
- f) Se centrifugan los tubos conteniendo la sangre completa y el reactivo deproteinizante a 2.500 r.p.m. durante 5 minutos. Se transfiere 2 ml del sobrenadante a un tubo de vidrio de 13 x 100 convenientemente marcado.
- g) Se pasan 2 ml de la mezcla del reactivo deproteinizante standard a un tubo marcado.
- h) Se reparten 2 ml de reactivo color A a todos los tubos (incluido el "blanco"), se mezcla bien.
- i) Se reparte 1 ml de reactivo color B a todos los tubos (incluidos el "blanco"), se mezcla bien.
- j) Se reparten 2 ml de reactivo color C a todos los tubos (incluido el "blanco"). Mezclarlo todo bien.
- k) Colocar todos los tubos en un baño de agua a 37°C durante 20 minutos.
- l) Sacar los tubos del agua y enfriarlos introduciéndolos en agua durante 3 minutos aproximadamente.

m) Se mezcla bien y usando un espectrofotómetro o colorímetro previamente calibrado con exactitud, se mide la absorbancia de la muestra y la standard a 630 nm, junto al tubo "blanco"; después de una hora de incubación se determina la absorción neta.

n) Calibración:

El test de Amonio Wako actúa sobre el rango 0-800 $\mu\text{g NH}_3\text{-N/dl}$.

Usando la solución standard del amonio se pueden determinar los valores de muestras desconocidas, para validar el sistema de test, rutinariamente se realiza el siguiente proceder:

1º Verificar la linealidad del espectrofotómetro o colorímetro siguiendo el procedimiento aportado por el manual del instrumento.

2º Si está bien calibrado preparar una gráfica de calibración.

El valor del amonio se obtiene por la curva de calibración o por cálculo:

- De la curva de calibración: El contenido del amonio correspondiente a la absorbancia medida puede ser leída directamente de la curva de calibración permanente realizada.

- Por cálculo:

$$\frac{\text{Absorción muestra}}{\text{Absorción standard}} \times 400 \mu\text{g/dl} = \text{Contenido de Amonio}$$

La sensibilidad se calcula por la ecuación:

$$a = \frac{A}{CL}$$

donde a = absortividad

A = absorbancia

C = concentración (gm/l)

L = trayectoria de la luz

Con el colorímetro Hitachi 200-20 a 630 nm la sensibilidad expresada como absortividad es 1'225 1/gm-cm de reactivo fresco.

3.3.3. OTROS.

3.3.3.1. BIOQUIMICA.

3.3.3.2. CREATININA.

a) Añadir 20 ml de ácido pícrico al tubo con la orina, mezclar y meter en una estufa a 100°C durante 20 minutos.

b) Dejar enfriar y añadir 1'5 ml de NaOH al 10%.

c) Enrasar con agua hasta 10 ml.

d) Medir y llevar a la curva.

3.3.3.3. COLINESTERASA.

a) Añadir 20 ml de suero a la mezcla de sustrato con 3 ml de la solución 2. Mezclar y meter en la cubeta.

b) Medir 405 nm (frente a un blanco de aire) el aumento de la absorbancia de la muestra cada 30 segundos.

LAP.

a) Coger 0'2 ml del suero y poner junto a la solución 2.

b) Verter en la cubeta y medir el aumento de la absorbancia por minuto durante 3 minutos. La media de los valores obtenidos se

lleva a la curva o bien se multiplica por 1616 para obtener las unidades de la enzima de la muestra.

c) Se mide a 405 nm frente a un blanco de aire.

AMILASA.

a) Mezclar el suero, sustrato y agua destilada e incubar a 37°C durante 15 minutos.

b) Centrifugar y separar sobrenadante.

c) Medir actividad del tubo problema frente al blanco, a 625 nm o bien medir los 2 tubos frente a un blanco de agua.

$$\text{Resultado Somogy} = \frac{\text{Abs Probl}}{\text{Abs standar}} \times 400 = \text{u.color/100 ml}$$

Una unidad color se transforma en unidad Somogy multiplicando por 0'87.

GGTP.

a) Añadir 0'2 ml del suero del paciente con el contenido del frasco monotest y esperar 1 minuto.

b) Medir el aumento de la absorbancia de la muestra frente a un blanco de aire a 405 nm.

c) Llevar el valor medio de las diferencias de la absorbancia obtenida a la tabla de valores.

3.3.3.4. HEMATOLOGIA.

3.3.3.5. COAGULACION.

A) Tiempo de Protrombina:

- a) Coger un tubo con 0'2 cc de plasma y calentar a 37 \circ C durante dos minutos.
- b) Añadir 0'1 cc de tromboplasmina precalentada a 37 \circ C.
- c) Poner en marcha cronómetro. Detener al visualizar la malla de fibrina.

B) Tiempo de cefalina:

- a) Poner en un tubo 0'1 cc de plasma del paciente con 0'1 cc de cefaloplastina.
- b) Calentar a 37 \circ C durante dos minutos.
- c) Añadir 0'1 cc de Cl₂ Ca 0'025M precalentado a 37 \circ C.
- d) Poner en marcha el cronómetro. Detener al ver malla de fibrina.

4. VALORACION ESTADISTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS.

- Para análisis de cada grupo:

Como medida de posición, la media aritmética.

Como medida de dispersión, la desviación standard.

- Para comparación entre grupos:

Casos de variables cuantitativas con distribución normal (aunque el número de datos es menor de 30), la prueba "T" de Student.

Casos de variables cuantitativas (en comparaciones entre más de dos subgrupos), el análisis de la varianza (ANOVA "one way").

Caso de variable cualitativa la prueba de " χ^2 " (Chi cuadrado).

- Para correlación entre parámetros diferentes:

El coeficiente de correlación "r", y de ser estadísticamente significativo se calculaba la recta de regresión lineal.

- El nivel de significación estadística se situó en todas las comparaciones en $p < 0'05$.

IV. RESULTADOS

1. DATOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA.

De los 32 pacientes estudiados el 62'4% eran crisis generalizadas, el 31'2% del total, ausencias y todas se presentaron en mujeres; el otro 31'2% fueron crisis tónico-clónicas con igual distribución entre varones y mujeres. El 31'4% de los enfermos presentaban crisis parciales y parciales secundariamente generalizadas (Tabla XXII). Por edades no hubo diferencias en cuanto a la proporción de crisis generalizadas, existiendo sin embargo mayor número de parciales en los pacientes mayores (Tabla XXIII).

- La proporción de las mujeres es casi el doble que los varones (20/32), no habiendo diferencias en ellas en relación a la edad (10); en los varones por el contrario el número de pacientes mayores de 15 años es el doble que de los menores (8) (Tabla XXIV).

- El rango de dosis empleadas osciló entre 10'5 y 33'3 mg/kg/d. Las dosis más frecuentemente utilizadas fueron menores de 20 mg/kg/d. A medida que aumenta la dosis disminuye el número de pacientes tratados con ella. Existe mayor proporción de varones con dosis menores (Tabla XXV), así como de los pacientes mayores de 15 años (Tabla XXVI).

- Las concentraciones plasmáticas de VPA obtenidas se situaron entre 25'1-100 $\mu\text{g/ml}$. La mayoría de los pacientes presentaban concentraciones entre 50'1-75 $\mu\text{g/ml}$, con predominio de las mujeres (Tabla XXVII). El grupo de pacientes con concentraciones menores de 50 $\mu\text{g/ml}$ era mayor que los que tenían concentraciones mayores de 75 $\mu\text{g/ml}$. En el grupo de concentraciones subterapéuti-

cas había mayor número de varones que de mujeres (Tabla XXVII). En las edades existía un número semejante de pacientes con concentraciones subterapéuticas, pero con claro predominio de los mayores con concentraciones superiores de 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Tabla XXVIII). Los niveles terapéuticos se correspondieron en mayor cuantía con dosis de 15-20 mg así como de 25-30 mg/kg/d (Tabla XXIX).

2. HALLAZGOS INDIVIDUALES.

- Casi la mitad de los pacientes (14/32) no presentaron a lo largo del estudio ninguna modificación de sus controles analíticos (bioquímicos, hematológicos, farmacológicos) ni efectos indeseables.

- Un reducido número de pacientes (4) presentaron esporádicamente un aumento del amonio acompañado de descenso de los niveles plasmáticos de VPA. Por el contrario en tres pacientes la elevación del amonio se acompañó en todos los controles efectuados de AVT normal; también en algunos pacientes (5) apareció elevación del amonio con AVT normal, pero de forma aislada, no mantenida a lo largo del estudio.

En relación a los dos pacientes que presentaban encefalopatía connatal de nuestro estudio, ambos tuvieron elevación del amonio (uno de ellos de forma esporádica) y sus concentraciones de AVT estuvieron muy descendidas en uno de los casos y con grandes oscilaciones en el otro.

- El único paciente etílico incluido en nuestro trabajo presentó siempre concentraciones normales de AVT y amonio así como de los demás valores bioquímicos y hematológicos, a pesar de que

previamente tuvo cifras elevadas de transaminasas y bilirrubina.

- Una paciente con valores normales de amonio y concentraciones de AVT de 95 $\mu\text{g/ml}$ presentó alopecia que cedió tras tratamiento dermatológico.

- Con cifras de amonio y AVT normales dos pacientes presentaron trombopenia importante asintomática.

- Se evidenció aumento de peso en dos pacientes con cifras elevadas de amonio.

- Aunque con cifras normales de amonio y AVT tres pacientes presentaron somnolencia.

3. HALLAZGOS ENCONTRADOS EN CADA GRUPO.

- En los varones existe una disminución de las plaquetas así como un aumento de los neutrófilos (Tablas XXXI y XXXII, respectivamente); ambos con relación con el AVT ($p < 0'05$) (Figuras 4 y 5). Hay un aumento del aclaramiento de creatinina ($p < 0'05$) (Tabla XXXVI) y con relación con el AVT ($p < 0'05$) (Figura 6).

En las mujeres hay una disminución del CHCM (concentración de hemoglobina corpuscular media) ($p < 0'01$) (Tabla XXXVIII) y disminución a lo largo del tiempo de los leucocitos y las plaquetas ($p < 0'05$) (Tabla XXXIX), estas últimas guardan correlación con el AVT ($p < 0'05$) (Figura 7 y 8).

-En los pacientes menores de 15 años disminuye el CHCM ($p < 0'05$) (siempre dentro de valores normales) (Tabla XLVI); las plaquetas disminuyen en relación con el AVT ($p < 0'05$) (Tabla XLVII) (Figura 9). Las cifras de amonio aumentan (hasta el segundo

control con normalización posterior) ($p = 0'02$) (Tabla LI) (Figura 10).

En los mayores de 15 años las plaquetas descienden a lo largo del seguimiento ($p < 0'05$) (Tabla LV) y con relación con el AVT ($p < 0'05$) (Figura 11). Hay disminución de la GOT (más intensa hasta el 2º control) ($p < 0'05$) (Tabla LVIII), la glucemia aumenta (dentro de valores normales) ($p < 0'05$) (Tabla LXI).

- Los pacientes con concentraciones plasmáticas de AVT inferiores a $50 \mu\text{g/ml}$ muestran elevación del hematocrito (hasta el segundo control) ($p < 0'05$) (Tabla LXII). Hay un aumento de amonio (hasta el segundo control con normalización posterior) ($p = 0'01$) (Tabla LXVII) (Figura 12), al igual que el aclaramiento de creatinina ($p < 0'05$) (Tabla LXVIII); este último así como la glucemia (Tabla LXIX) tienen relación con el AVT ($p < 0'05$) (Figura 13).

En los pacientes cuyas concentraciones plasmáticas de AVT fueron mayores de $50 \mu\text{g/ml}$ existe una disminución de las plaquetas ($p = 0'05$) (Tabla LXXI) con relación con el AVT (Figura 14), asimismo un descenso de los neutrófilos ($p < 0'05$) (Tabla LXXII); también ha habido aumento de la GOT (dentro de la normalidad) ($p < 0'05$) (Tabla LXXIV).

- En la comparación intergrupos de los valores hematológicos estudiados hay diferencia significativa entre varones y mujeres en el hematocrito ($p = 0'02$), hemoglobina ($p = 0'003$) y hematíes ($p = 0'008$) (Tabla LXXVIII). En los parámetros bioquímicos hay diferencia entre los varones y las mujeres en las cifras de ácido úrico ($p = 0'01$) y en el aclaramiento de creatinina ($p = 0'04$) (Tabla LXXIX). Por edades hay diferencias entre mayores y menores de 15 años en el hematocrito y los hematíes ($p = 0'03$), la

hemoglobina ($p = 0'04$) (Tabla LXXX); creatinina ($p = 0'008$), las fosfatasas alcalinas ($p = 0'001$), el colesterol ($p = 0'01$) y los triglicéridos ($p = 0'02$) (Tabla LXXXI). No se encontraron diferencias significativas en los dos grupos de concentraciones de AVT, ni para valores hematológicos ni bioquímicos (Tablas LXXXII y LXXXIII). En el total de los pacientes hay una disminución significativa ($p < 0'05$) de las plaquetas.

4. DATOS FARMACOCINETICOS Y DEL CUMPLIMIENTO.

La relación existente entre la dosis administrada y la concentración plasmática obtenida se define como índice N/D (concentración teórica alcanzada tras la administración de una dosis de 1 mg/kg).

Se observan índices N/D en general bajos, siendo inferiores en los menores de 15 años y más altos con semejante proporción en los varones y mayores de 15 años y aquellos cuyas concentraciones de **VPA** son mayores de 50 $\mu\text{g/ml}$ (Tablas LXXXVI, LXXXIV, LXXXVII, LXXXIX).

El cumplimiento del tratamiento se midió por el N/D, considerando que era bueno si el N/D se mantenía dentro de valores adecuados para su edad en los 5 controles practicados, aceptable si era adecuado en 4, regular en 3 y malo si sólo era adecuado en 2, 1 ó 0. El cumplimiento es malo en ambos sexos (10/12) varones y (16/29) mujeres (Tablas XC y XCI) y no hay diferencias en los distintos grupos de edad 12/14 menores de 15 años y 12/18 mayores de esta edad (Tablas XCII, XCIII).

Tampoco hay un buen cumplimiento en los grupos con distintas

concentraciones de AVT, pero sin diferencias intergrupos (10/12) y (14/20) (Tablas XCIV y XCV).

5. CONTROL DE LAS CRISIS.

Para valorar el control de las crisis se ha establecido una escala según que estuviesen libres de ellas en 4 ó 5 controles (bien), en 3 (regular) y de 0 a 2 (mal). Los varones y mayores de 15 años tienen mejor control (Tablas XCVI, XCVII).

6. EFECTOS INDESEABLES.

La frecuencia de aparición de efectos indeseables se encuentra reflejada en las tablas (XCIX a CI) según la distribución por sexos, edades y concentraciones de VPA. Se han recogido como efectos indeseables sólo aquellos encontrados con mayor frecuencia: aumento de peso, trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, plenitud gástrica y pirosis), nerviosismo (inquietud, tristeza), hemorragias (gingivorragias, epistaxis leve), temblor, alopecia y somnolencia.

El efecto indeseable más frecuente es el aumento de peso (65%), seguido por el temblor y la alopecia en un 31% y 28% y los trastornos gastrointestinales, hemorragias y nerviosismo en 25% de los casos. Por sexos, la alopecia y los trastornos gastrointestinales son similares, así como el resto de efectos a excepción de las hemorragias que casi se duplica en mujeres (Tabla XCIX). Por edades, el aumento de peso es mayor en los menores de 15 años, el igual sucede con las hemorragias, siendo el resto similares (Tabla C). En los grupos de concentraciones de VPA no hay diferencias en la proporción de los efectos, excepto

en la alopecia y el nerviosismo más frecuentes en concentraciones mayores de **VPA** (Tabla CI).

7. OTROS EFECTOS FARMACOLOGICOS.

Sin que puedan calificarse como efectos indeseables se han obtenido los siguientes resultados (con una frecuencia de presentación del 37 y 28%): mejoría de la capacidad de concentración en las tareas habituales o en el rendimiento escolar y una mayor calidad del sueño (sueño más reparador).

V. TABLAS Y FIGURAS DE LOS RESULTADOS.

Tabla XXII. DIAGNOSTICOS DE LOS PACIENTES SEGUN EL SEXO.

<u>Diagnóstico</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>	<u>Total</u> %
-Crisis epilépticas			
Ausencias	0	10	10 (31'2)
Tonico-clónicas	5	5	10 (31'2)
Parciales	4	3	7 (21'8)
Parciales,secundaria- mente generalizadas	3	0	3 (9'6)
- Cefaleas	0	1	1 (3'1)
- No bien catalogadas	0	1	1 (3'1)
Total	12	20	32 (100)

Tabla XXIII. DIAGNOSTICOS DE LOS PACIENTES SEGUN LA EDAD.

<u>Diagnósticc</u>	<u>Menores 15 años</u>	<u>Mayores 15 años</u>	<u>Total %</u>
-Crisis epilépticas			
Ausencias	5	5	10 (31'2)
Tónico-clónicas	4	6	10 (31'2)
Parciales	2	5	7 (21'8)
Parciales,secunda- riamente generaliz- zadas	2	1	3 (9'6)
-Cefaleas	1	0	1 (3'1)
-No bien catalogadas	0	1	1 (3'1)
Total	14	18	32 (100)

Tabla XXIV. NUMERO DE PACIENTES SEGUN LA EDAD Y EL SEXO.

<u>Edad (años)</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>	<u>Total</u>
7-15	4	10	14
> 15	8	10	18
Total	12	20	32

Tabla XXV. DOSIS (MG/KG/D) DE LOS PACIENTES SEGUN EL SEXO.

<u>Dosis</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>	<u>Total</u>
10'5-20	9	6	15
20'1-25	1	6	7
25'1-30	1	5	6
> de 30	1	3	4
Total	12	20	32

Tabla XXVI. DOSIS (MG/KG/D) DE LOS PACIENTES SEGUN LA EDAD.

<u>Dosis</u>	<u>Menores 15 años</u>	<u>Mayores 15 años</u>	<u>Total</u>
10'5-20	5	10	15
20'1-25	3	4	7
25'1-30	3	3	6
> de 30	3	1	4
Total	14	18	32

Tabla XXVII. AVT ($\mu\text{G}/\text{ML}$)* DE LOS PACIENTES SEGUN EL SEXO.

<u>AVT</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>	<u>Total</u>
25'1-50	7	5	12
50'1-75	5	12	17
75'1-100	0	3	3
Total	12	20	32

* AVT: Concentración plasmática total de VPA.

Tabla XXVIII. AVT ($\mu\text{G}/\text{ML}$)* DE LOS PACIENTES SEGUN LA EDAD.

<u>AVT</u>	<u>Menores 15 años</u>	<u>Mayores 15 años</u>	<u>Total</u>
25'1-50	6	6	12
50'1-75	6	11	17
75'1-100	2	1	3
Total	14	18	32

* AVT: Concentración plasmática total de VPA.

Tabla XXIX. CONCENTRACIONES DE AVT ($\mu\text{G}/\text{ML}$)* SEGUN LAS DOSIS.

<u>AVT</u>	<u>15'5-20</u>	<u>20'1-25</u>	<u>25'1-30</u>	<u>30 mg/kg/d</u>	<u>Total</u>
25'1-50	9	1	2	0	12
50'1-75	6	4	6	1	17
75'1-100	1	0	0	2	3
Total	16	5	8	3	32

* AVT: Concentración plasmática total de VPA.

Tabla XXX. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES VARONES.

Paciente nº	CHCM	HCM	VCM	HTO
1	33'9 \pm 3'7	29 \pm 1'4	90'7 \pm 4'3	37'6 \pm 1'5
6	33'2 \pm 0'2	30'5 \pm 0'1	91'8 \pm 0'2	44'8 \pm 0'7
7	32'4 \pm 2'7	29 \pm 2'2	89'3 \pm 2'3	40'1 \pm 3'6
9	32'1 \pm 1'8	27'4 \pm 1'4	85'5 \pm 2'7	47'8 \pm 1'9
10	32'4 \pm 0'9	31'7 \pm 2	97'2 \pm 3'1	52'3 \pm 1'1
12	33'5 \pm 1'9	29'8 \pm 1'4	88'6 \pm 1'6	48'5 \pm 2'6
14	31'7 \pm 1'3	38'5 \pm 1	89'1 \pm 2	45'4 \pm 1'8
16	31'1 \pm 0'1	21'5 \pm 0'4	68'9 \pm 1	44'2 \pm 1'2
22	32'5 \pm 1	27'6 \pm 0'6	84'5 \pm 0'3	37'2 \pm 1'4
26	32 \pm 1'3	28'7 \pm 0'8	91'3 \pm 5'3	49'1 \pm 2'3
28	32'6 \pm 0'5	30 \pm 0'6	92'1 \pm 1'6	48'5 \pm 1'2
32	33'4 \pm 0'1	30'1 \pm 0'2	90'1 \pm 0'7	48 \pm 0'2

CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media; HCM: Hemoglobina corpuscular media; VCM: Volumen corpuscular medio; HTO: Hematocrito.

Tabla XXXI. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES VARONES.

Paciente nº	Hb	Hemat	Leuc	Plaq	VS
1	12'2 \pm 0'3	4'2 \pm 0'1	5'6 \pm 1'2	282 \pm 7	8'6 \pm 5'4
6	14'9 \pm 0'1	4'8 \pm 0'07	4'9 \pm 0'3	251 \pm 31'5	4 \pm 0'8
7	12'9 \pm 0'2	4'4 \pm 0'3	5'4 \pm 0'7	183'6 \pm 18'2	4'2 \pm 3'3
9	14'9 \pm 0'8	5'5 \pm 0'2	7'4 \pm 1'1	327 \pm 68'8	5 \pm 2'5
10	16'8 \pm 0'8	5'3 \pm 0'2	6'9 \pm 0'2	167'2 \pm 19'8	2'2 \pm 0'4
12	16'3 \pm 0'6	5'4 \pm 0'2	7'6 \pm 1	220'2 \pm 23'3	2'4 \pm 0'5
14	14'5 \pm 0'6	4'9 \pm 0'1	5'1 \pm 0'3	209'4 \pm 19'5	2'8 \pm 1'7
16	13'7 \pm 0'4	6'4 \pm 0'2	4'4 \pm 0'2	181 \pm 10'6	2'2 \pm 0'4
22	12'1 \pm 0'5	4'3 \pm 0'1	7'3 \pm 2'2	454 \pm 92'6	10'4 \pm 1'6
26	15'3 \pm 0'8	5'4 \pm 0'2	7'4 \pm 2'1	363'2 \pm 51	3'6 \pm 2'3
28	15'8 \pm 0'2	5'2 \pm 0'1	7'8 \pm 0'7	300 \pm 21'2	3'8 \pm 1'4
32	16'1 \pm 0'1	5'3 \pm 0'0	5'7 \pm 0'2	252'3 \pm 18'7	2 \pm 0'0

Hb: Hemoglobina; Hemat: Hematíes; Leuc: Leucocitos; Plaq: Plaquetas; VS: Velocidad de sedimentación.

Tabla XXXII. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES VARONES.

Paciente nº	TP	TPT	EBM	Linf	Neut
1	0'4 \pm 0'3	0 \pm 1'5	7'9 \pm 3'9	55'5 \pm 17	33'8 \pm 2'4
6	0'5 \pm 0'3	0'7 \pm 2'2	9'7 \pm 4'6	38 \pm 2'5	47'7 \pm 1'8
7	0'4 \pm 0'4	-1'1 \pm 0'8	13'6 \pm 7'2	41'6 \pm 13'3	42 \pm 7'6
9	-0'6 \pm 0'8	-2'9 \pm 0'8	8'1 \pm 2'8	28'8 \pm 7'2	56'6 \pm 7'6
10	0'8 \pm 0'4	0'1 \pm 1'1	5'3 \pm 3'4	42'6 \pm 6'6	49'2 \pm 3'1
12	0'3 \pm 0'7	-0'9 \pm 2'7	6'3 \pm 3'1	35'6 \pm 4	56'2 \pm 2'8
14	0'6 \pm 0'7	-0'1 \pm 1'8	6'5 \pm 3'7	40'2 \pm 9'3	53'2 \pm 5
16	-0'02 \pm 0'1	-0'7 \pm 0'8	8'6 \pm 14'7	29'8 \pm 14'7	66 \pm 4'1
22	0'2 \pm 0'6	0'9 \pm 1'5	11'4 \pm 3'3	44 \pm 5'7	44'4 \pm 4'2
26	-0'5 \pm 0'2	-0'9 \pm 3'7	10'2 \pm 4'7	38'2 \pm 6	48 \pm 3'1
28	-2'4 \pm 0'7	0'1 \pm 0'2	8'3 \pm 4	42'2 \pm 8	50'6 \pm 6'4
32	0'1 \pm 0'9	1'5 \pm 4'5	5'5 \pm 0'9	37'6 \pm 4'5	59'6 \pm 4

TP: Tiempo de protrombina; TPT: Tiempo parcial de tromboplastina; EBM: Eosinófilos + basófilos + monocitos; Linf: Linfocitos; Neut: Neutrófilos.

Tabla XXXIII. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) DE LOS PACIENTES VARONES.

Paciente nº	VPA	BUN	Creat	Urico	Bil t
1	40'9 \pm 24'5	11'4 \pm 2'3	0'5 \pm 1	4'3 \pm 0'2	0'3 \pm 0'1
6	57'5 \pm 6'1	13'2 \pm 3	0'8 \pm 0'3	6'4 \pm 0'4	0'4 \pm 0'2
7	75 \pm 9'4	11'6 \pm 3'5	0'5 \pm 0'00	4'2 \pm 0'6	0'4 \pm 0'3
9	37'2 \pm 28'4	12'4 \pm 2'8	0'6 \pm 0'1	5'2 \pm 1'4	0'8 \pm 0'5
10	46'7 \pm 18'6	14'4 \pm 3'2	0'8 \pm 0'1	7'8 \pm 0'9	0'5 \pm 0'1
12	48'2 \pm 5'3	12 \pm 4'3	0'7 \pm 0'4	6'9 \pm 0'5	0'5 \pm 0'1
14	53 \pm 11'5	12 \pm 1'2	0'8 \pm 0'08	5'5 \pm 0'6	0'4 \pm 0'07
16	74'8 \pm 16	19 \pm 5'1	0'9 \pm 0'1	4'9 \pm 0'6	0'9 \pm 0'2
22	47'8 \pm 27'8	16 \pm 3'2	0'5 \pm 0'07	4'8 \pm 0'4	0'3 \pm 0'1
26	39'1 \pm 30'1	20'8 \pm 5'3	0'7 \pm 0'08	5 \pm 0'1	0'3 \pm 0'1
28	48 \pm 15	14'4 \pm 2'3	0'9 \pm 0'07	7 \pm 1'3	0'4 \pm 0'2
32	62'7 \pm 15'1	16'6 \pm 2	0'9 \pm 0'05	5'8 \pm 0'5	0'4 \pm 0'1

VPA: Acido valproico; BUN: Nitrógeno ureico; Creat: Creatinina; Urico: Ac. úrico; Bil t: Bilirrubina total.

Tabla XXXIV. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) DE LOS PACIENTES VARONES.

Paciente nº	Bil d	Prot t	Alb	GOT	GPT
1	0'06 \pm 0'05	6'4 \pm 0'3	4'7 \pm 0'8	20'2 \pm 4'4	13 \pm 11'4
6	0'02 \pm 0'05	6'8 \pm 0'4	4'4 \pm 1	12'2 \pm 5'7	15'5 \pm 3'3
7	0'2 \pm 0'4	6'4 \pm 0'4	4'4 \pm 0'2	21 \pm 15'7	14'8 \pm 8'9
9	0'2 \pm 0'4	7'2 \pm 0'5	4'4 \pm 0'3	19'8 \pm 1'9	12'4 \pm 4'7
10	0'1 \pm 0'08	7'3 \pm 0'4	4'6 \pm 0'2	19'2 \pm 6'6	26 \pm 10'8
12	0'06 \pm 0'05	6'7 \pm 0'03	4'6 \pm 0'1	18'6 \pm 4'9	18'6 \pm 9'9
14	0'1 \pm 0'07	6'6 \pm 0'2	4'4 \pm 0'1	17 \pm 6'7	17 \pm 11'9
16	0'2 \pm 0'1	6'9 \pm 0'4	5'2 \pm 0'2	22'4 \pm 10'2	29'4 \pm 9'1
22	0'08 \pm 0'04	6'2 \pm 0'2	3'8 \pm 0'1	21'8 \pm 6'7	14'8 \pm 6
26	0'08 \pm 0'04	6'3 \pm 0'5	4'2 \pm 0'5	20'8 \pm 7'4	41 \pm 5'7
28	0'1 \pm 0'08	7'4 \pm 0'3	4'6 \pm 0'2	22'2 \pm 12'2	26 \pm 17'7
32	0'1 \pm 0'05	6'5 \pm 0'4	4'6 \pm 0'3	17'3 \pm 1'1	34'6 \pm 22

Bil d: Bilirrubina directa; Prot t: Proteínas totales; Alb: Albúmina; GOT: Transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla XXXV. VALORES BIOQUIMICOS (\bar{x} \pm DS) DE LOS PACIENTES VARONES.

Paciente n°	LDH	F alc	Amonio	Colinest
1	143'2 \pm 16'6	172'8 \pm 26'3	102'4 \pm 50'5	11209'6 \pm 379'8
6	162 \pm 22'3	123'2 \pm 23'4	122'2 \pm 38'1	9887'7 \pm 336'5
7	183'8 \pm 59'8	206'8 \pm 25'6	103'4 \pm 65'4	985'3 \pm 837'2
9	163'6 \pm 30'5	386 \pm 62'4	78'4 \pm 20'8	9441 \pm 2952'7
10	148'8 \pm 36'4	57 \pm 14'3	125'2 \pm 42'1	9167'4 \pm 687'1
12	124'8 \pm 27	73'4 \pm 5'4	92'4 \pm 36'2	9529'8 \pm 299'7
14	122 \pm 16'4	74 \pm 15'9	154'4 \pm 59'3	5069'2 \pm 2642'6
16	155'4 \pm 19'4	70'4 \pm 5'1	82 \pm 29'8	9407 \pm 1118'9
22	181'4 \pm 47'1	193'2 \pm 37'1	114'8 \pm 130'7	9128 \pm 355'7
26	136 \pm 20'5	60'2 \pm 6'7	115'6 \pm 57'7	9833'4 \pm 4134'2
28	187 \pm 28'6	66 \pm 6'5	105'6 \pm 50'4	8442'4 \pm 2651'3
32	138'6 \pm 23'5	35'6 \pm 6'1	122'3 \pm 17'3	10096'6 \pm 900'8

LDH: Lacticodeshidrogenasa; F alc: Fosfatasa alcalina; Colinest: Colinesterasa.

Tabla XXXVI. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES VARONES.

Paciente nº	LAP	GGTP	Amilasa	Acl creat
1	11'4 \pm 1'1	8 \pm 2'4	27 \pm 2'5	99 \pm 30'3
6	9'7 \pm 3'4	9'7 \pm 3'4	55'7 \pm 4'1	241'3 \pm 173'1
7	17'8 \pm 6'6	7'6 \pm 2'3	70'6 \pm 5'5	164'7 \pm 84'5
9	17'8 \pm 7'9	8'6 \pm 2'3	75'2 \pm 9'6	125'5 \pm 52'9
10	15 \pm 4'8	32'2 \pm 10	77'8 \pm 13'6	172'6 \pm 95'7
12	12'2 \pm 10	9 \pm 1'4	30'8 \pm 4	209'2 \pm 39'2
14	11'4 \pm 1'5	5'8 \pm 0'8	61 \pm 5	181'4 \pm 51'9
16	10'8 \pm 4'6	8'6 \pm 3'2	44'6 \pm 14'3	145'9 \pm 42'8
22	13 \pm 3'7	7'4 \pm 2'6	84 \pm 7'7	75'4 \pm 15'7
26	10 \pm 3'8	41 \pm 11'7	47'6 \pm 8'4	231'9 \pm 35'4
28	10'4 \pm 5'3	12'4 \pm 5	50'8 \pm 10'2	151'9 \pm 63'5
32	16'3 \pm 4'1	11'3 \pm 0'5	87'3 \pm 17	196'9 \pm 30'9

LAP: Lecitinaminopeptidasa; GGTP: Gamma glutamiltranspeptidasa; Acl creat: Aclaramiento de creatinina.

Tabla XXXVII. VALORES BIOQUIMICOS (\bar{x} \pm DS) EN LOS PACIENTES VARONES.

