

UNIVERSIDAD DE LA HABANA. FACULTAD DE BIOLOGIA

Lípidos y lipoproteínas en la epilepsia durante el tratamiento con fenitoínas*

Por:

Lic. MIRIAM LEE**, Cra. NORMA DIEZ***, Lic. JULIAN RODRIGUEZ**** y
Dr. ANTONIO DIEZ BETANCOURT*****

Lee, M. y otros. *Lípidos y lipoproteínas en la epilepsia durante el tratamiento con fenitoínas*. Rev Cub Ped 56: 3, 1984.

Investigaciones recientes informan acerca de importantes efectos de algunas drogas anticonvulsivantes sobre el metabolismo de los lípidos. Estos estudios han sido realizados en pacientes adultos, lo que podría influir en los resultados. Dada la importancia de estos hallazgos nos dimos a la tarea de estudiar el comportamiento de determinados parámetros lipídicos del plasma en una población seleccionada constituida por niños con epilepsia, sometidos a tratamiento con drogas anticonvulsivantes y una muestra control de niños sanos con el propósito de determinar la posible relación entre el metabolismo de los lípidos y el efecto de algunos medicamentos usados para esta afección cerebral en niños. Los resultados obtenidos para una población homogénea de niños tratados con fenitoínas y barbitúricos hacen notable la evidencia de incremento en el contenido del colesterol circulante en las HDL, tratándose de pacientes normocolesterolémicos.

INTRODUCCION

La epilepsia constituye una entidad neuropatológica de alta prevalencia universal, tanto en niños (0,6%) como en adultos (0,8%), comenzando a manifestarse principalmente durante la niñez. Su etiopatología es compleja y algunos de sus aspectos son todavía poco conocidos, incluyéndose entre éstos los mecanismos íntimos de acción de las drogas anticonvulsivantes, así como sus efectos en otros órganos y sistemas diferentes al sistema nervioso central.

- * Trabajo presentado en la XX Jornada Nacional de Pediatría, Pinar del Río, diciembre de 1981.
- ** Profesora de Nutrición de la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana.
- *** Estudiante de 5to. año de licenciatura en bioquímica.
- **** Profesor titular de bioquímica de los lípidos de la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana.
- ***** Profesor de pediatría del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Jefe del servicio de neuropediatría del hospital infantil docente "Angel A. Aballí" Ciudad de La Habana.

Las drogas anticonvulsivantes se utilizan en grandes cantidades durante el tratamiento prolongado de la epilepsia, estando asociado este tratamiento con varias anormalidades metabólicas en el tejido conectivo, sistema endocrino y el hígado. Los anticonvulsivantes pueden alterar la función hepática e incrementar la actividad del sistema enzimático microsomal de este órgano.

Recientemente, con los avances en los conocimientos sobre el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas y en su metodología de trabajo en el laboratorio, se ha centrado la atención sobre las alteraciones en los niveles de lípidos séricos y su distribución en las distintas lipoproteínas circulantes: lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) en distintas afecciones mentales como el síndrome de Down,¹ la ataxia de Friedrich,² la esquizofrenia³ y la epilepsia tratada con anticonvulsivantes.

Estudios recientes realizados en epilépticos tratados con drogas anticonvulsivantes han demostrado un incremento de los triglicéridos séricos,⁴ y en el colesterol sérico,⁵ sugiriéndose que el incremento en los niveles de colesterol podría corresponder a un incremento en el colesterol asociado a HDL (colesterol-HDL).^{6,7} Luoma y colaboradores han señalado que el incremento en el colesterol-HDL del plasma en epilépticos con tratamiento anticonvulsivo, está influenciado por el metabolismo de los triglicéridos endógenos.

El análisis detenido de los escasos trabajos informados en la literatura que se dedican a estudiar la relación entre los lípidos y lipoproteínas plasmáticas y el tratamiento con drogas anticonvulsivantes, denota que éstos han sido realizados en pacientes adultos, con un rango de edades muy amplio, incluyendo individuos seniles, lo cual es un factor que puede influir en los niveles observados de colesterol y triglicéridos en los pacientes estudiados. El estudio de una población más homogénea, con pacientes de edades menores de 15 años, seleccionados mediante requisitos más estrictos permitiría evaluar de modo más exacto la acción de los medicamentos anticonvulsivantes sobre los sistemas enzimáticos microsomales del hígado y su relación con el comportamiento metabólico del colesterol total y el asociado a HDL.

