

## Expertos Invitados

### DESIGUALDAD DE LOS INGRESOS Y GRADIENTE SOCIOECONOMICO EN LOS PROBLEMAS MEDICOS Y DE LA SALUD MENTAL



Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Roland Sturm**

Senior Economist

Desde el siglo XIX, incontables estudios han documentado que la salud y la posición socioeconómica, clásicamente medida a través de la educación, el ingreso económico o la ocupación están relacionados. Debates más recientes se orientaron hacia las características de la población independientemente de las características del individuo. La teoría más discutida es la "hipótesis de la desigualdad del ingreso", que plantea que las diferencias en los sueldos entre miembros de la sociedad afectan su salud y que comunidades o sociedades más igualitarias poseen mejores resultados en la salud que las menos equitativas (1-4). Quienes sostienen la hipótesis de la inequidad de los ingresos reclaman que la magnitud de esta disparidad es más importante que el nivel absoluto individual de los sueldos, por lo que alguien que vive en un país con una distribución monetaria más homogénea sería más saludable que una persona de las mismas características con idénticos ingresos que viviera en un país donde el ingreso (o la riqueza) está distribuido con mayor desigualdad. Si la hipótesis de la inequidad de los ingresos (HII) fuera correcta, disminuir la inequidad resultaría de interés para todos, incluyendo aquellos con ingresos más altos. Lejos de tratarse de un movimiento académico periférico, la HII ha tenido tremenda importancia en las políticas de Europa, especialmente en el Reino Unido, ha sido desarrollada extensamente por los medios allí y en los Estados Unidos y ha generado el gasto de millones de dólares en fondos de investigación durante la década pasada. El fundamento inicial para la HII provino de estudios a nivel general de mortalidad global o específica, a pesar de que otros trabajos a nivel individual parecían confirmar inicialmente la correlación positiva entre inequidad y la autovaloración de la salud o la mortalidad en ese grupo poblacional (5-7). En ellos, el estado de salud se medía habitualmente por la pregunta "en general, ¿diría usted que su salud es: excelente, muy buena, buena, débil o mala?", pero no a partir de condiciones específicas. Mientras continuaba la discusión teórica acerca de las vías potenciales de la desigualdad, diversos investigadores y nosotros analizamos la verdadera importancia de la teoría HII. Nuestro razonamiento era que si la disparidad de los ingresos económicos afecta la salud, ello debería verse reflejado en la prevalencia de las condiciones crónicas, especialmente cuadros (hipertensión, diabetes, enfermedad cardíaca) responsables mayores de la mortalidad y condiciones que afectan la calidad de vida (causantes de dolor crónico, trastornos de ansiedad y depresivos, diabetes). Sorprendentemente, análisis semejantes no existían antes de nuestro estudio (8). Como describimos con más detalle en este artículo, reconsideramos la hipótesis de la inequidad de los ingresos utilizando instrumentos de medición que reflejan la presencia o ausencia de 17 entidades físicas crónicas y trastornos mentales específicos, a partir de los datos del ensayo 1997/1998 a lo largo de 60 áreas económicas o metropolitanas en los Estados Unidos. Comparamos cómo la relación entre la disparidad de los ingresos y las condiciones físicas y mentales evaluadas contrastan con la relación entre el nivel de ingreso familiar y la salud. En la siguiente sección, resumimos los métodos y los hallazgos principales. En los dos años transcurridos desde la publicación de nuestros análisis, muchas cosas han cambiado en esta controversia. El entusiasmo prácticamente injustificado por la

hipótesis de la inequidad de los ingresos ha dejado paso a una vista más detallada mientras que otros investigadores reconsideraron la teoría con datos más abundantes y representativos.