Paciente nº	Colesterol	Triglicéridos	Glucemia
1	168'7 \pm 30'7	93'6 \pm 8'8	75'4 \pm 22'5
6	172'7 \pm 53'6	197'5 \pm 106'3	80 \pm 5'7
7	172'2 \pm 4'9	48'8 \pm 6'9	78'8 \pm 20'3
9	154'6 \pm 13'8	62'4 \pm 11'7	77'8 \pm 12'1
10	200'6 \pm 18'4	101'2 \pm 11	72'4 \pm 17'1
12	161'8 \pm 19'6	102'8 \pm 31'1	74'4 \pm 9'5
14	124'8 \pm 6'6	77'6 \pm 23'4	83 \pm 13'1
16	147'8 \pm 5'8	92'6 \pm 36'3	72'2 \pm 17'5
22	140'8 \pm 1'7	65'8 \pm 25'4	63'8 \pm 14'6
26	260 \pm 23'9	116'8 \pm 8'1	87'6 \pm 12'8
28	200 \pm 23	113'2 \pm 13'6	76'2 \pm 19
32	230'6 \pm 13	112'3 \pm 19	77'3 \pm 7'6

Tabla XXXVIII. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LAS PACIENTES MUJERES.

Paciente nº	CHCM	HCM	VCM	HTO
2	31'5 \pm 1'4	28 \pm 1'1	90'2 \pm 4'9	41'9 \pm 2'1
3	32'8 \pm 1'5	31'1 \pm 1'5	94'9 \pm 1'7	42'3 \pm 1'4
4	32'2 \pm 0'7	30'4 \pm 0'6	94'9 \pm 0'6	41'7 \pm 0'8
5	30'2 \pm 2	28'1 \pm 2'5	91'9 \pm 2'3	41'4 \pm 3'4
8	32'2 \pm 0'6	28 \pm 0'7	87'3 \pm 1'2	44'9 \pm 1'3
11	31'2 \pm 1'1	28'5 \pm 0'9	91'5 \pm 0'9	45'1 \pm 2'4
13	29'5 \pm 1'9	19'2 \pm 1	65'2 \pm 0'9	36'3 \pm 1'9
15	30'6 \pm 1'8	27'4 \pm 1'5	89'5 \pm 1'5	44'3 \pm 2'1
17	31'5 \pm 1'6	28'7 \pm 1'8	93'1 \pm 3'8	47'9 \pm 2'8
18	31'5 \pm 1'7	26'7 \pm 0'9	84'8 \pm 1'9	40 \pm 1'6
19	32'9 \pm 0'3	31'8 \pm 0'6	96'8 \pm 2'1	39 \pm 2'1
20	31'7 \pm 1'7	26'6 \pm 2'2	80'4 \pm 1	41'2 \pm 1
21	32'3 \pm 2'3	29'8 \pm 2'4	92'4 \pm 2'6	42'4 \pm 3
23	30'5 \pm 1'6	25'4 \pm 1'4	83'2 \pm 1	41'4 \pm 1'7
24	31 \pm 1'2	28'2 \pm 1'3	90'7 \pm 1'6	41'2 \pm 2
25	30'7 \pm 1'8	28'1 \pm 1'2	91 \pm 1	43'1 \pm 1'8
27	32'9 \pm 0'9	30'5 \pm 0'9	92'8 \pm 1	38'9 \pm 1'1
29	33 \pm 0'5	32 \pm 0'4	97'3 \pm 1'6	40'7 \pm 0'9
30	31'6 \pm 2'7	30'1 \pm 2'4	95'9 \pm 0'6	38'9 \pm 2'1
31	31'8 \pm 2'6	30'2 \pm 2'4	95'1 \pm 1'5	42'8 \pm 4

CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; HCM: Hemoglobina Corpuscular Media; VCM: Volumen Corpuscular Medio; HTO: Hematocrito.

Tabla XXXIX. VALORES HEMATOLÓGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LAS PACIENTES MUJERES.

Paciente nº	Hb	Hemat	Leuc	Plaq	VS
2	13'1 \pm 0'4	4'7 \pm 0'2	8'3 \pm 1'9	274'8 \pm 32'8	9'2 \pm 1'6
3	13'7 \pm 0'8	4'4 \pm 0'1	6'6 \pm 1'9	197'2 \pm 18'4	6'8 \pm 5'5
4	13'4 \pm 0'4	4'4 \pm 0'1	4'9 \pm 0'3	220'7 \pm 15'7	6 \pm 1'6
5	12'6 \pm 0'3	4'5 \pm 0'4	7 \pm 1'5	179 \pm 24'3	2'6 \pm 0'8
8	14'5 \pm 0'2	5'1 \pm 0'1	7'6 \pm 0'3	227'6 \pm 35'5	4'2 \pm 0'8
11	14 \pm 0'7	4'9 \pm 0'2	4'5 \pm 0'7	221'4 \pm 28'7	6'2 \pm 2'7
13	10'7 \pm 0'2	5'5 \pm 0'2	5'3 \pm 0'6	248'6 \pm 22'6	3'2 \pm 2'1
15	13'5 \pm 0'5	4'9 \pm 0'2	6'7 \pm 0'5	273'2 \pm 12'8	7'8 \pm 12'4
17	15 \pm 0'5	5'2 \pm 0'3	6'3 \pm 0'8	244'8 \pm 9'3	9'6 \pm 3'5
18	12'6 \pm 0'3	4'7 \pm 0'1	7'9 \pm 0'4	326'6 \pm 13'9	6'8 \pm 2'1
19	12'7 \pm 0'6	4 \pm 0'1	5'6 \pm 1'6	183 \pm 17'4	9 \pm 3'8
20	13'1 \pm 0'7	5'1 \pm 0'1	6'5 \pm 0'4	244'2 \pm 28'2	10'8 \pm 4'3
21	13'6 \pm 0'1	4'5 \pm 0'3	5'2 \pm 0'5	147'6 \pm 23'6	7 \pm 2'8
23	12'6 \pm 0'5	4'9 \pm 0'2	6'7 \pm 1'4	235'8 \pm 27'8	3'8 \pm 1'3
24	12'7 \pm 0'1	4'5 \pm 0'2	5'8 \pm 0'6	182 \pm 51'7	3'6 \pm 1'1
25	13'3 \pm 0'3	4'7 \pm 0'2	4'8 \pm 0'7	248'6 \pm 26'6	9'4 \pm 3'7
27	12'8 \pm 0'4	4'2 \pm 0'1	5'1 \pm 0'2	192'6 \pm 13'1	15'2 \pm 6'6
29	13'5 \pm 0'3	4'2 \pm 0'1	4'8 \pm 0'5	165'6 \pm 25	9'2 \pm 6'9
30	12'1 \pm 1	4 \pm 0'2	7'8 \pm 3'6	265 \pm 37'5	10'6 \pm 12'9
31	13'5 \pm 0'2	4'5 \pm 0'4	6'5 \pm 0'4	186'4 \pm 17'3	7'4 \pm 4'3

Hb: Hemoglobina; Hemat: Hematías; Leuc: Leucocitos; Plaq: Plaquetas; VS: Velocidad de sedimentación.

Tabla XL. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LAS PACIENTES MUJERES.

Paciente nº	TP	TPT	EBM	Linf	Neut
2	0'7 \pm 0'5	-1'7 \pm 0'8	7'6 \pm 2'7	27'2 \pm 5'6	59'4 \pm 9'9
3	0 \pm 0'4	1'9 \pm 2'7	7'8 \pm 1'8	34'4 \pm 7'9	55'5 \pm 10'4
4	0'4 \pm 0'2	-0'2 \pm 1'2	8'1 \pm 1'1	38'5 \pm 4'9	53'5 \pm 5'1
5	0'1 \pm 0'2	4'1 \pm 0'5	8'5 \pm 3'7	33'4 \pm 13'4	54'2 \pm 9'2
8	0'8 \pm 0'7	-2 \pm 1'5	13'1 \pm 5'6	32'4 \pm 3'8	46'5 \pm 10'7
11	0'5 \pm 0'7	-3'1 \pm 0'5	8 \pm 2'5	28'7 \pm 6'3	59'5 \pm 6'9
13	-0'08 \pm 0'2	-2'1 \pm 1'6	5'1 \pm 3	37'5 \pm 8'2	57'3 \pm 9'5
15	-0'1 \pm 0'2	-0'7 \pm 1'3	6'9 \pm 3'1	31'9 \pm 8'6	61 \pm 7'9
17	-0'3 \pm 0'3	-1'9 \pm 0'5	7'1 \pm 1'7	31'1 \pm 2'5	59'2 \pm 8'4
18	0'7 \pm 0'7	0'5 \pm 2'3	9'6 \pm 8	38'4 \pm 4'6	42'8 \pm 22'3
19	1'3 \pm 0'3	2'3 \pm 1'3	8'5 \pm 3'8	33'7 \pm 6'8	48'4 \pm 14'9
20	-0'4 \pm 0'2	0'3 \pm 0'1	9'3 \pm 5	33 \pm 4'8	53 \pm 3'7
21	0'3 \pm 0'1	-0'3 \pm 2'2	18'1 \pm 1	40 \pm 8'9	44'4 \pm 3'9
23	1'3 \pm 0'7	2'1 \pm 3'4	9'7 \pm 4'8	29'6 \pm 6'1	50'4 \pm 4'2
24	0'2 \pm 0'4	-1'1 \pm 2'6	8'4 \pm 3'8	42'3 \pm 13'8	56'6 \pm 4'3
25	-0'3 \pm 0'2	-2'1 \pm 1'1	6'7 \pm 1'3	43'9 \pm 2'6	48'8 \pm 2'8
27	-0'4 \pm 0'8	-3'4 \pm 0'1	12 \pm 2'3	35'5 \pm 5	52'3 \pm 5'5
29	0'2 \pm 0'7	2'9 \pm 2	6'5 \pm 2'1	39'8 \pm 5'3	52'4 \pm 5'2
30	0'16 \pm 0'15	-1'5 \pm 1'29	0'1 \pm 2'9	28'7 \pm 7'5	62'8 \pm 11'2
31	0 \pm 0'4	-1'5 \pm 1'2	13'8 \pm 2'3	37'7 \pm 4'2	49 \pm 2'4

TP: Tiempo de protrombina; TPT: Tiempo parcial de tromboplastina; EBM: Eosinófilos + Basófilos + Monocitos; Linf: Linfocitos; Neut: Neutrófilos.

Tabla XLI. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LAS PACIENTES MUJERES.

Paciente nº	VPA	BUN	Creat	Urico	Bil t
2	35'8 \pm 26'5	11'4 \pm 2	0'5 \pm 0'07	4'4 \pm 0'3	0'52 \pm 0'2
3	81'8 \pm 42	16'4 \pm 2'7	0'7 \pm 0'04	5 \pm 0'5	0'4 \pm 0'1
4	58 \pm 15'5	18'7 \pm 2'5	0'6 \pm 0'09	6'3 \pm 0'5	0'4 \pm 0'1
5	78'6 \pm 18'1	13'4 \pm 1'1	0'6 \pm 0'05	3'6 \pm 0'2	0'3 \pm 0'08
8	74'7 \pm 6'9	13 \pm 2'7	0'5 \pm 0'1	3'8 \pm 0'5	0'6 \pm 0'3
11	31'2 \pm 20'4	11'8 \pm 0'8	0'7 \pm 0'2	4'5 \pm 0'4	0'5 \pm 0'3
13	62'1 \pm 16'9	13'8 \pm 2'9	0'7 \pm 0'1	3'6 \pm 0'6	0'6 \pm 0'1
15	47'5 \pm 15	19'2 \pm 2'2	0'8 \pm 0'04	5'2 \pm 0'3	0'3 \pm 0'05
17	59'8 \pm 8'9	15'4 \pm 2'1	0'7 \pm 0'1	5'8 \pm 0'3	0'3 \pm 0'07
18	57'4 \pm 5'6	14'2 \pm 2'5	0'5 \pm 0'1	6'5 \pm 0'6	0'2 \pm 0'04
19	73'9 \pm 14	13'4 \pm 2'4	0'7 \pm 0'2	4'6 \pm 0'4	0'1 \pm 0'04
20	50'9 \pm 35'7	11'6 \pm 3'8	0'6 \pm 0'04	4'6 \pm 0'4	0'3 \pm 0'1
21	68'3 \pm 3'2	17'6 \pm 3'2	0'7 \pm 0'2	4'7 \pm 0'5	0'5 \pm 0'3
23	34'6 \pm 13	12 \pm 2'5	0'8 \pm 0'04	4'4 \pm 0'2	0'3 \pm 0'07
24	24'7 \pm 43'3	16'6 \pm 3'2	0'7 \pm 0'08	4'2 \pm 0'5	0'3 \pm 0'08
25	75'5 \pm 14'3	13'6 \pm 2	0'7 \pm 0'1	4 \pm 0'7	0'3 \pm 0'08
27	62'1 \pm 9'1	11'6 \pm 0'8	0'7 \pm 0'1	4'4 \pm 0'6	0'4 \pm 0'07
29	59 \pm 33	17'2 \pm 2'1	0'5 \pm 0'08	3'9 \pm 0'6	0'4 \pm 0'1
30	60'3 \pm 15'8	13'6 \pm 3'7	0'7 \pm 0'2	4 \pm 0'6	0'2 \pm 0'05
31	70'5 \pm 8'8	12'4 \pm 2'3	0'7 \pm 0'1	4 \pm 0'4	0'5 \pm 0'1

VPA: Acido valproico; BUN: Nitrógeno ureico; Creat: Creatinina; Urico: Acido úrico; Bil t: Bilirrubina total.

Tabla XLII. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LAS PACIENTES MUJERES.

Paciente nº	Bil d	Prot	Alb	GOT	GPT
2	0'08 \pm 0'04	6'9 \pm 0'4	4'4 \pm 0'3	19 \pm 6'6	22'2 \pm 9'4
3	0'1 \pm 0'2	6'5 \pm 0'4	4'4 \pm 0'3	20'8 \pm 17'7	11'4 \pm 11'4
4	0'1 \pm 0'09	7 \pm 0'2	4'5 \pm 0'2	17'5 \pm 4'6	26 \pm 13'8
5	0'1 \pm 0'04	6'6 \pm 0'3	4'1 \pm 0'1	19'8 \pm 6'4	31 \pm 15'2
8	0'1 \pm 0'1	6'8 \pm 0'1	4'3 \pm 0'3	18'6 \pm 8'4	18'6 \pm 10'4
11	0'1 \pm 0'08	6'5 \pm 0'2	4'1 \pm 0'3	11 \pm 3'5	28'4 \pm 11'1
13	0'1 \pm 0'05	6'3 \pm 0'2	4'5 \pm 0'2	14'4 \pm 7'6	11'6 \pm 10'5
15	0'1 \pm 0'07	5'9 \pm 0'1	3'9 \pm 0'1	13'2 \pm 5'8	24'8 \pm 24'2
17	0'08 \pm 0'08	7 \pm 0'7	4'4 \pm 0'2	14'8 \pm 5'3	13'8 \pm 7'3
18	0'06 \pm 0'05	6'5 \pm 0'2	4'3 \pm 0'08	21'8 \pm 11'1	25'8 \pm 12'3
19	0'1 \pm 0'04	7'5 \pm 0'4	4'7 \pm 0'2	16'6 \pm 5'1	14'6 \pm 2'6
20	0'02 \pm 0'04	6'7 \pm 0'4	4'4 \pm 0'3	6'4 \pm 4	13'2 \pm 4'8
21	0'1 \pm 0'1	6'7 \pm 0'5	4'4 \pm 0'4	17'4 \pm 5'1	25'4 \pm 6'9
23	0'1 \pm 0'08	6'1 \pm 0'3	4'1 \pm 0'2	11'6 \pm 3'1	12'6 \pm 8'8
24	0'1 \pm 0'05	6'7 \pm 0'3	4'2 \pm 0'2	18'4 \pm 4'6	5'6 \pm 2'3
25	0'1 \pm 0'08	6'7 \pm 0'2	4'1 \pm 0'1	10'8 \pm 2'7	10 \pm 4
27	0'06 \pm 0'05	6'8 \pm 0'4	4'3 \pm 0'3	11'8 \pm 8'7	10'2 \pm 4'3
29	0'1 \pm 0'08	6'2 \pm 0'3	4'1 \pm 0'2	10'8 \pm 3'3	9'2 \pm 6'7
30	0'1 \pm 0'08	6'3 \pm 1	3'9 \pm 1	13'8 \pm 7'2	22'4 \pm 9'8
31	0'1 \pm 0'08	7'1 \pm 0'2	4'6 \pm 0'2	17'6 \pm 3'2	18'2 \pm 9'6

Bil d: Bilirrubina directa; Prot: Proteínas totales; Alb: Albúmina; GOT: Transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla XLIII. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LAS PACIENTES MUJERES.

Paciente nº	LDH	F alc	Amonio	Colinest
2	179 \pm 53'9	175 \pm 50'3	87'6 \pm 36'5	8184'4 \pm 559'5
3	117'4 \pm 26'7	67'8 \pm 13'9	78'2 \pm 17'3	8852 \pm 769'9
4	175'5 \pm 17'8	43'5 \pm 9'3	152 \pm 74'4	9347'7 \pm 366'5
5	106 \pm 11'2	70 \pm 6'6	80'2 \pm 45'3	8011'2 \pm 1161'3
8	159'2 \pm 29'3	135'8 \pm 24'9	173'2 \pm 58'8	10250'6 \pm 943'3
11	133'6 \pm 25'9	71'6 \pm 10'2	75'4 \pm 22'7	9516 \pm 826'3
13	139'8 \pm 14	44'8 \pm 7'5	70 \pm 29'3	9728 \pm 2061'4
15	134 \pm 34'5	34'8 \pm 6'1	95'4 \pm 82'4	7740'6 \pm 469'8
17	115'8 \pm 11'4	87 \pm 16'5	111'6 \pm 28'8	11715 \pm 666'9
18	181'6 \pm 9'5	258'8 \pm 54'3	73'4 \pm 19'3	12542'4 \pm 357'1
19	141'2 \pm 17'3	69'4 \pm 15'2	145'8 \pm 56'9	7338'8 \pm 636'6
20	117 \pm 5'7	211'8 \pm 15	169'2 \pm 107	10500'2 \pm 906'1
21	165'6 \pm 41'3	159'8 \pm 39'1	117'6 \pm 78'9	9455'2 \pm 347'3
23	116 \pm 12'9	104 \pm 24	97'4 \pm 26'4	5224'8 \pm 1623'2
24	147'4 \pm 22'9	70'6 \pm 5'8	108'4 \pm 42'1	8120'2 \pm 414
25	107'2 \pm 9'8	7'2 \pm 8'7	54'4 \pm 15	9931'2 \pm 1329'2
27	117 \pm 8'3	50'8 \pm 12'3	135'2 \pm 103'6	10158'8 \pm 1011'5
29	100'6 \pm 34'9	62'6 \pm 11'8	97'4 \pm 51'9	8001'6 \pm 564'2
30	134'2 \pm 6	65 \pm 9'4	95'4 \pm 38'1	8470 \pm 1389'3
31	158'2 \pm 20'5	40'8 \pm 6	123 \pm 59'5	5890'2 \pm 702

LDH: Láctico deshidrogenasa; F alc: Fosfatasa alcalina; Colinest: Coli-
nesterasa.

Tabla XLIV. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LAS PACIENTES MUJERES.

Paciente nº	LAP	GGTP	Amilasa	Acl creat
2	15'6 \pm 5'5	7'2 \pm 1	53 \pm 7	150 \pm 45'9
3	11'6 \pm 6'8	10'4 \pm 11	51'8 \pm 2'8	118'5 \pm 22'5
4	9'2 \pm 3'5	7'5 \pm 2'6	105 \pm 6'3	116'3 \pm 23'8
5	14'2 \pm 2'4	7'2 \pm 1'9	46'8 \pm 13'4	125'9 \pm 8'8
8	12'6 \pm 4'5	4'8 \pm 0'8	54'8 \pm 8'1	161'1 \pm 54
11	6'4 \pm 2'7	4 \pm 1'4	72 \pm 6'8	121'3 \pm 58'2
13	7'4 \pm 2'7	12'6 \pm 11'1	68'2 \pm 13'4	151'1 \pm 37'4
15	12'6 \pm 3'2	7'2 \pm 1'6	59'4 \pm 92	121'5 \pm 40'1
17	17'4 \pm 7'5	26'2 \pm 23'4	34'8 \pm 19'3	127'9 \pm 29'7
18	11 \pm 3'7	7'8 \pm 0'4	29 \pm 1'8	111 \pm 37'9
19	11'8 \pm 2'3	11'2 \pm 15'5	43 \pm 19'5	78'8 \pm 20'8
20	11'4 \pm 2	7 \pm 1'8	89 \pm 8'4	93'5 \pm 48'5
21	16'2 \pm 2'7	4'4 \pm 0'8	61'6 \pm 7'5	135 \pm 40'5
23	17'4 \pm 7'8	4'6 \pm 3	54'8 \pm 4'5	106 \pm 17'8
24	14'8 \pm 6'8	6 \pm 0'7	98'6 \pm 10'2	95'3 \pm 20'4
25	11 \pm 4'3	7'4 \pm 1'8	56'4 \pm 6'6	85'8 \pm 23'3
27	9 \pm 4	10'6 \pm 6'3	39'4 \pm 2'8	112'4 \pm 31'8
29	11'6 \pm 3	6'4 \pm 1'1	33 \pm 4'4	180'4 \pm 40
30	16'6 \pm 16'8	4'8 \pm 1'4	78'8 \pm 10'3	100'8 \pm 20'3
31	20 \pm 6'7	4 \pm 2'3	81'6 \pm 12'8	88'8 \pm 16'4

LAP: Lecitinaminopeptidasa; GGTP: gammaglutamil-transpeptidasa ; Acl creat: Aclaramiento de creatinina.

Tabla XLV. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MUJERES.

Paciente nº	Colesterol	Triglicéridos	Glucemia
2	144'8 \pm 18'1	77'6 \pm 14'7	80'2 \pm 7'2
3	142'8 \pm 17'2	75 \pm 13'8	78'6 \pm 6'2
4	218 \pm 10'2	80'2 \pm 36'4	81'7 \pm 3'7
5	149'4 \pm 7'6	41'2 \pm 6'8	75'4 \pm 3'2
8	173'8 \pm 8'8	56'2 \pm 11'3	76 \pm 3'5
11	207'6 \pm 5'9	78'8 \pm 20'1	79'2 \pm 3'1
13	170'6 \pm 22'5	71 \pm 24'3	66'2 \pm 7'3
15	175'6 \pm 8'2	79'6 \pm 22'2	75'2 \pm 7'2
17	213'6 \pm 44'9	99'8 \pm 28'4	88'6 \pm 15
18	138'2 \pm 15'9	85'8 \pm 10'5	78'8 \pm 3'2
19	141'4 \pm 13'6	71'6 \pm 12'4	70'6 \pm 3'5
20	165'2 \pm 21'1	91'4 \pm 9'3	75'2 \pm 4'9
21	187 \pm 11'5	70'4 \pm 17'3	82 \pm 10
23	127'6 \pm 10'5	86'2 \pm 8'4	76'4 \pm 7'7
24	112'4 \pm 7	89'2 \pm 10	75'8 \pm 11'7
25	163 \pm 33'6	78'8 \pm 7'7	90'8 \pm 21'3
27	227'2 \pm 17'4	181 \pm 58'8	70'8 \pm 17'2
29	121'8 \pm 13'6	92 \pm 23'2	76'4 \pm 6'3
30	161'2 \pm 12'2	104'6 \pm 25'5	74 \pm 7'7
31	181 \pm 13'5	77 \pm 16'1	77'4 \pm 10'7



Tabla XLVI. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	CHCM	HCM	VCM	HTO
1	33'9 \pm 3'7	29 \pm 1'4	90'7 \pm 4'3	37'6 \pm 1'5
2	31'5 \pm 1'4	28 \pm 1'1	90'2 \pm 4'9	41'9 \pm 2'1
3	32'8 \pm 1'5	31'1 \pm 1'5	94'9 \pm 1'7	42'3 \pm 1'4
5	30'2 \pm 2	28'1 \pm 2'5	91'9 \pm 2'3	41'4 \pm 3'4
7	32'4 \pm 2'7	29 \pm 2'2	89'3 \pm 2'3	40'1 \pm 3'6
8	32'2 \pm 0'6	28 \pm 0'7	87'3 \pm 1'2	44'9 \pm 1'3
9	32'1 \pm 1'8	27'4 \pm 1'4	85'5 \pm 2'7	47'8 \pm 1'9
18	31'5 \pm 1'7	26'7 \pm 0'9	84'8 \pm 1'9	40 \pm 1'6
19	32'9 \pm 0'3	31'8 \pm 0'6	96'8 \pm 2'1	39 \pm 2'1
20	31'7 \pm 1'7	26'6 \pm 2'2	80'4 \pm 1	41'2 \pm 1
21	32'3 \pm 2'3	29'8 \pm 2'4	92'4 \pm 2'6	42'4 \pm 3
22	32'5 \pm 1	27'6 \pm 0'6	84'5 \pm 0'3	37'2 \pm 1'4
23	30'5 \pm 1'6	25'4 \pm 1'4	83'2 \pm 1'	41'4 \pm 1'7
24	31 \pm 1'2	28'2 \pm 1'3	90'7 \pm 1'6	41'2 \pm 2'0

CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; HCM: Hemoglobina Corpuscular Media; VCM: Volumen Corpuscular Medio; HTO: Hematocrito.

Tabla XLVII. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	Hb	Hemat	Leuc	Plaq	VS
1	12'2 \pm 0'3	4'2 \pm 0'1	5'6 \pm 1'2	282 \pm 7	8'6 \pm 5'4
2	13'1 \pm 0'4	4'7 \pm 0'2	8'3 \pm 1'9	274'8 \pm 32'8	9'2 \pm 1'6
3	13'7 \pm 0'8	4'4 \pm 0'1	6'6 \pm 1'9	197'2 \pm 18'4	6'8 \pm 5'5
5	12'6 \pm 0'3	4'5 \pm 0'4	7'0 \pm 1'5	179 \pm 24'3	2'6 \pm 0'8
7	12'9 \pm 0'2	4'4 \pm 0'3	5'4 \pm 0'7	183'6 \pm 18'2	4'2 \pm 3'3
8	14'5 \pm 0'2	5'1 \pm 0'1	7'6 \pm 0'3	227'6 \pm 35'5	4'2 \pm 0'8
9	14'9 \pm 0'8	5'5 \pm 0'2	7'4 \pm 1'1	327 \pm 68'8	5 \pm 2'5
18	12'6 \pm 0'3	4'7 \pm 0'1	7'9 \pm 0'4	326'6 \pm 13'9	6'8 \pm 2'1
19	12'7 \pm 0'6	4 \pm 0'1	5'6 \pm 1'6	183 \pm 17'4	9 \pm 3'8
20	13'1 \pm 0'7	5'1 \pm 0'1	6'5 \pm 0'4	244'2 \pm 28'2	10'8 \pm 4'3
21	13'6 \pm 0'1	4'5 \pm 0'3	5'2 \pm 0'5	147'6 \pm 23'6	7 \pm 2'8
22	12'1 \pm 0'5	4'3 \pm 0'1	7'3 \pm 2'2	454 \pm 92'6	10'4 \pm 1'6
23	12'6 \pm 0'5	4'9 \pm 0'2	6'7 \pm 1'4	235'8 \pm 27'8	3'8 \pm 1'3
24	12'7 \pm 0'1	4'5 \pm 0'2	5'8 \pm 0'6	182 \pm 51'7	3'6 \pm 1'1

Hb: Hemoglobina; Hemat: Hematíes; Leuc: Leucocitos; Plaq: Plaquetas; VS: Velocidad de sedimentación.

Tabla XLVIII. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	TP	TPT	EBM	Linf	Neut
1	0'4 \pm 0'3	0 \pm 1'5	7'9 \pm 3'9	55'5 \pm 17	33'8 \pm 2'4
2	0'7 \pm 0'5	-1'7 \pm 0'8	7'6 \pm 2'7	27'2 \pm 5'6	59'4 \pm 9'9
3	0 \pm 0'4	1'9 \pm 2'7	7'8 \pm 1'8	34'4 \pm 7'9	55'5 \pm 10'4
5	0'1 \pm 0'2	4'1 \pm 0'5	8'5 \pm 3'7	33'4 \pm 13'4	54'2 \pm 9'2
7	0'4 \pm 0'4	-1'1 \pm 0'8	13'6 \pm 7'2	41'6 \pm 13'3	42 \pm 7'6
8	0'8 \pm 0'7	-2 \pm 1'5	13'1 \pm 5'6	32'4 \pm 3'8	46'5 \pm 6'9
9	-0'6 \pm 0'8	-2'9 \pm 0'8	8'1 \pm 2'8	28'8 \pm 7'2	56'6 \pm 7'6
18	0'7 \pm 0'7	0'5 \pm 2'3	9'6 \pm 8	38'4 \pm 4'6	42'8 \pm 22'3
19	1'3 \pm 0'3	2'3 \pm 1'3	8'5 \pm 3'8	33'7 \pm 6'8	48'4 \pm 14'9
20	-0'4 \pm 0'2	0'3 \pm 0'1	9'3 \pm 5	33 \pm 4'8	53 \pm 3'7
21	0'3 \pm 0'1	-0'3 \pm 2'2	18'1 \pm 1	40 \pm 8'9	44'4 \pm 3'9
22	0'2 \pm 0'6	0'9 \pm 1'5	11'4 \pm 3'3	44 \pm 5'7	44'4 \pm 4'2
23	1'3 \pm 0'7	2'1 \pm 3'4	9'7 \pm 4'8	29'6 \pm 6'1	50'4 \pm 4'2
24	0'2 \pm 0'4	-1'1 \pm 2'6	8'4 \pm 3'8	42'3 \pm 13'8	56'6 \pm 4'3

TP: Tiempo de protrombina; TPT: Tiempo parcial de Tromboplastina; EBM: Eosinófilos + Basófilos + Monocitos; Linf: Linfocitos; Neut: Neutrófilos.

Tabla XLIX. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	VPA	BUN	Creat	Urico	Bil t
1	40'9 \pm 24'5	11'4 \pm 2'3	0'5 \pm 1	4'3 \pm 0'2	0'3 \pm 0'1
2	35'8 \pm 26'5	11'4 \pm 2	0'5 \pm 0'07	4'4 \pm 0'3	0'5 \pm 0'2
3	81'8 \pm 42	16'4 \pm 2'7	0'7 \pm 0'04	5 \pm 0'5	0'4 \pm 0'1
5	78'6 \pm 18'1	13'4 \pm 1'1	0'6 \pm 0'05	3'6 \pm 0'2	0'3 \pm 0'08
7	75 \pm 9'4	11'6 \pm 3'5	0'5 \pm 0'00	4'2 \pm 0'6	0'4 \pm 0'3
8	74'7 \pm 6'9	13 \pm 2'7	0'5 \pm 0'1	3'8 \pm 0'5	0'6 \pm 0'3
9	37'2 \pm 28'4	12'4 \pm 2'8	0'6 \pm 0'1	5'2 \pm 1'4	0'8 \pm 0'5
18	57'4 \pm 5'6	14'2 \pm 2'5	0'5 \pm 0'1	6'5 \pm 0'6	0'2 \pm 0'04
19	73'9 \pm 14	13'4 \pm 2'4	0'7 \pm 0'2	4'6 \pm 0'4	0'1 \pm 0'04
20	50'9 \pm 35'7	11'6 \pm 3'8	0'6 \pm 0'04	4'6 \pm 0'4	0'3 \pm 0'1
21	68'3 \pm 3'2	17'6 \pm 3'2	0'7 \pm 0'2	4'7 \pm 0'5	0'5 \pm 0'3
22	47'8 \pm 27'8	16 \pm 3'2	0'5 \pm 0'07	4'8 \pm 0'4	0'3 \pm 0'1
23	34'6 \pm 13	12 \pm 2'5	0'8 \pm 0'04	4'4 \pm 0'2	0'3 \pm 0'07
24	24'7 \pm 43'3	16'6 \pm 3'2	0'7 \pm 0'08	4'2 \pm 0'5	0'3 \pm 0'08

VPA: Acido valproico; BUN: Nitrógeno ureico; Creat: Creatinina; Urico: Acido úrico; Bil t: Bilirrubina total.