El objetivo del presente estudio consistió en el análisis de los lípidos y lipoproteínas del suero en niños epilépticos y su posible relación con el tratamiento anticonvulsivante empleado con el fin de determinar si dichos niveles difieren de los encontrados en una población similar de niños sanos.

MATERIAL Y METODO

Población estudiada: se seleccionó un grupo de niños (10 varones y 8 hembras) atendidos en el hospital docente infantil "Angel A. Aballí", con diagnóstico de epilepsia, según consta en las historias clínicas, basado en estudios neurológicos todos tratados con fenitoínas, nacidos entre 1970-1980 y que no presentaban otra enfermedad asociada con disturbios en el metabolismo lipídico, como diabetes mellitus, nefrosis, etc.

El grupo control fue formado con niños sanos de semejantes características en edad y sexo, procedentes de la misma área de salud comunitaria, por lo que era de esperar mínimas variaciones en hábitos alimentarios.

Los datos clínicos de interés fueron recogidos en un modelo de encuesta confeccionado al efecto.

Análisis de lípidos y lipoproteínas: se realizó la toma de muestras de sangre venosa en ayuna de 16 horas y se procedió a la separación del suero sanguíneo por centrifugación, conservándose a -4°C hasta su procesamiento en el laboratorio, que se efectuó dentro de las 48 horas posteriores a las extracciones de sangre.

Las determinaciones químicas realizadas al suero fueron colesterol,⁸ fosfolípidos,⁹ lípidos totales por el método de la sulfosfosvainillina¹⁰ y fraccionamiento de lipoproteínas mediante polianiones en presencia de cationes divalentes utilizando fosfotungstato de sodio y cloruro de magnesio,¹¹ con el objetivo de determinar la concentración de colesterol asociado a HDL.

La significación estadística de las diferencias entre las medias de los parámetros analizados fue determinada por el Test de Student.

RESULTADOS

Según los datos clínicos referentes a los niños con epilepsia incluidos en el presente estudio, todos presentaban en el momento del estudio convulsiones con crisis en mayor o menor grado frecuentes, recibiendo como tratamiento farmacológico convulsín, medicamento del tipo de las fenitoínas, solo o combinado con carbamazepina o fenobarbital.

Como se muestra en el cuadro I las cifras obtenidas para el colesterol, fosfolípidos y lípidos totales del suero se encuentran dentro de los rangos estadísticos normales para el grupo control, mientras que al compararlas con los niveles correspondientes al grupo de epilépticos, se observa que no existen diferencias en cuanto al colesterol total, pero los fosfolípidos séricos presentan niveles mayores, estadísticamente significativos en el grupo experimental (P menor 0,05), sucediendo igual para los lípidos totales.

CUADRO I
NIVELES DE LIPIDOS SERICOS (MG/DL) EN EL GRUPO DE EPILEPTICOS
Y EL GRUPO CONTROL

	Grupo ($\bar{x} \pm \text{d.s.}$)		P
	Control (11)	Epilépticos (18)	
Colesterol	164,90 \pm 19,84	160,34 \pm 41,97	N.S.
Fosfolípidos	230,20 \pm 20,51	274,93 \pm 63,29	< 0,05
Lípidos totales	691,66 \pm 113,09	873,98 \pm 203,35	< 0,05

() número de muestras.

El grupo de epilépticos tratados con fenitoínas presentó mayores niveles de colesterol-HDL para una diferencia altamente significativa (P menor que 0,001) respecto al grupo control, lo que se refleja de modo análogo en la relación colesterol HDL/colesterol total del suero (cuadro II).

CUADRO II
NIVELES DE COLESTEROL-HDL (MG/DL) EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	Grupo ($\bar{x} \pm d.s.$)		P
	Control (11)	Epilépticos (18)	
Colesterol-HDL	30,34 \pm 5,76	67,54 \pm 24,77	< 0,001
Colesterol-HDL Colesterol total	0,186 \pm 0,096	0,500 \pm 0,207	< 0,001

() número de muestras.

DISCUSION

El criterio de selección en la población infantil analizada confirma una relación entre el consumo de fenitoínas y el incremento en los valores de colesterol-HDL, según fue planteado por *Nikkila y colaboradores*,⁶ *Allen y colaboradores*,¹² y *Luoma y colaboradores*,⁷ trabajando con pacientes adultos. Sin embargo, los valores medios encontrados para el colesterol total sérico en el grupo epiléptico tratado con fenitoínas no difirió de los correspondientes al grupo control, coincidiendo con los informados por *Luoma y colaboradores*⁷ para una población de adultos. Esto habla en favor de un efecto de las fenitoínas sobre la distribución del colesterol sérico en las lipoproteínas circulantes, más bien que sobre su concentración total.