### Desigualdad en los ingresos y enfermedades crónicas

Nuestros análisis se basaron en un ensayo propio del año 1998, Healthcare for Communities, que fue dividido en grupos dentro de 60 áreas metropolitanas seleccionadas de los Estados Unidos (9). Para que fuese comparable con estudios anteriores, evaluamos el estado de la salud general informado por los propios individuos participantes y creamos un indicador para una respuesta pobre u óptima (media poblacional ponderada: 16.3%). Nuestra nueva contribución fue estudiar problemas de salud físicos y mentales específicos. Para la salud mental, consideramos depresión mayor, trastorno distímico, de angustia y ansiedad generalizada, que fueron abordados al principio por la *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) en su forma resumida, más la limitación funcional para el trastorno de angustia. La salud física fue analizada conforme a cuestiones orientadas a la presencia o ausencia de 17 aspectos crónicos de la salud. Aquí solamente mostramos resultados globales de los aspectos estudiados y para las condiciones individuales más comunes o aquellas con posibles mecanismos psicosociales: un indicador para al menos uno de tres aspectos de dolor (migraña o cefaleas crónicas severas, dolor de espalda, otros dolores crónicos inespecíficos) (porcentaje ponderado 26.9%); artritis (22.7%); hipertensión (16.6%); problemas ginecológicos (8.9% de las mujeres); diabetes (6.1%); angina, insuficiencia cardíaca, o enfermedad cardíaca coronaria (4.3%); y dificultad respiratoria (3.9%). Los datos provenientes de la observación a menudo pueden ajustarse a diversos modelos analíticos plausibles, que no necesariamente arrojan los mismos resultados. Es además importante controlar qué tan sólidos son los resultados. Para asegurarnos de que nuestros hallazgos no estaban sesgados o distorsionados por falta de representatividad, utilizamos cinco diferentes mediciones de inequidad y modelos de ajuste y no ajuste para otras características individuales, y todos dieron los mismos resultados cualitativos. En las figuras que se presentan más adelante, la inequidad de los ingresos económicos es medida por el nivel del coeficiente Gini, que oscila entre 0.38 y 0.54 a lo largo de las 60 comunidades/áreas metropolitanas. El ingreso económico individual está descrito como ingreso familiar, que incluye lo percibido por el trabajo, por transferencias y otras fuentes. Clasificamos los individuos por quintilos según ingresos sobre la base de la distribución nacional de los ingresos. Otras variables sociodemográficas para el ajuste de los factores de confusión en los análisis estadísticos fueron: edad, sexo, raza/etnia y número de integrantes de la familia. La figura 1 confirma el gradiente social amplio en la salud por ingresos (los números reales en formato de tabla se consignan en nuestra publicación original) (8).

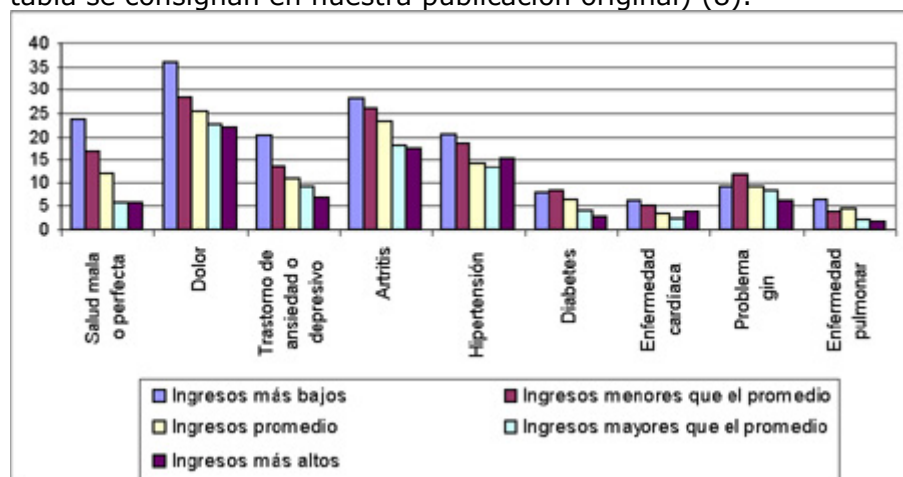


Figura 1. Prevalencia ajustada de las condiciones crónicas por nivel familiar de ingresos económicos.

Para la mayoría de las condiciones, hay relación continua entre prevalencia e ingreso a través de la mayoría de los rangos de haberes percibidos, en oposición a la única diferencia entre pobres e individuos con ingresos al nivel de la media o por encima de ella. Sin embargo, la magnitud de la caída en la prevalencia de los problemas de salud tiende a ser más grande desde la base del siguiente quintilo. Para prácticamente todas la condiciones estudiadas, la asociación entre ingresos familiares y prevalencia es estadísticamente muy significativa, independientemente de si el análisis controla otras variables sociodemográficas o no, o si estratifica por ingresos ajustados según el número de integrantes de la familia o nivel educacional (inferior a nivel secundario, secundario, algún estudio universitario, universitario; resultados no exhibidos), más específicos que el ingreso

total. La figura 2 muestra la prevalencia de problemas de salud por quintilos de acuerdo a la desigualdad del nivel de los ingresos en la sociedad.