Tabla I. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	Bil d	Prot	Alb	GOT	GPT
1	0'06 \pm 0'05	6'4 \pm 0'3	4'7 \pm 0'8	20'2 \pm 4'4	13 \pm 11'4
2	0'08 \pm 0'04	6'9 \pm 0'4	4'4 \pm 0'3	19 \pm 6'6	22'2 \pm 9'4
3	0'1 \pm 0'2	6'5 \pm 0'4	4'4 \pm 0'3	20'8 \pm 17'7	11'4 \pm 11'4
5	0'1 \pm 0'04	6'6 \pm 0'3	4'1 \pm 0'1	19'8 \pm 6'4	31 \pm 15'2
7	0'2 \pm 0'4	6'4 \pm 0'4	4'4 \pm 0'2	21 \pm 15'7	148 \pm 8'9
8	0'1 \pm 0'1	6'8 \pm 0'1	4'3 \pm 0'3	18'6 \pm 8'4	18'6 \pm 10'4
9	0'2 \pm 0'4	7'2 \pm 0'5	4'4 \pm 0'3	19'8 \pm 1'9	12'4 \pm 4'7
18	0'06 \pm 0'05	6'5 \pm 0'2	4'3 \pm 0'08	21'8 \pm 11'1	25'8 \pm 12'3
19	0'1 \pm 0'04	7'5 \pm 0'4	4'7 \pm 0'2	16'6 \pm 5'1	14'6 \pm 2'6
20	0'02 \pm 0'04	6'7 \pm 0'4	4'4 \pm 0'3	6'4 \pm 4	13'2 \pm 4'8
21	0'1 \pm 0'1	6'7 \pm 0'5	4'4 \pm 0'4	17'4 \pm 5'1	25'4 \pm 6'9
22	0'08 \pm 0'04	6'2 \pm 0'2	3'8 \pm 0'1	21'8 \pm 6'7	14'8 \pm 6
23	0'1 \pm 0'08	6'1 \pm 0'3	4'1 \pm 0'2	11'6 \pm 3'1	12'6 \pm 8'8
24	0'1 \pm 0'05	6'7 \pm 0'3	4'2 \pm 0'2	18'4 \pm 4'6	5'6 \pm 2'3

Bil d: Bilirrubina directa; Prot: Proteínas totales; Alb: Albúmina; GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla LI. VALORES BIOQUIMICOS (\bar{x} + DS) EN LOS PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	LDH	F alc	Amonio	Colinest
1	143'2 ± 16'6	172'8 ± 26'3	102'4 ± 50'5	11209'6 ± 379'8
2	179 ± 53'9	175 ± 50'3	87'6 ± 36'5	8184'4 ± 559'5
3	117'4 ± 26'7	67'8 ± 13'9	78'2 ± 17'3	8852 ± 769'9
5	106 ± 11'2	70 ± 6'6	80'2 ± 45'3	8011'2 ± 1161'3
7	183'8 ± 59'8	206'8 ± 25'6	103'4 ± 65'4	9853'8 ± 37'2
8	159'2 ± 29'3	135'8 ± 24'9	173'2 ± 58'8	10250'6 ± 943'3
9	163'6 ± 30'5	386 ± 62'4	78'4 ± 20'8	9441 ± 2952'7
18	181'6 ± 9'5	258'8 ± 54'3	73'4 ± 19'3	12542'4 ± 357'1
19	141'2 ± 17'3	69'4 ± 15'2	145'8 ± 56'9	7338'8 ± 636'6
20	117 ± 5'7	211'8 ± 15	169'2 ± 107	10500'2 ± 906'1
21	165'6 ± 41'3	159'8 ± 39'1	117'6 ± 78'9	9455'2 ± 347'3
22	181'4 ± 47'1	193'2 ± 37'1	114'8 ± 130'7	9128 ± 355'7
23	116 ± 12'9	104 ± 24	97'4 ± 26'4	5224'8 ± 1623'2
24	147'4 ± 22'9	70'6 ± 5'8	108'4 ± 42'1	81120'2 ± 414

LDH: Lacticodeshidrogenasa; F alc: Fosfatasa alcalina; Colinest: Colinestera-
sa.

Tabla LII. VALORES BIOQUIMICOS (\bar{x} + DS) EN LOS PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	LAP	GGTP	Amilasa	Acl creat
1	11'4 ± 1'1	8 ± 2'4	27 ± 2'5	99 ± 30'3
2	15'6 ± 5'5	7'2 ± 1	53 ± 7	150 ± 45'9
3	11'6 ± 6'8	10'4 ± 11	51'8 ± 2'8	118'5 ± 22'5
5	14'2 ± 2'4	7'2 ± 1'9	46'8 ± 13'4	125'9 ± 8'8
7	17'8 ± 6'6	7'6 ± 2'3	70'6 ± 5'5	164'7 ± 84'5
8	12'6 ± 4'5	4'8 ± 0'8	54'8 ± 8'1	161'1 ± 54
9	17'8 ± 7'9	8'6 ± 2'3	75'2 ± 9'6	125'5 ± 52'9
18	11 ± 3'7	7'8 ± 0'4	29 ± 1'8	111 ± 37'9
19	11'8 ± 2'3	11'2 ± 15'5	43 ± 19'5	78'8 ± 20'8
20	11'4 ± 2	7 ± 1'8	89 ± 8'4	93'5 ± 48'5
21	16'2 ± 2'7	4'4 ± 0'8	61'6 ± 7'5	135 ± 40'5
22	13 ± 3'7	7'4 ± 2'6	84 ± 7'7	75'4 ± 15'7
23	17'4 ± 7'8	4'6 ± 3	54'8 ± 4'5	106 ± 17'8
24	14'8 ± 6'8	6 ± 0'7	98'6 ± 10'2	95'3 ± 20'4

LAP: Lecitinaminopeptidasa; GGTP: Gammaglutamiltranspeptidasa; Acl creat: Aclaramiento de creatinina.

Tabla LIII. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	Colesterol	Triglicéridos	Glucemia
1	168'7 \pm 30'7	93'6 \pm 8'8	75'4 \pm 22'5
2	144'8 \pm 18'1	77'6 \pm 14'7	80'2 \pm 7'2
3	142'8 \pm 17'2	75 \pm 13'8	78'6 \pm 6'2
5	149'4 \pm 7'6	41'2 \pm 6'8	75'4 \pm 3'2
7	172'2 \pm 4'9	48'8 \pm 6'9	78'8 \pm 20'3
8	173'8 \pm 8'8	56'2 \pm 11'3	76 \pm 3'5
9	154'6 \pm 13'8	62'4 \pm 11'7	77'8 \pm 12'1
18	138'2 \pm 15'9	85'8 \pm 10'5	78'8 \pm 3'2
19	141'4 \pm 13'6	71'6 \pm 12'4	70'6 \pm 3'5
20	165'2 \pm 21'1	91'4 \pm 9'3	75'2 \pm 4'9
21	187 \pm 11'5	70'4 \pm 17'3	82 \pm 10
22	140'8 \pm 1'7	65'8 \pm 25'4	63'8 \pm 14'6
23	127'6 \pm 10'5	86'2 \pm 8'4	76'4 \pm 7'7
24	112'4 \pm 7	89'2 \pm 10	75'8 \pm 11'7

Tabla LIV. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	CHCM	HCM	VCM	HTO
4	32'2 \pm 0'7	30'4 \pm 0'6	94'9 \pm 0'6	41'7 \pm 0'8
6	33'2 \pm 0'2	30'5 \pm 0'1	91'8 \pm 0'2	44'8 \pm 0'7
10	32'4 \pm 0'9	31'7 \pm 2	97'2 \pm 3'1	52'3 \pm 1'1
11	31'2 \pm 1'1	28'5 \pm 0'9	91'5 \pm 0'9	45'1 \pm 2'4
12	33'5 \pm 1'9	29'8 \pm 1'4	88'6 \pm 1'6	48'5 \pm 2'6
13	29'5 \pm 1'9	19'2 \pm 1	65'2 \pm 0'9	36'3 \pm 1'9
14	31'7 \pm 1'3	28'5 \pm 1	89'1 \pm 2	45'4 \pm 1'8
15	30'6 \pm 1'8	27'4 \pm 1'5	89'5 \pm 1'5	44'3 \pm 2'1
16	31'1 \pm 0'1	21'5 \pm 0'4	68'9 \pm 1	44'2 \pm 1'2
17	31'5 \pm 1'6	28'7 \pm 1'8	93'1 \pm 3'8	47'9 \pm 2'8
25	30'7 \pm 1'8	28'1 \pm 1'2	91 \pm 1	43'1 \pm 1'8
26	32 \pm 1'3	28'7 \pm 0'8	91'3 \pm 5'3	49'1 \pm 2'3
27	32'9 \pm 0'9	30'5 \pm 0'9	92'8 \pm 1	38'9 \pm 1'1
28	32'6 \pm 0'5	30 \pm 0'6	92'1 \pm 1'6	48'5 \pm 1'2
29	33 \pm 0'5	32 \pm 0'4	97'3 \pm 1'6	40'7 \pm 0'9
30	31'6 \pm 2'7	30'1 \pm 2'4	95'9 \pm 0'6	38'9 \pm 2'1
31	31'8 \pm 2'6	30'2 \pm 2'4	95'1 \pm 1'5	42'8 \pm 4
32	33'4 \pm 0'1	30'1 \pm 0'2	90'1 \pm 0'7	48 \pm 0'2

CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; HCM: Hemoglobina Corpuscular Media; VCM: Volumen Corpuscular Medio; HTO: Hematocrito.

Tabla LV. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	Hb	Hemat	Leuc	Plaq	VS
4	13'4 \pm 0'4	4'4 \pm 0'1	4'9 \pm 0'3	220'7 \pm 15'7	6 \pm 1'6
6	14'9 \pm 0'1	4'8 \pm 0'07	4'9 \pm 0'03	251 \pm 31'5	4 \pm 0'8
10	16'8 \pm 0'8	5'3 \pm 0'2	6'9 \pm 0'2	167'2 \pm 19'8	2'2 \pm 0'4
11	14 \pm 0'7	4'9 \pm 0'2	4'5 \pm 0'7	221'4 \pm 28'7	6'2 \pm 2'7
12	16'3 \pm 0'6	5'4 \pm 0'2	7'6 \pm 1	220'2 \pm 23'3	2'4 \pm 0'5
13	10'7 \pm 0'2	5'5 \pm 0'2	5'3 \pm 0'6	248'6 \pm 22'6	3'2 \pm 2'1
14	14'5 \pm 0'6	4'9 \pm 0'1	5'1 \pm 0'3	209'4 \pm 19'5	2'8 \pm 1'7
15	13'5 \pm 0'5	4'9 \pm 0'2	6'7 \pm 0'5	273'2 \pm 12'8	7'8 \pm 12'4
16	13'7 \pm 0'4	6'4 \pm 0'2	4'4 \pm 0'2	181 \pm 10'6	2'2 \pm 0'4
17	15 \pm 0'5	5'2 \pm 0'3	6'3 \pm 0'8	244'8 \pm 9'3	9'6 \pm 3'5
25	13'3 \pm 0'3	4'7 \pm 0'2	4'8 \pm 0'7	248'6 \pm 26'6	9'4 \pm 3'7
26	15'3 \pm 0'8	5'4 \pm 0'2	7'4 \pm 2'1	363'2 \pm 51	3'6 \pm 2'3
27	12'8 \pm 0'4	4'2 \pm 0'1	5'1 \pm 0'2	192'6 \pm 13'1	15'2 \pm 6'6
28	15'8 \pm 0'2	5'2 \pm 0'1	7'8 \pm 0'7	300 \pm 21'2	3'8 \pm 1'4
29	13'5 \pm 0'3	4'2 \pm 0'1	4'8 \pm 0'5	165'6 \pm 25	9'2 \pm 6'9
30	12'1 \pm 1	4 \pm 0'2	7'8 \pm 3'6	265 \pm 37'5	10'6 \pm 12'9
31	13'5 \pm 0'2	4'5 \pm 0'4	6'5 \pm 0'4	186'4 \pm 17'3	7'4 \pm 4'3
32	16'1 \pm 0'1	5'3 \pm 0	5'7 \pm 0'2	252'3 \pm 18'7	2 \pm 0'0

Hb: Hemoglobina; Hemat: Hematíes; Leuc: Leucocitos; Plaq: Plaquetas; VS: Velocidad de sedimentación.

Tabla LVI. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	TP	TPT	EBM	Linf	Neut
4	0'4 \pm 0'2	-0'2 \pm 1'2	8'1 \pm 1'1	38'5 \pm 4'9	53'5 \pm 5'1
6	0'5 \pm 0'3	0'7 \pm 2'2	9'7 \pm 4'6	38 \pm 25	47'7 \pm 1'8
10	0'8 \pm 0'4	0'1 \pm 1'9	5'3 \pm 3'4	42'6 \pm 6'6	49'2 \pm 3'1
11	0'5 \pm 0'7	-3'1 \pm 0'5	8 \pm 2'5	28'7 \pm 6'3	59'5 \pm 6'9
12	0'3 \pm 0'7	-0'9 \pm 2'7	6'3 \pm 3'1	35'6 \pm 4	56'2 \pm 2'8
13	-0'08 \pm 0'2	-2'1 \pm 1'6	5'1 \pm 3	37'5 \pm 8'2	57'3 \pm 9'5
14	0'6 \pm 0'6	-0'1 \pm 1'8	6'5 \pm 3'7	40'2 \pm 9'3	53'2 \pm 5
15	-0'1 \pm 0'2	-0'7 \pm 1'3	6'9 \pm 3'1	31'9 \pm 8'6	61 \pm 7'9
16	-0'02 \pm 0'1	-0'7 \pm 0'8	8'6 \pm 14'7	29'8 \pm 14'7	66 \pm 4'1
17	-0'3 \pm 0'3	-1'9 \pm 0'5	7'1 \pm 1'7	31'1 \pm 2'5	59'2 \pm 8'4
25	-0'3 \pm 0'2	-2'1 \pm 1'1	6'7 \pm 1'3	43'9 \pm 2'6	48'8 \pm 2'8
26	-0'5 \pm 0'2	-0'9 \pm 3'7	10'2 \pm 4'7	38'2 \pm 6'7	48 \pm 3'1
27	-0'4 \pm 8'9	3'4 \pm 0'1	12 \pm 2'3	35'5 \pm 5	52'3 \pm 5'5
28	2'4 \pm 0'7	0'1 \pm 0'2	8'3 \pm 4	42'2 \pm 8	50'6 \pm 6'4
29	0'2 \pm 0'7	2'9 \pm 2	6'5 \pm 2'1	39'8 \pm 5'3	52'4 \pm 5'2
30	0'16 \pm 0'15	-1'5 \pm 1'2	9'1 \pm 2'9	28'7 \pm 7'5	62'8 \pm 11'2
31	0 \pm 0'4	-1'5 \pm 1'2	13'8 \pm 2'3	37'7 \pm 4'2	49 \pm 2'4
32	0'1 \pm 0'9	1'5 \pm 4'5	5'5 \pm 0'9	37'6 \pm 4'5	59'6 \pm 4

TP: Tiempo de Protrombina; TPT: Tiempo parcial de Tromboplastina; EBM: Eosinófilos + Basófilos + Monocitos; Linf: Linfocitos; Neut: Neutrófilos.

Tabla LVII. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MAYORES 15 AÑOS.

Paciente nº	VPA	BUN	Creat	Urico	Bil t
4	58 \pm 15'5	18'7 \pm 2'5	0'6 \pm 0'09	6'3 \pm 0'5	0'5 \pm 0'2
6	57'5 \pm 6'1	13'2 \pm 3	0'8 \pm 0'3	6'4 \pm 0'4	0'4 \pm 0'2
10	46'7 \pm 18'6	14'4 \pm 3'2	0'8 \pm 0'1	7'8 \pm 0'9	0'5 \pm 0'1
11	31'2 \pm 20'4	11'8 \pm 0'8	0'7 \pm 0'2	4'5 \pm 0'4	0'5 \pm 0'3
12	48'2 \pm 5'3	12 \pm 4'3	0'7 \pm 0'04	6'9 \pm 0'5	0'5 \pm 0'1
13	62'1 \pm 16'9	13'8 \pm 2'9	0'7 \pm 0'1	3'6 \pm 0'6	0'6 \pm 0'1
14	53 \pm 11'5	12 \pm 1'2	0'8 \pm 0'08	5'5 \pm 0'6	0'4 \pm 0'07
15	47'5 \pm 15	19'2 \pm 2'2	0'8 \pm 0'04	5'2 \pm 0'3	0'3 \pm 0'05
16	74'8 \pm 16	19 \pm 5'1	0'9 \pm 0'1	4'9 \pm 0'6	0'9 \pm 2
17	59'8 \pm 8'9	15'4 \pm 2'1	0'7 \pm 0'1	5'8 \pm 0'3	0'3 \pm 0'7
25	75'5 \pm 14'3	13'6 \pm 2	0'7 \pm 0'1	4 \pm 0'7	0'3 \pm 0'08
26	39'1 \pm 30'1	20'8 \pm 5'3	0'7 \pm 0'08	5 \pm 0'1	0'3 \pm 0'1
27	62'1 \pm 9'1	11'6 \pm 0'8	0'7 \pm 0'1	4'4 \pm 0'6	0'4 \pm 0'07
28	48 \pm 15	14'4 \pm 2'3	0'9 \pm 0'07	7 \pm 1'3	0'4 \pm 0'2
29	59 \pm 33	17'2 \pm 2'1	0'5 \pm 0'08	3'9 \pm 0'6	0'4 \pm 0'1
30	60'3 \pm 15'8	13'6 \pm 3'7	0'7 \pm 0'2	4 \pm 0'6	0'2 \pm 0'05
31	70'5 \pm 8'8	12'4 \pm 2'3	0'7 \pm 0'1	4 \pm 0'4	0'5 \pm 0'1
32	62'7 \pm 15'1	16'6 \pm 2	0'9 \pm 0'05	5'8 \pm 0'5	0'4 \pm 0'1

VPA: Acido valproico; BUN: Nitrógeno ureico; Creat: Creatinina; Urico: Acido úrico; Bil t: Bilirrubina total.

Tabla LVIII. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	Bil d	Prot	Alb	GOT	GPT
4	0'1 \pm 0'09	7 \pm 0'2	4'5 \pm 0'2	17'5 \pm 4'6	26 \pm 13'8
6	0'02 \pm 0'05	6'8 \pm 0'4	4'4 \pm 1	12'2 \pm 5'7	15'5 \pm 3'3
10	0'1 \pm 0'08	7'3 \pm 0'4	4'6 \pm 0'2	19'2 \pm 6'6	26 \pm 10'8
11	0'1 \pm 0'08	6'5 \pm 0'2	4'1 \pm 0'3	11 \pm 3'5	28'4 \pm 11'1
12	0'06 \pm 0'05	6'7 \pm 0'3	4'6 \pm 0'1	18'6 \pm 4'9	18'6 \pm 9'9
13	0'1 \pm 0'05	6'3 \pm 0'2	4'5 \pm 0'2	14'4 \pm 7'6	11'6 \pm 10'5
14	0'1 \pm 0'07	6'6 \pm 0'2	4'4 \pm 0'1	17 \pm 6'7	17 \pm 11'9
15	0'1 \pm 0'07	5'9 \pm 0'1	3'9 \pm 0'1	13'2 \pm 5'8	24'8 \pm 24'2
16	0'2 \pm 0'1	6'9 \pm 0'4	5'2 \pm 0'2	22'4 \pm 10'2	29'4 \pm 9'1
17	0'08 \pm 0'08	7 \pm 0'7	4'4 \pm 0'2	14'8 \pm 5'3	13'8 \pm 7'3
25	0'1 \pm 0'08	6'7 \pm 0'2	4'1 \pm 0'1	10'8 \pm 2'7	10 \pm 4
26	0'08 \pm 0'04	6'3 \pm 0'5	4'2 \pm 0'5	20'8 \pm 7'4	41 \pm 5'7
27	0'06 \pm 0'05	6'8 \pm 0'4	4'3 \pm 0'3	11'8 \pm 8'7	10'2 \pm 4'3
28	0'1 \pm 0'08	7'4 \pm 0'3	4'6 \pm 0'2	22'2 \pm 12'2	26 \pm 17'7
29	0'1 \pm 0'08	6'2 \pm 0'3	4'1 \pm 0'2	10'8 \pm 3'3	9'2 \pm 6'7
30	0'1 \pm 0'08	6'3 \pm 1	3'9 \pm 1	13'8 \pm 7'2	22'4 \pm 9'8
31	0'1 \pm 0'08	7'1 \pm 0'2	4'6 \pm 0'2	17'6 \pm 3'2	18'2 \pm 9'6
32	0'1 \pm 0'05	6'5 \pm 0'4	4'6 \pm 0'3	17'3 \pm 1'1	34'6 \pm 22

Bil d: Bilirrubina directa; Prot: Proteínas totales; Alb: Albúmina; GOT: Transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica.

Tabla LIX. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	LDH	F alc	Amonio	Colinest
4	175'5 \pm 17'8	43'5 \pm 9'3	152 \pm 74'4	9347'7 \pm 366'5
6	162 \pm 22'3	123'2 \pm 23'4	122.2 \pm 38'1	9887'7 \pm 336'5
10	148'8 \pm 36'4	57 \pm 14'3	125'2 \pm 42'1	9167'4 \pm 687'1
11	133'6 \pm 25'9	71'6 \pm 10'2	75'4 \pm 22'7	9516 \pm 826'3
12	124'8 \pm 27	73'4 \pm 5'4	92'4 \pm 36'2	9529'8 \pm 299'7
13	139'8 \pm 14	44'8 \pm 7'5	70 \pm 29'3	9728 \pm 2061'4
14	122 \pm 16'4	74 \pm 15'9	154'4 \pm 59'3	5069'2 \pm 2642'6
15	134 \pm 34'5	34'8 \pm 6'1	95'4 \pm 82'4	7740'6 \pm 469'8
16	155'4 \pm 19'4	70'4 \pm 5'1	82 \pm 29'8	9407 \pm 1118'9
17	115'8 \pm 11'4	87 \pm 16'5	111'6 \pm 28'8	11715 \pm 666'9
25	107'2 \pm 9'8	72'2 \pm 8'7	54'4 \pm 15	9931'2 \pm 1329'2
26	136 \pm 20'5	60'2 \pm 6'7	115'6 \pm 57'7	9833'4 \pm 4134'2
27	117 \pm 8'3	50'8 \pm 12'3	135'2 \pm 103'6	10158'8 \pm 1011'5
28	187 \pm 28'6	66 \pm 6'5	105'6 \pm 50'4	8442'4 \pm 2651'3
29	100'6 \pm 34'9	62'6 \pm 11'8	97'4 \pm 51'9	8001'6 \pm 564'2
30	134'2 \pm 6	65 \pm 9'4	95'4 \pm 38'1	8470 \pm 1389'3
31	158'2 \pm 20'5	50'8 \pm 6	123 \pm 59'5	5890'2 \pm 702
32	138'6 \pm 23'5	35'6 \pm 6'1	122'3 \pm 17'3	10096'6 \pm 900'8

LDH: Lacticodeshidrogenasa; F alc: Fosfatasa alcalina; Colinest: Colinestera-
 rasa.

Tabla LX. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	LAP	GGTP	Amilasa	Acl creat
4	9'2 \pm 3'5	7'5 \pm 2'6	10'5 \pm 6'3	116'3 \pm 23'8
6	9'7 \pm 3'4	9'7 \pm 3'4	55'7 \pm 4'1	241'3 \pm 173'1
10	15 \pm 4'8	32'2 \pm 10	77'8 \pm 13'6	172'6 \pm 95'7
11	6'4 \pm 2'7	4 \pm 1'4	72 \pm 6'8	121'3 \pm 58'2
12	12'2 \pm 10	9 \pm 1'4	30'8 \pm 4	209'2 \pm 39'2
13	7'4 \pm 2'7	12'6 \pm 11'1	68'2 \pm 13'4	151'1 \pm 37'4
14	11'4 \pm 1'5	5'8 \pm 0'8	61 \pm 5	181'4 \pm 51'9
15	12'6 \pm 3'2	7'2 \pm 1'6	59'4 \pm 9'2	121'5 \pm 40'1
16	10'8 \pm 4'6	8'6 \pm 3'2	44'6 \pm 14'3	145'9 \pm 42'8
17	17'4 \pm 7'5	26'2 \pm 23'4	34'8 \pm 19'3	127'9 \pm 29'7
25	11 \pm 4'3	7'4 \pm 1'8	56'4 \pm 6'6	85'8 \pm 23'3
26	10 \pm 3'8	41 \pm 11'7	47'6 \pm 8'4	231'9 \pm 35'4
27	9 \pm 4	10'6 \pm 6'3	39'9 \pm 2'8	112'4 \pm 31'8
28	10'4 \pm 5'3	12'4 \pm 5	50'8 \pm 10'2	151'9 \pm 63'5
29	11'6 \pm 3	6'4 \pm 1'1	33 \pm 4'4	180'4 \pm 40
30	16'6 \pm 16'8	4'8 \pm 1'4	78'8 \pm 10'3	100'8 \pm 20'3
31	20 \pm 6'7	4 \pm 2'3	81'6 \pm 12'8	88'8 \pm 16'4
32	16'3 \pm 4'1	11'3 \pm 0'5	87'3 \pm 17	196'9 \pm 30'9

LAP: Lecitinaminopeptidasa; GGTP: Gammaglutamiltranspeptidasa; Acl creat: Aclaramiento de creatinina.

Tabla LXI. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS.

Paciente nº	Colesterol	Triglicéridos	Glucemia
4	218 \pm 10'2	80'2 \pm 36'4	81'7 \pm 3'7
6	172'7 \pm 53'6	197'5 \pm 106'3	80 \pm 5'7
10	200'6 \pm 18'4	101'2 \pm 11	72'4 \pm 17'1
11	207'6 \pm 5'9	78'8 \pm 20'1	79'2 \pm 3'1
12	161'8 \pm 19'6	102'8 \pm 31'1	74'4 \pm 9'5
13	170'6 \pm 22'5	71 \pm 24'3	66'2 \pm 7'3
14	124'8 \pm 6'6	77'6 \pm 23'4	83 \pm 13'1
15	175'6 \pm 8'2	79'6 \pm 22'2	75'2 \pm 7'2
16	147'8 \pm 5'8	92'6 \pm 36'6	72'2 \pm 17'5
17	213'6 \pm 44'9	99'8 \pm 28'4	88'6 \pm 15
25	163 \pm 33'6	78'8 \pm 7'7	90'8 \pm 21'3
26	260 \pm 23'9	116'8 \pm 8'1	87'6 \pm 12'8
27	227'2 \pm 17'4	181 \pm 58'8	70'8 \pm 17'2
28	200 \pm 23	113'2 \pm 13'6	76'2 \pm 19
29	121'8 \pm 13'6	92 \pm 23'2	76'4 \pm 6'3
30	161'2 \pm 12'2	104'6 \pm 25'5	74 \pm 7'7
31	181 \pm 13'5	77 \pm 16'1	77'4 \pm 10'7
32	230'6 \pm 13	112'3 \pm 19	77'3 \pm 7'6

Tabla LXII. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE AVT $< 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	CHCM	HCM	VCM	HTO
1	33'9 \pm 3'7	29 \pm 1'4	90'7 \pm 4'3	37'6 \pm 1'5
2	31'5 \pm 1'4	28 \pm 1'1	90'2 \pm 4'9	41'9 \pm 2'1
9	32'1 \pm 1'8	27'4 \pm 1'4	85'5 \pm 2'7	47'8 \pm 1'9
10	32'4 \pm 0'9	31'7 \pm 0'2	97'2 \pm 3'1	52'3 \pm 1'1
11	31'2 \pm 1'1	28'5 \pm 0'9	91'5 \pm 0'9	45'1 \pm 2'4
12	33'5 \pm 1'9	29'8 \pm 1'4	88'6 \pm 1'6	48'5 \pm 2'6
15	30'6 \pm 1'8	27'4 \pm 1'5	89'5 \pm 1'5	44'3 \pm 2'1
22	32'5 \pm 1	27'6 \pm 0'6	84'5 \pm 0'3	37'2 \pm 1'4
23	30'5 \pm 1'6	25'4 \pm 1'4	83'2 \pm 1	41'4 \pm 1'7
24	31 \pm 1'2	28'2 \pm 1'3	90'7 \pm 1'6	41'2 \pm 2
26	32 \pm 1'3	28'7 \pm 0'8	91'3 \pm 5'3	49'1 \pm 2'3
28	32'6 \pm 0'5	30 \pm 0'6	92'1 \pm 1'6	48'5 \pm 1'2

CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; HCM: Hemoglobina Corpuscular Media; VCM: Volumen Corpuscular Medio; HTO: Hematocrito.

Tabla LXIII. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $< 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	Hb	Hemat	Leuc	Plaq	VS
1	12'2 \pm 0'3	4'2 \pm 0'1	5'6 \pm 1'2	282 \pm 7	8'6 \pm 5'4
2	13'1 \pm 0'4	4'7 \pm 0'2	8'3 \pm 1'9	274'8 \pm 32'8	9'2 \pm 1'6
9	14'9 \pm 0'8	5'5 \pm 0'2	7'4 \pm 1'1	327 \pm 68'8	5 \pm 2'5
10	16'8 \pm 0'8	5'3 \pm 0'2	6'9 \pm 0'2	167'2 \pm 19'8	2'2 \pm 0'4
11	14 \pm 0'7	4'9 \pm 0'2	4'5 \pm 0'7	221'4 \pm 28'7	6'2 \pm 2'7
12	16'3 \pm 0'6	5'4 \pm 0'2	7'6 \pm 1	220'2 \pm 23'3	2'4 \pm 0'5
15	13'5 \pm 0'5	4'9 \pm 0'2	6'7 \pm 0'5	273'2 \pm 12'8	7'8 \pm 12'4
22	12'1 \pm 0'5	4'3 \pm 0'1	7'3 \pm 2'2	454 \pm 92'6	10'4 \pm 1'6
23	12'6 \pm 0'5	4'9 \pm 0'2	6'7 \pm 1'4	235'8 \pm 27'8	3'8 \pm 1'3
24	12'7 \pm 0'1	4'5 \pm 0'2	5'8 \pm 0'6	182 \pm 51'7	3'6 \pm 1'1
26	15'3 \pm 0'8	5'4 \pm 0'2	7'4 \pm 2'1	363'2 \pm 51	3'6 \pm 2'3
28	15'8 \pm 0'2	5'2 \pm 0'1	7'8 \pm 3'6	265 \pm 37'5	3'8 \pm 1'4

Hb: Hemoglobina; Hemat: Hematíes; Leuc: Leucocitos; Plaq: Plaquetas; VS: Velocidad de sedimentación.

Tabla LXIV. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $< 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	TP	TPT	EBM	Linf	Neut
1	0'4 \pm 0'3	0 \pm 1'5	7'9 \pm 3'9	55'5 \pm 17	33'8 \pm 2'4
2	0'7 \pm 0'5	-1'7 \pm 0'8	7'6 \pm 2'7	27'2 \pm 5'6	59'4 \pm 9'9
9	-0'6 \pm 0'8	-2'9 \pm 0'8	8'1 \pm 2'8	28'8 \pm 7'2	56'6 \pm 7'6
10	0'8 \pm 0'4	0'1 \pm 1'9	5'3 \pm 3'4	42'6 \pm 6'6	49'2 \pm 3'1
11	0'5 \pm 0'7	-3'1 \pm 0'5	8 \pm 2'5	28'7 \pm 6'3	59'5 \pm 6'9
12	0'3 \pm 0'7	-0'9 \pm 2'7	6'3 \pm 3'1	35'6 \pm 4	56'2 \pm 2'8
15	-0'1 \pm 0'2	-0'7 \pm 1'3	6'9 \pm 3'1	31'9 \pm 8'6	61 \pm 7'9
22	0'2 \pm 0'6	0'9 \pm 1'5	11'4 \pm 3'3	44 \pm 5'7	44'4 \pm 4'2
23	1'3 \pm 0'7	2'1 \pm 3'4	9'7 \pm 4'8	29'6 \pm 6'1	50'4 \pm 4'2
24	-2 \pm 0'4	-1'1 \pm 2'6	8'4 \pm 3'8	42'3 \pm 13'8	36'6 \pm 4'3
26	-0'5 \pm 0'2	-0'9 \pm 3'7	10'2 \pm 4'7	38'2 \pm 6'7	48 \pm 3'1
28	-2'4 \pm 0'7	0'1 \pm 0'2	8'3 \pm 4	42'2 \pm 8	50'6 \pm 6'4

TP: Tiempo de protrombina; TPT: Tiempo parcial de tromboplastina; EBM: Eosinófilos + Basófilos + Monocitos; Linf: Linfocitos; Neut: Neutrófilos.