*Pelkonen y colaboradores*⁵ estudiando un grupo de epilépticos entre 15 y 58 años de edad, tratados con fenitoínas, informaron un incremento asociado en el colesterol total sérico, lo que interpretaron como un efecto negativo del tratamiento a largo plazo con fenitoínas por el incremento en el riesgo de la enfermedad coronaria. En el presente trabajo no sólo no observamos dicho incremento, sino además comprobamos que existen diferencias en el contenido de colesterol en las distintas fracciones de lipoproteínas séricas, encontrando una mayor proporción del colesterol asociado a las HDL.

*Nikkila y colaboradores*⁶ encontraron niveles significativamente altos en las concentraciones de colesterol-HDL y apolipoproteína A-I en pacientes epilépticos adultos tratados regularmente con fenitoínas. La confirmación de este hallazgo indica un posible efecto protector contra la enfermedad coronaria en pacientes tratados con fenitoínas, dado el papel metabólico, antiaterogénico, de las HDL, que tienen un importante rol en la captación y transporte del colesterol presente en las membranas de tejidos extrahepáticos hacia el hígado, que constituye su sitio catabólico

mediante la formación de sales biliares. En esta función transportadora del colesterol en las HDL circulantes se encuentra involucrada la enzima lecitín-colesterol-acil-transferasa.¹³

En relación con esto, *Livingston*¹⁴ señala que "entre miles de pacientes con epilepsia tratados con fenitoínas en sus años medios de vida, es extraordinariamente baja la incidencia de enfermedad coronaria", mientras que *Linden*¹⁵ ha afirmado que "los neurólogos de mayor experiencia de Noruega refieren no haber visto un epiléptico crónico morir de infarto al miocardio".

Los mecanismos que regulan los niveles de colesterol-HDL no son bien conocidos, pero el incremento en colesterol-HDL podría estar relacionado con la alteración en la función microsomal hepática que ocurre durante el tratamiento con anticonvulsivantes.

El incremento en apoproteína A-I informado por *Nikkila y colaboradores*¹⁶ en relación con el aumento del colesterol asociado con las funciones del sistema enzimático microsomal, que se induce en presencia de fenitoína. Los niveles más elevados de fosfolípidos séricos encontrados en los pacientes tratados con fenitoínas en el presente estudio pudieran relacionarse con una mayor cantidad de HDL circulante, cuyo componente lipídico principal lo constituyen precisamente los fosfolípidos.

La relación posible entre las fenitoínas y los fosfolípidos es especulativa. Según se ha informado las fenitoínas se asocian a los fosfolípidos de las membranas con un efecto estabilizador complejo y esto depende de su composición en ácidos grasos.¹⁶ En los estudios citados, realizados en epilépticos con tratamiento anticonvulsivo, no se han analizado las posibles variaciones de los fosfolípidos séricos y no es posible afirmar si nuestros resultados se relacionan principalmente con el tratamiento con fenitoínas o con la disfunción en las membranas plasmáticas de las neuronas, que son ricas en fosfolípidos, que se presenta en la epilepsia. De hecho, resultaría interesante investigar si esto refleja la síntesis de lipoproteínas de composición anormal en la epilepsia.

CONCLUSIONES

1. En la población infantil de epilépticos analizada las cifras de colesterol total sérico no mostró diferencias significativas con las correspondientes al grupo control, encontrándose niveles mayores de fosfolípidos y lípidos totales en suero.
2. En la población de epilépticos seleccionada, tratada con fenitoínas, se observó una elevación de los niveles de HDL-colesterol altamente significativa (P menor 0,001) respecto al grupo control, al igual que en el comportamiento de la relación HDL-colesterol/colesterol total.
3. La elevación en los niveles de fosfolípidos encontrada en los pacientes con epilepsia debe continuar siendo objeto de estudio con el objetivo de dilucidar si este hallazgo se relaciona principalmente con el tratamiento con fenitoínas o con el estado epiléptico *per se*.

SUMMARY

Lee, M. et al. *Lipids and lipoproteins in epilepsy during treatment with phenytoins*. Rev Cub Ped 56: 3, 1984.

According to recent investigations, important effects of some anticonvulsant drugs on lipid metabolism are reported. These studies have been performed in adult patients, fact that should influence on results. Because of importance of such findings we undertook the study of the behaviour of some plasma lipidic parameters in a selected population of epileptic children under treatment with anticonvulsant drugs and a control sample with healthy children, in order to determine possible relationship between lipid metabolism and effect of some drugs used in children for this cerebral affection. Results obtained for homogeneous population of children treated with phenytoins and barbitals make remarkable evident increased circulating cholesterol in HDL, in normocholesterolemic patients.

RÉSUMÉ

Lee, M. et al. *Lipides et lipoprotéines dans l'épilepsie pendant le traitement par phénytoïnes*. Rev Cub Ped 56: 3, 1984.

Des recherches récentes rapportent à propos d'importants effets de certaines drogues anticonvulsivantes sur le métabolisme des lipides. Ces études ont été réalisées chez des patients adultes, ce qui pourrait influencer sur les résultats. Étant donné l'importance de ces trouvailles, nous avons étudié le comportement de certains paramètres lipidiques du plasma chez une population choisie, constituée par des enfants épileptiques soumis à un traitement par des drogues anticonvulsivantes et chez un échantillon de contrôle d'enfants sains, afin de déterminer le possible rapport entre le métabolisme des lipides et l'effet de certains médicaments utilisés dans le traitement de cette affection cérébrale chez des enfants. Les résultats obtenus pour une population homogène d'enfants traités par phénytoïnes et barbituriques mettent en évidence l'accroissement dans le contenu du cholestérol circulant dans les HDL, chez des patients qui étaient normocholestérolémiques.

BIBLIOGRAFIA

1. *Salo, M. K. et al.*: Plasma lipids and lipoproteins in Down's syndrome. Scand J Clin Invest 39: 485, 1979.
2. *Walker, J. L. et al.*: Lipids and lipoproteins in Friedreich's ataxia. J Neurol Neurosurg Psych 43: 111, 1980.
3. *Larragoiti, R.; J. López*: Un nuevo tratamiento de la esquizofrenia. Rev Hosp Psiquiatr Hab 19: 709, 1978.
4. *Luoma, P. V. et al.*: Plasma HDL-Cholesterol in epileptics with elevated triglyceride and cholesterol. Acta Neurol Scand 60: 56, 1979.
5. *Pelkonen, L. et al.*: Increase in serum cholesterol during phenytoin treatment. Br Med J ii: 85, 1975.
6. *Nikkila, E. A. et al.*: Increase in serum high density lipoprotein in phenytoin users. Br Med J ii: 99, 1978.
7. *Luoma, P. V. et al.*: Plasma high density lipoprotein cholesterol in epileptics treated with various anticonvulsants. Eur Neurol 19: 67, 1980.
8. *Pearson, S. et al.*: Rapid method for the determination of total cholesterol. Anal Chem 25: 813, 1953.
9. *Boehringer Mannheim*: Biochem Depart. 3ra. ed. 1966.

10. *Zollner, N.; K. Kirsch:* Über die quantitative bestimmung von lipoiden (mikrometode) mittels der vielen natürlichen lipoiden (allen bekannten plasmalipoiden) gemeinsamen sulfophosphovanillin reaktion. *Z Ges Exp Med* 135: 545, 1962.
11. *Burstein, M.; H. R. Scholnick:* Lipoprotein-polyanion-metal interactions. *Adv Lipid Res* 11: 67, 1973.
12. *Allen, J. K. et al.:* The effects of diphenylhydantoin on the relationship between high-density lipoprotein cholesterol and several biochemical assays. *Clin Chem* 25: 325, 1979.
13. *Glomset, J. A.:* The plasma lecithin: Cholesterol acyltransferase reaction. *J Lip Res* 9: 155, 1968.
14. *Livingston, S.:* Phenytoin and serum cholesterol. *Br Med J* i: 586, 1976.
15. *Linden, V.:* Letter to the Editor. *Br J Surg* 50: 486, 1963.
16. *Goldberg, M. A.:* Phenytoin, phospholipids and calcium. *Neurology* 27: 827, 1977.

Recibido: 8 de abril de 1983.

Aprobado: 20 de abril de 1983.

Lic. *Miriam Lee*

Facultad de Biología. Universidad de La Habana.

Calle 25 e/ I y J,

La Habana 4.