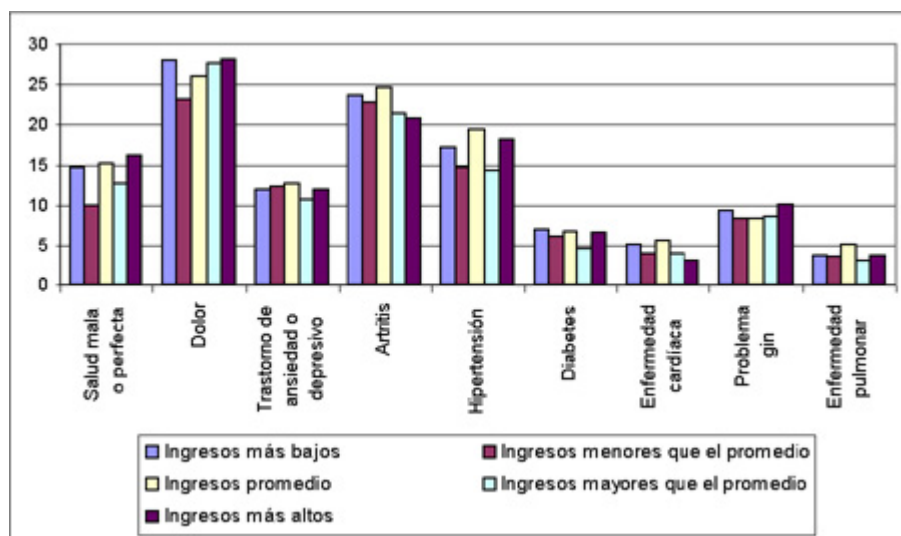


Figura 2. Prevalencia ajustada de condiciones crónicas por nivel de desigualdad en el ingreso económico.

Descriptivamente (y en coincidencia con estudios anteriores sobre el tema), encontramos asociación significativa ( $p < 0.01$ ) entre la inequidad de los ingresos elevados y la probabilidad de que una persona informe hallarse en deficiente o en perfecta salud. Sin embargo, este hallazgo no es importante cuando se incluyen otros factores sociodemográficos. Excepto para esta medición de la salud autoinformada, sin embargo, no hay un patrón identificable en los resultados de la salud por diferencias en los ingresos. Alrededor de un tercio de los cuadros clínicos son más prevalentes en medios con desigualdad en el ingreso medio, y diversos problemas de salud son más prevalentes en medios con escasa desigualdad en los ingresos (dos quintilos inferiores). Llevamos a cabo numerosas pruebas sensibles, pero no encontramos ningún efecto concluyente de desigualdad en el ingreso, independientemente de si ésta es medida por el coeficiente Gini de nivel del estado, el coeficiente de variación, la proporción del ingreso percibido por el 50% más alto en la distribución del ingreso, o el índice de los percentilos del 90% al 10% del ingreso. Tampoco efecto alguno de la desigualdad cuando subdividimos los datos en los individuos más pobres, los más ricos, exclusivamente mujeres, exclusivamente hombres, exclusivamente minorías u otras combinaciones. Sólo un resultado fue estadísticamente significativo al 1% entre más de 200 modelos de regresión sobre la muestra completa (con la desigualdad en los ingresos económicos como variable explicatoria primaria y los controles sociodemográficos), pero tuvo el signo equivocado (el estado más alto del nivel de desigualdad se asoció con menor prevalencia de artritis/reumatismo). Así, nuestros resultados no confirmaron los anuncios contundentes de otros acerca de la importancia de la distribución del ingreso en la sociedad para explicar la distribución del estado de salud.

## Discusión

La relación entre desigualdad en el ingreso y la salud ha estado en el centro de sustancial volumen de investigación, pero las mediciones del estado de salud analizadas a la fecha se han visto limitadas en gran medida a los informes individuales de los propios participantes sobre el estado de salud o mortalidad en el caso de la salud física, y a los síntomas depresivos o distress psicológico para la salud mental. Nuestro estudio fue el primero en explorar la asociación entre desigualdad del ingreso y diferentes condiciones físicas específicas así como trastornos de salud mental particulares. Así, pudimos confirmar la asociación ecológica entre desigualdad de los ingresos y la autopercepción del estado de salud, pero no parece existir una relación similar cuando se comparan ingresos inequitativos con trastornos depresivos o de ansiedad o alguno de los cuadros clínicos evaluados, ni a nivel poblacional ni en los subgrupos de individuos de menores ingresos, ni en los de mayores ingresos, ni en mujeres u hombres. Por otra parte, el ingreso familiar o el nivel de educación, que pueden reflejar la posición en la jerarquía social, están ampliamente relacionados con la salud. Sus efectos no se limitan a diferencias entre el grupo de ingreso más bajo y otros (que se explicarían a través de la carencia material), pero muestran un gradiente que sólo se aplana bien por encima del nivel del ingreso medio. El resultado es semejante al de los estudios Whitehall de los empleados públicos británicos, donde los gradientes sociales de