Tabla LXV. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $< 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	BUN	Creat	Urico	Bil t
1	11'4 \pm 2'3	0'5 \pm 0'1	4'3 \pm 0'2	0'3 \pm 0'1
2	11'4 \pm 2	0'5 \pm 0'07	4'4 \pm 0'3	0'5 \pm 0'2
9	12'4 \pm 2'8	0'6 \pm 0'1	5'2 \pm 1'4	0'8 \pm 0'5
10	14'4 \pm 3'2	0'8 \pm 0'1	7'8 \pm 0'9	0'5 \pm 0'1
11	11'8 \pm 0'8	0'7 \pm 0'2	4'5 \pm 0'4	0'5 \pm 0'3
12	12 \pm 4'3	0'7 \pm 0'04	6'9 \pm 0'5	0'5 \pm 0'1
15	19'2 \pm 2'2	0'8 \pm 0'04	5'2 \pm 0'3	0'3 \pm 0'05
22	16 \pm 3'2	0'5 \pm 0'07	4'8 \pm 0'4	0'3 \pm 0'1
23	12 \pm 2'5	0'8 \pm 0'04	4'4 \pm 0'2	0'3 \pm 0'07
24	16'6 \pm 3'2	0'7 \pm 0'08	4'2 \pm 0'5	0'3 \pm 0'08
26	20'8 \pm 5'3	0'7 \pm 0'08	5 \pm 0'1	0'3 \pm 0'1
28	14'4 \pm 2'3	0'9 \pm 0'07	7 \pm 1'3	0'4 \pm 0'2

BUN: Nitrógeno ureico; Creat: Creatinina; Urico: Acido Urico; Bil t: Bili-
rrubina total.

Tabla LXVI. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $< 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	Bil d	Prot	Alb	GOT	GPT
1	0'06 \pm 0'05	6'4 \pm 0'3	4'7 \pm 0'8	20'2 \pm 4'4	13 \pm 11'4
2	0'08 \pm 0'04	6'9 \pm 0'4	4'4 \pm 0'3	19 \pm 6	22'2 \pm 9'4
9	0'2 \pm 0'4	7'2 \pm 0'5	4'4 \pm 0'3	19'8 \pm 1'9	12'4 \pm 4'7
10	0'1 \pm 0'08	7'3 \pm 0'4	4'6 \pm 0'2	19'2 \pm 6'6	26 \pm 10'8
11	0'1 \pm 0'08	6'5 \pm 0'2	4'1 \pm 0'3	11 \pm 3'5	28'4 \pm 11'1
12	0'06 \pm 0'05	6'7 \pm 0'3	4'6 \pm 0'1	18'6 \pm 4'9	18'6 \pm 9'9
15	0'1 \pm 0'07	5'9 \pm 0'1	3'9 \pm 0'1	13'2 \pm 5'8	24'8 \pm 24'2
22	0'08 \pm 0'04	6'2 \pm 0'2	3'8 \pm 0'1	21'8 \pm 6'7	14'8 \pm 6
23	0'1 \pm 0'08	6'1 \pm 0'3	4'1 \pm 0'2	11'6 \pm 3'1	12'6 \pm 8'8
24	0'1 \pm 0'05	6'7 \pm 0'3	4'2 \pm 0'2	18'4 \pm 4'6	5'6 \pm 2'3
26	0'08 \pm 0'04	6'3 \pm 0'5	4'2 \pm 0'5	20'8 \pm 7'4	41 \pm 5'7
28	0'1 \pm 0'08	7'4 \pm 0'3	4'6 \pm 0'2	22'2 \pm 12'2	26 \pm 17'7

Bil d: Bilirrubina directa; Prot: Proteínas totales; Alb: Albúmina; GOT: Transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico-piruvica.

Tabla LXVII. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT < 50 μ G/ML.

Paciente nº	LDH	F alc	Amonio	Colinest
1	143'2 \pm 16'6	172'8 \pm 26'3	102'4 \pm 50'5	11209'6 \pm 379'8
2	179 \pm 53'9	175 \pm 50'3	87'6 \pm 36'5	8184'4 \pm 559'5
9	163'6 \pm 30'5	386 \pm 62'4	78'4 \pm 20'8	9441 \pm 2952'7
10	148'8 \pm 36'4	57 \pm 14'3	125'2 \pm 42'1	9167'4 \pm 687'1
11	133'6 \pm 25'9	71'6 \pm 10'2	75'4 \pm 22'7	9516 \pm 826'3
12	124'8 \pm 27	73'4 \pm 5'4	92'4 \pm 36'2	9529'8 \pm 299'7
15	134 \pm 34'5	34'8 \pm 6'1	95'4 \pm 82'4	7740'6 \pm 469'8
22	181'4 \pm 47'1	193'2 \pm 37'1	114'8 \pm 130'7	9128 \pm 355'7
23	116 \pm 12'9	104 \pm 24	97'4 \pm 26'4	5224'8 \pm 1623'2
24	147'4 \pm 22'9	70'6 \pm 5'8	108'4 \pm 42'1	8120'2 \pm 414
26	136 \pm 20'5	60'2 \pm 6'7	115'6 \pm 57'7	9833'4 \pm 4134'2
28	187 \pm 28'6	66 \pm 6'5	105'6 \pm 50'4	8442'4 \pm 2651'3

LDH: Lacticodeshidrogenasa; F alc: Fosfatasa alcalina; Colinest: Colinesterasa.

Tabla LXVIII. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $< 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	LAP	GGTP	Amilasa	Acl creat
1	11'4 \pm 1'1	8 \pm 2'4	27 \pm 2'5	99 \pm 30'3
2	15'6 \pm 5'5	7'2 \pm 1	53 \pm 7	150 \pm 45'9
9	17'8 \pm 7'9	8'6 \pm 2'3	75'2 \pm 9'6	1255 \pm 52'9
10	15 \pm 4'8	32'2 \pm 10	77'8 \pm 13'6	172'6 \pm 95'7
11	6'4 \pm 2'7	4 \pm 1'4	72 \pm 6'8	121'3 \pm 58'2
12	12'2 \pm 10	9 \pm 1'4	30'8 \pm 4	209'2 \pm 39'2
15	12'6 \pm 3'2	7'2 \pm 1'6	59'4 \pm 9'2	121'5 \pm 40'1
22	13 \pm 3'7	7'4 \pm 2'6	84 \pm 7'7	75'4 \pm 15'7
23	17'4 \pm 7'8	4'6 \pm 3	54'8 \pm 4'5	106 \pm 17'8
24	14'8 \pm 6'8	6 \pm 0'7	98'6 \pm 10'2	95'3 \pm 20'4
26	10 \pm 3'8	41 \pm 11'7	47'6 \pm 8'4	231'9 \pm 35'4
28	10'4 \pm 5'3	12'4 \pm 5	50'8 \pm 10'2	151'9 \pm 63'5

LAP: Lecitinaminopeptidasa; GGTP: Gammaglutamiltranspeptidasa; Acl creat: Aclaramiento de creatinina.

Tabla LXIX. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $< 50 \mu\text{G}/\text{ML}$.

Paciente nº	Colesterol	Triglicéridos	Glucemia
1	168'7 \pm 30'7	93'6 \pm 8'8	75'4 \pm 22'5
2	144'8 \pm 18'1	77'6 \pm 14'7	80'2 \pm 7'2
9	154'6 \pm 13'8	62'4 \pm 11'7	77'8 \pm 12'1
10	200'6 \pm 18'4	101'2 \pm 11	72'4 \pm 17'1
11	207'6 \pm 5'9	78'8 \pm 20'1	79'2 \pm 3'1
12	161'8 \pm 19'6	102'8 \pm 31'1	74'4 \pm 9'5
15	175'6 \pm 8'2	79'6 \pm 22'2	75'2 \pm 7'2
22	140'8 \pm 1'7	65'8 \pm 25'4	63'8 \pm 14'6
23	127'6 \pm 10'5	86'2 \pm 8'4	76'4 \pm 7'7
24	112'4 \pm 7	89'2 \pm 10	75'8 \pm 11'7
26	260 \pm 23'9	116'8 \pm 8'1	87'6 \pm 12'8
28	200 \pm 23	113'2 \pm 13'6	76'2 \pm 19

Tabla LXX. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $> 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	CHCM	HCM	VCM	HTO
3	32'8 \pm 1'5	31'1 \pm 1'5	94'9 \pm 1'7	42'3 \pm 1'4
4	32'2 \pm 0'7	30'4 \pm 0'6	94'9 \pm 0'6	41'7 \pm 0'8
5	30'2 \pm 2	28'1 \pm 2'5	91'9 \pm 2'3	41'4 \pm 3'4
6	33'2 \pm 0'2	30'5 \pm 0'1	91'8 \pm 0'2	44'8 \pm 0'7
7	32'4 \pm 2'7	29 \pm 2'2	89'3 \pm 2'3	40'1 \pm 3'6
8	32'2 \pm 0'6	28 \pm 0'7	87'3 \pm 1'2	44'9 \pm 1'3
13	29'5 \pm 1'9	19'2 \pm 1	65'2 \pm 0'9	36'3 \pm 1'9
14	31'7 \pm 1'3	28'5 \pm 1	89'1 \pm 2	45'4 \pm 1'8
16	31'1 \pm 0'1	21'5 \pm 0'4	68'9 \pm 1	44'2 \pm 1'2
17	31'5 \pm 1'6	28'7 \pm 1'8	93'1 \pm 3'8	47'9 \pm 2'8
18	31'5 \pm 1'7	26'7 \pm 0'9	84'8 \pm 1'9	40 \pm 1'6
19	32'9 \pm 0'3	31'8 \pm 0'6	96'8 \pm 2'1	39 \pm 2'1
20	31'7 \pm 1'7	26'6 \pm 2'2	80'4 \pm 1	41'2 \pm 1
21	32'3 \pm 2'3	29'8 \pm 2'4	92'4 \pm 2'6	42'4 \pm 3
25	30'7 \pm 1'8	28'1 \pm 1'2	91 \pm 1	43'1 \pm 1'8
27	32'9 \pm 0'9	30'5 \pm 0'9	92'8 \pm 1	38'9 \pm 1'1
29	33 \pm 0'5	32 \pm 0'4	97'3 \pm 1'6	40'7 \pm 0'9
30	31'6 \pm 2'7	30'1 \pm 2'4	95'9 \pm 0'6	38'9 \pm 2'1
31	31'8 \pm 2'6	30'2 \pm 2'4	95'1 \pm 1'5	42'8 \pm 4
32	33'4 \pm 0'1	30'1 \pm 0'2	90'1 \pm 0'7	48 \pm 0'2

CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; HCM: Hemoglobina Corpuscular Media; VCM: Volumen Corpuscular Medio; HTO: Hematocrito.

Tabla LXXI. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $> 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	Hb	Hemat	Leuc	Plaq	VS
3	13'7 \pm 0'8	4'4 \pm 0'1	6'6 \pm 1'9	197'2 \pm 18'4	6'8 \pm 5'5
4	13'4 \pm 0'4	4'4 \pm 0'1	4'9 \pm 0'3	220'7 \pm 15'7	6 \pm 1'6
5	12'6 \pm 0'3	4'5 \pm 0'4	7 \pm 1'5	179 \pm 24'3	2'6 \pm 0'8
6	14'9 \pm 0'1	4'8 \pm 0'07	4'9 \pm 0'03	251 \pm 31'5	4 \pm 0'8
7	12'9 \pm 0'2	4'4 \pm 0'3	5'4 \pm 0'7	183'6 \pm 18'2	4'2 \pm 3'3
8	14'5 \pm 0'2	5'1 \pm 0'1	7'6 \pm 0'3	227'6 \pm 35'5	4'2 \pm 0'8
13	10'7 \pm 0'2	5'5 \pm 0'2	5'3 \pm 0'6	248'6 \pm 22'6	3'2 \pm 3'1
14	14'5 \pm 0'6	4'9 \pm 0'1	5'1 \pm 0'3	209'4 \pm 19'5	2'8 \pm 1'7
16	13'7 \pm 0'4	6'4 \pm 0'2	4'4 \pm 0'2	181 \pm 10'6	2'2 \pm 0'4
17	15 \pm 0'5	5'2 \pm 0'3	6'3 \pm 0'8	244'8 \pm 9'3	9'6 \pm 3'5
18	12'6 \pm 0'3	4'7 \pm 0'1	7'9 \pm 0'4	326'6 \pm 13'9	6'8 \pm 2'1
19	12'7 \pm 0'6	4 \pm 0'1	5'6 \pm 1'6	183 \pm 17'4	9 \pm 3'8
20	13'1 \pm 0'7	5'1 \pm 0'1	6'5 \pm 0'4	244'2 \pm 28'2	10'8 \pm 4'3
21	13'6 \pm 0'1	4'5 \pm 0'3	5'2 \pm 0'5	147'6 \pm 23'6	7 \pm 2'8
25	13'3 \pm 0'3	4'7 \pm 0'2	4'8 \pm 0'7	248'6 \pm 26'6	9'4 \pm 3'7
27	12'8 \pm 0'4	4'2 \pm 0'1	5'1 \pm 0'2	192'6 \pm 13'1	15'2 \pm 6'6
29	13'5 \pm 0'3	4'2 \pm 0'1	4'8 \pm 0'5	165'6 \pm 25	9'2 \pm 6'9
30	12'1 \pm 1	4 \pm 0'2	7'8 \pm 3'6	265 \pm 37'5	10'6 \pm 12'9
31	13'5 \pm 0'2	4'5 \pm 0'4	6'5 \pm 0'4	186'4 \pm 17'3	7'4 \pm 4'3
32	16'1 \pm 0'1	5'3 \pm 0	5'7 \pm 0'2	252'3 \pm 18'7	2 \pm 0'0

Hb: Hemoglobina; Hemat: Hematíes; Leuc: Leucocitos; Plaq: Plaquetas; VS: Velocidad de sedimentación.

Tabla LXXII. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $> 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	TP	TPT	EBM	Linf	Neut
3	0 \pm 0'4	1'9 \pm 2'7	7'8 \pm 1'8	34'4 \pm 7'9	55'5 \pm 10'4
4	0'5 \pm 0'3	0'7 \pm 2'2	8'1 \pm 1'1	38'5 \pm 4'9	53'5 \pm 5'1
5	0'1 \pm 0'2	4'1 \pm 0'5	8'5 \pm 3'7	33'4 \pm 13'4	54'2 \pm 9'2
6	0'4 \pm 0'2	-0'2 \pm 1'2	9'7 \pm 4'6	38 \pm 2'5	47'7 \pm 1'8
7	0'4 \pm 0'4	-1'1 \pm 0'8	13'6 \pm 7'2	41'6 \pm 13'3	42 \pm 7'6
8	0'8 \pm 0'7	-2 \pm 1'5	13'1 \pm 5'6	32'4 \pm 3'8	46'5 \pm 6'9
13	-0'08 \pm 0'2	-2'1 \pm 1'6	5'1 \pm 3	37'5 \pm 8'2	57'3 \pm 9'5
14	0'6 \pm 0'6	-0'1 \pm 1'8	6'5 \pm 3'7	40'2 \pm 9'3	53'2 \pm 5
16	-0'02 \pm 0'1	-0'7 \pm 0'8	8'6 \pm 14'7	29'8 \pm 14'7	66 \pm 4'1
17	-0'3 \pm 0'3	-1'9 \pm 0'5	7'1 \pm 1'7	31'1 \pm 2'5	59'2 \pm 8'4
18	0'7 \pm 0'7	0'5 \pm 2'3	9'6 \pm 8	38'4 \pm 4'6	42'8 \pm 22'3
19	1'3 \pm 0'3	2'3 \pm 1'3	8'5 \pm 3'8	33'7 \pm 6'8	48'4 \pm 14'9
20	-0'4 \pm 0'2	0'3 \pm 0'1	9'3 \pm 5	33 \pm 4'8	53 \pm 3'7
21	0'3 \pm 0'1	-0'3 \pm 2'2	18'1 \pm 1	40 \pm 8'9	44'4 \pm 3'9
25	0'3 \pm 0'2	-2'1 \pm 1'1	6'7 \pm 1'3	43'9 \pm 2'6	48'8 \pm 2'8
27	-0'4 \pm 0'8	3'4 \pm 0'1	12 \pm 2'3	35'5 \pm 5	52'3 \pm 5'5
29	0'2 \pm 0'7	2'9 \pm 2	6'5 \pm 2'1	39'8 \pm 5'3	52'4 \pm 5'2
30	0'16 \pm 0'15	1'5 \pm 1'2	9'1 \pm 2'9	28'7 \pm 7'5	62'8 \pm 11'2
31	0 \pm 0'4	-1'5 \pm 1'2	13'8 \pm 2'3	37'7 \pm 4'2	49 \pm 2'4
32	0'1 \pm 0'9	1'5 \pm 4'5	5'5 \pm 0'9	37'6 \pm 4'5	59'6 \pm 4

TP: Tiempo de protrombina; TPT: Tiempo parcial de Tromboplastina; EBM: Eosinófilos + Basófilos + Monocitos; Linf: Linfocitos; Neut: Neutrófilos.

Tabla LXXIII. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $> 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	BUN	Creat	Urico	Bil t
3	16'4 \pm 2'7	0'7 \pm 0'04	5 \pm 0'5	0'4 \pm 0'1
4	18'7 \pm 2'5	0'6 \pm 0'09	6'3 \pm 0'5	0'5 \pm 0'2
5	13'4 \pm 1'1	0'6 \pm 0'05	3'6 \pm 0'2	0'3 \pm 0'08
6	13'2 \pm 3	0'8 \pm 0'3	6'4 \pm 0'4	0'4 \pm 0'2
7	11'6 \pm 3'5	0'5 \pm 0'0	4'2 \pm 0'6	0'4 \pm 0'3
8	13 \pm 2'7	0'5 \pm 0'1	3'8 \pm 0'5	0'6 \pm 0'3
13	13'8 \pm 2'9	0'7 \pm 0'1	3'6 \pm 0'6	0'6 \pm 0'1
14	12 \pm 1'2	0'8 \pm 0'08	5'5 \pm 0'6	0'4 \pm 0'07
16	19 \pm 5'1	0'9 \pm 0'1	4'9 \pm 0'6	0'9 \pm 2
17	15'4 \pm 2'1	0'7 \pm 0'1	5'8 \pm 0'3	0'3 \pm 0'07
18	14'2 \pm 2'5	0'5 \pm 0'1	6'5 \pm 0'6	0'2 \pm 0'04
19	13'4 \pm 2'4	0'7 \pm 0'2	4'6 \pm 0'4	0'1 \pm 0'04
20	11'6 \pm 3'8	0'6 \pm 0'04	4'6 \pm 0'4	0'3 \pm 0'1
21	17'6 \pm 3'2	0'7 \pm 0'2	4'7 \pm 0'5	0'5 \pm 0'3
25	13'6 \pm 2	0'7 \pm 0'1	4 \pm 0'7	0'3 \pm 0'08
27	11'6 \pm 0'8	0'7 \pm 0'1	4'4 \pm 0'6	0'4 \pm 0'07
29	17'2 \pm 2'1	0'5 \pm 0'08	3'9 \pm 0'6	0'4 \pm 0'1
30	13'6 \pm 3'7	0'7 \pm 0'2	4 \pm 0'6	0'2 \pm 0'05
31	12'4 \pm 2'3	0'7 \pm 0'1	4 \pm 0'4	0'5 \pm 0'1
32	16'6 \pm 2	0'9 \pm 0'05	5'8 \pm 0'5	0'4 \pm 0'1

BUN: Nitrógeno ureico; Creat: Creatinina; Urico: Acido úrico; Bil t: Bilirrubina total.

Tabla LXXIV. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $> 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	Bil d	Prot	Alb	GOT	GPT
3	0'1 \pm 0'2	6'5 \pm 0'4	4'4 \pm 0'3	20'8 \pm 17'7	11'4 \pm 11'4
4	0'1 \pm 0'09	7 \pm 0'2	4'3 \pm 0'2	17'5 \pm 4'6	26 \pm 13'8
5	0'1 \pm 0'04	6'6 \pm 0'3	4'1 \pm 0'1	19'8 \pm 6'4	31 \pm 15'2
6	0'02 \pm 0'05	6'8 \pm 0'4	4'4 \pm 1	12'2 \pm 5'7	15'5 \pm 3'3
7	0'2 \pm 0'4	6'4 \pm 0'4	4'4 \pm 0'2	21 \pm 15'7	14'8 \pm 8'9
8	0'1 \pm 0'1	6'8 \pm 0'1	4'3 \pm 0'3	18'6 \pm 8'4	18'6 \pm 10'4
13	0'1 \pm 0'05	6'3 \pm 0'2	4'5 \pm 0'2	14'4 \pm 7'6	11'6 \pm 10'5
14	0'1 \pm 0'07	6'6 \pm 0'2	4'4 \pm 0'1	17 \pm 6'7	17 \pm 11'9
16	0'2 \pm 0'1	6'9 \pm 0'4	5'2 \pm 0'2	22'4 \pm 10'2	29'4 \pm 9'1
17	0'08 \pm 0'08	7 \pm 0'7	4'4 \pm 0'2	14'8 \pm 5'3	13'8 \pm 7'3
18	0'06 \pm 0'05	6'5 \pm 0'2	4'3 \pm 0'08	21'8 \pm 11'1	25'8 \pm 12'3
19	0'1 \pm 0'04	7'5 \pm 0'4	4'7 \pm 0'2	16'6 \pm 5'1	14'6 \pm 2'6
20	0'02 \pm 0'04	6'7 \pm 0'4	4'4 \pm 0'3	6'4 \pm 4	13'2 \pm 4'8
21	0'1 \pm 0'1	6'7 \pm 0'5	4'4 \pm 0'4	17'4 \pm 5'1	25'4 \pm 6'9
25	0'1 \pm 0'08	6'7 \pm 0'2	4'1 \pm 0'1	10'8 \pm 2'7	10 \pm 4
27	0'06 \pm 0'05	6'8 \pm 0'4	4'3 \pm 0'3	11'8 \pm 8'7	10'2 \pm 4'3
29	0'1 \pm 0'08	6'2 \pm 0'3	4'1 \pm 0'2	10'8 \pm 3'3	9'2 \pm 6'7
30	0'1 \pm 0'08	6'3 \pm 1	3'9 \pm 1	13'8 \pm 7'2	22'4 \pm 9'8
31	0'1 \pm 0'08	7'1 \pm 0'2	4'6 \pm 0'2	17'6 \pm 3'2	18'2 \pm 9'6
32	0'1 \pm 0'05	6'5 \pm 0'4	4'6 \pm 0'3	17'3 \pm 1'1	34'6 \pm 22

Bil d: Bilirrubina directa; Prot: Proteínas totales; Alb: Albúmina; GOT: Transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico-piruvica.

Tabla LXXV. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $> 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	LDH	F alc	Amonio	Colinest
3	117'4 \pm 26'7	67'8 \pm 13'9	78'2 \pm 17'3	8852 \pm 769'9
4	175'5 \pm 17'8	43'5 \pm 9'3	152 \pm 74'4	9347'7 \pm 366'5
5	106 \pm 11'2	70 \pm 6'6	80'2 \pm 45'3	8011'2 \pm 1161'3
6	162 \pm 22'3	123'2 \pm 23'4	122'2 \pm 38'1	9887'7 \pm 336'5
7	183'8 \pm 59'8	206'8 \pm 25'6	103'4 \pm 65'4	9853'8 \pm 37'2
8	159'2 \pm 29'3	135'8 \pm 24'9	173'2 \pm 58'8	10250'6 \pm 943'3
13	139'8 \pm 14	44'8 \pm 7'5	70 \pm 29'3	9728 \pm 2061'4
14	122 \pm 16'4	74 \pm 15'9	154'4 \pm 59'3	5069'2 \pm 2642'6
16	155'4 \pm 19'4	70'4 \pm 5'1	82 \pm 29'8	9407 \pm 1118'9
17	115'8 \pm 11'4	87 \pm 16'5	111'6 \pm 28'8	11715 \pm 666'9
18	181'6 \pm 9'5	258'8 \pm 54'3	73'4 \pm 19'3	12542'4 \pm 357'1
19	141'2 \pm 17'3	69'4 \pm 15'2	145'8 \pm 56'9	7338'8 \pm 636'6
20	117 \pm 5'7	211'8 \pm 15	169'2 \pm 107	10500'2 \pm 906'1
21	165'5 \pm 41'3	159'8 \pm 39'1	117'6 \pm 78'9	9455'2 \pm 347'3
25	107'2 \pm 9'8	72'2 \pm 8'7	54'4 \pm 15	9931'2 \pm 1329'2
27	117 \pm 8'3	50'8 \pm 12'3	135'2 \pm 103'6	10158'8 \pm 1011'5
29	100'6 \pm 34'9	62'6 \pm 11'8	97'4 \pm 51'9	8001'6 \pm 564'2
30	134'2 \pm 6	65 \pm 9'4	95'4 \pm 38'1	8470 \pm 1389'3
31	158'2 \pm 20'5	40'8 \pm 6	123 \pm 59'5	5890'2 \pm 702
32	138'6 \pm 23'5	35'6 \pm 6'1	122'3 \pm 17'3	10096'6 \pm 900'8

LDH: Lacticodeshidrogenasa; F alc: Fosfatasa alcalina; Colinest: Colinesterasa.

Tabla LXXVI. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $> 50 \mu\text{G/ML}$.

Paciente nº	LAP	GGTP	Amilasa	Acl creat
3	11'6 \pm 6'8	10'4 \pm 11	51'8 \pm 2'8	118'5 \pm 22'5
4	9'2 \pm 3'5	7'5 \pm 2'6	105 \pm 6'3	116'3 \pm 23'8
5	14'2 \pm 2'4	7'2 \pm 1'9	46'8 \pm 13'4	125'9 \pm 8'8
6	9'7 \pm 3'4	9'7 \pm 3'4	55'7 \pm 4'1	241'3 \pm 173'1
7	17'8 \pm 6'6	7'6 \pm 2'3	70'6 \pm 5'5	164'7 \pm 84'5
8	12'6 \pm 4'5	4'8 \pm 0'8	54'8 \pm 8'1	161'1 \pm 54
13	7'4 \pm 2'7	12'6 \pm 11'1	68'2 \pm 13'4	151'1 \pm 37'4
14	11'4 \pm 1'5	5'8 \pm 0'8	61 \pm 5	181'4 \pm 51'9
16	10'8 \pm 4'6	8'6 \pm 3'2	44'6 \pm 14'3	145'9 \pm 42'8
17	17'4 \pm 7'5	26'2 \pm 23'4	34'8 \pm 19'3	127'9 \pm 29'7
18	11 \pm 3'7	7'8 \pm 0'4	29 \pm 1'8	111 \pm 37'9
19	11'8 \pm 2'3	11'2 \pm 15'5	43 \pm 19'5	78'8 \pm 20'8
20	11'4 \pm 2	7 \pm 1'8	89 \pm 8'4	93'5 \pm 48'5
21	16'2 \pm 2'7	4'4 \pm 0'8	61'6 \pm 7'5	135 \pm 40'5
25	11 \pm 4'3	7'4 \pm 1'8	56'4 \pm 6'6	85'8 \pm 23'3
27	9 \pm 4	10'6 \pm 6'3	39'4 \pm 2'8	112'4 \pm 31'8
29	11'6 \pm 3	6'4 \pm 1'1	33 \pm 4'4	180'4 \pm 40
30	16'6 \pm 16'8	4'8 \pm 1'4	78'8 \pm 10'3	100'8 \pm 20'3
31	20 \pm 6'7	4 \pm 2'3	81'6 \pm 12'8	88'8 \pm 16'4
32	16'3 \pm 4'1	11'3 \pm 0'5	87'3 \pm 17	196'9 \pm 30'9

LAP: Lecitinaminopeptidasa; GGTP: gammaglutamiltranspeptidasa; Acl creat: Aclaramiento de Creatinina.

Tabla LXXVII. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT $> 50 \mu\text{G/ML}$

Paciente nº	Colesterol	Triglicéridos	Glucemia
3	142'8 \pm 17'2	75 \pm 13'8	78'6 \pm 6'2
4	218 \pm 10'2	80'2 \pm 36'4	81'7 \pm 3'7
5	149'4 \pm 7'6	41'2 \pm 6'8	75'4 \pm 3'2
6	172'7 \pm 53'6	197'5 \pm 106'3	80 \pm 5'7
7	172'2 \pm 4'9	48'8 \pm 6'9	78'8 \pm 20'3
8	173'8 \pm 8'8	56'2 \pm 11'3	76 \pm 3'5
13	170'6 \pm 22'5	71 \pm 24'3	66'2 \pm 7'3
14	124'8 \pm 6'6	77'6 \pm 23'4	83 \pm 13'1
16	147'8 \pm 5'8	92'6 \pm 36'6	72'2 \pm 17'5
17	213'6 \pm 44'9	99'8 \pm 28'4	88'6 \pm 15
18	138'2 \pm 15'9	85'8 \pm 10'5	78'8 \pm 3'2
19	141'4 \pm 13'6	71'6 \pm 12'4	70'6 \pm 3'5
20	165'2 \pm 21'1	91'4 \pm 9'3	75'2 \pm 4'9
21	187 \pm 11'5	70'4 \pm 17'3	82 \pm 10
25	163 \pm 33'6	78'8 \pm 7'7	90'8 \pm 21'3
27	227'2 \pm 17'4	181 \pm 58'8	70'8 \pm 17'2
29	121'8 \pm 13'6	92 \pm 23'2	76'4 \pm 6'3
30	161'2 \pm 12'2	104'6 \pm 25'5	74 \pm 7'7
31	181 \pm 13'5	77 \pm 16'1	77'4 \pm 10'7
32	230'6 \pm 13	112'3 \pm 19	77'3 \pm 7'6

Tabla LXXVIII. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) POR SEXOS.

	Varones	Mujeres	p
Conc Hb Corp Media	32'5 \pm 1'7	31'6 \pm 1'7	NS
Hb Corp Media	28'5 \pm 2'7	28'4 \pm 3	NS
Vol Corp Medio	88'1 \pm 7'2	89'9 \pm 7'4	NS
Hematocrito	45'2 \pm 5	41'8 \pm 3'2	0'02
Hemoglobina	14'6 \pm 1'6	13'1 \pm 1'0	0'003
Hematíes	5'1 \pm 0'6	4'6 \pm 0'4	0'008
Leucocitos	8'1 \pm 8'8	6'2 \pm 1'6	NS
Plaquetas	266'7 \pm 92	223'2 \pm 49'5	NS
Vel Sedimentación	4'3 \pm 3'3	7'4 \pm 5'5	NS
T. Protrombina	0'5 \pm 0'1	0'3 \pm 0'2	NS
T.P. Tromboplastina	-0'1 \pm 0'5	0'1 \pm 0'6	NS
Eos, Baso, Mono	8'5 \pm 4'2	9'2 \pm 4	NS
Linfocitos	39'6 \pm 11'2	34'8 \pm 8	NS
Neutrófilos	50'3 \pm 9'3	53'3 \pm 9'9	NS



Tabla LXXIX. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) POR SEXOS.

	Varones		Mujeres		p
Ac. valproico	52'1 \pm	21'5	60'3 \pm	23'8	NS
Nitrógeno ureico	14'4 \pm	4'3	14'3 \pm	3'3	NS
Creatinina	0'7 \pm	0'2	0'6 \pm	0'1	NS
Ac. úrico	5'6 \pm	1'3	4'6 \pm	0'9	0'015
Bilirrubina total	0'4 \pm	0'2	0'4 \pm	0'2	NS
Bilirrubina directa	0'1 \pm	0'1	0'1 \pm	0'09	NS
Proteínas	6'7 \pm	0'5	6'6 \pm	0'5	NS
Albúmina	4'5 \pm	0'5	4'3 \pm	0'3	NS
T. glut. oxalacético	19'5 \pm	7'8	15'2 \pm	7'5	NS
T. glut. pirúvico	21'5 \pm	13'1	17'6 \pm	11'9	NS
Lacticodesh.	154'2 \pm	36'1	136'9 \pm	33'1	NS
Fosfatasa alc.	129'8 \pm	100'4	95'3 \pm	63'7	NS
Amonio	109'2 \pm	56'5	106'5 \pm	60'3	NS
Colinesterasa	9214'8 \pm	2265'8	8944'9 \pm	1941'6	NS
Lecitinaminop.	12'9 \pm	5'6	12'9 \pm	6'4	NS
Gglutamitransp.	13'7 \pm	12	8 \pm	8'3	NS
Amilasa	58'4 \pm	20'8	60'1 \pm	22'5	NS
Ac. creatinina	163'1 \pm	79'8	119'1 \pm	40'6	0'044
Colesterol	176'1 \pm	41'9	165'5 \pm	35'7	NS
Triglicéridos	96'5 \pm	46'3	85 \pm	33'2	NS
Glucemia	76'4 \pm	15'1	76'8 \pm	8'8	NS

Tabla LXXX. VALORES HEMATOLOGICOS (\bar{x} \pm DS) POR EDADES.