morbilidad y mortalidad se desplazaban desde la base a la parte superior de la jerarquía (10,11). Cuando se publicó nuestro estudio, el conocimiento difundido era que la preponderancia de las pruebas disponibles favorecía la hipótesis de desigualdad según los ingresos y que nuestros resultados podían no ser representativos. No obstante, otros investigadores han reconsiderado también aquella hipótesis empleando los mismos métodos del estudio original, pero con grupos de datos más extensos y adecuados (12,13). Con el fin de reproducir los resultados a lo largo de Estados Unidos, Mellor y Milyo emplearon sondeos más extensos que incluyeron una medida global del estado de salud, pero no encontraron asociación importante entre éste y la disparidad de los ingresos (12). En un segundo proyecto, Mellor y Milyo volvieron a agregar datos y estudiaron mortalidad a través de treinta países durante un lapso de cuatro décadas y en una extensión de cuarenta y ocho estados durante cinco décadas, nuevamente sin demostrar relación concluyente entre la desigualdad del ingreso y la salud de la población (13). Así, lo que había sido tomado como pruebas evidentes para una relación causal entre disparidad de los ingresos y salud simplemente no existía, o más específicamente, se trataba del resultado de un informe selectivo y datos no representativos. De hecho, una editorial del *BMJ* del año 2002, la publicación que había iniciado la hipótesis de la desigualdad en la salud por los ingresos, reconoció los defectos empíricos de aquellos datos previos y concluyó que "...la evidencia de una correlación entre la desigualdad de los ingresos y la salud de la población se disipa lentamente" (14). Por el momento, parece que la estrecha óptica de la hipótesis sobre la disparidad de los ingresos se ha convertido en un callejón sin salida. Sin embargo, este debate tiene aristas positivas, ya que ha permitido el descubrimiento renovado de determinantes sociales de la salud. La investigación se ha desplazado hacia áreas más promisorias, tales como qué función debe cumplir el capital social y qué factores del medio ambiente diferentes de la desigualdad en los ingresos, incluyendo políticas de estado o infraestructura de atención médica, tienen participación importante en la salud de la población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkinson RG. *Unhealthy Societies: The affliction of inequality*. Routledge (London); 1996.
2. Lynch JW, Smith GD, Kaplan GA, House JS. Income inequality and mortality: importance to health of individual income, psychosocial environment, or material conditions. *BMJ* 2000;320(7243):1200-4.
3. Wilkinson RG. Income distribution and life expectancy. *BMJ* 1992;304(6820): 165-168.
4. Marmot M, Wilkinson RG. Psychosocial and material pathways in the relation between income and health. *BMJ* 2001;322(7296):1233-6.
5. Kahn RS, Wise PH, Kennedy BP, Kawachi I. State income inequality, household income, and maternal mental and physical health: cross sectional national survey. *BMJ*. 2000; 321(7272):1311-5.
6. Kennedy BP, Kawachi I, Glass R, Prothrow-Stith D. Income distribution, socioeconomic status and self-rated health in the United States. *BMJ* 1998;317(7163): 917-21.
7. Soobader MJ, LeClere FB. Aggregation and the measurement of income inequality: effects on morbidity. *Soc Sci Med* 1999;48(6):73344.
8. Sturm R, Gresenz CR, Relations of Income Inequality and Family Income to Chronic Medical Conditions and Mental Health Disorders: National Survey. *BMJ* 2002;324(7328):20-23.
9. Sturm R., Gresenz C., Sherbourne, CD, Minnium K, Klap R, Bhattacharya J, et al. The design of Healthcare for Communities: a study of health care delivery for alcohol, drug abuse, and mental health conditions. *Inquiry* 1999;36(2):221-33.
10. Marmot MG, Shipley MJ. Do socioeconomic differences in mortality persist after retirement? 25-year follow-up of civil servants from the first Whitehall study. *BMJ* 1996;313(7066), 1177-80.
11. Marmot MG, Davey Smith G, Stansfeld S, Patel C, North F, Head J, et al. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II Study. *Lancet* 1991;337(8754):1387-93.
12. Mellor JM, Milyo J. Income inequality and health status in the United States: evidence from the Current Population Survey. *Journal of Human Resources*,
13. Mellor JM, Milyo J, Re-examining the evidence of an ecological association between income inequality and health. *J Health Polit Policy Law* 2001;26(3): 487-522.
14. Mackenbach JP. Income inequality and population health. *BMJ*. 2002 Jan 5;324(7328):1-

## ACTUALIZACION SOBRE EL VALPROATO: REPERCUSIONES CLINICAS DE ESTUDIOS RECIENTES SOBRE SUS MECANISMOS DE ACCION

Columnista Experto de SIIC  
Dra. Cecilie Johannessen

Assistant Professor. Neuropharmacology.

### Introducción

El valproato (VPA) es una droga antiepiléptica bien establecida. Durante los últimos años se investigaron nuevos objetivos terapéuticos para uso clínico y nuevas aplicaciones potenciales. El VPA ha sido investigado desde hace cuatro décadas, pero nuestro conocimiento sobre esta droga está en aumento. En un reciente artículo, sus aspectos farmacológicos básicos, su uso clínico, toxicidad y sus posibles consecuencias futuras son analizadas en detalle.<sup>1</sup> La presente actualización examinó los últimos estudios publicados, enfocándose en los mecanismos de acción, especialmente sobre las vías regulatorias y las señales intracelulares involucradas en el trastorno bipolar. También se consideraron los mecanismos responsables de los efectos tóxicos del VPA y se describieron brevemente los nuevos objetivos clínicos posibles.

### Farmacología

#### *Mecanismos de acción del VPA*

Numerosos estudios analizaron los efectos de los aminoácidos sobre el cerebro. Recientemente, se estudió *in vivo* la liberación dinámica de aminoácidos, glutamato, aspartato, GABA, glicina y taurina en el hipocampo de ratas estimuladas por pentilentetrazol.<sup>2</sup> Se demostró que en la epilepsia está involucrado un desequilibrio entre los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios y que la modulación del VPA sobre los neurotransmisores principales cumple uno de los papeles importantes para la eficacia antiepiléptica.<sup>2</sup> Estos hallazgos están en concordancia con los ensayos iniciales.<sup>3,4</sup>

También se evidenció, por medio de la técnica de clampeo en parches de células enteras, que el VPA modifica la excitación y la inhibición espontánea de las sinapsis corticales *in vitro* mediante la reducción en la frecuencia, pero no en la amplitud de las corrientes postsinápticas excitatorias e inhibitorias espontáneas.<sup>5</sup> Se realizaron diversos estudios electrofisiológicos con VPA, pero la variabilidad metodológica fue un problema y la inhibición de los canales de entrada de sodio dependientes de voltaje ya no es vista como un mecanismo clínicamente relevante.<sup>6</sup>

Martin y Pozo<sup>7</sup> estudiaron en un modelo *in vivo* el *status epilepticus* en ratas inducido por la aplicación intrahipocámpal de 4-aminopiridina. El VPA en dosis de 400 a 600 mg/kg rápidamente abolió las convulsiones por al menos 4 horas, mientras que en dosis de 100 a 300 mg/kg evitó la aparición del *status epilepticus* cuando se administró precozmente. No se observó ningún efecto con fenitoína o carbamazepina.<sup>7</sup> El ensayo volvió a demostrar que el VPA es una droga útil para el tratamiento del *status epilepticus* en modelos animales. Una posible explicación para este hallazgo es la inhibición del metabolismo cerebral y la producción de ATP.<sup>8</sup>

Recientemente se publicaron diversos estudios que examinaron los mecanismos de acción del VPA involucrados en el trastorno bipolar. El tratamiento crónico con VPA y litio disminuyó las concentraciones cerebrales de aminoácidos, aspartato, glutamato y taurina en ratas. Las concentraciones de GABA y alanina sólo se redujeron con la terapia con VPA, medidas por espectroscopia <sup>1</sup>H NMR.<sup>9</sup> Estos hallazgos sugieren que las dos drogas comparten efectos comunes que pueden estar relacionados con su mecanismo de acción en el trastorno bipolar.<sup>9</sup> Por el contrario, durante el tratamiento agudo con VPA, los niveles de GABA aumentaron de acuerdo con la medición con espectroscopia <sup>13</sup>C NMR.<sup>8</sup> Se buscó un mecanismo de acción común para los estabilizadores del estado de ánimo y se evidenció que el VPA, al igual que el litio, inhibe las señales mediadas por inositol por medio de la depleción de inositol.<sup>10</sup> Sin embargo, todavía no se ha aclarado cómo los cambios en las señales de inositol subyacen al origen del trastorno bipolar. Además, el litio en forma directa y el VPA indirectamente, inhiben la 3- glucógeno sintetasa, la cual es una proteinquinasa multifuncional cuyos sustratos están involucrados en la función y

organización neuronales y, por ende, constituyen objetivos terapéuticos plausibles.<sup>10</sup> El VPA produce disminución del inositol e inositol 1 fosfato intracelulares, lo que incrementa la expresión de la enzima paso limitante en la síntesis de fosfolípidos.<sup>11</sup> Se estudiaron *in vitro* los efectos convergentes del VPA y del litio sobre la expresión de proteínas asociadas con vesículas grandes de centro denso, lo que sugiere que la alteración en la dinámica de estas vesículas puede cumplir una función en la vía bioquímica que lleva al alivio de los síntomas en el trastorno bipolar.<sup>12</sup> Otro mecanismo propuesto en la fisiopatología del trastorno bipolar es la modulación de la expresión de genes inducibles tempranos para c-fos y c-jun, que de este modo promueven la expresión de diversas proteínas regulatorias intracelulares.<sup>13</sup> El VPA, la carbamazepina y el litio comparten la mayoría de los efectos a nivel de la proteinquinasa C y sus isoformas, las cuales disminuyen.<sup>13</sup> Además, el VPA inhibe en forma dependiente de la dosis la síntesis de interleuquina 6 inducida por la sustancia P mediante la inhibición de la proteinquinasa C.<sup>13</sup> La interleuquina 6 es una citoquina que está elevada durante el estado depresivo agudo, y el VPA provoca una regulación negativa de la expresión del receptor de la sustancia P, sustancia que se cree está involucrada en la etiología de los trastornos afectivos.<sup>14</sup> De los estudios mencionados, parecen interesantes especialmente los efectos del VPA sobre la síntesis de inositol y sobre el nivel de proteinquinasa C. La comprensión precisa de los mecanismos de acción del VPA sobre las proteínas de señales intracelulares probablemente se logre mediante el uso de las modernas herramientas de la neurociencia clínica y básica (imágenes cerebrales funcionales, proteómicas y genómicas).<sup>15</sup>