	< 15 años	> 15 años	p
Conc Hb Corp Media	32 \pm 1'9	31'9 \pm 1'7	NS
Hb Corp Media	28'3 \pm 2'2	28'6 \pm 3'4	NS
Vol Corp Medio	88'8 \pm 5	89'6 \pm 8'8	NS
Hematocrito	41'3 \pm 3'3	44'4 \pm 4'5	0'037
Hemoglobina	13'1 \pm 0'9	14'1 \pm 1'6	0'043
Hematíes	4'6 \pm 0'4	5 \pm 0'6	0'038
Leucocitos	7'3 \pm 5'3	6'6 \pm 5'7	NS
Plaquetas	246 \pm 87'4	233'4 \pm 54'1	NS
Vel sedimentación	6'5 \pm 3'8	6 \pm 5'9	NS
T. Protrombina	0'2 \pm 0'6	0'1 \pm 0'3	NS
T.P. Tromboplastina	1'1 \pm 1'5	0'8 \pm 0'5	NS
Eos, Baso, Mono	8 \pm 3'4	10'1 \pm 4'6	NS
Linfocitos	36'4 \pm 7'8	36'7 \pm 11'4	NS
Neutrófilos	54'8 \pm 7'6	49'1 \pm 11'2	NS

Tabla LXXXI. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) POR EDADES.

	< 15 años		> 15 años		p
Ac. valproico	58'7 \pm	27'5	56'3 \pm	19'1	NS
Nitrógeno ureico	13'6 \pm	3'2	14'9 \pm	3'9	NS
Creatinina	0'6 \pm	0'1	0'7 \pm	0'1	0'008
Ac. úrico	4'6 \pm	0'8	5'2 \pm	1'3	NS
Bilirrubina total	0'4 \pm	0'2	0'4 \pm	0'2	NS
Bilirrubina directa	0'1 \pm	0'1	0'1 \pm	0'9	NS
Proteínas	6'6 \pm	0'5	6'7 \pm	0'5	NS
Albúmina	4'3 \pm	0'4	4'4 \pm	0'4	NS
T.glut.oxalacético	18 \pm	8'7	15'8 \pm	7	NS
T.glut.pirúvico	16'8 \pm	10'5	20'9 \pm	13'6	NS
Lacticodesh.	150'1 \pm	39'4	137'6 \pm	30'3	NS
Fosfatasa alc.	162'9 \pm	91'7	63'1 \pm	21'9	0'001
Amonio	109'2 \pm	64'8	106'1 \pm	53'7	NS
Colinesterasa	9150'8 \pm	1990'1	8956'2 \pm	2127'8	NS
Lecitinaminop.	14 \pm	5'2	12 \pm	6'6	NS
Gglutamitransp.	7'3 \pm	5'2	12'4 \pm	12'4	NS
Amilasa	59'9 \pm	22'2	59'1 \pm	21'7	NS
Ac. creatinina	116'5 \pm	46'2	150'4 \pm	68'3	NS
Colesterol	151'3 \pm	23'7	184'1 \pm	41'5	0'013
Triglicéridos	72'5 \pm	19'5	102'8 \pm	44'9	0'024
Glucemia	76 \pm	10'9	77'2 \pm	11'9	NS

Tabla LXXXII. VALORES HEMATOLOGICOS ($\bar{x} \pm DS$) POR CONCENTRACIONES DE AVT.

	$\leq 50 \mu\text{g}$	$> 50 \mu\text{g}$	p
Conc Hb Corp Media	31'9 \pm 2	31'9 \pm 1'7	NS
Hb Corp Media	28'1 \pm 2'7	28'6 \pm 3	NS
Vol Corp Medio	88'4 \pm 6'9	89'6 \pm 7'5	NS
Hematocrito	43'6 \pm 4'7	42'8 \pm 4'1	NS
Hemoglobina	13'8 \pm 1'6	13'6 \pm 1'3	NS
Hematíes	4'9 \pm 0'4	4'8 \pm 0'6	NS
Leucocitos	6'6 \pm 1'7	7'1 \pm 6'5	NS
Plaquetas	261'2 \pm 58'9	229'6 \pm 73'9	NS
Vel sedimentación	5'9 \pm 4'9	6'4 \pm 5'1	NS
T. Protrombina	0'7 \pm 0'4	0'5 \pm 0'2	NS
T.P. Tromboplastina	0'3 \pm 0'9	0'8 \pm 1	NS
Eos, Baso, Mono	7'4 \pm 3'4	9'6 \pm 4'2	NS
Linfocitos	35'9 \pm 10'3	36'8 \pm 9'2	NS
Neutrófilos	52'1 \pm 12	52'3 \pm 8'7	NS

Tabla LXXXIII. VALORES BIOQUIMICOS ($\bar{x} \pm DS$) POR CONCENTRACIONES DE AVT.

	< 50 μ g		> 50 μ g		p
Nitrógeno ureico	13'6 \pm	4	14'6 \pm	3'5	NS
Creatinina	0'7 \pm	0'1	0'7 \pm	0'1	NS
Ac.úrico	5'1 \pm	1'1	4'9 \pm	1'2	NS
Bilirrubina total	0'4 \pm	0'1	0'4 \pm	0'2	NS
Bilirrubina directa	0'1 \pm	0'08	0'12 \pm	0'15	NS
Proteínas	6'6 \pm	0'5	6'7 \pm	0'5	NS
Albúmina	4'3 \pm	0'4	4'4 \pm	0'4	NS
T.glut.oxalacético	17'2 \pm	7'7	16'6 \pm	8	NS
T.glut.pirúvico	22'2 \pm	13'7	17'7 \pm	11'7	NS
Lactidesh.	145'3 \pm	35'8	142'3 \pm	34'9	NS
Fosfatasa alc.	121'9 \pm	101'1	101'8 \pm	69'5	NS
Amonio	111'6 \pm	59'7	105'7 \pm	58'6	NS
Colinesterasa	8888'3 \pm	2464'4	9110'4 \pm	1872'3	NS
Lecitinaminop.	12'7 \pm	6'7	13 \pm	5'8	NS
Gglutamitransp.	11'5 \pm	12	9'5 \pm	9'3	NS
Amilasa	63'1 \pm	21'6	57'9 \pm	21'9	NS
Ac. creatinina	140'3 \pm	59'9	133 \pm	62'5	NS
Colesterol	173 \pm	43'6	167'8 \pm	35'8	NS
Triglicéridos	88'1 \pm	26'3	89'6 \pm	43'1	NS
Glucemia	80'2 \pm	11'3	75'1 \pm	11'2	NS

Tabla LXXXIV. N/D* ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES VARONES (161).

1	2'2 \pm 1'2	(3'8 \pm 0'4)
6	4'3 \pm 0'4	(3'8 \pm 0'3)
7	2'3 \pm 0'3	(3'8 \pm 0'4)
9	2'3 \pm 1'7	(3'8 \pm 0'4)
10	3 \pm 1'2	(3'8 \pm 0'3)
12	3'1 \pm 0'3	(3'8 \pm 0'3)
14	2 \pm 0'4	(3'8 \pm 0'3)
16	3'7 \pm 0'8	(3'8 \pm 0'3)
22	3'4 \pm 1'9	(3'5 \pm 0'3)
26	3'2 \pm 1'7	(3'8 \pm 0'3)
28	3'7 \pm 1'1	(3'8 \pm 0'3)
32	2'9 \pm 0'7	(3'8 \pm 0'3)

* Índice nivel/dosis de ácido valproico total.

() Valores de referencia.

Tabla LXXXV. N/D* ($\bar{x} \pm DS$) EN LAS PACIENTES MUJERES (161).

2	2'2 \pm 1'6	(3'8 \pm 0'4)
3	2'4 \pm 1'2	(3'8 \pm 0'4)
4	4'2 \pm 1'1	(3'8 \pm 0'3)
5	2'5 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
8	3 \pm 0'2	(3'8 \pm 0'4)
11	1'8 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
13	2 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
15	2'3 \pm 0'1	(3'8 \pm 0'3)
17	2'9 \pm 0'4	(3'8 \pm 0'3)
18	1'9 \pm 0'1	(3'5 \pm 0'3)
19	2'7 \pm 0'7	(3'8 \pm 0'3)
20	2'1 \pm 1'4	(3'8 \pm 0'4)
21	4'1 \pm 0'2	(3'8 \pm 0'4)
23	1'1 \pm 0'4	(3'8 \pm 0'4)
24	2'2 \pm 1'3	(3'8 \pm 0'4)
25	4'1 \pm 0'7	(3'8 \pm 0'3)
27	3'9 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
29	2'2 \pm 1'2	(3'8 \pm 0'3)
30	2'2 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
31	2'6 \pm 0'3	(3'8 \pm 0'3)

* Índice nivel/dosis de ácido valproico total.

() Valores de referencia.

Tabla LXXXVI. N/D* ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS (161).

1	2'2 \pm 1'2	(3'8 \pm 0'4)
2	2'2 \pm 1'6	(3'8 \pm 0'4)
3	2'4 \pm 1'2	(3'8 \pm 0'4)
5	2'5 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
7	2'3 \pm 0'3	(3'8 \pm 0'4)
8	3 \pm 0'2	(3'8 \pm 0'4)
9	2'3 \pm 1'7	(3'8 \pm 0'4)
18	1'9 \pm 0'1	(3'5 \pm 0'3)
19	2'7 \pm 0'7	(3'8 \pm 0'3)
20	2'1 \pm 1'4	(3'8 \pm 0'4)
21	4'1 \pm 0'2	(3'8 \pm 0'4)
22	3'4 \pm 1'9	(3'5 \pm 0'3)
23	1'1 \pm 0'4	(3'8 \pm 0'4)
24	2'2 \pm 1'3	(3'8 \pm 0'4)

* Índice nivel/dosis de ácido valproico total.

() Valores de referencia.

Tabla LXXXVII. N/D* ($\bar{x} \pm DS$) EN LOS PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS (161).

4	4'2 \pm 1'1	(3'8 \pm 0'3)
6	4'3 \pm 0'4	(3'8 \pm 0'3)
10	3 \pm 1'2	(3'8 \pm 0'3)
11	1'8 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
12	3'1 \pm 0'3	(3'8 \pm 0'3)
13	2 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
14	2 \pm 0'4	(3'8 \pm 0'3)
15	2'3 \pm 0'1	(3'8 \pm 0'3)
16	3'7 \pm 0'8	(3'8 \pm 0'3)
17	2'9 \pm 0'8	(3'8 \pm 0'3)
25	4'1 \pm 0'7	(3'8 \pm 0'3)
26	2'2 \pm 1'7	(3'8 \pm 0'3)
27	3'9 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
28	3'7 \pm 1'1	(3'8 \pm 0'3)
29	2'2 \pm 1'2	(3'8 \pm 0'3)
30	2'2 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
31	2'6 \pm 0'3	(3'8 \pm 0'3)
32	2'9 \pm 0'7	(3'8 \pm 0'3)

* Índice nivel/dosis de ácido valproico total.

() Valores de referencia.

Tabla LXXXVIII. N/D* ($\bar{x} \pm DS$) EN LAS CONCENTRACIONES DE AVT
< 50 $\mu\text{G}/\text{ML}$ (161).

1	2'2 \pm 1'2	(3'8 \pm 0'4)
2	2'2 \pm 1'6	(3'8 \pm 0'4)
9	2'3 \pm 1'7	(3'8 \pm 0'4)
10	3 \pm 1'2	(3'8 \pm 0'3)
11	1'8 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
12	3'1 \pm 0'3	(3'8 \pm 0'3)
15	2'3 \pm 0'1	(3'8 \pm 0'3)
22	3'4 \pm 1'9	(3'5 \pm 0'3)
23	1'1 \pm 0'4	(3'8 \pm 0'4)
24	2'2 \pm 1'3	(3'8 \pm 0'4)
26	2'2 \pm 1'7	(3'8 \pm 0'3)
28	3'7 \pm 1'1	(3'8 \pm 0'3)

* Índice nivel/dosis de ácido valproico total.

() Valores de referencia.

Tabla LXXXIX. N/D* ($\bar{x} \pm DS$) EN LAS CONCENTRACIONES DE AVT
>50 $\mu\text{G}/\text{ML}$ (161).

3	2'4 \pm 1'2	(3'8 \pm 0'4)
4	4'2 \pm 1'1	(3'8 \pm 0'3)
5	2'5 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
6	4'3 \pm 0'4	(3'8 \pm 0'3)
7	2'3 \pm 0'3	(3'8 \pm 0'4)
8	3 \pm 0'2	(3'8 \pm 0'4)
13	2 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
14	2 \pm 0'4	(3'8 \pm 0'3)
16	3'7 \pm 0'8	(3'8 \pm 0'3)
17	2'9 \pm 0'4	(3'8 \pm 0'3)
18	1'9 \pm 0'1	(3'5 \pm 0'3)
19	2'7 \pm 0'7	(3'8 \pm 0'3)
20	2'1 \pm 1'4	(3'8 \pm 0'4)
21	4'1 \pm 0'2	(3'8 \pm 0'4)
25	4'1 \pm 0'7	(3'8 \pm 0'3)
27	3'9 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
29	2'2 \pm 1'2	(3'8 \pm 0'3)
30	2'2 \pm 0'5	(3'8 \pm 0'3)
31	2'6 \pm 0'3	(3'8 \pm 0'3)
31	2'9 \pm 0'7	(3'8 \pm 0'3)

* Índice nivel/dosis de ácido valproico total.

() Valores de referencia.

Tabla XC. CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES VARONES* (161).

Controles	1º	2º	3º	4º	5º		
1	2'55	2'34	3'17	3'1	0'13	(4,31-3,37)	Mal
6	4'97	4'35	3'88	4'12		(4,18-3,44)	Buen
7	2'06	2'45	2'11	2'73	2'63	(4,31-3,37)	Mal
9	4'5	0	2'91	1'4	3'14	(4,31-3,37)	Mal
10	3'56	3'36	1'63	2'02	4'6	(4,18-3,44)	Mal
12	3'15	3'27	2'97	3'56	2'63	(4,18-3,44)	Mal
14	2'81	1'64	1'94	1'82	2'19	(4,18-3,44)	Mal
16	5'14	3'12	3'38	3'93	3'37	(4,18-3,44)	Mal
22	3'51	0'08	5'31	3'7	4'42	(3,85-3,19)	Aceptable
26	3'8	0'18	0'58	2'92	3'59	(4,18-3,44)	Mal
28	3'83	5'25	2'11	3'37	4'09	(4,18-3,44)	Irregular
32	2'31	3'73	2'86			(4,18-3,44)	Irregular

* Valores de referencia ().

Tabla XCI. CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO EN LAS PACIENTES MUJERES* (161).

Controles	1º	2º	3º	4º	5º		
2	1'55	3'99	0'89	4'05	0'7	(4,31-3,37)	Mal
3	0'37	3'81	2'66	2'63	2'77	(4,31-3,37)	Mal
4	5'37	3'53	5'01	3'02		(4,18-3,44)	Aceptable
5	2'96	3'06	2'24	1'64	2'65	(4,18-3,44)	Mal
8	2'99	3'23	2'6	3'15	3'32	(4,31-3,37)	Mal
11	2'52	1'11	2'25	3'23	0'16	(4,18-3,44)	Mal
13	2'04	2'58	2'55	1'41	1'52	(4,18-3,44)	Mal
15	4'88	2'33	2'3	2'7	2'26	(4,18-3,44)	Mal
17	3'28	3'29	3'17	2'28	2'72	(4,18-3,44)	Mal
18	1'98	1'95	2'04	1'79	2'11	(3,85-3,19)	Mal
19	3'43	2'17	1'64	3'39	2'96	(4,18-3,44)	Mal
20	4'05	0'01	2'47	1'53	2'44	(4,31-3,37)	Mal
21	4'61	4'11	3'79	4'11	4'13	(4,31-3,37)	Buen
23	0'77	1'78	1'16	1'51	0'75	(4,31-3,37)	Mal
24	3'59	0'02	2'72	2'64	2'26	(4,31-3,37)	Mal
25	5'03	3'82	3'1	4'71	4'31	(4,18-3,44)	Aceptable
27	3'74	4'93	3'6	3'69	3'58	(4,18-3,34)	Buen
29	3'04	2'27	3'13	0'09	2'47	(4,18-3,44)	Mal
30	1'79	1'89	1'9	2'67	2'93	(4,18-3,44)	Mal
31	2'82	2'79	2'06	2'85	2'66	(4,18-3,44)	Mal

* Valores de referencia ().

Tabla XCII. CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS*
(161).

	1º	2º	3º	4º	5º		
1	2'55	2'34	3'17	3'1	0'13	(4,31-3,37)	Mal
2	1'55	3'99	0'89	4'05	0'7	(4,31-3,37)	Mal
3	0'37	3'81	2'66	2'63	2'77	(4,31-3,37)	Mal
5	2'96	3'06	2'24	1'64	2'65	(4,18-3,44)	Mal
7	2'06	2'45	2'11	2'73	2'63	(4,31-3,37)	Mal
8	2'99	3'23	2'6	3'15	3'32	(4,31-3,37)	Mal
9	4'5	0	2'91	1'4	3'14	(4,31-3,37)	Mal
18	1'98	1'95	2'04	1'79	2'11	(3,85-3,19)	Mal
19	3'43	2'17	1'64	3'39	2'96	(4,18-3,44)	Mal
20	4'05	0'01	2'47	1'53	2'44	(4,31-3,37)	Mal
21	4'61	4'11	3'79	4'11	4'13	(4,31-3,37)	Buen
22	3'51	0'08	5'31	3'7	4'42	(3,85-3,19)	Aceptable
23	0'77	1'78	1'16	1'51	0'75	(4,31-3,37)	Mal
24	3'59	0'02	2'72	2'64	2'26	(4,31-3,37)	Mal

* Valores de referencia ().

Tabla XCIII. CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS*
(161).

	1º	2º	3º	4º	5º		
4	5'37	3'53	5'01	3'02		(4,18-3,44)	Aceptable
6	4'97	4'35	3'88	4'12		(4,18-3,44)	Buen
10	3'56	3'36	1'63	2'02	4'6	(4,18-3,44)	Mal
11	2'52	1'11	2'25	3'23	0'16	(4,18-3,44)	Mal
12	3'15	3'27	2'97	3'56	2'63	(4,18-3,44)	Mal
13	2'04	2'58	2'55	1'41	1'52	(4,18-3,44)	Mal
14	2'81	1'64	1'94	1'82	2'19	(4,18-3,44)	Mal
15	4'88	2'33	2'3	2'7	2'26	(4,18-3,44)	Mal
16	5'14	3'12	3'38	3'93	3'37	(4,18-3,44)	Mal
17	3'28	3'29	3'17	2'28	2'72	(4,18-3,44)	Mal
25	5'03	3'82	3'1	4'71	4'31	(4,18-3,44)	Aceptable
26	3'8	0'18	0'58	2'92	3'58	(4,18,3,44)	Mal
27	3'74	4'93	3'6	3'69	3'58	(4,18,3,44)	Bien
28	3'83	5'25	2'11	3'37	4'09	(4,18,3,44)	Irregular
29	3'04	2'27	3'13	0'09	2'47	(4,18,3,44)	Mal
30	1'79	1'89	1'9	2'67	2'93	(4,18,3,44)	Mal
31	2'82	2'79	2'06	2'85	2'66	(4,18,3,44)	Mal
32	2'31	3'73	2'86			(4,18,3,44)	Irregular

* Valores de referencia ().

Tabla XCIV. CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE AVT < 50 μ G/ML* (161).

	1º	2º	3º	4º	5º		
1	2'55	2'34	3'17	3'1	0'13	(4,31,3,37)	Mal
2	1'55	3'99	0'89	4'05	0'7	(4,31,3,37)	Mal
9	4'5	0	2'91	1'4	3'14	(4,31,3,37)	Mal
10	3'56	3'36	1'63	2'02	4'6	(4,18-3,44)	Mal
11	2'52	1'11	2'25	3'23	0'16	(4,18-3,44)	Mal
12	3'15	3'27	2'97	3'56	2'63	(4,18-3,44)	Mal
13	4'88	2'33	2'3	2'7	2'26	(4,18-3,44)	Mal
22	3'51	0'08	5'31	3'7	4'42	(3,85-3,19)	Aceptable
23	0'77	1'78	1'16	1'51	0'75	(4,31-3,37)	Mal
24	3'59	0'02	2'72	2'64	2'26	(4,31-3,37)	Mal
26	3'8	0'18	0'58	2'92	3'59	(4,18-3,44)	Mal
28	3'83	5'25	2'11	3'37	4'09	(4,18-3,44)	Irregular

* Valores de referencia ().

Tabla XCV. CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE AVT > 50 UG/ML* (161).

	1º	2º	3º	4º	5º		
3	0'37	3'81	2'66	2'63	2'77	(4,31-3,37)	Mal
4	5'37	3'53	5'01	3'02		(4,18-3,44)	Aceptable
5	2'96	3'06	2'24	1'64	2'65	(4,18-3,44)	Mal
6	4'97	4'35	3'88	4'12		(4,18-3,44)	Buen
7	2'06	2'45	2'11	2'73	2'63	(4,31-3,37)	Mal
8	2'99	3'23	2'6	3'15	3'32	(4,31-3,37)	Mal
13	2'04	2'58	2'55	1'41	1'52	(4,18-3,44)	Mal
14	2'81	1'64	1'94	1'82	2'19	(4,18-3,44)	Mal
16	5'14	3'12	3'38	3'93	3'37	(4,18-3,44)	Mal
17	3'28	3'29	3'17	2'28	2'72	(4,18-3,44)	Mal
18	1'98	1'95	2'04	1'79	2'11	(3,85-3,19)	Mal
19	3'43	2'17	1'64	3'39	2'96	(4,18-3,44)	Mal
20	4'05	0'01	2'47	1'53	2'44	(3,31-3,37)	Mal
21	4'61	4'11	3'79	4'11	4'13	(3,31-3,37)	Buen
25	5'03	3'82	3'1	4'71	4'31	(4,18-3,44)	Aceptable
27	3'74	4'93	3'6	3'69	3'58	(4,18-3,44)	Buen
29	3'04	2'27	3'13	0'09	2'47	(4,18-3,44)	Mal
30	1'79	1'89	1'9	2'67	2'93	(4,18-3,44)	Mal
31	2'82	2'79	2'06	2'85	2'66	(4,18-3,44)	Mal
32	2'31	3'73	2'86			(4,18-3,44)	Irregular

* Valores de referencia ().

Tabla XCVI. CONTROL DE LAS CRISIS POR SEXOS.

	Varones n = 12	Mujeres n = 20	Total n = 32
Bien	7 (58%)	7 (35%)	14
Regular	3 (25%)	10 (50%)	13
Mal	2 (16'6%)	3 (15%)	5
Total	12 (99'6%)	20 (100%)	32

Tabla XCVII. CONTROL DE LAS CRISIS POR EDADES.

	< 15 años n = 14	> 15 años n = 18	Total n = 32
Bien	4 (28'5%)	10 (55'5%)	43'7% 14
Regular	8 (57%)	5 (27'7%)	40'6% 13
Mal	2 (14'2%)	3 (16'6%)	15'6% 5
Total	14 (99'7%)	18 (99'8%)	99'8% 32

Tabla XCVIII. CONTROL DE LAS CRISIS POR CONCENTRACIONES DE AVT.

	< 50 μg n = 12	> 50 μg n = 20	Total n = 32
Buen	5 (41'6%)	9 (45%)	43'7% 14
Regular	3 (25%)	7 (35%)	31'2% 10
Mal	4 (33'3%)	4 (20%)	25% 8
Total	12 (99'9%)	20 (100%)	99'9% 32

Tabla XCIX. EFECTOS INDESEABLES DEL VPA EN AMBOS SEXOS.

	Varones (n = 12)	Mujeres (n = 20)	Total (n = 32)
Alopecia	3 (25%)	6 (30%)	28%
Sueño mejor*	5 (41%)	4 (20%)	28%
Sueño diurno	1 (8%)	4 (20%)	15%
Temblor	3 (25%)	7 (35%)	31%
Aftas	0 (0%)	3 (10%)	9%
Hemorragias	2 (16%)	6 (30%)	25%
Trastornos gastrointestinales	3 (25%)	5 (20%)	25%
Aumento de peso	9 (75%)	12 (60%)	65%
Concentración*	5 (41%)	7 (35%)	37%
Nerviosismo	1 (8%)	6 (30%)	22%

* Estos efectos no se pueden calificar como indeseables, pero tampoco son los buscados o esperados cuando se administra el VPA como antiepiléptico.

Tabla C. EFECTOS INDESEABLES DEL VPA EN LOS GRUPOS DE EDADES.

	< 15 años (n = 14)	>15 años (n = 18)	Total (n = 32)
Alopecia	5 (35%)	4 (22%)	28%
Sueño mejor*	4 (28%)	5 (27%)	28%
Sueño diurno	3 (21%)	2 (11%)	15%
Temblor	3 (21%)	7 (38%)	31%
Aftas	2 (14%)	1 (5%)	9%
Hemorragias	6 (42%)	2 (11%)	25%
Trastornos gastrointestinales	4 (28%)	4 (22%)	25%
Aumento peso	12 (85%)	9 (50%)	65%
Concentración*	6 (42%)	6 (33%)	37%
Nerviosismo	2 (14%)	5 (27%)	22%

* Ver Tabla XCIX.

Tabla CI. EFECTOS INDESEABLES DE VPA EN LOS GRUPOS DE CONCENTRACIONES DE AVT.

	< 50 ug (n = 12)	> 50 ug (n = 20)	Total (n = 32)
Alopecia	2 (16%)	7 (35%)	28%
Sueño mejor*	3 (25%)	6 (30%)	28%
Sueño diurno	1 (8%)	4 (20%)	15%
Temblor	4 (33%)	6 (30%)	31%
Aftas	1 (8%)	2 (10%)	9%
Hemorragias	3 (25%)	5 (25%)	25%
Trastornos gastrointestinales	4 (33%)	4 (20%)	25%
Aumento peso	8 (66%)	13 (65%)	65%
Concentración*	6 (50%)	6 (30%)	37%
Nerviosismo	1 (8%)	6 (30%)	22%

* Ver Tabla XCIX.

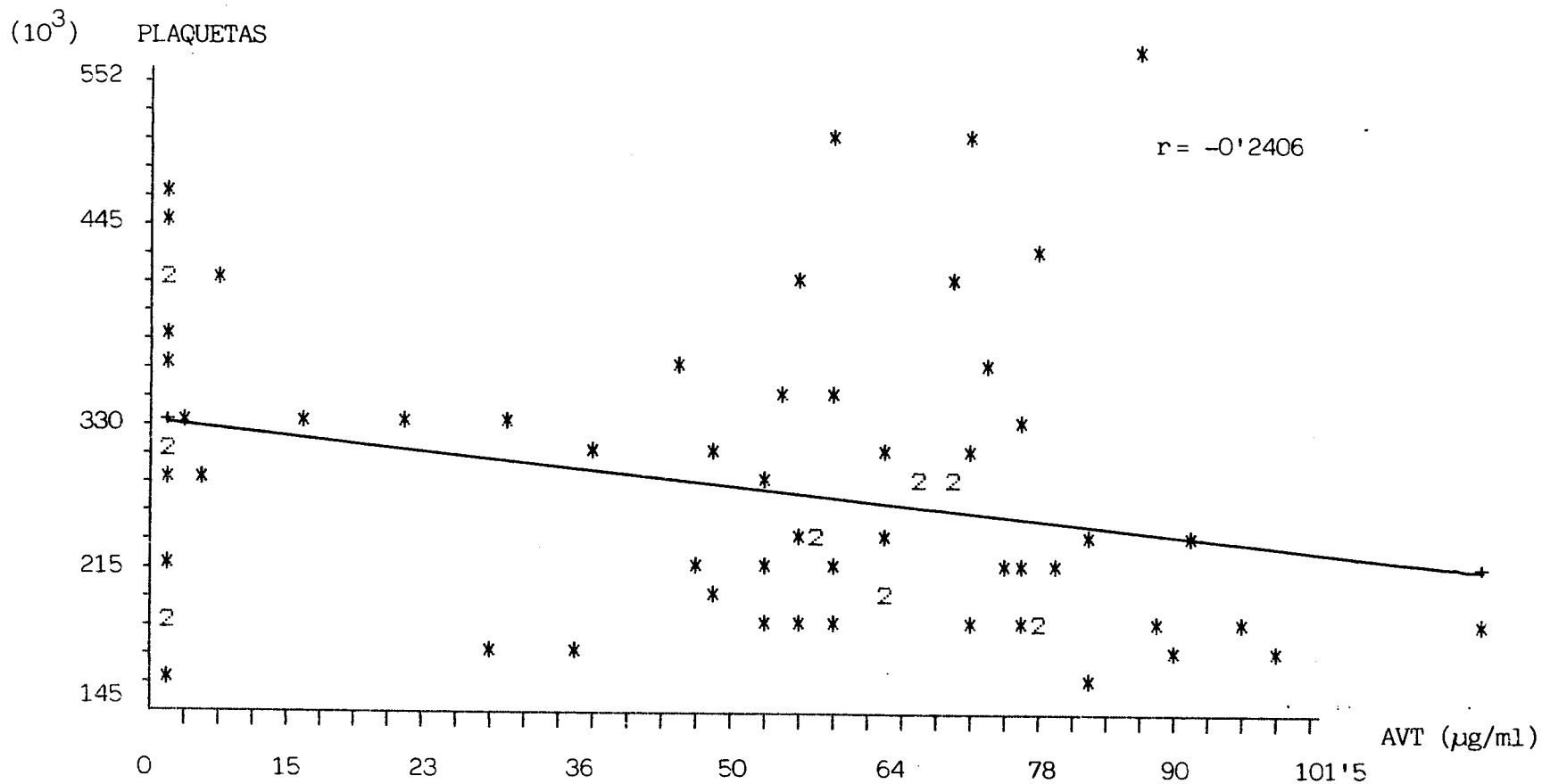


Figura 4. CORRELACION ENTRE EL NUMERO DE PLAQUETAS (10^3) Y LA CONCENTRACION PLASMATICA DE ACIDO VALPROICO, EN LOS PACIENTES VARONES.

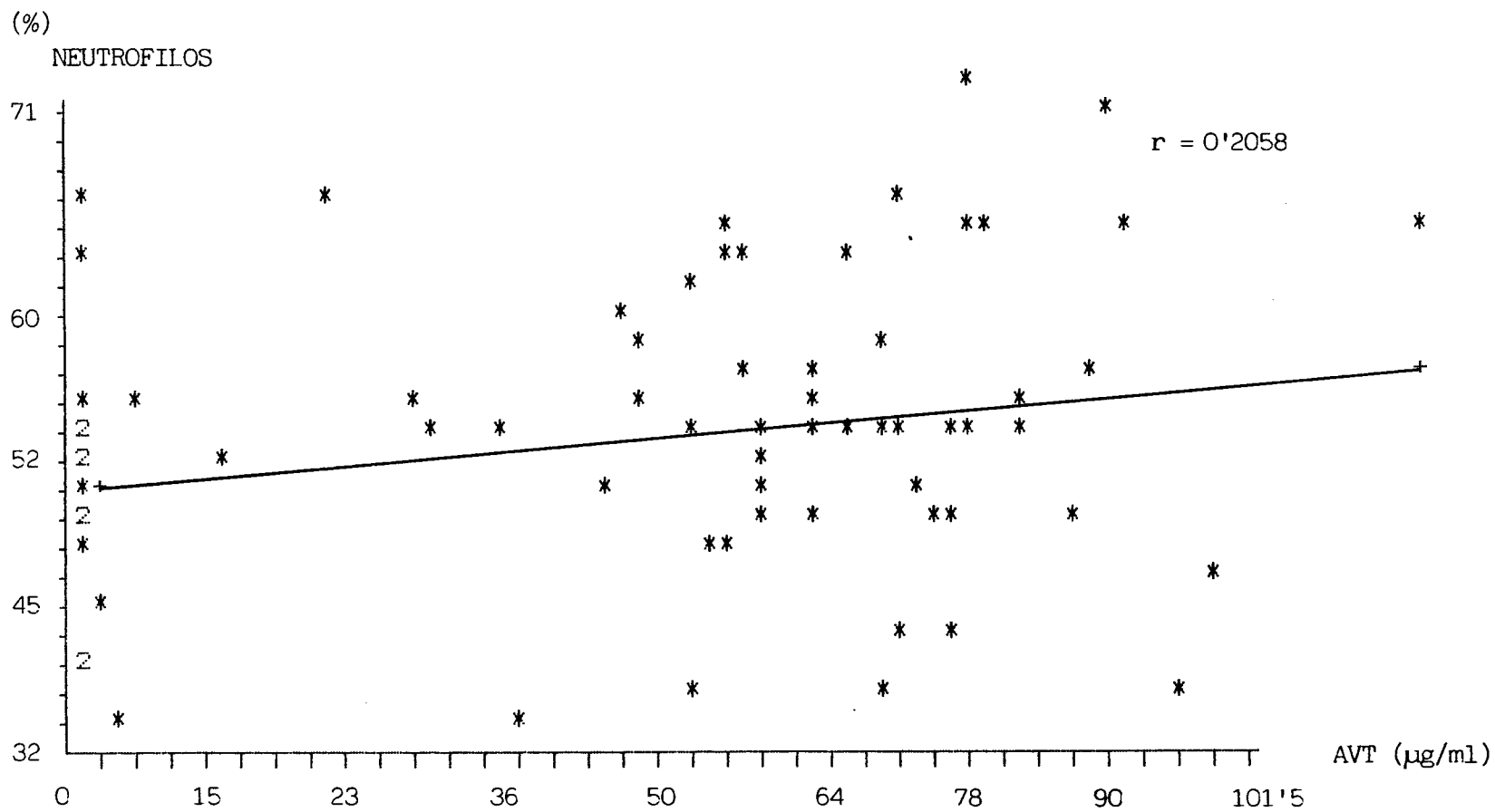


Figura 5. CORRELACION ENTRE EL NUMERO DE NEUTROFILOS Y LA CONCENTRACION PLASMATICA DE ACIDO VALPROICO, EN LOS PACIENTES VARONES.

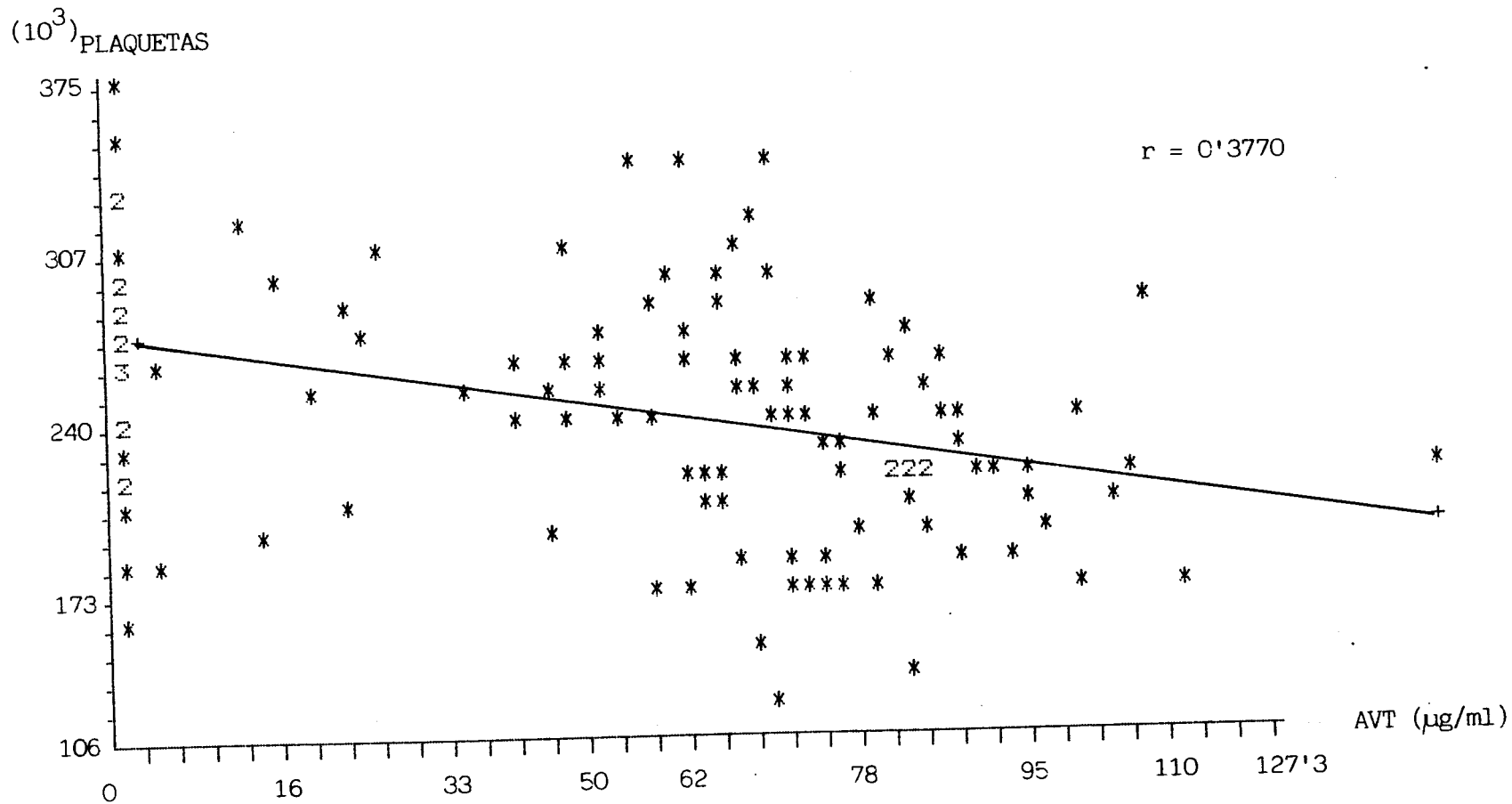


Figura 7. CORRELACION ENTRE EL NUMERO DE PLAQUETAS (10^3) Y LA CONCENTRACION PLASMATICA DE ACIDO VALPROICO, EN LAS PACIENTES MUJERES.

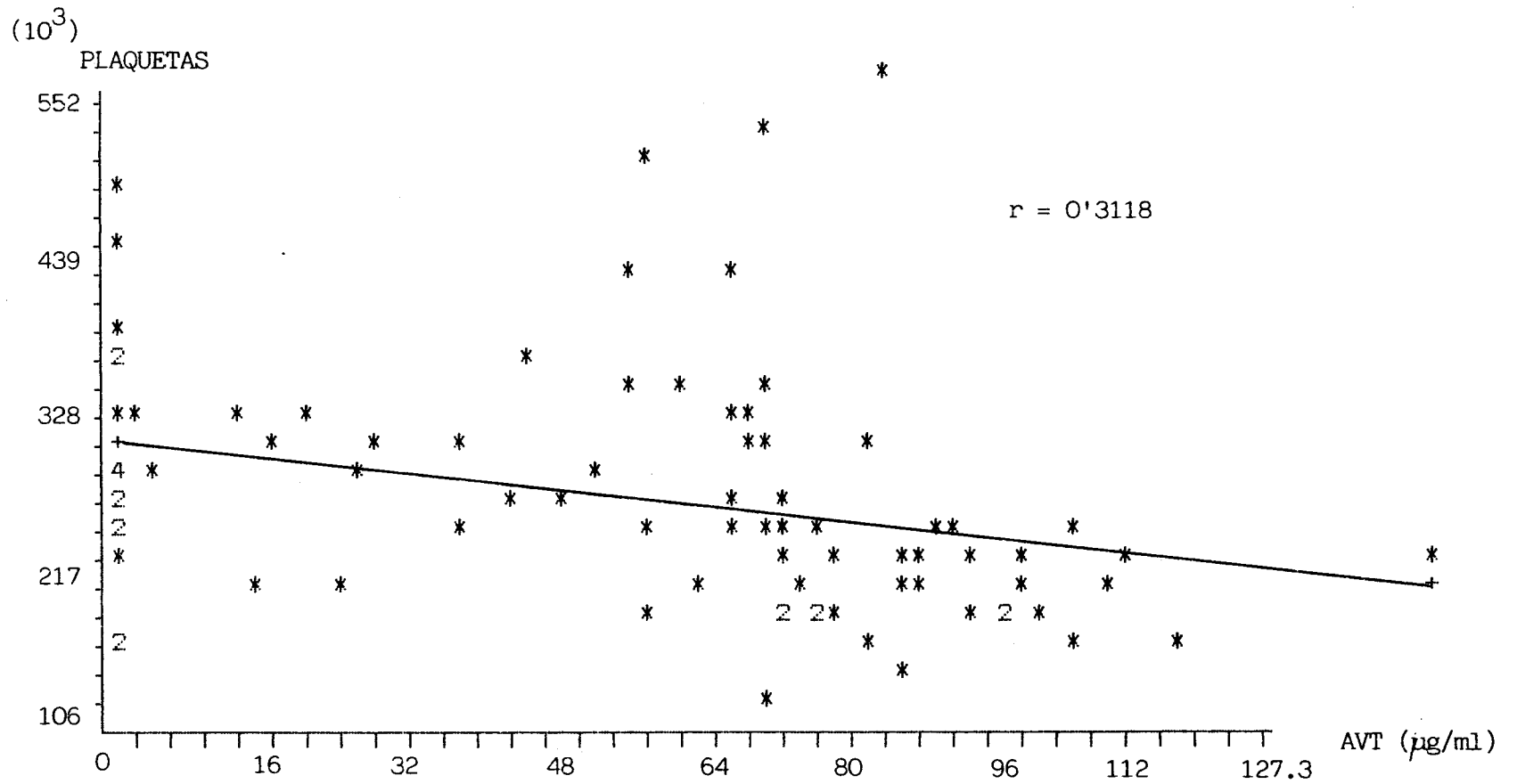
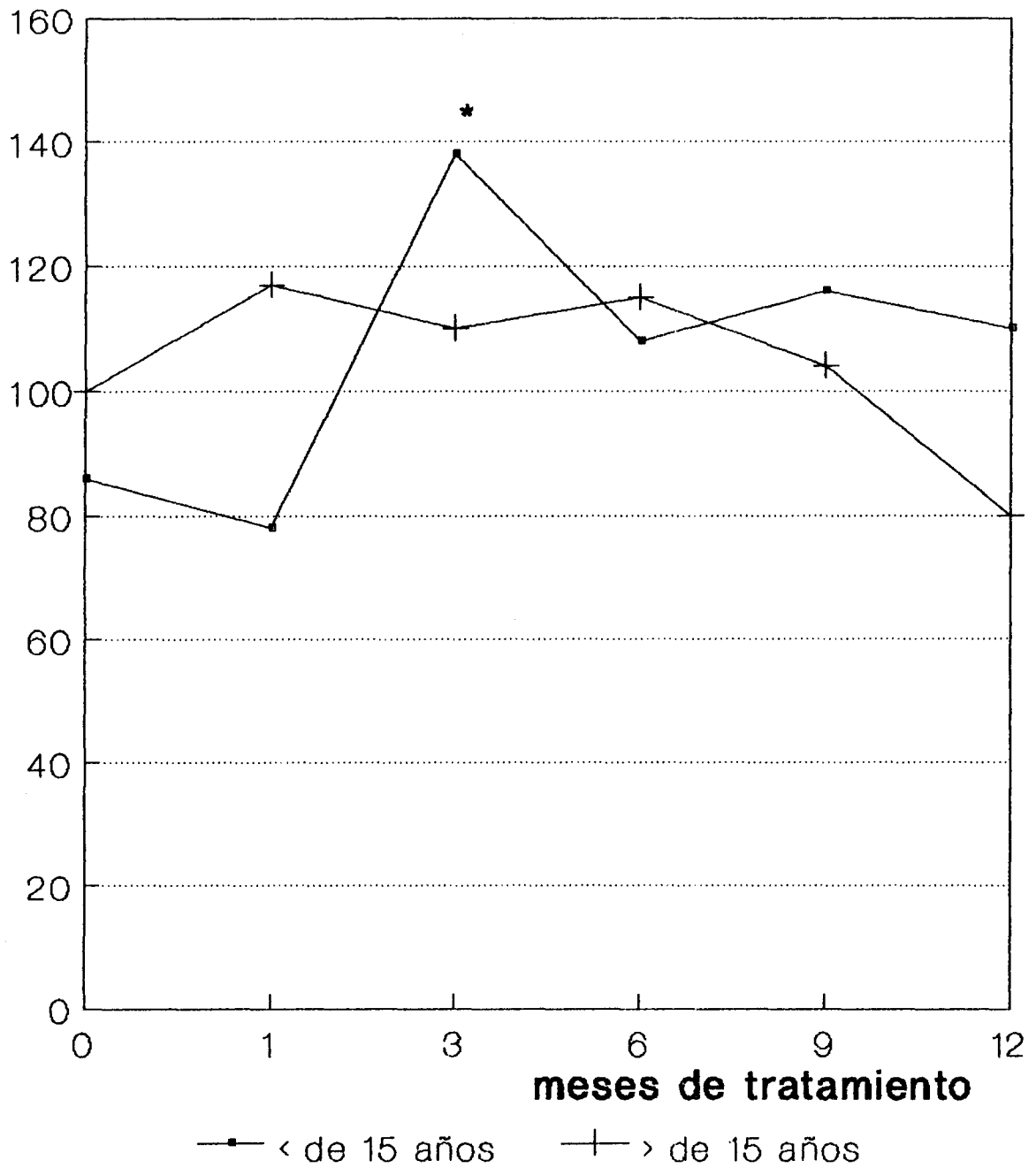


Figura 8. CORRELACION ENTRE EL NUMERO DE PLAQUETAS (10³) Y LA CONCENTRACION PLASMATICA DE ACIDO VALPROICO, EN LOS PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS.

amonio



***, p=0.02**

Figura 9. CONCENTRACION PLASMATICA DE AMONIO ($\mu\text{g}\%$) A LO LARGO DEL ESTUDIO EN LOS PACIENTES MAYORES Y MENORES DE 15 AÑOS.

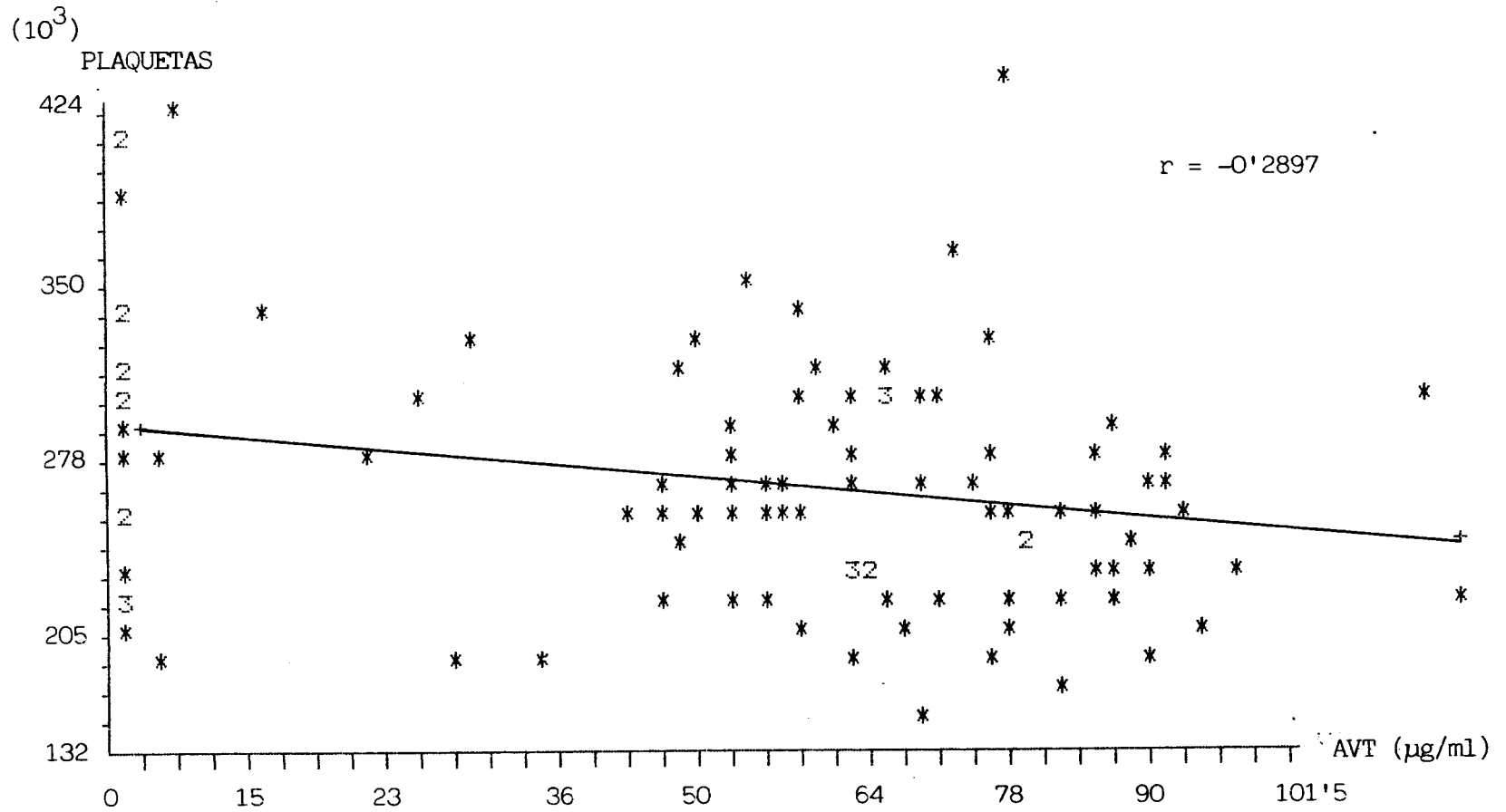


Figura 10. CORRELACION ENTRE EL NUMERO DE PLAQUETAS (10^3) Y LA CONCENTRACION PLASMATICA DE ACIDO VALPROICO, EN LOS PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS.

amonio

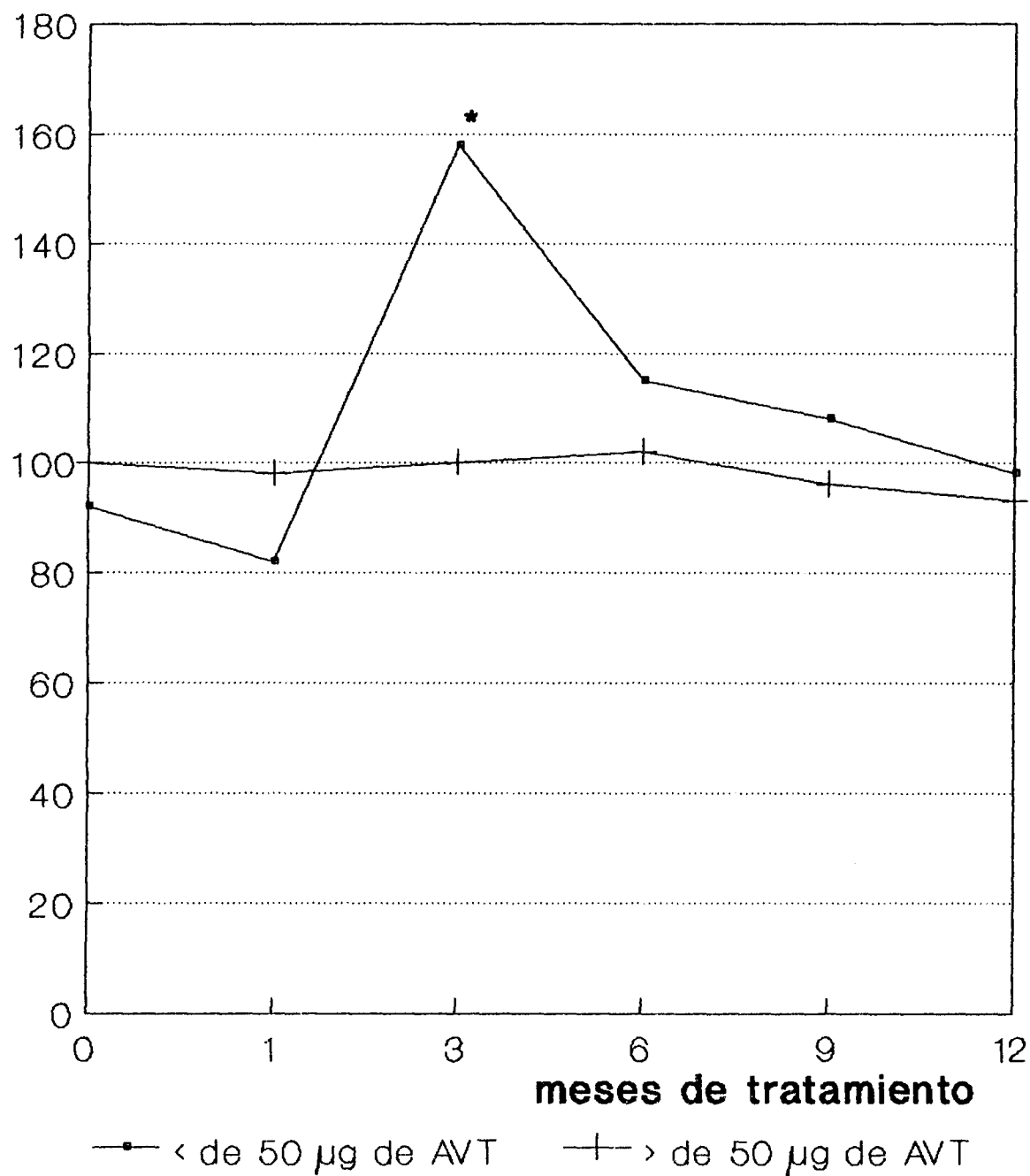


Figura 11. CONCENTRACION PLASMATICA DE AMONIO ($\mu\text{g}\%$) A LO LARGO DEL ESTUDIO EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT MAYORES Y MENORES DE $50 \mu\text{g}/\text{ML}$.

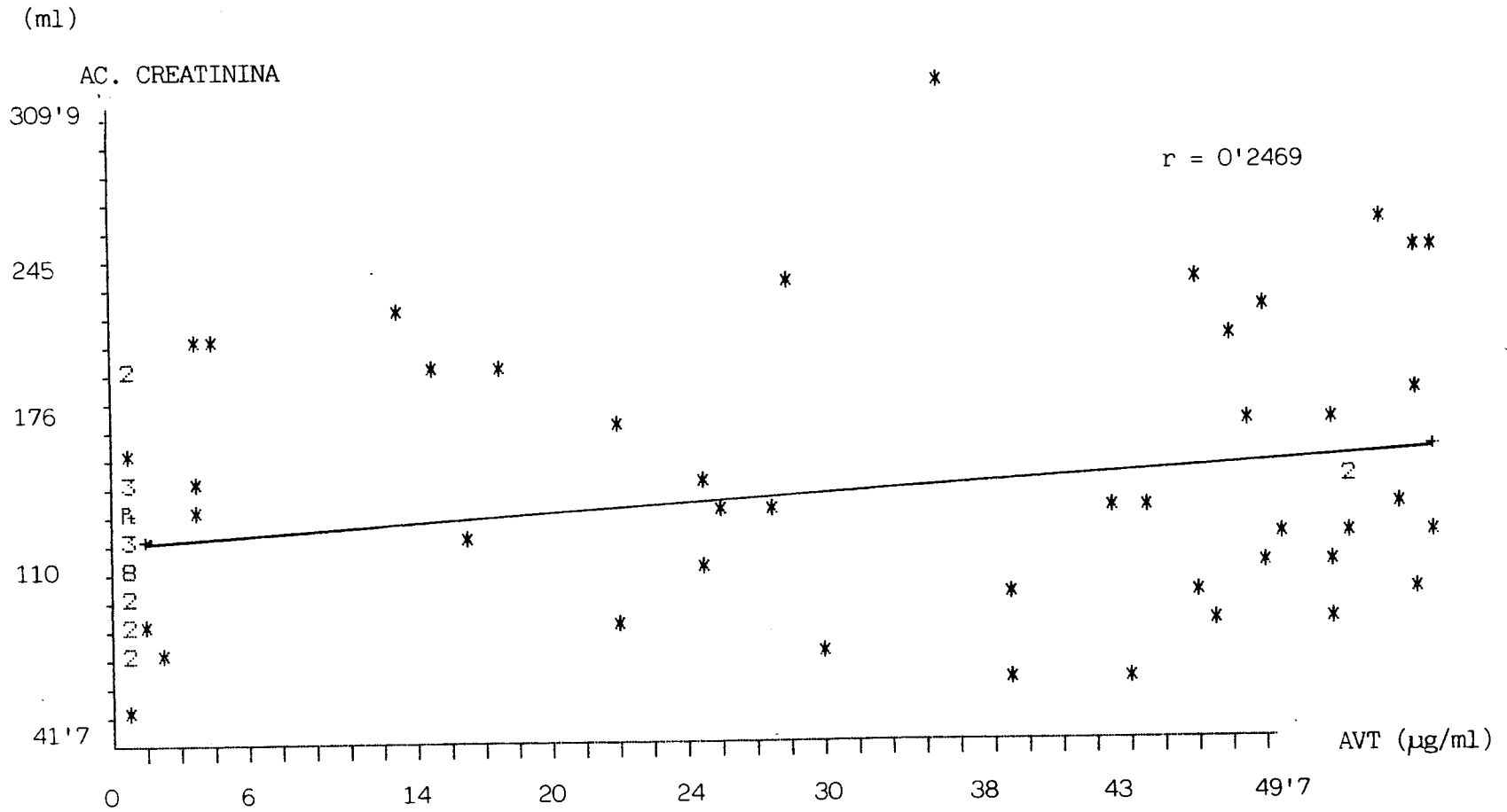


Figura 12. CORRELACION ENTRE EL ACLARAMIENTO DE CREATININA (ML) Y LA CONCENTRACION PLASMATICA DE ACIDO VALPROICO, EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT MENORES DE 50 $\mu\text{g/ml}$.

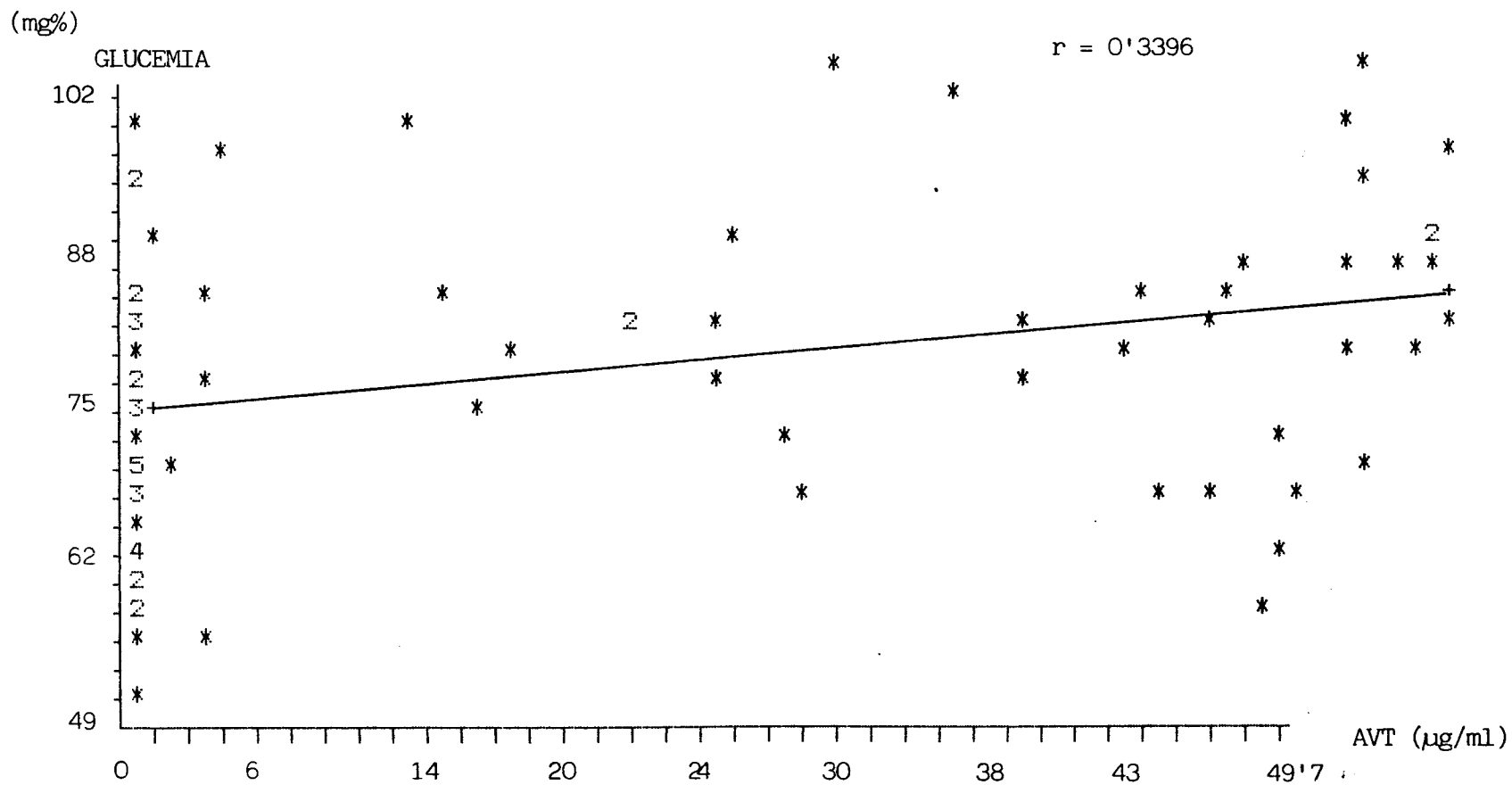


Figura 13. CORRELACION ENTRE LA GLUCEMIA (mg%) Y LA CONCENTRACION PLASMATICA DE ACIDO VALPROICO; EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT MENORES DE 50 $\mu\text{G/ML}$.

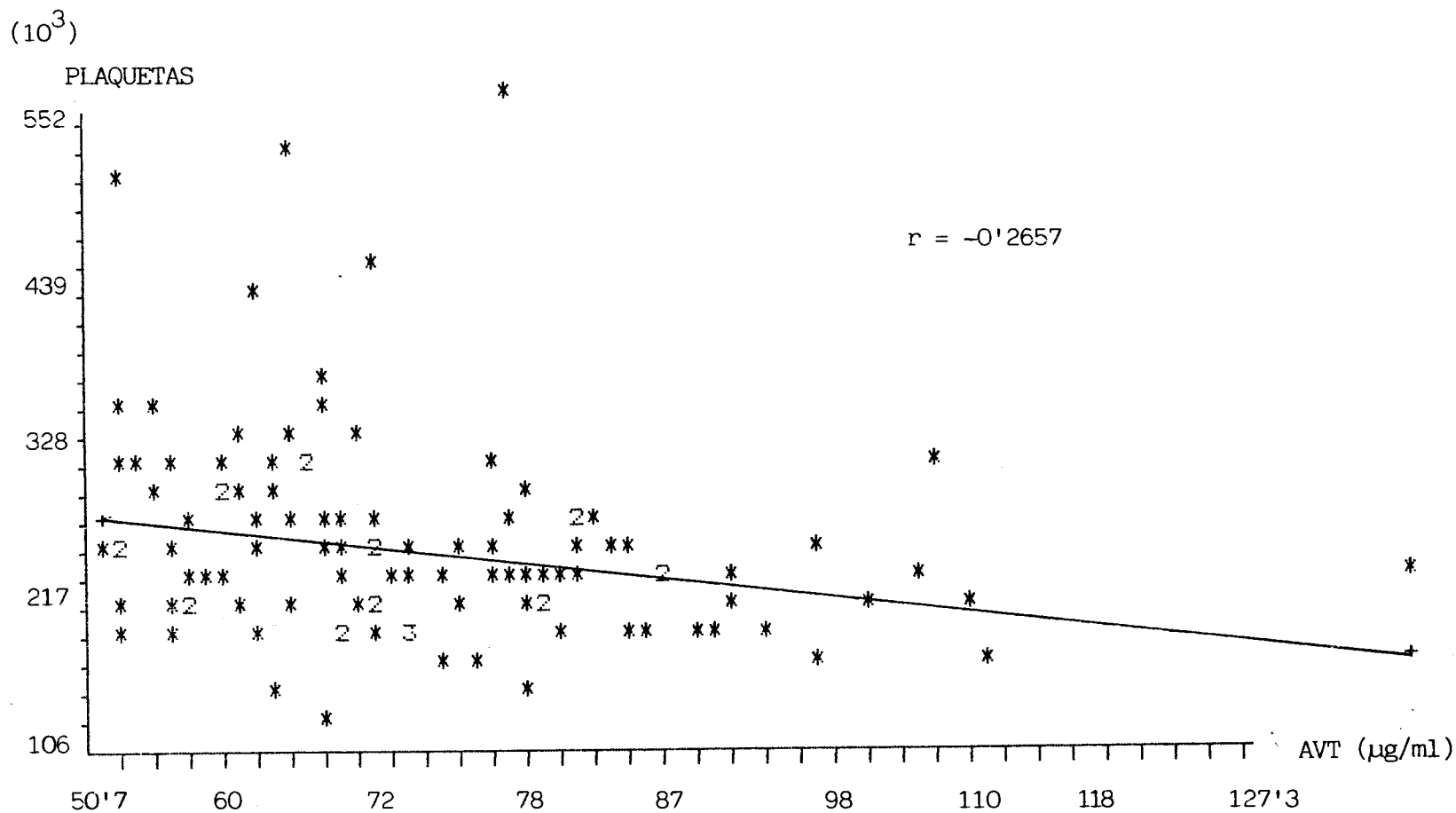


Figura 14. CORRELACION ENTRE EL NUMERO DE PLAQUETAS (10^3) Y LA CONCENTRACION PLASMATICA DE ACIDO VALPROICO, EN LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES DE AVT MAYORES DE 50 µG/ML.

VI. DISCUSION



En esta parte del estudio, siguiendo el mismo orden que en la exposición de los resultados, se hace un análisis crítico de los mismos y se discutirán sucesivamente:

1. LOS DATOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA.

- La muestra de pacientes estudiados es pequeña y ello puede explicarse por la aplicación rigurosa de los criterios de inclusión que se establecieron: pacientes con diagnóstico de crisis comiciales que no hubiesen sido tratados previamente con ningún antiepiléptico y que pudieran ser sometidos a monoterapia con valproato. Pacientes epilépticos que cumplan todos y cada uno de estos requisitos son difíciles de reclutar en cualquier centro hospitalario y más como en nuestro caso si se trata de uno de 3º nivel. En efecto, a nuestro hospital llegan la mayoría de los enfermos remitidos desde consultas extrahospitalarias (por médicos de cabecera o especialistas de zona), con diagnóstico y tratamiento previos y en muchos casos con mal control de sus crisis. En menos ocasiones el enfermo es remitido al Servicio de Neurología desde el Servicio de Urgencias del Hospital, donde ha sido atendido tras presentar una crisis, instaurándoles allí el tratamiento. De cualquier manera la cifra de pacientes de nuestro estudio es similar a la de otros autores (69,88,93,94,95,96), oscilando entre 10 y 39 pacientes, respectivamente.

A las dificultades anteriores para la selección de pacientes hay que añadir la pérdida de enfermos a medida que transcurría el estudio. Así, desde los 100 epilépticos con que se inició, se llegó finalmente hasta los 32 que lo completaron. Las causas de

este abandono del estudio fueron muy variadas: no volver a consulta a pesar de conectar telefónicamente y por carta con los enfermos, incumplir absolutamente el tratamiento, no responder al valproato y tener que pasar a utilizar otro anticonvulsivo o politerapia, etc. Por último conviene aclarar que en tres pacientes no se pudo efectuar uno de los cinco controles previstos, pero ello no se consideró motivo suficiente para sacarlos del estudio. El seguimiento se realizó durante un año, ya que la mayor parte de los efectos indeseables están descritos del 10 al 30 mes.

- En las patologías que hemos estudiado hay un claro predominio de epilepsias, sólo el 6'5% aproximadamente eran otras patologías: una cefalea en la que aparecía actividad electroencefalográfica frontorolandica derecha y un cuadro que no fue bien catalogado, aunque era sugestivo de crisis parcial con generalización secundaria en algunas ocasiones (se descartó otro tipo de patología, incluida la metabólica-endocrina). Los tipos de crisis que se incluyeron se debieron fundamentalmente a la elección de las que podrían responder mejor al tratamiento con valproato, como ya referimos más arriba. La distinta proporción depende del tipo de estudio y de los autores, como ejemplo el realizado en 1985 con 2000 epilépticos (97), muestra igual proporción de crisis generalizadas que parciales. Igual sucede en cuanto a las edades y aunque la epilepsia es de más frecuente aparición en la infancia, en nuestro Servicio no se estudian pacientes de edades pediátricas; por la misma razón, hay varias epilepsias tardías o secundarias (etílica, vasculares, esclerosis múltiple, etc). Asimismo en nuestro trabajo se incluyen casi el

doble de mujeres que de varones debido al azar, no correspondiéndose a una distribución real de la población general. No se ha descrito que exista predominio de algún sexo en los epilépticos en general (88).

- En relación a las dosis empleadas, las más frecuentes fueron las menores de 20 mg/kg/d, en concordancia con otros autores (98); éstas pueden ser consideradas dosis bajas pues las habitualmente recomendadas son de alrededor de 30 mg/kg/d (5,99); sin embargo nuestros pacientes tuvieron buen control de sus crisis, exceptuando algún caso en que a la vista de los niveles plasmáticos y el escaso control hubo que aumentarla. Un estudio reciente (63) recomienda comenzar con dosis pequeñas, del orden de 10 mg/kg/d, y subir progresivamente si fuese necesario, de forma que el paciente se controle con la menor cantidad posible de fármaco.

- Los niveles plasmáticos que se determinaron fueron los de AVT, es decir, la concentración total de VPA (libre más unido a proteínas). El VPA se encuentra unido a las proteínas en un 92% aproximadamente (63), correspondiéndose con niveles plasmáticos de 50-75 $\mu\text{g/ml}$; si dichos niveles aumentan se produce una disminución de la fracción unida a las proteínas (70%), implicando una posible mayor toxicidad por existir un aumento de la fracción libre (se trata sólo de una hipótesis). Según algunos autores (100) los efectos clínicos están más en relación con la fracción libre que con la total y aquella nos daría una mejor información acerca de la droga activa disponible en los tejidos. A pesar de todo, nosotros determinamos la total (la libre precisa

un método totalmente fiable y es difícil de interpretar basándonos en el trabajo (101), que refiere que no existen aún estudios concluyentes sobre la correlación entre fármaco libre y eficacia. La fracción libre aumenta en aquellas circunstancias en que disminuye la unión a proteínas, modificándose los niveles plasmáticos. El mismo trabajo (101) considera que tan solo está justificado determinar el fármaco libre en algunas circunstancias como: cirrosis hepática, síndrome nefrótico, asociación de VPA con otros fármacos (AAS, fenitoína o carbamacepina), postrasplante renal inmediato e insuficiencia renal aguda progresiva y crónica; como nuestros pacientes estuvieron tratados en monoterapia y no presentaban patología grave, así como mantuvieron valores normales de proteínas y albúmina fue por lo que se determinó el AVT. Dichas concentraciones estuvieron la mayoría dentro de los niveles considerados como terapéuticos y aunque éstos no están estrictamente definidos (102), nos pueden servir de orientación. Con relación a los límites inferiores no hay que ser tan rigurosos si existe un buen control de las crisis (103); este fue nuestro caso ya que en algunos controles hubo una ausencia de clínica con concentraciones de 40-50 $\mu\text{g/ml}$, o pasaron las crisis de generalizadas a parciales.

Las mujeres tienen un predominio de dosis mayores y por consiguiente unos niveles plasmáticos más altos; los hombres se controlaron con dosis inferiores al igual que los adultos, hallazgo que no se confirma en la bibliografía, por lo que es un dato difícil de interpretar. Hay un 30% de pacientes con concentraciones subterapéuticas. De forma esporádica se observaron valores de AVT superiores a los 100 $\mu\text{g/ml}$, que se

debieron al error de haber tomado el fármaco de 1-2 horas antes de la determinación. Ello concuerda con lo obtenido por otros autores (104) que consideran como "valores terapéuticos 50-75 $\mu\text{g/ml}$ cuando la extracción se realiza antes de la toma de la mañana y de 100-125 $\mu\text{g/ml}$ cuando es de 1'5 horas posterior a la misma"; esto siempre hay que tenerlo en cuenta y se debe insistir al enfermo en que la analítica debe realizarse en condiciones de ayunas, sin tomar tan siquiera el comprimido de la mañana; en sentido inverso también hay que aclararle que sí debe efectuar la toma de la noche anterior (ello podría explicar los niveles tan bajos encontrados en algunas ocasiones). Por todo esto, al prescribir cualquier medicación se debe aclarar y repetir las recomendaciones que se den, ya que por una mala comprensión se puede administrar un fármaco de forma inadecuada o falsear un estudio.

No hemos encontrado una correlación estricta entre la dosis administrada y el nivel plasmático obtenido, en concordancia con otros autores (102); si existe esta correlación sería en un mismo individuo, pero no entre uno y otro (101). Tampoco hay correlación entre las dosis y los efectos farmacológicos, ya que éstos dependen tanto de los distintos metabolitos activos como de la difusión lenta al lugar de acción y de la intervención de mecanismos indirectos (105). Los niveles plasmáticos obtenidos han sido mejor estudiados en los adultos y se conocen mal en los menores de 12 años; se han encontrado diferencias de tipo farmacocinético entre los lactantes y niños mayores así como de tipo individual (106,107,108). Algunos pacientes de nuestro

estudio, con pesos y dosis similares, han alcanzado diferentes niveles de AVT en sangre, confirmando los datos de los anteriores autores.

2. LOS HALLAZGOS INDIVIDUALES ENCONTRADOS.

Casi un 50% de los pacientes estudiados no presentaron ningún tipo de alteración con el tratamiento, a pesar que varios de ellos fueron seguidos durante dos años. Por el contrario sí hubo alteraciones en los niveles de amonio, elevándose éste de forma esporádica en algún enfermo o en alguno de los controles que se realizaron, sin que se pudiese establecer una correlación con los valores de AVT. Tales alteraciones se produjeron tanto con niveles normales como con subterapéuticos de valproato. La disociación concentración plasmática de AVT-hiperamoniemia ha sido comprobada por otros autores (90,109,110). Por el contrario, la elevación del amonio debida al VPA está firmemente establecida para algunos investigadores (86,93). Conviene aclarar que uno de estos estudios fue realizado en politerapia (86). En dos de nuestros pacientes con retraso mental por encefalopatía connatal y menores ambos de 15 años, presentaron hiperamoniemia de forma esporádica, con concentraciones normales o subterapéuticas de AVT. Estos datos no concuerdan con lo referido por algunos autores (69,111,112), que encuentran un incremento en este tipo de enfermos de los niveles de amonio, aunque no confirman el papel del tratamiento con VPA. En resumen, los valores de amonio elevados encontrados en nuestros pacientes cursaron sin signos clínicos acompañantes, salvo aumento de peso; no hemos encontrado

referencias al respecto en la bibliografía, pero podría deberse a la existencia de una mayor ingesta calórica (proteínas incluidas) por aumento del apetito; esta misma circunstancia aparte de aumentar el peso elevaría también el amonio por el catabolismo de las proteínas. Se ha referido hiperamoniemia en pacientes jóvenes tras sobrecarga tanto de proteínas como de hidratos de carbono (96).

Uno de los pacientes con crisis generalizadas tonico-clónicas secundarias a etilismo presentó valores elevados de transaminasas, bilirrubina, ácido úrico y disminución de las proteínas y la albúmina al comienzo del estudio; sin embargo, al contrario de lo que sería de esperar, el paciente normalizó sus constantes bioquímicas a lo largo del seguimiento y no presentó ninguna patología hepática ni pancreática, logrando un buen control de sus crisis. En apoyo de esta observación hay casos publicados de hepatitis infecciosa tratados posteriormente con VPA que no desarrollaron toxicidad alguna (113); también experimentalmente se ha comprobado el efecto hepatoprotector del VPA, tanto en dietas hipercolesteriolemiantes (114) como en lesión hepática inducida por tetracloruro de carbono (115).

3. LOS HALLAZGOS ENCONTRADOS EN CADA GRUPO.

Hay una disminución de las plaquetas en el total de los pacientes así como en los distintos grupos, excepto en el que las concentraciones de AVT fueron subterapéuticas. Esto guarda relación significativa con los niveles de AVT, lo que justifica

la no aparición cuando dichas concentraciones son bajas. Este descenso no supone una alteración de los factores de la coagulación, porque no se modificaron nunca el TP ni el TPT, ni se acompañó de clínica (algunos casos de gingivorragias leves al cepillarse los dientes y alguna epistaxis aislada que cedió espontáneamente). Esta disminución plaquetaria la han referido casi todos los autores: algunos la encuentran en todas las edades (116) (aunque siempre estudia adultos) y con cualquier concentración de AVT; otros lo refieren como dosis-dependiente del VPA y reversible, siendo siempre asintomática (117,118,119,120). Se ha señalado una alteración en la adhesividad plaquetaria, con alargamiento del TP y del TPT y hemorragias, acompañadas de toxicidad hepática (121); con cifras de plaquetas inferiores a 120.000 se ha encontrado tan solo en un 6% (122). Algunos lo consideran como el efecto indeseable hematológico de presentación más frecuente, que sólo ocasionalmente se acompaña de alargamiento del tiempo de sangría y de alteración de los factores de la coagulación (123); lo contrario de lo referido hasta ahora sobre las plaquetas refieren otros investigadores, que encuentran la trombopenia de escasa presentación (124). Otros no ven modificación alguna del número de plaquetas pero sí hemorragias (125).

Existe un discreto aumento de los neutrófilos en los varones concentración-dependiente de AVT y una disminución de los mismos en los enfermos con concentraciones superiores a 50 $\mu\text{g/ml}$ de la AVT; en ambos casos, los neutrófilos estuvieron dentro de valores considerados normales. Algunos autores refieren una neutropenia transitoria y autolimitada tanto en monoterapia (118,126) como en

politerapia (127).

Una disminución de los leucocitos se encontró en las mujeres, sin relación con la AVT, también señalado por otros autores de forma infrecuente (123,128), en relación con la dosis y sin clínica acompañante (127).

Existe una disminución significativa del CHCM (Concentración de hemoglobina corpuscular media) en las mujeres y los menores de 15 años, sin relación con los valores de AVT; esta disminución no se ha acompañado de alteraciones del HCM (Hemoglobina corpuscular media) ni de HB (Hemoglobina), siendo difícil de explicar y no hay al respecto ninguna referencia en la bibliografía.

El HCTO (Hematocrito) aumentó significativamente hasta la mitad del estudio con descenso posterior (aunque dentro de valores normales) en los pacientes con concentraciones de AVT inferiores a 50 $\mu\text{g/ml}$, aunque sin correlación significativa con ellas. Este hecho no ha podido ser contrastado bibliográficamente.

La glucemia aumentó, siempre en los límites de la normalidad, tanto en los mayores de 15 años como en las concentraciones subterapéuticas (50 $\mu\text{g/ml}$); en ésta se halló relación con las cifras de AVT. Hiperglucemia y glucosuria sin sintomatología clínica ha sido observada por diferentes autores (48,129,130). Algunos (131) encuentran poliuria y polidipsia en el 6% de los pacientes pero no determinan los valores de glucemia. Se ha referido el aumento de la energía cerebral en el tratamiento crónico con VPA (132) por aumento de la fosfocreatina y de la glucosa. Sin embargo en un modelo experimental se detecta una inhibición de la gluconeogénesis (133) y en el hombre un aumento

del lactato y del piruvato (134); según lo expuesto se puede llegar a la conclusión de que se produce dicha inhibición de la gluconeogénesis, lo que se contrapone a nuestros resultados.

Las transaminasas no sufrieron modificaciones a lo largo del estudio, con la excepción de la GOT que disminuyó en las concentraciones superiores a 50 μ g de AVT. Estos hallazgos no coinciden con los de la mayoría de los autores, que refieren aumento de las transaminasas en cuantía variable, aunque no siempre dosis-dependiente (48,127,135,136,137,138,139). La elevación de las transaminasas se ha relacionado con la aparición de hepatotoxicidad fatal y la politerapia (127,140,141,142,143); aunque se ha sospechado el papel preponderante del VPA, también la fenitoína y la carbamacepina son hepatotóxicas y la asociación de estos fármacos facilitaría la aparición de la lesión hepática (144,145). Otros autores la han encontrado igualmente en monoterapia (146); en casos de alteración del ciclo de la urea (147); en ocasiones sin relación con las dosis ni los niveles plasmáticos de VPA (148).

Como ya se ha visto antes, sólo hemos encontrado dos referencias sobre las propiedades hepatoprotectoras del VPA, que apoyaría nuestros resultados (114,115).

Con respecto al aclaramiento de creatinina, se encontraron diferencias importantes entre las distintas determinaciones de un mismo enfermo, cuyas causas son difíciles de explicar (¿mala comprensión por parte del enfermo o del familiar en cuanto a la forma de recogida de la orina?). Ello justifica el ajuste efectuado con los valores encontrados (ver Material y Métodos), observando que no había oscilaciones importantes ni cifras

compatibles con insuficiencia renal. En los varones y en el grupo con concentraciones subterapéuticas de AVT se ha visto un aumento significativo del aclaramiento de la creatinina en relación con los valores de AVT, sin modificaciones de los valores de la creatinina sérica. Esto podría sugerir que las concentraciones subterapéuticas de AVT mejoran la función renal; sin embargo, en la revisión de la literatura no se encuentra que el VPA tenga acción sobre la función renal.

Los valores de amonio aumentaron en los menores de 15 años, con mayor significación hasta el 2º control, tendiendo a bajar y a estabilizarse posteriormente; de igual forma ocurrió en el grupo con niveles subterapéuticos. Esta evolución no tenía correlación con los valores de AVT en ambos grupos. Diferentes autores han encontrado una elevación del amonio pero no hay acuerdo en cuanto a la forma de producción, presentación, frecuencia ni consecuencias en la clínica. En algún caso la elevación de la amoniemia se encontró tras una dosis de sobrecarga de VPA, efectuando las determinaciones tras la ingesta del mismo (64,88,149) (conviene destacar que estos pacientes habían estado previamente tratados con politerapia anticonvulsivante); nuestros resultados se obtuvieron a las 10 horas aproximadamente de la última toma del fármaco. Se especula que en monoterapia siempre se produce una hiperamoniemia de origen renal, mientras que en politerapia se debería a una alteración del metabolismo hepático (94,150,151,152). También se ha encontrado que el amonio se incrementa tras una dieta rica en hidratos de carbono y aminoácidos, manteniéndose en el tiempo (87,93); y que disminuyen

con la ingesta de ácidos grasos de cadena media y larga (153). Resultados similares (64,88,149), aunque sin sobrecarga de la dosis de VPA han sido descritos (90,110,154). En politerapia al contrario de lo referido antes se han encontrado cifras de amonio normal (69,155), por lo que es dudoso el papel de la inducción enzimática de los otros anticomiciales como mecanismo patógeno de la hiperamonemia. Otros autores no encuentran en politerapia relación entre el amonio y el descenso del nivel de conciencia (109,150); por el contrario hay quien sí la encuentran en menores de 14 años (135). En la comparación entre mono y politerapia se observan cifras de amonio elevadas en ambas situaciones, pero más en la última; sin embargo en monoterapia tras un aumento hasta la 12ª semana hay un posterior descenso, coincidente con nuestros hallazgos (86,156); también se han observado aumentos de amonio en politerapia sin VPA (157). Experimentalmente no se han encontrado dichas elevaciones en relación con VPA (91). No todos los investigadores coinciden en relacionar el tratamiento con VPA y la elevación del amonio en monoterapia (68,96,133). De todo lo referido hasta ahora se puede deducir que la influencia del VPA sobre los valores de amonio plasmático son aún motivo de discusión. Hay autores que refieren que en el tratamiento crónico con VPA se detoxifica el amonio producido por el riñón (por un catabolismo aumentado o disminución de la síntesis de glutamina) pero el VPA puede interferir en el metabolismo hepático, provocando una peor eliminación del amonio (93); esto no ocurre en politerapia o en monoterapia precedida de politerapia (92) lo que apoya nuestros resultados. En algunos de nuestros enfermos, coincidiendo con un descenso de los valores de AVT

(subterapéuticos) por mal cumplimiento, aumentan las cifras de amonio, llegando a superar en algún caso las normales; esto podría explicarse por un mal control de las crisis, que por el ejercicio muscular aumentaría el amonio, disminuyendo después con el control de las mismas (93). Todas estas razones nos refuerzan la conveniencia de una instauración progresiva del tratamiento con VPA, que reduzca el riesgo de aparición de efectos indeseables (aumento de amonio principalmente) sin perder su eficacia terapéutica sobre todo en los menores de 15 años. De forma paradójica con concentraciones subterapéuticas sucede igual, pero esto podría deberse a lo referido en el párrafo anterior; no hay explicación para que persistiendo las concentraciones subterapéuticas disminuyan las cifras de amonio con el tiempo al igual que ocurre en los menores de 15 años. Ultimamente, por diversos motivos (somnolencia, vómitos, etc) varios autores recomiendan comenzar con dosis pequeñas del orden de 10 mg/kg/d (63,95,138,158,159).

En relación a la diferencia entre los grupos se encontró: en las mujeres valores inferiores con respecto a los hombres de HCTO, Hb y hematíes, que pueden deberse a las diferencias fisiológicas intersexos; igual ocurrió con los mismos parámetros en los pacientes menores de 15 años; asimismo el ácido úrico y el aclaramiento de creatinina fueron superiores en los varones, aunque no se puede olvidar que este último depende del peso y la talla. La creatinina plasmática fue menor en los pacientes más jóvenes, que se justificaría por una menor masa muscular. En

cuanto a la fosfatasa alcalina, como era de esperar, alcanzó valores superiores en los pacientes en edad de crecimiento; por el contrario el colesterol y los triglicéridos se mostraron superiores en los adultos.

No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de AVT en los distintos grupos, de edad y sexo.

4. DATOS FARMACOCINETICOS Y DEL CUMPLIMIENTO.

Ya quedó reflejado en el apartado 1 de esta Discusión la escasa relación existente entre la dosis administrada y el nivel plasmático alcanzado de AVT (N/D). Las modificaciones de este índice pueden estar en relación con diversos factores (160) que hemos tenido en cuenta: alteraciones renales, hepáticas, cardiopatías, factores yatrógenos (interacciones entre los fármacos), embarazo, etc. Para alguno (104) la escasa relación existente entre el nivel plasmático alcanzado y la dosis administrada puede deberse a diferencias individuales en la farmacocinética, así como al peso, sexo, edad u otras situaciones fisiológicas; también jugaría un papel importante la regularidad en la toma del tratamiento y/o la administración conjunta de otros fármacos.

En nuestros resultados se han observado muchas oscilaciones en los niveles plasmáticos manteniendo las dosis constantes. Estas oscilaciones son en algunos casos muy importantes y una vez descartadas interacciones con otros fármacos o procesos patológicos (vómitos, diarrea, etc) que puedan interferir en la absorción, ponen de manifiesto que los pacientes son bastante

irregulares en cuanto al cumplimiento del tratamiento; no existen diferencias entre ambos sexos, pero sí hay predominio en los menores de 15 años, casi el doble que en los mayores de esa edad; los mismo ocurre con el grupo de concentraciones inferiores a 50 $\mu\text{g/ml}$, cuyos niveles plasmáticos oscilaron más a lo largo del seguimiento. Con lo expuesto se puede asegurar un mayor número de oscilaciones en los niños y en los pacientes con concentraciones subterapéuticas de AVT. Corroboraron este aserto las respuestas emitidas por los pacientes en los controles sucesivos (los padres no administraban directamente la medicación, ésta no estaba siempre disponible en el mismo lugar, había olvidos involuntarios, etc).

Se constató un mejor cumplimiento en el grupo con niveles terapéuticos y en los que tenían niveles subterapéuticos nunca se encontró un buen cumplimiento, a pesar de insistirles en este aspecto a lo largo de los diferentes controles.

Una forma de medir cuantitativamente el cumplimiento es mediante el N/D. En relación a otros estudios similares realizados en nuestro país (161). Los valores promedios coinciden con nuestros resultados que, sin embargo, muestran unas desviaciones "estándares" mayores (0'3-0'5 frente a 0'9-1'1).

El cumplimiento globalmente era irregular, sin diferencias importantes entre los distintos grupos. Destaca un 20% con mejor cumplimiento en aquellos pacientes con niveles superiores a 50 $\mu\text{g/ml}$ de AVT, pero dado su escaso número no se puede valorar como significativo. De igual forma ocurre en los mayores de 15 años, que presentan mejor cumplimiento; en los varones, a pesar que las

dosis fueron menores que en las mujeres se obtuvieron N/D semejantes. Estamos de acuerdo que "los niveles plasmáticos aumentan menos de lo que se correspondería con el aumento de la dosis" (160) posiblemente por el aumento de la fracción libre; pero no hay que olvidar el factor individual en la respuesta al fármaco (capacidad metabólica) que impide generalizar la posología y que exige una vigilancia estrecha a lo largo del tratamiento o, al menos, en las primeras semanas; por otra parte, no se puede olvidar que la correlación N/D del VPA es pobre. De cualquier forma este método de valorar el cumplimiento es criticable, ya que presupone que el paciente toma el fármaco tal como se le ha prescrito, lo que no siempre es así.

5. EL CONTROL DE LAS CRISIS.

Al comparar por grupos, los hombres tuvieron un mejor control que las mujeres y lo mismo ocurre en los mayores de 15 años con respecto a los menores de esa edad (a pesar de las dosis menores en aquellos), no existiendo diferencias entre los grupos con distintas concentraciones de AVT.

Sin embargo estas diferencias no fueron significativas dentro de cada uno de los grupos del estudio.

6. LOS EFECTOS INDESEABLES.

- El aumento de peso ha sido el más frecuente de los efectos indeseables encontrados (65%) con ligero predominio en los menores de 15 años; se acompañó de aumento del apetito y se

mantuvo o disminuyó con una dieta hipocalórica, en lo que no están de acuerdo todos los autores (63). Es un efecto indeseable común en todos los trabajos sobre este tema, pero variando en su proporción (63,123,128,138). Algunos lo encuentran con independencia de la dosis empleada (63,123) y fundamentalmente en las niñas y adolescentes (63).

- El temblor se presenta en alrededor del 31% de los casos y es semejante al esencial (66); aunque en ninguno de nuestros pacientes había antecedentes familiares sobre el particular, para algunos autores el VPA sería el factor desencadenante que evidenciaría la existencia de un trastorno de esta naturaleza de tipo hereditario (63). Su frecuencia de aparición varía según los autores: es sólo del 0'5% o sube hasta el 12% (63), hay quien lo relaciona con la dosis (118,162) y hay quien lo considera dosis-independiente (159). En realidad su verdadera frecuencia de aparición es muy difícil de precisar y en general tiende a subestimarse, como lo demuestra la cifra del 80% de casos encontrados cuando se utiliza una medición objetiva del temblor (acelerómetro) (163). En cuanto al tratamiento, tampoco hay unanimidad en la respuesta a los betabloqueantes, siendo buena para algunos (163) y pobre para otros (128).

- La alopecia con una frecuencia de aparición del 28%, es claramente superior a la referida por otros autores (164,165); se vió por igual en ambos sexos y edades; sin embargo existen diferencias en su presentación en los distintos grupos de concentraciones de AVT, siendo mayor con los niveles más elevados. Su mecanismo de producción es desconocido aunque se

especula que los déficits de selenio están implicados en su génesis (166).

Para algunos es dosis-dependiente (103,123,164,167,168), pero en nuestro estudio no superamos nunca los niveles terapéuticos (50-100 µg/ml) y las dosis fueron siempre menores de 30 mg/kg/d y evolucionaron espontáneamente a desaparecer. En relación al sexo, sólo hay en la literatura una referencia en su intervención en la aparición de la alopecia; el caso más severo se presentó en una mujer. Como se refiere más arriba en nuestros resultados no hay diferencias en cuanto a la edad, aunque se ha señalado una mayor frecuencia en niños (162).

- La somnolencia apareció en un 15% y sin claro predominio de grupo, aunque sí algo más en el de concentraciones terapéuticas de AVT (sin significación estadística). Al comienzo del tratamiento su frecuencia oscila del 5-50% (131,169,170). Se ha imputado al VPA ser el causante de los cuadros de letargia, pero en gran parte de ellos eran enfermos tratados en politerapia (118,158,171,172); en otros casos se descubrieron errores innatos del ciclo de la urea (tanto en poli como en monoterapia que llegaron a producir incluso la muerte (112).

En cuanto a la influencia de la concentración de VPA sobre la producción de la somnolencia no se encuentran opiniones unánimes; para algunos es un hecho que aparece exclusivamente con concentraciones altas (169), mientras que para otros aparece incluso a concentraciones subterapéuticas y alguno refiere una acción intrínseca sedante (128,173). Aunque nuestros pacientes con somnolencia mantuvieron los niveles de amonio dentro de la normalidad, se ha referido la relación entre cifras elevadas de

amonió y la aparición de somnolencia (174).

Como información discordante del efecto sedante del VPA se ha referido aisladamente la capacidad de este fármaco para producir insomnio (131).

- El nerviosismo fue encontrado en el 22% de los casos, siendo más frecuente en el grupo con concentraciones más altas de AVT. Los porcentajes encontrados en el presente estudio son superiores a los referidos en la literatura, que dan cifras de 8'2% (172) y 4'5% (103), respectivamente; por otro lado y en contra de lo referido por algún autor (103), aparece tanto en niños como adultos.

- Los trastornos hemorrágicos también aparecen en un 25% de nuestros casos, siendo más frecuentes en el grupo de mujeres. Las gingivorragias se acompañaron de cifras disminuidas de plaquetas, pero este descenso también ocurrió en pacientes sin manifestación clínica específica. Resultados similares se han referido por otros autores (48,175,176) que también señalan la mejoría sintomática con la supresión del tratamiento (116). No está claro que estos trastornos sean dosis-dependientes, aunque se han referido hemorragias intensas con dosis muy elevadas (120 mg/kg/d) de VPA en monoterapia (128).

- Los trastornos gastrointestinales son muy frecuentes, aunque se han reducido con los comprimidos de recubrimiento entérico hasta un 5-25% (64,118). En nuestros resultados las cifras alcanzadas son del 25%; aparecen al comienzo del tratamiento y no se aprecia ninguna relación con la dosis ni con los niveles plasmáticos de VPA (177), en nuestra casuística aparece tanto en niños como en

adultos, pero para algunos autores es más frecuente en los primeros (167,178,179). Se ha recomendado iniciar el tratamiento de forma progresiva para disminuir la frecuencia y severidad de estos trastornos (180). Si bien estas alteraciones gastrointestinales no suelen constituir más que una pequeña molestia para el paciente, deben tenerse en cuenta siempre por el riesgo de evolución a cuadros más graves, entre los que se encuentra la pancreatitis (181). Un factor que potencia la frecuencia o gravedad de estos trastornos es el régimen de politerapia (167).

7. OTROS EFECTOS FARMACOLOGICOS.

- Se acepta que el VPA es el antiepiléptico que menos interfiere con el estado de alerta (48,182) e, incluso, por un mecanismo desconocido lo mejora directa (118,164,167,183) o indirectamente al lograr un mejor control de las crisis (124). Estas observaciones son concordantes con la mejor concentración mental que presentaron los pacientes de nuestro estudio.

- La mejoría en la calidad del sueño fue más evidente en el grupo de varones y no presentaba diferencia en cuanto a la dosis ni a la concentración de **AVT**. Otros autores han encontrado resultados similares aunque en porcentajes menores (131).

VII. CONCLUSIONES

1. Las dosis de VPA necesarias para obtener concentraciones terapéuticas son menores en los varones y en los pacientes mayores de 15 años.
2. No existe una buena relación entre los niveles terapéuticos habitualmente aceptados y el control de las crisis.
3. A pesar de la conclusión anterior, la monitorización de la AVT es recomendable en pacientes tratados con VPA (grado de cumplimiento, efectos indeseables, etc).
4. Existe un mayor grado de mal cumplimiento en los pacientes de menor edad.
5. El tratamiento con VPA produce una trombopenia dosis-dependiente que hace aconsejable un control riguroso de los enfermos.
6. En los adultos, sobre todo en los que presentan intolerancia hidrocarbonada, deben vigilarse sus cifras de glucemia cuando sean sometidos a tratamiento con VPA.
7. Las disminuciones del AVT elevan las cifras de amonio plasmáticas.

8. El VPA produce modificaciones de algunos parámetros hematológicos y bioquímicos que tienden a normalizarse al mantener el tratamiento (a excepción de la trombopenia y la glucemia).

9. Antes de instaurar un tratamiento con VPA conviene descartar, sobre todo en los pacientes menores de 15 años, la existencia de patología hepática y/o elevaciones de las cifras de amonio.

10. Conviene reducir la ingesta calórica en los pacientes tratados con VPA.

11. El VPA mejora la capacidad de alerta y/o concentración en la tercera parte de los pacientes tratados.

12. El empleo de dosis pequeñas instauradas progresivamente minimiza algunos efectos indeseables del VPA (temblor de manos, trastornos gastrointestinales e hiperamoniemia).

VIII. RESUMEN

Por ser la epilepsia una enfermedad con una alta incidencia en la población, por requerir siempre tratamiento y por ser este crónico o prolongado, decidimos hacer un estudio de uno de los anticomiciales más empleados, el VPA. A pesar del tiempo transcurrido desde que fue comercializado en 1964, hay acciones o efectos que no son bien conocidos actualmente. Su mecanismo de acción implica al sistema GABA y parece intervenir: - a nivel de la membrana sobre la excitabilidad celular, - reforzando las funciones Gabaérgicas, - aumentando la trasmisión inhibitoria del GABA. El VPA da lugar a una serie de metabolitos entre los que se encuentra el propionato; la propionil Co A por interferencia con la carbamilfosfosintetasa bloquea el ciclo de la urea dando lugar a un acúmulo de amonio. Los niveles aumentados de amonio en sangre pueden tener consecuencias fatales para el paciente, pudiendo dar lugar a encefalopatía y en ocasiones hasta la muerte.

En el presente estudio se intenta aclarar si la hiperamoniemia se produce y sus causas ya que está discutida por los distintos autores. Dividimos el trabajo en dos partes: Una revisión bibliográfica de los casos de hiperamoniemia, así como de otros efectos achacables al VPA y un estudio clínico experimental en pacientes epilépticos valorando la repercusión del tratamiento crónico en monoterapia con VPA sobre los parámetros hematológicos y bioquímicos en general y del amonio en particular.

Estudiamos a 32 pacientes de ambos sexos y diversas edades,

tratados con VPA en monoterapia y sin tratamiento anticomicial previo. En la primera visita y antes de instaurar el tratamiento se realizaron determinaciones bioquímicas, hematológicas y farmacológicas, utilizadas como controles para el seguimiento posterior. Más tarde se repitieron las mismas determinaciones al 10, 30, 60, 90 y 120 mes de instauración del tratamiento. Los pacientes fueron divididos en grupos atendiendo a la edad, el sexo y las concentraciones plasmáticas alcanzadas de VPA.

El VPA ha sido empleado en dosis inferiores a las recomendadas habitualmente (menores de 20 mg/kg/d) en la mayoría de los casos. Los niveles plasmáticos de VPA no guardaron una clara relación con las dosis. Se han visto muchas oscilaciones en el N/D por un mal cumplimiento del tratamiento.

No han aparecido efectos indeseables importantes ni alteraciones hepáticas. Casi la mitad de los pacientes no presentaron modificación analítica alguna. Las plaquetas disminuyeron en todos los pacientes de forma dosis-dependiente con la AVT sin acompañarse de síntomas clínicos llamativos, ni de alteraciones de los factores de la coagulación. El amonio se eleva en los pacientes más jóvenes y en los que mantuvieron concentraciones de VPA subterapéuticas, alcanzando un nivel máximo en el segundo control o en el tercer mes. No se han visto modificaciones de la función hepática ni renal que pudieran interferir en el metabolismo del amonio. La glucemia se elevó en los pacientes mayores de 15 años y en los que tenían concentraciones subterapéuticas de VPA.

Los pacientes controlaron sus crisis aceptablemente

alrededor del 50%, mostrando los varones y adultos mejor control a pesar de haber sido tratados con dosis menores.

En los efectos indeseables destacan por su frecuencia (por orden decreciente): el aumento de peso, el temblor, la alopecia, los trastornos gastrointestinales, la somnolencia y el nerviosismo. Finalmente hemos constatado dos efectos poco conocidos al emplear el VPA: mejoría de la capacidad de concentración del paciente y un sueño más tranquilo y reparador.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. GASTAUT H. Classification des epilepsies. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale* 1984; 17044K10, 1-4.
2. FERMOSO JI. Introducción a las epilepsias. *Pathos* 1981; 25: 14-15.
3. VAQUERO J. Neuroglia epiléptica: un nuevo concepto neurobiológico. En: I Premio Iberoamericano de Epilepsia 1983; 53-76.
4. FONT QUER P. "El Dioscórides renovado". *Plantas Medicinales* 1962; 14, 46, 137, 164, 205.
5. ADAMS RD, VICTOR M. Epilepsy and other seizure disorders. *Principles of Neurology* 1985; 233-254.
6. FARRERAS P, ROZMAN C. Epilepsia. En: *Tratado de Medicina Interna* 1978; 2, 95-102.
7. COMISSION OF CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINTS EPILEPSY. Proposal for revised clinical and electroencephalografic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
8. COMISSION OF CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised clinical and electroencephalografic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
9. GIMENO A. Epilepsia. *Neurología Clínica* 1987; 1: 105-124.
10. ALVAREZ J. Tratamiento de la epilepsia. *Información Terapéutica de la Seguridad Social* 1988; 12 (10): 217-224.
11. GOLDING S. Pathophysiology of epileptic discharge. En: Eliassons G. *Neurological Pathophysiology* New York Oxford University Press 1974; 155.

12. FERRENDELLI JA. Neurochemistry of epileptic discharge. En: Elliasson SG. Neurological Pathophysiology New York Oxford University Press 1974; 167.
13. FLORES J, MARTINEZ-LAGE JM. Fármacos antiepilépticos: mecanismo de acción. En: Neurofarmacología fundamental y clínica, 1983; 1: 171-203.
14. FERMOSO JI. Etiopatogenia de la epilepsia. Pathos 1981; 25: 16-22.
15. OLIVARES A. Etiología y tratamiento de las epilepsias en el adulto. Rev.Esp.Epilepsia 1989; 4 (3): 231-239.
16. MARSDEN CD, REYNOLDS EH. Neurology Part One. En: A textbook of Epilepsy. Laidlaw and Alan Richen (edit) Churchill Livingstone Edimburgh 1982; 97-131.
17. OLLER-DAURELLA L, OLLER FERRER-VIDAL L. Atlas Crisis Epilépticas 1981; 28-29.
18. POND D. En: Epilepsy and Psichiatty. Ed. by EU Reynolds and MR Trimble Churchill Livingstone Edimburg 1981; 27-32.
19. VALLEJO-NAJERA JA. Epilepsia. Psiquiatría 1979; 351-378.
20. BLUMER D. Specific psychiatric complications in certains forms of epilepsy and their treatment. En: Epilepsy a handbook for the health profesional Ed. by Heavy Sands Brumer-Mazel Publishers New York 1982.
21. STEVENS JR. Risk factors for psicopatology in individuals with epilepsy. Adv.Biol.Psychiatry 1982; 8: 56-80.
22. BETTS TA, HERKSKEY H, POND DA. Psychiatric En: Laidlaw I Ridens /ed) Textbook of epilepsy. Churchill Livingstone Edimburg 1976.

23. TOONE B. Psychoses of epilepsy En: Epilepsy and Psychiatry Ed by EH Reynolds and MR Trimble. Churchill Livingstone Edimburg 1981.
24. FENTON GW. Epilepsy, personality and behaviour. En: Clifford Rose, F Research Progres in Epilepsy. Progres in Neurology. Pistman. Press London 1983.
25. RODRIGUEZ RAMOS P. Tratamiento de los trastornos de la conducta en epilepsia. II Curso Actualidades Médicas en Epilepsia, 1982; 165-190.
26. FOSTER FM. Reflex epilepsy evoked by decision making. Arch.Neurol. 1975; 32: 54-56.
27. EFRON R. The effect of olfactory stimuli in arresting uncinatate fits. Brain 1956, 79: 267-281.
28. GARDNER JE. Behaviour therapy treatment approach to as psychogenic seizure case. Consult.Psychol. 1967; 31: 209-212.
29. DANIELS LK. The treatment of grand mal epilepsy by covert and operant conditioning techniques: a case study. Psicosomatics 1975; 16: 65-67.
30. STERMAN MB. Neurophysiologic and clinical studies of sensoriomotor EEG biofeedback training: Some effects on epilepsy. En: biofeedback. Birk and Stratton (ed), Boston 1973, 167-200.
31. CABRAL RJ, SCOTT DF. Effects of two desensitisation techniques, biofeedback and relaxation on intractable epilepsy: follow-up study. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 1976; 39: 504-507.
32. MOSTOFKY DI, BALASCHACK BA. Psychobiological control of seizures. Psychiatry 1977; 122, 287-288.
33. STEIN C. Hypnoterapy in the convulsive disorders. Psychiatric opinion 1967; 4; 5: 5-10.

34. EPSTEN AW, ERVIN R. Psychodynamic significance of seizure content in psychomotor epilepsy. *Psychosom Med.* 1956; 18: 43-55.
35. SHORVON SD. Monoterapia o politerapia en el tratamiento farmacológico de la epilepsia, en: Videomeeting de la Sociedad Danesa de Epilepsia 1985; 51-62.
36. KUTT H, WINTERS W. Diphenylhydantoin metabolism, blood levels and toxicity. *Arch.Neurol.* 1964; 11: 642-648.
37. THEODORE WH, QU ZP, TSAY JY. Phenytoin: The pseudosteady state phenomenon. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1984; 35: 822-825.
38. SLANIKOWICZ R, MOSERI M. Phenytoin-induced Arthritis *Neurology* 1982; 32: 1317-1318.
39. MATTSON RH, CRAMER JA. Phenobarbital toxicity, En: *Antiepileptic drugs.* Woodbury DM, Penry JK (eds) Raven Press, 1982, 351-363.
40. THEODORE WH, PORTER RJ. Removal of sedative-hypnotic antiepileptic drugs from the regimens of patients with intractable epilepsy. *Ann.Neurol.* 1983; 13: 320-324.
41. BROWNE TR, DREYFUSS FE. Ethosuximide in the treatment of absense (petit mal) seizures. *Neurology* 1975; 25: 515-524.
42. TRIMBLE MR, REYNOLDS EH. Anticonvulsant drugs and mental symptoms: A review. *Psychol.Med.* 1976; 6: 169-178.
43. GAMSTORP I. Treatment with carbamazepine. *Children En: Advances in Neurology* 11. Penry JK, Day DD (eds) New York. Raven Press 1975; 237-248.
44. LOMBROSO CT. As quoted in HENKISEN O, Johannesen SI. How to use carbamazepine. In: *Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics,* Morselli PL, Pippenger CW (eds) New York. Raven Press 1983; 237-243.

45. PORTER RJ. Initiation of Tegretol therapy impreviosly untreated children and adults. Symposium on Carbamazepine, St Thomas, Virgin Islands January 1985.
46. CEREGHINO JJ, BROCK JT. Carbamazepine for epilepsy. A controlled prospective evaluation. Neurology 1974; 24: 401-410.
47. DREYFUSS FE, SATO S. Benzodiazepines: Clonazepan En: Antiepileptic Drugs Second edition Woodbury DM, Penry (eds) New York. Raven Press 1982; 737-752.
48. DREYFUSS FE, LANGER DH. Efectos secundarios del valproato. AM.J.Med. 1988; 84 (1): 47-55.
49. BEGHI E, Di MASQIO. Adverse effects of anticonvulsant drugs: a critical review. Adverse Drug React Acute Poisoning Rev. 1986; 2: 63-85.
50. Notas sobre tratamiento de la epilepsia. Boletín Terapéutico Andaluz 1988; 5 (4).
51. HERRANZ J, ARMIJO JA. Estudio en el niño de la eficacia y toxicidad de antiepilépticos en monoterapia. En: II Premio Iberoamericano de Epilepsia 1985; 27-99.
52. WILDER BJ, RANGEL RJ. Revisión de la monoterapia con valproico en el tratamiento de las crisis generalizadas tonico-clónicas. Am.J.Med. 1988; 84: 13-19.
53. IZQUIERDO JM. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia. Pathos 1981; 25: 91-97.
54. RASMUSSEN T. Cortical resection in the treatment of focal epilepsy (eds) Neurosurgical management of the epilepsies. Adv.Neurol. 1975; 8: 139.

55. FALCONER MA. Genetic and related aetiological factors in temporal lobe epilepsy: A review. *Epilepsia* 1971-1972, 12: 13.
56. REBOLLAR JL. *Epilepsia Pregrado Neurología* 1983; 299-371.
57. McDONALD RL, Mc LEAN M. Anticonvulsant Drugs: Mechanism of action. *Adv.Neurol.* 1986; 44: 713-736.
58. GRAM L. Mechanism of action. En: Valproate in the treatment of seizures. Meeting danish epilepsy society 1981; Mayo 11-17.
59. LÖSCHER W. Bases neurofisiológicas y neuroquímicas de los mecanismos de acción de los antiepilépticos. *Fortsch.Neurol.Psychiatr.* 1987; 27: 2-15.
60. BUCHALTER JR, DICHTER MA. Effects of valproic acid in cultured mammalian neurons. *Neurology* 1986; 36: 259-262.
61. LÖSCHER W, SIEMES H. Cerebrospinal fluid gama aminobutiric acid levels in children with different types of epilepsy: effect of anticonvulsant treatment. *Epilepsia* 1985; 26: 314-319.
62. GENT JP, BENTLEY M. Benzodiazepine crosstolerance in mice extends to sodium valproate. *Eur.J.Pharmacol.* 1986; 128: 9-15.
63. LOISEAU P, DUCHE B. El valproato en la epilepsia. Una puesta al día. *Rev.Esp.Epilepsia* 1988; 3 (2): 94-99.
64. WILDER BJ, KARAS BJ. Gastrointestinal tolerance of divalproex sodium. *Neurology* 1983; 33: 808-811.
65. SUSSMAN M, Mc LAIN LW. A direct hepatotoxic effect of valproic acid. *JAMA* 1979; 242: 1173-1174.
66. HYMAN NM, DENNIS PD. Tremor due to sodium valproate. *Neurology* 1979; 29: 1177-1180.
67. ZARET BS, BECKER RR. Sodium valproate induced hyperammonemia without clinical hepatic dysfunction. *Neurology* 1982; 32: 206-208.

68. MURPHY JV, MARQUARDT K. Asymptomatic hyperammonemia in patients receiving valproic acid. *Arch.Neurol.* 1982; 39: 591-592.
69. WILLIAMS CA, TIEFENBACH S. Valproic acid-induced hyperammonemia in mentally retarded adults. *Neurology* 1984; 34: 550-553.
70. HJELM M, OBERHOLZER V. Valproate-induced inhibition of urea synthesis and hyperammonemia in healthy subjects. *Lancet* 1986; 11: 859.
71. GRAM L, BENTSEN KD. Hepatic toxicity of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol.Scand.* 1983; 68 (supl 97): 81-90.
72. DREYFUSS FE. Hepatic consideration in the use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1987; 28 (supl 2): S23-S29.
73. OAKESHOTT P, HUNT G. Valproate and spina bifida. *Br.Med.J.* 1989; 298: 1300-1301.
74. CRAMER JA, MATTSON RH. Variable free and total valproic acid concentrations in sole and multidrug therapy. In: Levy RH (eds). *Metabolism of antiepileptic drugs.* New York. Raven Press 1984; 103-144.
75. BOWDLE TA, LEVY RH. Effect of carbamazepine on valproic acid kinetics in normal subjects. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1979; 26: 229-234.
76. DE WOLF FA, PETERS AC. Serum concentrations acid enzyme induction in epileptic children treated with phenytoin and valproate. *Neuropediatrics* 1982; 13: 10-13.
77. SACKELLARES JC, SATO S. Reduction of steady-state valproate levels by other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1981; 22: 437-441.

78. CHIBA K, SUGANUMA T, ISHIZAKI T. Comparison of steady-state pharmacokinetics of valproic acid in children between monotherapy and multiple antiepileptic drug treatment. *J.Pediatr.* 1985; 106: 653-658.
79. ABBOTT FS, KASSAM J. The effect of aspirin on valproic acid metabolism. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1986; 40: 94-100.
80. BOURGEOIS BFD, DODSON WE. Primidona, phenobarbital and PEMA. Seizure protection neurotoxicity and therapeutic index of ryng combinations in mice. *Neurology* 1983; 33: 291-295.
81. PATSALOS PN, LASCELLES PT. Effect of sodium valproate on plasma protein binding of diphenylhydantoin. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1977; 40: 570-574.
82. MATTSON RH, CRAMER JA. Use of oral contraceptive by woman with epilepsy. *JAMA* 1986; 256: 238-240.
83. SPERO L. Epilepsia. *Lancet (ed esp)* 1983; 2 (4): 66-72.
84. FARRERAS P, ROZMAN C. Epilepsia En: *Tratado de Medicina Interna* 1982; 2: 88-112.
85. EMERSON. Stopping medication in children with epilepsy. *N.Engl.J.Med.* 1985; 304: 1125-1129.
86. ZACCARA G, CAMPOSTRINI R. Long-term treatment with sodium valproate: monitoring of venous ammonia concentrations and adverse effects. *Ther.Drug Monit.* 1987; 9: 34-40.
87. MARINI MD, BRUCE PD. Hepatic and renal contributions to valproic acid-induced hyperammonemia. *Neurology* 1988; 38: 365-371.
88. ZACCARA G. Acute changes of blood ammonia may predict short-term adverse effects of valproic acid. *Neurology* 1984; 34: 1519-1521.

89. COULTER D, ALLEN RJ. Hyperammonemia with valproic acid therapy. *J.Pediatr.* 1981; 99 (2): 317.
90. BARRIO MT, JIMENEZ M. Hepatotoxicidad del ácido valproico. *Rev.Esp. Epilepsia* 1988; 2 (1): 36-39.
91. CULEBRAS M, DOVAL M. Efecto del ácido valproico sobre la amoniogénesis renal en el perro in vivo. *Nefrología* 1987; 2 (3): 233-238.
92. MARESCAUX Ch. Adaptation of hepatic ammonia metabolism after chronic valproate administration in epileptics treated with phenytoin. *Eur.Neurol.* 1985; 24: 191-195.
93. WARTER JM, MARESCAUX Ch. Le valproate de sodium: une drogue hyperammonemiante. *J.Neurol.Sci.* 1983; 58: 2195-2209.
94. WARTER JM, MARESCAUX Ch. Increase of valproate induced hyperammonemia in normal subjects carbohydrate intake. *Neurology* 1984; 34: 1487-1489.
95. DODSON E. Aspects of antiepileptic treatment in children. *Epilepsia* 1988; 29 (Suppl 3): S10-S14.
96. LAUB MC. Nutritional influence on serum ammonia in young patients receiving sodium valproate. *Epilepsia* 1986; 27 (1): 55-59.
97. OLLER-DAURELLA L. La nueva clasificación aplicada a una casuística general de epilépticos. *Rev.Esp.Epilepsia* 1987; 2 (3): 120-126.
98. HALL D, OTTEN N. A multivariable analysis of factors governing the steady-state pharmacokinetics of valproic acid in 52 young epileptics. *J.Clin.Pharmacol.* 1985; 25: 261-268.

99. REDENBAUGH JE, SATO S. Sodium valproate: Pharmacokinetics and effectiveness in treating intractable seizures. *Neurology* 1980; 30: 1-6.
100. DE LA MORENA E, BORGES MT. Niveles séricos de ácido valproico libre. *Rev.Clin.Española* 1984; 172 (5); 257-260.
101. DURAN JA, ABADIN JA. Concentración plasmática de fármaco libre. *Med.Clin.* 1988; 91: 618-620.
102. DE LA MORENA E. Niveles plasmáticos de ácido valproico. *Rev.Clin.Esp.* 1983; 169 (2): 91-93.
103. HENRIKSEN O, JOHANNESSEN SI. Clinical and pharmacokinetic observations on sodium valproate: A 5 year follow-up study in 100 children with epilepsy. *Acta Neurol.Scand.* 1982; 65: 504-523.
104. ARMIJO JA. Control de la Terapéutica antiepiléptica. En: Flórez J, Martínez Lage JM. *Neurofarmacología fundamental y clínica* 1983; Tomo I: 239-273.
105. ARMIJO JA, PALAZUELOS JL. Farmacocinética del ácido valproico en la rata tras dosis múltiples. *Arch.Farmacol.Toxicol.* 1981, 7 (1): 155-159.
106. PERIGNON F. Elements de pharmacocinetique du valproate de sodium. *Arch.Fr.Pediatr.* 1983; 40 (1): 47-50.
107. MINNS RA, BROWN JK. Niveles de ácido valproico en niños epilépticos. *Lancet (ed. esp)* 1982; 1 (2): 97-98.
108. BRYSON SM, VERMA N. Pharmacokinetics of valproic acid in young and elderly subjects. *Br.J.Pharmacol.* 1983; 16: 104-105.
109. WARTER JM, MARESCAUX Ch. Rôle de l'hyperammonemie dans les etats stuporeux induits pour le valproate de sodium. *Rev.Neurol. (París)* 1983; 139 (12): 753-757.

110. CASTRO M, OTERO S. Deficiencia de carnitina asociada a hiperamonemia en niños en tratamiento con ácido valproico. Rev.Esp.Epilepsia 1988; 3 (4): 169-172.
111. RICHARD SK, YOUNG MD. Fatal Reye-like syndrome associated with valproic acid. Ann.Neurol. 1980; 7: 389.
112. HARLEY B, MORGAN H. Diagnosis of argininosuccinic aciduria after valproic acid-induced hyperammonemia. Neurology 1987; 37 (5): 886-887.
113. REYNOLDS EH. Valproate or infective hepatitis? Lancet 1986; 8 Nov: 1102.
114. BERNARD L. Effects hepatoprotecteurs des molecules de la serie dinpropylacetique (tesis). Facultad Med y Farmacia. Grenoble 1966; 27.
115. CARRAZ G, BERNARD L. Effects hepatoprotecteurs et hepatoregenerateurs des molecules di-n-propilacetique. Therapie 1967; 22: 631-639.
116. NUTT JG, NEOPHITIDES AN. Trombocytopenia associated with sodium valproate treatment. Ann.Neurol. 1979; 5: 389-390.
117. COQUEREL A. Frecuence de l'hypofibrinogenemie sous valproate. Peut-elle permettre le despitage de l'hepatotoxicite de ce medicament?. Presse Med. 1986; 15 (34): 1733.
118. COVANIS A, GUPTA AK. Valproato sódico: monoterapia y politerapia. Epilepsia 1982; 23: 693-720.
119. BRAUN W, HELWIG H. Unerwünschte wirkungen von valproinat. Gynaekol. Praxis 1977; 1: 349-352.

120. JEAUVONS PM. Comment on haematological disorders. En: Oxley J, Janz U, Meinardi H. Chronic toxicity of antiepileptic drugs. New York Raven Press 1983; 111.
121. BROWNE TR. Valproic acid. N.Eng.J.Med. 1980; 20: 661-666.
122. WILMORE LJ, WILDER BJ, BRUNI EJ. Valproic acid interaction with other anticonvulsant drugs. Neurology 1978; 28 (9): 892-896.
123. TAPANI K, SIVENIUS J. Side effects of carbamazepine, valproate and clonazepam during long-term treatment of epilepsy. Acta Neurol.Scand. 1983; 68 (suppl) 97: 69-80.
124. EADIE MJ. The risk-benefit ratio of anticonvulsant drugs. Med.Toxicol. 1987; 2. 324-337.
125. SUTOR AH. Coagulation changes caused by dipropylacetic acid. Med.Welt. 1974; 25: 447-449.
126. BARR RD, COPELAND SA. Valproic acid and immune thrombocytopenia. Arch.Dis.Child. 1982; 57: 681-684.
127. COULTER DL, WU H. Valproic acid therapy in childhood epilepsy. JAMA 1980; 244 (8): 785-788.
128. SCHMIDT D. Adverse effects of valproate. Epilepsia 1984, 25 (suppl 1): S44-S49.
129. MORTENSEN PB, KOLURAA S. Inhibition of the glycine cleavage system: hyperglycinemia and hyperglycinuria caused by valproic acid. Epilepsia 1980, 21: 563-569.
130. JAEKEN J, CASAER P, CORBEEL L. Valproate, hyperammonemia and hyperglycinaemia. Lancet 1980; 2: 260-261.
131. HERRANZ JL, ARMIJO JA. Efectividad y toxicidad de PB, PRM y VPA en la prevención de convulsiones febriles controladas por niveles plasmáticos. Epilepsia 1984; 25 (1): 89-95.

132. THURSTON JM, HAUHART RE. Chronic valproate administration produces hepatic dysfunction and may delay brain maturation in infant mice. *Neurology* 1981; Sep 31: 1063-1069.
133. COTARIU D, ZAIDMAN JL. Valproic acid and the liver. *Clin.Chem.* 1988; 34 (5): 890-897.
134. TURNBULL DM, DICK DJ. Valproate causes metabolic disturbance in normal man. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1986; 49: 405-410.
135. POWELL J, TREDGER W. Hepatotoxicity to sodium valproate: a review *Gut* 1984; 25: 673-681.
136. CAMFIELD C, CAMFIELD P. Asymptomatic children with epilepsy: little benefit from screening for anticonvulsant-induced liver blood or renal damage. *Neurology* 1986; 36: 838-841.
137. JIMENEZ M, CARO-PATON A. Side effects of sodium valproate mainly related to its hepatic and pancreatic toxicity. *Int.J.Clin.Pharm.Res.* 1986; 6: 217-224.
138. ARMIJO JA, HERRANZ JL. Toxicidad de los fármacos antiepilépticos. *Neurología* 1989; 4 (3): 88-102.
139. ISOM JB. On the toxicity of valproic acid. *An.J.Dis.Child.* 1984; 38 (10): 901-903.
140. DREYFUSS F, SANTILLI RN, LANGER DH. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 379-385.
141. DREYFUSS FE, DENNIS H, MOLINE K. Valproic acid hepatic fatalities. II US experience since 1984. *Neurology* 1989; 39: 201-207.
142. JACOBI G, THORBECK R, RITZ A. Fatal hepatotoxicity in child on phenobarbitone and sodium valproate. *Lancet* 1980; March 29: 712-713.

143. Le BIHAN G, BOURREILLE J, SAMPSON M. Fatal hepatic failure and sodium valproate. *Lancet* 1980; Dec 13: 1298-1299.
144. HOPEN G, NESTHUS I. Fatal carbamazepine associated-hepatitis. *Acta.Med.Scand.* 1981; 210: 333-335.
145. DONAT JF. Valproic acid and fatal hepatitis. *Neurology* 1979; 29: 273-274.
146. WARE S, MILLWARD-SÄDLER GH. Acute liver disease associated with sodium valproate. *Lancet* 1980; Nov 22: 1110-1113.
147. HJELM M, SILVA LVK. Evidence of inherited urea cycle defect in a case of fatal valproate toxicity. *Br.Med.J.* 1986; 292 (Jan 4): 23-24.
148. WILLMORE LJ, WILDER BJ. Effect of valproic acid on hepatic fructosa. *Neurology* 1978; 28: 961.
149. WARTER JM. The renal origin of sodium valproate-induced hyperammonemia in fasting humans. *Neurology* 1983; 33 (9): 1136-1140.
150. CAMPOSTRINI R, ZACCARA G. Valproate-induced hyperammonemia in two epileptic identical twins. *J.Neurol.* 1985; 232: 167-168.
151. IMLER M, WARTER JM, MARESCAUX Ch. Valproate de sodium, hyperammoniemie et encephalopathie hepatiche. *Gastroenterol.Clin. Biol.* 1982; 6 (12): 1042.
152. WARTER JM, MARESCAUX Ch. Sodium valproate associated with phenobarbital: effects on ammonia metabolism in humans. *Epilepsia* 1983; 24: 628-633.
153. WARTER JM, MARESCAUX Ch. Decrease of valproate-induced hyperammonemia in normal subjects by lipid ingestion. *J.Neurol.Sci.* 1985; 69 (3): 285-290.

154. COULTER DL. Hyperammonemia and asterixis with valproic acid. *Neurology* 1981; 31 (12): 1580.
155. MILANDRE J. Etat stuporeux chez un epileptique traite par le valproate de sodium. *Acta Neurol.Belg.* 1987; 87: 70.
156. WYLLIE E, WYLLIE R. Valproate-induced hyperammonemia in asymptomatic children. *Cleve.Clin.Q.* 1983; 50 (3): 275-277.
157. KOMATSU M, KODAMA S, YOKOYAMA S. Valproate-associated hyperammonemia and dl-carnitine supplement. *Kobe J.Med.Sci.* 1987; 33: 81-87.
158. CENRAUD B. Trouble severes de la vigilance (une complication exceptionnelle des traitements pour le valproate de sodium). *Rev.EEG.Neurophysiol.* 1980; 10 (4): 376-380.
159. DULAC O, STERM D, REY E. Monoterapia con valproato sódico en epilepsias infantiles. *Brain Dev.* 1986; 8: 47-52.
160. ARMIJO JA. Antiepilepticos: farmacocinética clínica e interacciones. En: Florez J, Martínez Lage J.M. *Neurofarmacología fundamental y clínica* 1983; tomo I: 207-237.
161. SANCHEZ A, DURAN JA. Factors modifying valproate plasma level/dose ratio: age, sex, dose and plasma level. *Meth.Find.Exptl.Clin.Pharmacol.* 1989; 11: 583-586.
162. HERRANZ JL, ARMIJO JA, ARTEAGA R. Efectos secundarios clínicos de PB, PRM, DPH, CBZ y VPA en monoterapia en niños. *Epilepsia* 1988; 29 (6): 794-804.
163. KARAS BJ, WILDER BJ, HAMMOND EJ. Valproate tremors. *Neurology* 1982; 32: 428-432.
164. HASSAN MN, LAJLEE HCK, PARSONAGE MJ. Sodium valproate in the treatment of resistant epilepsy. *Acta Neurol.Scand.* 1976; 54: 209-218.

165. JEAUVONS PM. Side effects of sodium valproate in the treatment of seizures. En: Dam M, Danish Epilepsy Society 1981; 77-81.
166. HURD RW, RISVELT HA, WILDER BJ. Selenium, zinc and copper changes with valproic acid: posible relation to drug side effects. *Neurology* 1984; 34: 1393-1395.
167. SHERARD ES, STEIMAN GS, COURI D. Treatment of childhood epilepsy with valproic acid: results of the first 100 patients in a six month trial. *Neurology* 1980; 30: 31-35.
168. RAUSKANEN I, KILPELAINEN HD, REIKERNEN PJ. Side effects of valproate during long-term treatment of epilepsy. *Acta Neurol.Scand.* 1979; 60: 125-128.
169. GASTAUT H, LEMOLO F. Stuporous states or coma induced by the rapid administration of high doses of sodium valproate. *Ital.J.Neurol.Sci.* 1982; 3: 193-196.
170. SIMON D, PENRY JK. Sodium di n-propylacetate in the treatment of epilepsy: a review. *Epilepsia* 1975 16: 549-573.
171. MARESCAUX Ch. Stuporous episodes during treatment with sodium valproate: report of seven cases. *Epilepsia* 1982; 23 (3): 297-305.
172. HERRANZ JL, ARTEAGA R, ARMIJO JA. Side effects of sodium valproate in monotherapy controlled by plasma levels: a study in 88 pediatric patients. *Epilepsia* 1982; 23: 203-214.
173. SACKELLARES JC, LEE SI, DREYFUSS FE. Stupor following administration of valproic acid to patients receiving other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1979; 20: 697-703.

174. ZACCARA G, PAGANINI M, CAMPOSTRINI R. Hyperammonemia and valproate induced alterations of the state of consciousness. *Eur.Neurol.* 1984; 23: 104-112.
175. WINFIELD DA, BENTON P, ESPIR ML. Sodium valproate and thrombocytopenia. *Br.MED.j.* 1976; 2: 981.
176. RAWORTH RE, BIRCHALL G. Sodium valproate and platelet count. *Lancet* 1978; 1: 670-671.
177. WARREN A, MARKS MP, MORRIS JB. Gastritis with valproate therapy. *Arch.Neurol.* 1988, 45: 903-905.
178. PINDER RM, BROGDEN RN, SPEIGHT TH. Sodium valproate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1977; 13: 81-123.
179. BARRES SE, BOWER BD. Sodium valproate in the treatment of intractable childhood epilepsy. *Dev.Med.Child.Neurol.* 1975; 17: 175-181.
180. RIMMER EM, RICHENS A. An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy* 1985; 5 (3): 171-184.
181. PARKER PH, HELINEK GL, GHISHAN FK. Recurrent pancreatitis induced by valproic acid. *Gastroenterology* 1981; 80: 826-828.
182. TRIMBLE MR, THOMPSON PJ. Sodium valproate and cognitive function. *Epilepsia* 1984; 25 (suppl 1): S60-S64.
183. JEAUVONS PH, CLARK JE. Sodium valproate in treatment of epilepsy. *Br.Med.J.* 1974; 2: 584-586.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

El Tribunal de Examen de Tesis Doctorales

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Isabel María Domínguez Avila titulada Tersputina antiépileptica con ácido valproico, modificaciones hematológicas y bioquímicas acordó otorgarle la calificación de APTO CON LAUDE

Sevilla, 6 de Abril de 1990

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Presidente,

El Secretario,

El Doctorado,

Juan P. Castell

M. J. ...

J. ...