## Farmacología clínica

### *Ensayos clínicos y monitoreo terapéutico de drogas*

Recientemente se llevaron a cabo diversos estudios clínicos comparativos con VPA en el tratamiento de la epilepsia, el trastorno bipolar y el dolor neuropático. En un ensayo el VPA demostró ser la droga más efectiva de elección en el tratamiento de la epilepsia idiopática generalizada en comparación con lamotrigina y topiramato en casi 1 000 pacientes.<sup>16</sup> Se recomienda la utilización de terapia combinada sólo si la monoterapia con VPA no fue efectiva y esto debe preferirse antes que una monoterapia alternativa.<sup>16</sup>

Ultimamente se compararon los datos de 27 pacientes con diagnóstico de trastornos psicoafectivos o del estado de ánimo tratados con VPA o con oxcarbamazepina y se demostró la eficacia similar de ambas drogas.<sup>17</sup> No obstante, la oxcarbamazepina parece ser más efectiva que el VPA sobre los síntomas negativos, tales como el aislamiento social.<sup>17</sup> Es necesaria la realización de más investigaciones para valorar los posibles efectos del VPA sobre los síntomas negativos en la esquizofrenia.

La dosis de carga oral de VPA (divalproex) produjo un efecto antimaníaco más rápido en comparación con la titulación estándar de divalproex, litio o placebo.<sup>18</sup> El VPA fue mejor tolerado que la olanzapina, el litio o la titulación estándar de divalproex, de acuerdo con las reacciones adversas y los cambios en los parámetros de laboratorio evaluados en un análisis conjunto de 348 individuos con trastorno bipolar tipo I.<sup>18</sup> Podría ser útil la realización de más estudios clínicos para investigar el efecto agudo del VPA en la manía y su eficacia.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego de 3 meses de duración, con 43 pacientes, el VPA fue efectivo en la neuropatía dolorosa diabética en comparación con placebo.<sup>19</sup> Estos estudios demostraron clínicamente el amplio espectro de actividad de VPA, lo que refleja los diversos mecanismos de acción que probablemente están involucrados en su efecto, como se comentó anteriormente.

Con respecto al monitoreo terapéutico de la droga, los análisis de cromatografía líquida y gaseosa junto con los inmunoensayos constituyen los principales métodos para la determinación de las concentraciones séricas de VPA.<sup>1</sup> Como posible método de monitoreo no invasivo para uso futuro se sugirió una técnica alternativa que comprende la iontoforesis inversa transdérmica, con resultados teóricos promisorios.<sup>20</sup> Sin embargo, aún resta evaluar la aplicabilidad en la práctica clínica.

## Toxicidad

### *Mecanismos involucrados en los efectos adversos, reacciones idiosincráticas y teratogenicidad*

La ganancia de peso es un efecto adverso común relacionado con la dosis observado luego del tratamiento con VPA. Un posible mecanismo en la producción de este efecto es la modulación del VPA sobre la secreción de insulina por los islotes (probablemente debido a su estructura como derivado ácido graso) mediante la estimulación directa de la competición con los ácidos grasos libres por los sitios de unión a la albúmina.<sup>21</sup> Durante la terapia crónica, el VPA puede aumentar el

apetito y el almacenamiento de energía y explicar la ganancia de peso.<sup>21</sup> Se describió en la bibliografía que el síndrome de ovario poliquístico (PCOS) tiene lugar con más frecuencia en las mujeres con epilepsia y trastorno bipolar que en la población normal y se cuestiona si hay una relación con el uso de VPA. Es probable que tanto los trastornos bipolares, la epilepsia y el tratamiento farmacológico cumplan diferentes papeles en la aparición de disturbios endocrinos o metabólicos. Se publicaron nuevos estudios y los datos preclínicos en monos no epilépticos demostraron que no hay signos de una tendencia creciente de aparición de PCOS luego del tratamiento con VPA.<sup>22</sup> También se evidenció que la rata no es un modelo adecuado para el PCOS.<sup>23</sup> La hipótesis de producción de PCOS merece ser investigada en ensayos prospectivos con gran número de pacientes.<sup>24</sup> Mientras tanto, las mujeres con epilepsia deben ser cuidadosamente controladas en lo que respecta a función menstrual, aumento de peso e hiperandrogenismo.<sup>24,25,26</sup> La hepatotoxicidad es una reacción idiosincrática que ocurre raramente durante la terapia con VPA. El mecanismo propuesto para explicar este efecto, que no se ha dilucidado hasta ahora, es la inducción de la apoptosis en líneas celulares de hepatoma en ratas, con concentraciones de VPA por arriba de 300  $\mu\text{M}$ .<sup>27</sup> Esto se basa en el hallazgo de que la exposición al VPA produce regulación negativa de diversos mecanismos de transcripción en el hígado de la rata, cuyos productos están involucrados en la homeostasis celular de energía, que provocan fluctuaciones en el ATP celular y posiblemente muerte celular.<sup>27</sup> Estos datos concuerdan con los resultados informados por Johannessen y col.<sup>8</sup> sobre la inhibición aguda del VPA sobre el  $\alpha$ -cetoglutarato y, en consecuencia, la producción de ATP.

La teratogenicidad puede ser un riesgo durante el tratamiento con VPA. Se estudió la influencia, en los períodos de desarrollo, de la exposición al VPA sobre la plasticidad sináptica en el hipocampo, la exposición prenatal y desde el primer día de embarazo hasta el destete. Los resultados demostraron que el VPA empeora la plasticidad sináptica como la potenciación a largo plazo, la depresión a largo plazo y la facilitación pulsátil pareada y, por ende, debería evitarse su uso en estas circunstancias.<sup>28</sup> La exposición durante la lactancia deteriora sólo la potenciación a largo plazo.<sup>28</sup>

#### **Aplicaciones futuras para el uso clínico de VPA**

Sobre la base de las nuevas estrategias para los objetivos terapéuticos del VPA surgen nuevas aplicaciones clínicas potenciales. Un aspecto interesante es el efecto antiproliferativo del VPA, que fue notado inesperadamente durante los estudios sobre el mecanismo de acción, hace dos décadas, y que ahora puede cumplir un papel quimioprotector o como adyuvante de mantenimiento en oncología.<sup>29</sup> Además, existe un probable uso potencial del VPA como herramienta farmacológica en el tratamiento de la discinesia tardía, desde que se constató que la hipofunción gabaérgica en los ganglios basales constituye un importante mecanismo fisiopatológico subyacente.<sup>30</sup> Un hallazgo que avala esta hipótesis es que el VPA inhibe los movimientos orofaciales inducidos por la reserpina en ratas, un modelo animal para la discinesia tardía.<sup>30</sup>

Recientemente, también se estudio la prevención de la epilepsia después de traumatismo de cráneo mediante un modelo *in vitro* de epileptogénesis postraumática. Se sugirió que existe un período de tiempo limitado para que el VPA intervenga en el proceso epileptógeno y que se requiere una intervención lo más temprana posible. Se propuso un estudio piloto para explorar los hallazgos clínicamente.<sup>31</sup> Esto podría abrir una posibilidad para limitar la lesión cerebral provocada por la cascada de reacciones excitotóxicas neuronales.

La neuroprotección es otro campo de interés actual, últimamente se investigaron las actividades neuroprotectoras del VPA en un modelo murino animal de encefalitis por virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) ya que se sabe que el VPA afecta diversas vías intracelulares en un proceso patológico distinto denominado como demencia asociada a HIV-1. Esta demencia se produce como resultado de una infección en el sistema nervioso central que lleva a eventos neuroinflamatorios que provocan la disfunción neuronal y deterioro cognitivo y conductual.<sup>32</sup> El VPA protege las neuronas contra la neurotoxicidad de los macrófagos derivados de los monocitos infectados por HIV-1 en un modelo de ratones inmunodeficientes y, de este modo, se propuso al VPA como terapia adyuvante.<sup>32</sup>

#### **Conclusión**

El presente artículo remarcó el significado del VPA como droga activa de amplio espectro del sistema nervioso central y analizó el impacto y consecuencias de las últimas experiencias. El VPA actúa por medio de distintos mecanismos que pueden ser de importancia en los procesos fisiopatológicos de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Las investigaciones recientes

proveyeron nuevos conocimientos sobre los diversos objetivos de acción del VPA y actualmente se están explorando sus efectos sobre diferentes vías regulatorias y de señales intracelulares. Se encuentran en curso estudios clínicos para evaluar la eficacia y seguridad del VPA en la epilepsia, así como en el trastorno bipolar, el dolor neuropático y las posibles aplicaciones futuras en la neuroprotección. Si bien el VPA es una droga antigua, constantemente surgen nuevos interrogantes y explicaciones a fin de dilucidar su complejo modo de acción. Los autores no manifiestan conflictos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: Past, present, and future. *CNS Drug Rev* 2003;9 (2):199-216.
2. Li ZP, Zhang XY, Lu X et al. Dynamic release of amino acid transmitters induced by valproate in PTZ-kindled epileptic rat hippocampus. *Neurochem Int.* 2004;44 (4):263-70.
3. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochem Int.* 2000;37:103-110.
4. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002;16:669-694.
5. Cunningham MO, Woodhall GL, Jones RS. Valproate modifies spontaneous excitation and inhibition at cortical synapses in vitro. *Neuropharmacology.* 2003;45(7):907-17.
6. Löscher W. Valproic acid. Mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E eds. *Antiepileptic drugs* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;767-779.
7. Martin ED, Pozo MA. Valproate suppresses status epilepticus induced by 4-aminopyridine in CA1 hippocampus region. *Epilepsia.* 2003;44(11):1375-9.
8. Johannessen CU, Petersen D, Fonnum F, Hassel B. The acute effect of valproate on cerebral energy metabolism in mice. *Epilepsy Res.* 2002;47:247-56.
9. O'Donnell T, Rotzinger S, Ulrich M et al. Effects of chronic lithium and sodium valproate on concentrations of brain amino acids. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13(4):220-7.
10. Harwood AJ, Agam G. Search for a common mechanism of mood stabilizers. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(2):179-89.
11. Ju S, Greenberg ML. Valproate disrupts regulation of inositol responsive genes and alters regulation of phospholipid biosynthesis. *Mol Microbiol.* 2003;49(6):1595- 603.
12. Cordeiro ML, Gundersen CB, Umbach JA. Convergent effects of lithium and valproate on the expression of proteins associated with large dense core vesicles in NGF-differentiated PC12 Cells. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(1): 39-44.
13. Brunello N, Tascadda F. Cellular mechanisms and second messengers: relevance to the psychopharmacology of bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6(2):181-9.
14. Lieb K, Treffurth Y, Hamke M et al. valproic acid inhibits substance P-induced activation of protein kinase C epsilon and expression of the substance P receptor. *J Neurochem.* 2003;86(1):69-76.
15. Owens MJ, Nemeroff CB. Pharmacology of Valproate. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37(Suppl 2):17-24.
16. Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW et al. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 75-9.
17. Raja M, Azzoni A. Oxcarbazepine vs. valproate in the treatment of mood and schizoaffective disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6(4): 409-14.
18. Hirschfeld RM, Baker JD, Wozniak P et al. The safety and early efficacy of oral- loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(7):841-6.
19. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP et al. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM.* 2004;97: 33-8.
20. Delgado-Charro MB, Guy RH. Transdermal reverse iontophoresis of valproate: a noninvasive method for therapeutic drug monitoring. *Pharm Res.* 2003;20(9):1508- 13.
21. Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G et al . Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2003;55(1-2):53-8.
22. Ferin M, Morrell M, Xiao E et al. Endocrine and metabolic responses to long- term monotherapy with the antiepileptic drug valproate in the normally cycling rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6): 2908-15.
23. Lagace DC, Nachtigal MW. Valproic acid fails to induce polycystic ovary syndrome in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(4):587-94.
24. Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a review of the evidence. *Drugs.* 2003;63(12):1185-227.
25. Isojärvi JI. Reproductive dysfunction in women with epilepsy. *Neurology.* 2003;61(6 Suppl 2):S27-34.
26. Bauer J, Isojärvi JI, Herzog AG et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation



- and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(2):121-5.
27. Phillips A, Bullock T, Plant N. Sodium valproate induces apoptosis in the rat hepatoma cell line, FaO. *Toxicology*. 2003;192(2-3):219-27.
  28. Zhang MM, Yu K, Xiao C et al. The influence of developmental periods of sodium valproate exposure on synaptic plasticity in the CA1 region of rat hippocampus. *Neurosci Lett*. 2003;351(3):165-8.
  29. Henry TR. The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacology Bulletin*. 2003;37(Suppl 2):5-16.
  30. Peixoto MF, Abilio VC, Silva RH et al. Effects of valproic acid on an animal model of tardive dyskinesia. *Behav Brain Res*. 2003;142(1-2):229-33.
  31. Benardo LS. Prevention of epilepsy after head trauma: do we need new drugs or a new approach? *Epilepsia*. 2003;44(Suppl 10):27-33.
  32. Dou H, Birusingh K, Faraci J et al. Neuroprotective activities of sodium valproate in a murine model of human immunodeficiency virus-1 encephalitis. *J Neurosci*. 2003;23(27):9162-70.

---

Trabajos Distinguidos, Salud Mental , integra el Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada