

Farmacología básica del valproato

Revisión tras 35 años de uso clínico para el tratamiento de la epilepsia

Sumario

Resumen

1. Revisión histórica
2. Perspectiva del uso clínico
3. Epilepsia y crisis epilépticas
4. Modelos animales de epilepsia
5. Efectos en modelos experimentales de epilepsia y crisis epilépticas
 - 5.1 Efectos precoces versus tardíos
 - 5.2 Efectos antiepileptogénicos y neuroprotectores
 - 5.3 Efectos proconvulsiantes
 - 5.4 Otros efectos farmacodinámicos
 - 5.5 Aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos
6. Efectos sobre las descargas epilépticas en preparaciones *in Vivo* e *in Vitro*
7. Mecanismo de acción
 - 7.1 Efectos sobre la excitabilidad o inhibición
 - 7.2 Efectos sobre los canales iónicos
 - 7.2.1. Canales del sodio
 - 7.2.2. Canales del potasio
 - 7.2.3. Canales del calcio
 - 7.3. Efectos biomecánicos
 - 7.3.1. Efectos sobre el ácido gamma-aminobutírico
 - 7.3.2. Efectos sobre el gamma-hidroxibutírico, glutamato y aspartato
 - 7.3.3. Efectos sobre la serotonina y la dopamina
 - 7.3.4. Otros efectos biomecánicos
8. Posibles explicaciones para los efectos precoces y tardíos
9. Conclusiones

Sumario

Desde su comercialización como fármaco antiepileptico (FAE) en Francia hace 35 años, el valproato se ha establecido mundialmente como uno de los FAE más extensamente usado para el tratamiento tanto de la epilepsia generalizada como de las crisis en adultos y en niños. El amplio espectro de la eficacia antiepileptica de valproato se refleja en modelos preclínicos *in vivo* e *in vitro*, incluyendo una variedad de modelos animales de crisis o epilepsia.

No hay un único mecanismo de acción de valproato que sea en su totalidad el causante de los numerosos efectos del fármaco sobre el tejido neuronal y su amplia actividad clínica en epilepsia y otras enfermedades cerebrales. En vistas de la diversidad molecular y los eventos celulares que subyacen en los diferentes tipos de crisis, la combinación de diversos mecanismos neuroquímicos y neurofisiológicos en un solo fármaco podría explicar la extensa eficacia antiepileptica de valproato. Además, actuando sobre diversas dianas regionales que se cree que están implicadas en la generación y la propagación de las crisis, valproato puede antagonizar la actividad epiléptica en diversos niveles de su organización.

Actualmente hay una vasta evidencia experimental de que valproato incrementa el recambio (*turnover*) del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y por tanto potencia las funciones GABAérgicas en algunas regiones específicas del cerebro que se cree están implicadas en el control de la generación de las crisis y su propagación. Además, los efectos del valproato sobre la exci-

tación neuronal mediada por el subtipo de receptores del glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) pueden ser importantes para sus efectos anticonvulsiantes. Actuar alterando el balance entre inhibición y excitación por medio de múltiples mecanismos es claramente una ventaja para valproato y probablemente contribuye a su amplio espectro de efectos clínicos.

Aunque la potenciación GABAérgica y la inhibición glutamato/NMDA puede ser una explicación probable para la acción anticonvulsiante en las crisis convulsivas generalizadas y focales, esto no explica el efecto de valproato en las crisis no convulsivas, tales como las ausencias. En este aspecto, podría ser de interés la reducción de la liberación de gamma-hidroxibutírico (GHB) descrita para valproato porque se ha sugerido que el GHB juega un papel crucial en la modulación de la ausencia de crisis.

Aunque se propone a menudo que el bloqueo de las corrientes de sodio voltaje dependientes es un mecanismo importante de la acción anticonvulsiante de valproato, no se conoce con precisión el papel que juega este mecanismo de acción a concentraciones terapéuticamente relevantes en el cerebro de los mamíferos.

La mayoría de los efectos del valproato pueden explicarse mediante las observaciones experimentales resumidas en esta revisión, aunque queda mucho por aprender a diferentes niveles acerca del mecanismo de acción de valproato. Sin duda, viendo los avances de la neurobiología molecular y la neurociencia, futuros estudios mejorarán nuestra comprensión acerca de los mecanismos de acción del valproato.

El ácido valproico o valproato, un importante y bien establecido antiepiléptico (anticonvulsiante) de primera línea, es uno de los FAEs más utilizados en el tratamiento de los diferentes tipos de epilepsia.^{1,2} Valproato es el nombre trivial del ácido 2-n-propilpentanoico (llamado también ácido n-dipropilacético). Como un simple ácido graso ramificado, difiere marcadamente en su estructura del resto de FAEs de uso clínico.

1. Revisión histórica

El valproato fue sintetizado por primera vez en 1882 por Burton³ pero no se utilizó en clínica hasta que en 1962, Pierre Eymard descubrió por casualidad su actividad anticonvulsiante en el laboratorio de G. Carraz, tal como publicaron Meunier y col.⁴ Por aquel entonces, el valproato se usaba como vehículo para disolver el ingrediente activo en pruebas sobre la actividad anticonvulsiante de nuevos compuestos.⁵ Los positivos resultados, independientes del fármaco y la dosis probada, condujeron a probar el propio valproato y a confirmar que era efectivo contra las crisis inducidas por fármacos. Los primeros ensayos clínicos con la sal de valproato sódico fueron publicados en 1965 por Carraz y col;⁶ y se comercializó por primera vez en Francia en 1967.

2. Revisión general del uso clínico

Valproato se usa para el tratamiento de la epilepsia desde hace casi 35 años y actualmente se comercializa en más de 100 países. Desde su introducción para uso clínico, valproato se ha establecido a nivel mundial como un importante FAE con un amplio espectro de actividad contra un vasto abanico de trastornos convulsivos. Se ha visto en ensayos clínicos controlados que valproato tiene una eficacia similar a la etosuximida en el tratamiento de crisis de ausencia y que carbamazepina, fenitoína y fenobarbital en el tratamiento de la crisis tónico-clónicas y parciales.⁷⁻¹¹ Además valproato se compara favorablemente con FAEs más nuevos como la vigabatrina¹² y la oxcarbacepina,¹³ tanto en eficacia como en tolerabilidad.

Los resultados de numerosos estudios clínicos sugieren que valproato tiene probablemente el espectro más amplio de actividad antiepiléptica de todos los FAEs conocidos, tanto en niños como en adultos con epilepsia.^{15, 16} Además de crisis parciales y totales, valproato ha demostrado su eficacia en el tratamiento de síndromes conocidos por ser muy refractarios tales como el de Lennox-Gastaut^{17, 18} y el de West.¹⁹ Esto con-

fiere a valproato una especial importancia en el tratamiento de pacientes con tipos de crisis mixtas que tienen síntomas altamente refractarios.¹⁴ Además, como consecuencia de su amplio espectro de actividad antiepiléptica, y en oposición a muchos otros FAEs, no existen contraindicaciones para el uso de valproato en ningún tipo de crisis o epilepsia.¹⁴

Valproato es bien tolerado por la mayoría de los pacientes.²⁰ La mayoría de efectos adversos son de intensidad leve o moderada y son raras las reacciones de hipersensibilidad. Una comparación con otros FAEs usados extensamente mostró que valproato causa menos efectos adversos neurológicos y menos erupciones cutáneas (rash) que fenitoína, fenobarbital y primidona y su tolerabilidad y seguridad parece ser similar a la de la carbamacepina.²⁰ Las principales áreas de preocupación con valproato son la teratogenicidad y la toxicidad hepática idiosincrásica. Respecto a la teratogenicidad, se ha reducido este riesgo siguiendo las recomendaciones sobre el uso de valproato en mujeres que planean concebir, tales como el uso de monoterapia con la dosis mínima eficaz, y con estas recomendaciones no parece que valproato ocasione defectos de nacimiento con mayor frecuencia que cualquier otro FAE.²¹ En relación con la toxicidad hepática idiosincrásica, la identificación de los pacientes de alto riesgo tales como los niños menores de 2 años con epilepsia severa y retardo mental que reciben politerapia ha reducido considerablemente su incidencia.²⁰

La presente revisión resume los principales efectos farmacológicos de valproato que parecen ser de importancia para su inigualada eficacia antiepiléptica. Están disponibles varias revisiones previas y monografías.^{1,2,15,21,22} para conocer con mayor profundidad los múltiples efectos del valproato, incluyendo sus efectos adversos y farmacocinéticas. Además, los aspectos principales del uso clínico de valproato, sus ventajas y limitaciones y sus correlaciones con hallazgos farmacológicos están recogidos en la revisión de Perucca²³ que también aparece en este número de *CNS Drugs*.

3. Epilepsia y crisis epilépticas

La epilepsia, un trastorno neurológico común caracterizado por crisis recurrentes espontáneas es un problema importante de salud a nivel mundial que afecta entre el 1 y el 2% de la población.²⁴ A pesar del progreso en el conocimiento de la patogénesis de las crisis y la epilepsia,²⁵ las bases celulares de la epilepsia humana solo se conocen parcialmente. En ausencia de una comprensión etiológica específica, las estrategias farmacológicas para el tratamiento de la epilepsia deben dirigirse necesariamente al control de los síntomas (esto es, la supresión de las crisis). La administración de FAE a largo plazo es el tratamiento de primera elección en la epilepsia.

La selección de un FAE se basa en primer lugar en su eficacia para los tipos específicos de crisis de acuerdo con la clasificación internacional de las crisis epilépticas.²⁶ Las principales categorías dentro de esta clasificación son las crisis parciales y generalizadas basadas en si una crisis se inicia localmente en una zona de un hemisferio, con más frecuencia el lóbulo temporal, para las crisis parciales, o es simétricamente bilateral sin inicio local para las crisis generalizadas. Además de esta clasificación de las crisis, se pueden identificar varios tipos de epilepsia o síndromes epilépticos caracterizados por diferentes tipos de crisis, etiologías, edad de inicio y características del EEG.²⁴ Se han identificado más de 40 tipos de síndromes epilépticos haciendo de la epilepsia una colección extraordinariamente diversa de trastornos. Las epilepsias relacionadas con la localización (focal, local, parcial) apenas suponen el 60% de todas las epilepsias, mientras las epilepsias generalizadas suponen aproximadamente el 40% de todas las epilepsias.²⁴

Una epilepsia o síndrome epiléptico puede ser idiopático (con una base presuntamente genética), sintomática (esto es, secundaria a una patología cerebral adquirida) o criptogenética (sin una causa conocida). Las causas potenciales conocidas de epilepsia suponen cerca de un tercio de la incidencia de epilepsia e incluye los tumores cerebrales, las infecciones del SNC, las

lesiones traumáticas de cabeza, las malformaciones de desarrollo, las lesiones perinatales, la enfermedad cerebrovascular, las convulsiones febriles y el estatus epiléptico.²⁷

4. Modelos animales de epilepsia

En la investigación de la epilepsia, los modelos animales de epilepsia o de crisis epilépticas sirven para diversos propósitos.²⁸ Primero, se emplean para la búsqueda de nuevos FAEs. Segundo, una vez se ha detectado la actividad anticonvulsionante de un nuevo compuesto, los modelos animales se usan para evaluar las posibles eficacias específicas del compuesto en los diferentes tipos de crisis o epilepsia. Tercero, los modelos animales pueden emplearse para clasificar la eficacia preclínica de nuevos compuestos durante la administración a largo plazo. Tales estudios a largo plazo pueden servir para diferentes objetivos, por ejemplo para ver si la eficacia del fármaco cambia con el tratamiento prolongado (por ejemplo debido al desarrollo de tolerancia) o para examinar si un fármaco ejerce efectos antiepileptógenos durante su administración prolongada (es decir, un verdadero FAE). Cuarto, los modelos animales se emplean para clasificar el mecanismo de acción de FAEs nuevos y antiguos. Quinto, ciertos modelos animales pueden emplearse para estudiar los mecanismos de resistencia a los fármacos en la epilepsia. Sexto, en vistas de la posibilidad de que la disfunción cerebral crónica, tal como la epilepsia, pueda conducir a una alteración de la sensibilidad, los modelos con animales epilépticos son de utilidad para estudiar si la epileptogénesis altera el potencial de efectos adversos de un fármaco determinado. Finalmente, los modelos animales son necesarios para los estudios sobre la fisiopatología de la epilepsia y las crisis epilépticas (por ejemplo los procesos implicados en la epileptogénesis e ictogénesis).

Los modelos animales empleados más frecuentemente en la investigación de nuevos FAEs son el test de la crisis por electroshock máximo (MES) y el test de la crisis inducida con pentilinetetrazol (PTZ).²⁸ Se cree que el test MES, en el que las contracciones clónicas de

la pantorrilla son inducidas por la estimulación eléctrica corneal bilateral o transauricular puede ser predictivo de la eficacia anticonvulsionante contra las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Por el contrario, se cree que el test PTZ en el que las convulsiones mioclónicas y clónicas generalizadas son inducidas por la administración (normalmente subcutánea) sistémica de dosis convulsionantes de PTZ, representa un modelo válido para la ausencia generalizada y/o las convulsiones mioclónicas en humanos pero su validez predictiva está muy lejos de lo deseable. Por tanto, como se muestra en la Tabla 1, aunque lamotrigina es no es efectiva en el test PTZ, si protege contra la ausencia y las contracciones mioclónicas en pacientes con epilepsia. Vigabatrina y tiagabina son efectivas en el test PTZ pero no contra la ausencia o las contracciones mioclónicas en pacientes. Los modelos genéticos animales tales como los ratones letárgicos (*lh/lh*) que tienen características de comportamiento y electrográficas similares a las crisis de ausencia en humanos, son claramente mejores para predecir la eficacia de FAE contra este tipo de crisis no convulsiva que el test PTZ.²⁸

Además de estos modelos animales de convulsiones primarias generalizadas, el modelo *kindling* (estimulación eléctrica breve y periódica de la amígdala del lóbulo temporal) ha predicho correctamente el efecto clínico de todos los FAEs usados actualmente contra las convulsiones parciales (véase tabla 1).

5. Efectos en modelos experimentales de epilepsia y crisis epilépticas

Valproato ejerce efectos anticonvulsionantes en casi todos los modelos de animales de crisis epilépticas, incluyendo modelos de diferentes tipos de crisis generalizadas y focalizadas.² La tabla 1 muestra una comparación de los efectos de valproato con otros FAEs en el MES, el PTZ y el modelo *kindling*, así como en crisis epilépticas. Como muestra esta comparación, solo otro FAE tiene un amplio espectro de actividad similar a valproato, las benzodiacepinas. Sin embargo, el uso de benzodiacepinas como FAEs está limitado por la pérdida de eficacia durante el tratamiento a largo plazo. Con

el tratamiento con valproato a largo plazo no solo no se observa pérdida de eficacia, si no que incluso se ve un incremento de la misma (véase más abajo).

En modelos animales, la potencia anticonvulsionante de valproato depende fuertemente de las especies animales, el tipo de inducción de la crisis, el tipo de convulsión, la vía de administración y el intervalo de tiempo entre la administración del fármaco y la induc-

de valproato aumenta paralelamente al tamaño del animal. En los roedores, las potencias anticonvulsionantes más altas se alcanzan en especies genéticamente susceptibles a crisis, tales como jerbos y ratas en los que espontáneamente se producen descargas en punta-onda y en ratones contra las crisis inducidas por el agonista inverso del receptor de las benzodiazepinas, metil 1-6,7 – diuretotoxi -4 etil – β –carbolina- 3 carboxilato (DMCM).²

Tabla I. Efectos anticonvulsionantes de fármacos antiepilépticos (FAEs) usados clínicamente contra diferentes tipos de crisis en las crisis máximas por electroshock (MES), pentilinetetrazol (PTZ) y modelos *kindling* y en epilepsia humana.^{29,30}

Fármaco	Actividad anticonvulsionante en modelos experimentales			Eficacia clínica	
	Test MES (ratones o ratas, crisis tónicas)	Test PTZ (ratones o ratas crisis clónicas)	Test <i>kindling</i> - amigdala (ratas crisis focales)	crisis parciales tónico clónicas	crisis generalizadas ausencia mioclónicas
Valproato					
Carbamacepina					
Fenitoína					
Fenobarbital					
Primidona					
Benzodiazepinas ^a					
Etosuximida					
Lamotrigina					
Topiramato					
Oxcarbacepina					
Felbamato					
Vigabatrina					
Tiagabina					
Gabapentina					
Levetiracetam					
Zonisamida					

^aPérdida de eficacia (es decir, desarrollo de tolerancia) durante administración a largo plazo

NE = no efectivo, + indica eficacia; ± indica datos inconsistentes, ? indica datos no disponibles (o no encontrados)

ción de la crisis.²¹ Dada la rápida entrada en el cerebro pero la corta vida media de valproato en la mayoría de las especies,³¹ los efectos más notables se obtienen rápidamente (es decir, de 2 a 15 minutos) tras la inyección parenteral (por ej, intraperitoneal). Dependiendo de la preparación, el inicio de acción tras la administración oral puede estar de alguna manera retrasado. En la mayoría de las especies animales de laboratorio, la duración de la acción anticonvulsionante de valproato es solo corta, por lo que en modelos animales se necesitan dosis altas para suprimir crisis de larga duración o repetidas.² En general, la potencia anticonvulsionante

Además de en los modelos animales de crisis generalizadas o focalizadas, también se ha evaluado a valproato en modelos de estatus epiléptico. Como demostraron Hönack y Löschner³² en un modelo de ratón de estatus epiléptico convulsivo generalizado (gran mal), la inyección intravenosa de valproato actuó tan rápidamente como las benzodiazepinas en la supresión de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, lo que se relacionó con la entrada instantánea de valproato en el cerebro por esta vía de administración. En vista de los mecanismos presuntamente implicados en la actividad anticonvulsionante de valproato contra los

diferentes tipos de crisis, la situación puede ser diferente para otros tipos de estatus epiléptico dado que no todos los efectos celulares de valproato ocurren rápidamente tras su administración. Esto lo sustenta la experiencia clínica acumulada con las formulaciones parenterales de valproato en el tratamiento de diferentes tipos de estatus epiléptico (por ej. convulsivo vs. no convulsivo).

5.1 Efectos precoces versus tardíos

Mientras muchos informes que tratan de la actividad anticonvulsionante de valproato en modelos animales examinaron la acción aguda de valproato a corto plazo en modelos animales tras la administración de una dosis única, diversos estudios han examinado la eficacia anticonvulsionante del fármaco durante la administración a largo plazo. Durante los primeros días de tratamiento de ratas a las que se estimula eléctricamente la amígdala repetidas veces, se observa un notable incremento de la actividad anticonvulsionante, lo que no se relacionó con alteraciones en el cerebro o con concentraciones del fármaco o su metabolito.^{33,34} De forma similar, cuando se evaluó la actividad anticonvulsionante por medio de infusiones intravenosas de PTZ medidas en el tiempo, el tratamiento prolongado con valproato de ratones ocasionó un marcado incremento de la actividad anticonvulsionante sobre el segundo día de tratamiento y días posteriores en comparación con el efecto de una dosis única, aunque las concentraciones plasmáticas medidas en el umbral de cada crisis no difirieron significativamente.³⁵ Este “efecto tardío” de valproato se desarrolló independientemente del protocolo empleado (una vez al día, tres veces al día, infusión continua). Tal aumento de la actividad anticonvulsionante durante el tratamiento a largo plazo, se observó también en pacientes con epilepsia¹⁵ y debe ser tenido en cuenta cuando se comparan dosis únicas anticonvulsionantes o concentraciones de valproato en modelos animales con dosis efectivas o concentraciones en pacientes con epilepsia durante tratamientos a largo plazo. En otras palabras, las dosis o las concentraciones plasmáticas que no son eficaces tras la administración de una dosis única pueden llegar a ser efectivas administradas a largo plazo. Los posibles

mecanismos implicados en los efectos anticonvulsionantes “precoz” (esto es, que ocurren inmediatamente tras la administración de una dosis eficaz) y “tardío” (esto es, se desarrollan en la administración a largo plazo) de valproato se discuten en la sección 8. A este respecto, es importante destacar que los efectos precoces y tardíos de valproato se han observado también en preparaciones *in vitro*^{36,37}

5.2 Efectos antiepileptogénicos y neuroprotectores

Además de los efectos anticonvulsionantes a corto y largo plazo, en los modelos animales de crisis o epilepsia, los datos del modelo *kindling* indican que valproato puede tener efectos antiepileptogénicos.³⁸ En línea con esta posibilidad, valproato protegió contra el desarrollo de epilepsia en el modelo kainato de epilepsia del lóbulo temporal, en el que se desarrollan crisis espontáneas recurrentes tras un estatus epiléptico inducido en ratas por el convulsionante kainato.³⁹ En este punto, fenobarbital no fue eficaz.³⁹ Se desconoce si valproato puede prevenir la epilepsia en humanos tras un estatus epiléptico, pero fracasó en la prevención de la epilepsia tras una lesión grave de la cabeza.⁴⁰

De manera interesante, valproato no solo previno el desarrollo de epilepsia en el modelo kainato de la epilepsia del lóbulo temporal en ratas, sino que las ratas tratadas con valproato también tuvieron menos lesiones histológicas cerebrales que los animales que recibieron solo kainato, indicando que valproato ejerce funciones neuroprotectoras.³⁹ Apoyando tal efecto, se demostró que valproato protegía a las neuronas corticales de la excitotoxicidad producida por el glutamato,⁴¹ a las células de neuroblastomas humanos SY5Y del daño celular producido por el flujo de potasio y de la apoptosis⁴² y a las células granuladas cerebrales de la apoptosis producida por potasio bajo.⁴³ También se supone un efecto protector de valproato por el hallazgo de que el fármaco dobla el tiempo de supervivencia de ratones anóxicos.⁴⁴ Valproato regula un número de factores implicados en las vías de supervivencia celulares incluyendo el adenosin monofosfato cíclico AMPc elemento respondedor de la fijación de proteínas (CREB), el factor neurotrófico

derivado del cerebro, bcl-2 y protein cinasas activadas por mitógenos (MAP) que pueden subyacer a sus efectos neuroprotectores y neurotróficos.⁴⁵

5.3 Efectos proconvulsiantes

Ciertos FAEs pueden provocar agravación paradójica de las crisis por un mecanismo farmacodinámico.⁴⁶ Tal acción proconvulsionante ocurre cuando un FAE parece exacerbar un tipo de crisis contra el que es normalmente efectivo o cuando ello conduce al inicio de nuevos tipos de crisis. Estos impredecibles efectos adversos proconvulsiantes ocurren usualmente poco después del inicio del tratamiento con dosis no tóxicas del FAE. Incluso a dosis altas, superiores a las terapéuticas, valproato no induce ninguna actividad proconvulsionante.² Esto contrasta con otros varios FAEs incluyendo fenitoína, carbamacepina, y vigabatrina, que a dosis altas ejercen actividad proconvulsionante en modelos animales y pueden precipitar o exacerbar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia.⁴⁶

5.4 Otros efectos farmacodinámicos

Además de su actividad anticonvulsionante, valproato ejerce otros efectos farmacodinámicos en modelos animales incluyendo acciones ansiolíticas, antiagresivas, anticonflictivas, antidistónicas, antinociceptivas, sedantes/hipnóticas, inmunoestimulantes y antihipertensivas.² Algunas de estas acciones preclínicas están en línea con el potencial terapéutico de valproato en indicaciones más allá de la epilepsia.^{1,2,47}

5.5 Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos

Las concentraciones “activas” de valproato en el cerebro o el plasma dependen rotundamente del modelo examinado. Cuando se usa un modelo sensible a valproato, tal como el umbral para las crisis clónicas determinadas por infusión intravenosa de PTZ en ratones, la concentración del fármaco en el tejido cerebral tras la administración de dosis efectivas está cerca del rango de las concentraciones efectivas determinadas en biopsias cerebrales de pacientes con epilepsia, que

están en el rango de 40 a 200 $\mu\text{mol/L}$ (tabla II).² Sin embargo, debe destacarse que debido a las marcadas diferencias farmacocinéticas de valproato entre roedores y humanos (los roedores eliminan valproato cerca de diez veces más rápido que los humanos),² las dosis que deben administrarse para alcanzar estas concentraciones en cerebro de ratones o ratas son mucho más altas que las dosis respectivas en humanos. Estas determinaciones de concentraciones cerebrales efectivas son importantes para la interpretación de los datos *in vitro* de valproato, ya que los efectos neuroquímicos y neurofisiológicos de valproato vistos *in vitro* solo son de interés si ocurren a concentraciones que se alcanzan *in vivo* a dosis anticonvulsiantes (no tóxicas).

Dado que valproato se metaboliza rápidamente a varios metabolitos farmacológicamente activos *in vivo*,⁴⁹ estas sustancias deben ser tenidas en cuenta cuando se contemplan los mecanismos de acción de valproato. Uno de los principales metabolitos activos de valproato en plasma y en el SNC de diferentes especies, incluyendo humanos, es el *trans* isomero de 2-en-valproato (E-2-en-valproato). Este compuesto es el metabolito activo más potente de valproato y el más extensamente estudiado.^{2, 50, 51} El *trans*-2-en-valproato es efectivo en los mismos modelos de crisis que valproato, a menudo con mayor potencia que el fármaco padre. En concordancia, en la mayoría de los experimentos neuroquímicos y neurofisiológicos con *trans*-2-en-valproato, el compuesto ejerció efectos más potentes que valproato.² Sin embargo, las concentraciones cerebrales de *trans*-2-en-valproato que se consiguen en diferentes especies, incluyendo los humanos, tras la administración de valproato son, con mucho, demasiado bajas para tener la mínima importancia en los efectos de valproato.²

Hay un número de interesantes interacciones farmacodinámicas entre valproato y otros FAEs.⁵² En modelos animales, valproato causa un incremento supra adicional al efecto anticonvulsionante de fenitoína, carbamacepina, etosuximida y felbamato sin incrementar concomitantemente sus toxicidades, mientras lamotrigina y gabapentina potencian la eficacia anticonvulsionante de valproato.⁵²

En concordancia con estos datos de modelos animales, se describió una mejora de la eficacia antiepiléptica para la combinación de valproato con carbamacepina, etosuximida, felbamato y lamotrigina en pacientes con epilepsia.⁵² Sin embargo, la positiva interacción entre valproato y lamotrigina, descrita inicialmente por Brodie y Yuen⁵³ se asocia con un aumento del riesgo de rash cutáneo inducido por lamotrigina.⁵⁴ Este problema puede minimizarse añadiendo lamotrigina a valproato a dosis iniciales muy bajas.⁵⁵

una acción que pueda responder completamente de estos efectos.

6. Efectos sobre las descargas epileptiformes en preparaciones *in vivo* e *in vitro*

Se usaron varias preparaciones *in vitro* para estudiar el efecto anticonvulsionantes de valproato sobre las descargas epileptiformes. En cortes preparados de cerebro de cobaya valproato demostró prevenir la aparición

Tabla II. Concentraciones “activas” de valproato en plasma y cerebro tras la administración de dosis anticonvulsionantes a animales de experimentación y pacientes con epilepsia. Las concentraciones plasmáticas y cerebrales en ratones se determinaron tras la administración intraperitoneal de dosis de valproato que incrementaron el umbral para las crisis clónicas inducidas por PTZ al 50%.² Las concentraciones plasmáticas y cerebrales en humanos se determinaron durante cirugía por epilepsia tras tratamiento oral con dosis antiepilépticas de valproato.⁴⁸

(mg/Kg) (vía de administración)	Dosis de valproato	Concentraciones de valproato
	plasma (µg/ml) (µmol/L)	cerebro (µg/ml) (µmol/L)
Ratones (intraperitonealmente)		
Pacientes con Epilepsia (oralmente)		

En adición a sus interacciones farmacodinámicas, valproato puede afectar a las concentraciones plasmáticas de otros FAEs, incluyendo lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, etosuximida y felbamato por desplazamiento de las proteínas plasmáticas y/o inhibición del metabolismo hepático.¹⁵ Por ejemplo, valproato puede ocasionar un incremento de 2-3 veces de la vida media de eliminación de lamotrigina (de 26 a 70 horas) lo que puede, por lo menos en parte, explicar el aumento de efectos adversos vistos con la combinación de valproato y lamotrigina.⁵⁵

El mecanismo de acción exacto de valproato o de sus metabolitos, al igual que con otros muchos FAEs, es desconocido. Se ha centrado mucha la atención en los efectos de valproato sobre el ácido γ -aminobutírico (GABA), uno de los principales neurotransmisores inhibitorios en el SNC. Sin embargo, dados los diversos efectos experimentales y clínicos de valproato y sus numerosos efectos sobre el tejido neuronal, no hay solo

de espículas epileptiformes inducidas por penicilina.⁵⁶ Por el contrario, valproato fue ineficaz o causó un aumento tanto de la frecuencia como de la amplitud del pulso cuando se indujo la actividad epileptiforme mediante PTZ en la región CA3 del hipocampo *in vitro*, indicando que estas actividades hipocámpicas epileptiformes inducidas pueden ser diferencialmente sensibles a los FAEs.⁵⁷

La actividad epileptiforme inducida por bicuculina en cortes de amígdala de rata decreció con valproato.⁵⁸ Cuando se indujeron las descargas epileptiformes por la aplicación combinada de bicuculina y 4-amino-piridina (4-AP) en cortes combinados de la corteza entorinal (CE) e hipocámpales de rata, estas descargas fueron resistentes a valproato y a otros FAEs estándares,⁵⁹ mientras las descargas epileptiformes inducidas por 4-AP solo eran suprimidas potentemente por valproato.⁶⁰

En estudios sobre la dependencia de la edad de los efectos anticonvulsivos de valproato en la descargas epileptiformes inducidas por 4-AP en cortes de hipocampo, valproato bloqueó las descargas ictales tanto en cortes de ratas jóvenes como en cortes de ratas adultas, mientras la actividad epileptiforme interictal solo fue bloqueada por valproato en los cortes de ratas jóvenes.⁶¹ En hipocampo de ratas jóvenes, el magnesio extracelular demostró modular los efectos del valproato sobre los eventos epileptiformes inducidos por 4-AP.⁶²

Cuando se inducían las descargas en cortes combinados de corteza entorinal (CE) e hipocampo eliminando los iones magnesio del líquido de perfusión, valproato suprimió efectivamente las descargas tónico-clónicas precoces en la CE y la actividad de tipo interictal en el área C3, mientras que el fármaco no fue afectó el estado de descargas tónicas recurrentes tardías en la CE por.⁶³ Esta actividad epileptiforme tardía fue, sin embargo, sensible a un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Experimentos posteriores demostraron que las descargas recurrentes tardías producidas en la CE por la exposición prolongada a bajos niveles de magnesio son resistentes a los principales FAEs, sugiriendo que pueden representar un modelo de estatus epiléptico difícil de tratar.⁶⁴

En adición a la inducción de eventos epileptiformes por medio de la reducción de los niveles extracelulares de magnesio, tales eventos pueden producirse en la CE y el hipocampo reduciendo los niveles de extracelulares de calcio o incrementando los niveles extracelulares de potasio, pero los patrones de actividad epileptiforme difieren entre estas manipulaciones de iones extracelulares.⁶⁵ El valproato y su principal metabolito *trans-2-* en-valproato demostraron bloquear todas estas formas de actividad epileptiforme excepto las descargas tardías recurrentes en la CE.⁶⁵ En estos experimentos el metabolito pareció ser más efectivo que valproato. De forma similar a los cortes de CE / hipocampo, en cortes talamocorticales de roedores se pueden provocar diferentes tipos de actividad espontánea epileptiforme por un medio que no contenga magnesio añadido. Se vio que valproato era efectivo en este

modelo *in vitro* de epilepsia generalizada primaria.⁶⁶

Al igual que con fenitoína y carbamazepina, las concentraciones terapéuticas de valproato demostraron limitar la capacidad de disparar a alta frecuencia potenciales de acción sodio dependientes en neuronas cultivadas del SNC (corticales y de médula espinal) de ratones.⁶⁷ Este dispar de alta frecuencia se ha detectado, por ejemplo, a lo largo de vías de subcorticales de focos epileptogénicos corticales inducidas por la penicilina.⁶⁸ La limitación de estos disparos puede ser importante en la prevención de la propagación de las crisis.

Más recientemente, se compararon los efectos de valproato sobre los disparos de alta frecuencia mantenidos y repetidos (SRF) en neuronas centrales de ratón en cultivos celulares con aquellos de su principal metabolito activo *trans-2-* en-valproato.³⁷ Ambos compuestos limitaron los disparos de un modo dependiente de la concentración, el voltaje, la proporción y el tiempo. De forma destacable, para ambos fármacos la limitación dependiente de la concentración se desplazó hacia la izquierda con la duración de la exposición, siendo valproato ligeramente más potente que *trans-2-* en-valproato tras una exposición prolongada.³⁷ Aunque los mecanismos biofísicos precisos que subyacen a la capacidad de valproato (y su metabolito) de reducir la SRF no se conocen, se sugirió que este efecto se relaciona probablemente con un uso tipo fenitoína y a un bloqueo voltaje dependiente de los canales de sodio voltaje dependientes.⁶⁹ En la sección 7.2 se describen experimentos detallados con voltaje clamp (fijación del voltaje) de las acciones de valproato sobre las corrientes de sodio.

En estudios *in vivo*, valproato suprimió poscargas inducidas eléctricamente en hipocampos de gatos⁷⁰ y elevó significativamente el umbral de poscarga y disminuyó la duración de la poscarga en rata de amígdala.⁷¹ Valproato también elevó el umbral de las poscargas talámicas inducidas por estimulación eléctrica de núcleo central lateral de gato y de núcleo reticular de rata sin cambiar la duración de las poscargas en ambas especies.⁷²

Con respecto a las crisis focales, valproato suprimió la actividad epileptiforme generada por un foco de cobalto en hipocampo de gato y bloqueó la propagación de las crisis inducidas por descargas desde el hipocampo al neocórtex.⁷⁰ Muntani y Fariello⁷³ observaron que valproato suprimía las descargas epilépticas ictiales e interictiales en gatos con un foco de cobalto epileptógeno en el córtex cruciforme. Tras la administración del fármaco fracasó la estimulación eléctrica del foco de cobalto en la producción de actividad convulsiva. Los mismos autores⁷⁴ observaron que la inyección subcortical de gel de aluminio en el córtex sensoriomotor de los gatos producía descargas de epilepsia focal cortical y sacudidas mioclónicas de la cabeza.; esta actividad epiléptica focal podía generalizarse y valproato prevenía esta generalización secundaria sin influenciar al foco epileptogénico. Además, van Duijin y Beckmann⁷⁵ observaron que valproato no aumentaba la descarga focal en el córtex sensoriomotor del gato despierto producido por la administración de cobalto tópico, pero inhibía efectivamente la propagación de la actividad epiléptica desde el foco.

Cuando se formaban dos focos epileptógenos en áreas homotópicas del córtex sensoriomotor de ratas por la aplicación de penicilina, valproato bloqueó las descargas focales y la generalización secundaria de estas descargas.⁷⁶ En la amígdala del modelo kindling en ratas, se vió que valproato incrementaba el umbral para la inducción eléctrica de las poscargas y reducía la severidad de la crisis, la duración de la crisis y la duración de la poscarga registrada en el umbral elevado, indicando que valproato suprime tanto la iniciación como la propagación de la epilepsia focal en este modelo.⁷⁷

Cuando se inducían poscargas corticales auto mantenidas por estimulación eléctrica rítmica de estructuras subcorticales como modelo de crisis primarias generalizadas del tipo ausencia, estas descargas epileptiformes fueron bloqueadas casi completamente por valproato.⁷⁸ De forma similar, valproato suprimió las descargas espontáneas de punta onda en modelos genéticos de rata de tipo ausencia de crisis.⁷⁹ En estas ratas *trans-2-en-valproato* fue más potente que valproato en el bloqueo de las descargas espontáneas en punta onda.⁸⁰

En resumen, con algunas excepciones, valproato demostró ser efectivo en la supresión de descargas epileptiformes en todos los modelos testados *in vivo* e *in vitro*, lo que está en línea con su amplio espectro de actividad anticonvulsionante en la clínica contra diferentes tipos de crisis.

7. Mecanismo de acción

Los bien documentados efectos de valproato sobre las descargas epilépticas y la progresión de la excitabilidad neuronal puso el marco para estudiar los mecanismos fisiológicos subyacentes a estos efectos. Sin embargo, todavía es materia de debate si valproato actúa vía los efectos postsinápticos sobre los funciones de los neurotransmisores o sobre los canales iónicos o mediante los efectos bioquímicos presinápticos. La tabla III lista aquellas acciones de valproato que parecen más relevantes para el efecto antiepiléptico de este fármaco.

7.1 Efectos sobre la excitabilidad o la inhibición

McDonald y Bergey⁸¹ fueron los primeros en describir que valproato potencia las respuestas neuronales al GABA por un efecto postsináptico. Sin embargo, valproato se examinó tras una aplicación microiontoforética, por lo que se desconocía la concentración local (extracelular) del fármaco. Estudios *in vitro* posteriores demostraron que las respuestas postsinápticas aumentadas a la GABA se obtienen solo con concentraciones muy altas de valproato.² A mi entender, solo hay un informe⁸² que demostró una potenciación del GABA a concentraciones terapéuticamente relevantes de valproato *in vitro*. Los autores, utilizando para sus experimentos neuronas de locus ceruleus, sugirieron que la diferencia entre sus datos y los de otros grupos pueden ser el resultado de las diferentes regiones de cerebro examinadas en esos estudios. Del mismo modo Baldino y Geller.⁸³ también sugirieron, basándose en datos neurofisiológicos, una acción de valproato regionalmente específica en el cerebro.

En experimentos *in vivo*, valproato mostró ocasio-

Tabla III. Efectos celulares de valproato que pueden estar implicados en su actividad antiepiléptica. Para las referencias consulte el texto.

Parámetro	Efecto de valproato	Comentarios
<i>Estudios electrofisiológicos</i>		
Respuesta neuronal del GABA	Potenciación	<i>In vitro</i> solo a concentraciones altas; <i>in vivo</i> tras dosis anticonvulsionantes
Disparo de neuronas en SNR	Atenuación	Visto en diversas preparaciones de ratones y ratas
	Inhibición (tras administración sistémica de valproato)	Conocido para mediar los efectos anticonvulsionantes contra diferentes tipos de crisis
Disparo repetitivo sostenido de potenciales de acción	Inhibición	Visto en cultivos celulares; el papel para preparaciones más convencionales no se ha determinado claramente
Corrientes de sodio voltaje dependientes	¿Reducción?	Datos inconsistentes; a menudo efecto solo a altas concentraciones excepto un potente efecto sobre la corriente de sodio persistente
<i>Estudios bioquímicos</i>		
Niveles cerebrales de GABA	Aumento	Marcadas diferencias entre regiones cerebrales y compartimientos cerebrales de GABA
Niveles de GABA en CSF	Aumento	Visto en animales de experimentación y en humanos
Síntesis de GABA	Aumento	Marcadas diferencias entre regiones cerebrales
Degradación de GABA	Inhibición	Solo a altas concentraciones pero la terminación nerviosa GABA-T es más sensible a la inhibición
Liberación de GABA	Aumento	Disminución a altas concentraciones (tóxicas)
Captación de GABA	¿Regulación a la baja de los transportadores de GABA?	Visto para GAT-1 y GAT-3 de hipocampo
Complejo receptor postsináptico GABA _A	Aumento en la fijación de proteínas	Visto solo tras administración sistémica
Receptores GABA _B	Aumento en la fijación del ligando	Visto solo tras administración sistémica
GHB	¿Reducción de la liberación de GHB?	Podría ser relevante para los efectos anti ausencia
Serotonina	Aumento de los niveles cerebrales extracelulares	Muy probablemente sin relación con los efectos anticonvulsionantes
Dopamina	Aumento de los niveles cerebrales extracelulares	Muy probablemente sin relación con los efectos anticonvulsionantes
Amoníaco	Incremento de los niveles plasmáticos (¿y cerebrales?)	Niveles elevados de amonio aumentan la inhibición GABAérgica
Proteínas neuroprotectoras / neurotróficas (por ej. CREB, BDNF, bcl-2, cinasas MAP)	Activación	Puede estar implicado en los efectos neuroprotectores

BDNF = factor neurotrófico derivado del cerebro; CREB = proteína de fijación del elemento respondedor a la adenosina monofosfato cíclica; GABA = ácido γ -aminobutírico; GABA-T = GABA transaminasa; GAT = transportador de GABA; GHB = γ -hidroxibutirato; MAP = proteína mitógena activada; NMDA = N-metil-D-aspartato; SNR = sustancia negra reticular; ? indica efecto posible.

nar una potenciación de las respuestas postsinápticas del GABA a dosis de 200 a 400 mg/kg.² Dado que las concentraciones de valproato tras esas dosis eran mucho menores que las concentraciones que potencian los efectos del GABA *in vitro*, probablemente el efecto *in vivo* de valproato no estaba relacionado con una acción postsináptica directa si no que más probablemente se debía a los efectos presinápticos del fármaco (es decir, mejorando el recambio del GABA) [véase más adelante].

Experimentos con cultivos de neuronas centrales de ratón mostraron que a concentraciones clínicamente relevantes valproato no altera las respuestas neuronales a la glicina o a los aminoácidos excitatorios, tales como el glutamato.² Sin embargo, un estudio⁸⁴ mostró que valproato suprime la respuesta a glutamato y, mucho más potentemente, las despolarizaciones transitorias evocadas por NMDA en neocórtex de rata. Los autores sugirieron que la atenuación de la excitación mediada por el receptor NMDA es un modo de acción esencial para el efecto anticonvulsionante de valproato. Esta teoría se confirma por diversos informes, usando diferentes preparaciones para estudiar las respuestas sináptica mediadas por el subtipo NMDA de receptores del glutamato.² En todos los estudios, valproato bloqueó estas respuestas indicando que la excitación neurona mediada por el antagonismo de los receptores NMDA puede ser un importante mecanismo de valproato. A este respecto, es interesante destacar que valproato, pero no fenobarbital, fenitína o etosuximida, bloqueó en roedores las crisis inducidas por N-metil—D,L—aspartato.⁸⁵ En contraste con su efecto sobre los receptores NMDA, valproato no tiene efecto sobre las respuestas de membrana mediadas por los receptores de kainato o quisqualato (α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol propionato; AMPA).⁸⁶

El disparo espontáneo de neuronas solo está inhibido normalmente por altas dosis o concentraciones de valproato.⁸⁷ Sin embargo, se encontró en la sustancia nigra pars reticulata (SNR) de ratas, una rápida y sostenida reducción en la tasa de disparo de las neuronas GABAérgicas *in vivo* tras la administración intraperito-

neal de dosis tan bajas como de 50 a 100 mg/kg.⁸⁸⁻⁹⁰ Este efecto inhibitorio sobre las neuronas de la SNR puede deberse al incremento selectivo del recambio del GABA inducido por valproato en la SNR⁹¹ más que a los efectos directos de valproato sobre las neuronas GABAérgicas en la SNR. Se ha demostrado que la reducción del disparo de la SNR que se encontró con valproato suprime eficazmente diferentes tipos de crisis en diversos modelos animales de epilepsia, lo que se explica por el importante papel de la SNR en la propagación de la convulsión.^{92,93} Por tanto, el efecto inhibitorio de valproato sobre el disparo de la SNR puede estar crucialmente implicado en los mecanismo de su acción anticonvulsionante.

7.2 Efectos sobre los canales iónicos

A concentraciones mucho más bajas de aquellas que deprimen la actividad normal de la célula neuronal, valproato ha demostrado disminuir el disparo repetitivo de alta frecuencia de los potenciales de acción de las neuronas centrales en cultivos.⁹⁴ Se ha sugerido que este efecto podría estar crucialmente implicado en la acción anticonvulsionante del fármaco en las convulsiones tónico clónicas generalizadas.⁹⁴ El efecto de valproato sobre la SRF fue similar a los efectos sobre la SRF producida por fenitoína y carbamazepina.⁹⁴

7.2.1. Canales de sodio

La explicación más probable para este efecto de valproato es una reducción uso-dependiente de la entrada de corriente de sodio.⁹⁴ Sin embargo, en la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha, los efectos sobre los canales de sodio se infirieron indirectamente por cambios en la tasa máxima de incremento de los potenciales de acción sodio dependientes. En un estudio electrofisiológico⁹⁵ usando cultivos de neuronas de hipocampo de rata, valproato retrasó efectivamente la recuperación de la activación de los canales de sodio, lo que sería consistente con una reducción de la conductancia del sodio. Los estudios que usaron preparaciones

de invertebrados indicaron también que valproato tiene un efecto inhibitorio directo sobre los canales de sodio sensibles al voltaje.²

Sin embargo, recientemente se ha cuestionado el concepto de que el principal efecto anticonvulsionante de valproato esté mediado por el enlentecimiento en la recuperación desde la inactivación de los canales de sodio voltaje dependientes, dado que en contraste con la neuronas cultivadas, valproato no tuvo efectos sobre el periodo refractario y, por consiguiente, sobre el comportamiento explosivo de las neuronas (*bursting*) cuando se empleó el corte de hipocampo de rata para estudiar los efectos neurofisiológicos del valproato.⁹⁶ Los últimos autores concluyeron que, al menos en el corte de hipocampo, el principal efecto anticonvulsionante de valproato no puede explicarse por una acción sobre el voltaje de los canales dependientes de sodio.

Valproato no afectó el flujo de entrada de sodio a lo largo de los canales de sodio sensibles a la fenitoína en cultivos de células de neuroblastoma y en sinaptosomas de cerebro de rata.⁹⁷ Además, valproato no tuvo efecto sobre los lugares de fijación de los canales dependientes del sodio.⁹⁸ Se describió que en las neuronas corticales cultivadas de rata, valproato (0,2 a 2 mmol/L) reducía las corrientes de sodio voltaje dependientes.⁹⁹

Medidas más recientes de la fijación (*clamp*) del voltaje total de las corrientes de sodio en neuronas CA1 de rata y de pacientes con epilepsia de lóbulo temporal fármaco resistente, mostraron que valproato inducía un desplazamiento de la dependencia del voltaje de inactivación en una dirección hiperpolarizada con la concentración el 50% del efecto máximo (EC_{50}) de 2,5 mmol/L (ratas) o 1,6 mmol/L (humanos).^{100,101} En vista de estas altas concentraciones, siendo un ácido graso, valproato puede modular el canal de sodio influenciando las propiedades biofísicas de la membrana que envuelve al canal, tal como ha sido propuesto para los ácidos grasos libres poliinsaturados.¹⁰² Sin embargo, esto no puede explicar la alta potencia de valproato (EC_{50} 14 μ mol/L) en la supresión de la corriente de

sodio persistente en neuronas neocorticales agudamente disociadas de ratas que describieron recientemente Taverna y col.¹⁰³ Debe aún debe determinarse si este efecto altamente potente de valproato puede explicar su acción sobre la SRF. Aparte de su interferencia con los canales del calcio, el efecto de valproato sobre la SRF podría deberse a la activación de la conductancia dependiente de los canales del potasio.¹⁰⁴

7.2.2. Canales de potasio

Se ha discutido repetidamente como un mecanismo potencial de acción del valproato, un efecto de activación sobre la conductancia de los canales del potasio.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ aunque este efecto solo se ha demostrado a altas concentraciones del fármaco. Experimentos previos usando varios subtipos de canales de potasio de cerebros de vertebrados expresados en oocitos de *Xenopus laevis* han establecido que los efectos de valproato sobre las corrientes de potasio son demasiado pequeñas para ser significantes en su mecanismo de acción anticonvulsionante.¹⁰⁷

7.2.3. Canales de calcio

En relación con los canales de calcio, los fármacos anti ausencias etosuximida y dimetadiona (el metabolito principal de trimetadiona) han demostrado bloquear la activación uso dependiente de los canales del calcio tipo T en las neuronas talámicas, lo que se ha implicado en la generación de la actividad punta onda asociada con la ausencia epiléptica.¹⁰⁸ Sin embargo, valproato no afectó esta corriente en la neuronas talámicas aunque es tan efectivo como etosuximida en el bloqueo de las crisis de ausencia.¹⁰⁸ En contraste con las neuronas talámicas, valproato demostró que bloquea los canales T de calcio de umbral bajo en las neuronas ganglionares periféricas.¹⁰⁹

La entrada de calcio estimulada por veratrina en cortes de cerebro no se alteró por valproato mientras que si redujo el flujo de calcio estimulado por NMDA o quisqualato a 5 mmol/L.^{106,110} A esas altas concentra-

ciones milimolares, valproato, siendo un compuesto lipofílico, interfiere con las funciones de la membrana por partición hacia las membranas celulares.^{111,112} Esto puede explicar muchos de los efectos neuroquímicos o neurofisiológicos del fármaco en estudios implicando este amplio rango de concentraciones.

7.3 Efectos bioquímicos

Como consecuencia de informes previos que establecían que valproato conduce a una elevación de los niveles cerebrales de GABA en los roedores¹¹³ y que el periodo de elevación de los niveles de GABA coincide con la protección contra las crisis,^{114,115} numerosos estu-

Figura 1

Terminación
Presináptica

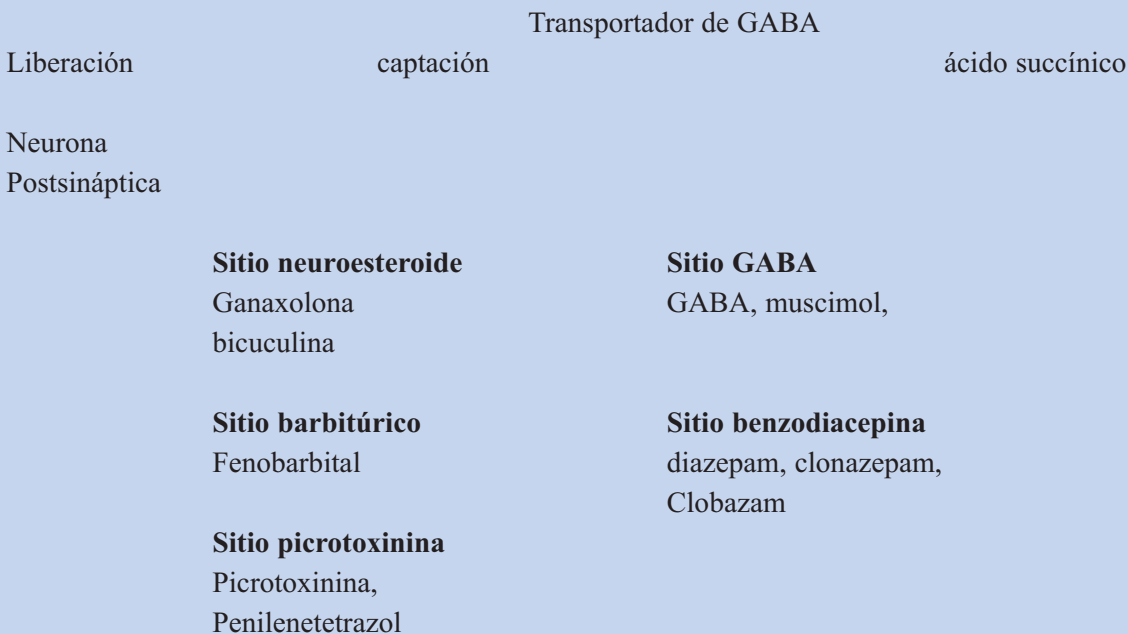


Ilustración esquemática de una sinapsis inhibitoria (GABA)érgica del ácido γ -aminobutírico en el cerebro con los procesos pre y postsinápticos implicados en la transmisión GABAérgica. En la terminación presináptica, el GABA se sintetiza desde el glutamato (GluA) mediante el enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD). El GABA es degradado a por el enzima GABA transaminasa (GABA-T) a succínico semialdehído (SSA) que es metabolizado por la succinil semialdehído dehidrogenasa a ácido succínico. El GABA es empaquetado a las vesículas sinápticas donde es liberado en respuesta a la entrada presináptica de calcio. El GABA también puede liberarse desde el citosol por inversión del transportador neuronal del GABA (transportador de captación del GABA) Postsinápticamente, el GABA activa los receptores GABA_A que son estructuras pentaméricas que tienen isoformas de subunidades α , β , γ . Por medio de su activación por el GABA, los receptores GABA_A permiten el paso de iones cloro a través del canal GABA. Además del lugar de reconocimiento del GABA, el complejo receptor del GABA_A contiene un número de lugares de fijación (para benzodiazepinas, barbitúricos, neuroesteroides y convulsionantes tales como picrotoxina) mediante los que se puede modular la acción del GABA (en el recuadro se exponen fármacos convulsionantes y anticonvulsionantes que actúan por medio de estos lugares que da una ilustración esquemática de los lugares de fijación de estos fármacos localizados en el receptor GABA_A). El GABA es eliminado de la hendidura sináptica por transportadores GABA específicos (GATs) que están localizados en las membranas de las neuronas y de la glía. El GAT-1, el transportador cualitativamente más importante, se localiza principalmente en las membranas de neuronas GABAérgicas, pero también hasta cierto punto en las membranas de las células de la glía, y es inhibido selectivamente por tiagabina, mientras el GAT-3 se localiza principalmente en las membranas de células de la glía. El GABA es degradado a SSA, mientras parte del GABA captado por las neuronas puede ser reutilizado para la liberación sináptica. Para más detalles de la neuroquímica de las sinapsis GABAérgicas véase Martin y col.,¹¹⁶ Sieghart,¹²⁰ Möhler y col.¹²¹ y Rudolph y col.¹²²

dio posteriores han estudiado los efectos del valproato sobre el sistema GABAérgico.² Sin embargo, al contrario que los fármacos “GABAmiméticos” que afectan selectivamente al sistema GABAérgico, valproato actúa realmente a través de más de un mecanismo de acción para proporcionar su amplio espectro de actividad anticonvulsionante. Esto se demuestra claramente por las diferencias entre el espectro de actividad anticonvulsionante de valproato y el de los fármacos GABAmiméticos tiagabina y vigabatrina que se muestra en la tabla 1. Además, a pesar de los claros efectos de valproato sobre el metabolismo del GABA, el papel de estos efectos en la acción anticonvulsionante del fármaco es un asunto de constante controversia.

7.3.1. Efectos sobre el sistema del ácido γ -aminobutírico (GABA)

El GABA es el mayor neurotransmisor inhibitorio en el cerebro de los mamíferos y las alteraciones de su función se implican críticamente en la fisiopatología de muchas enfermedades cerebrales, incluyendo la epilepsia.¹¹⁶ Se acepta mayoritariamente que la insuficiencia de la neurotransmisión inhibitoria GABAérgica puede ocasionar convulsiones, mientras la potenciación de la transmisión GABAérgica ocasiona efectos anticonvulsionantes.^{117, 118} El GABA interactúa con tres tipos de receptores: GABA_A, GABA_B y GABA_C.

Niveles de GABA

Varios de los FAEs usados en clínica son fármacos GABAmiméticos: actúan potenciando la neurotransmisión GABAérgica, bien incrementando los niveles de GABA por medio de la inhibición de la degradación de la GABA (vigabatrina) o la captación de GABA (tiagabina), bien actuando directamente sobre el complejo receptor postsináptico del GABA_A (por ej. benzodiazepinas, barbitúricos) [véase figura 1]. Por tanto, no es sorprendente que los informes iniciales de aumentos cerebrales de los niveles de GABA inducidos por valproato^{113, 119} llevaran a asumir que el mecanismo de acción anticonvulsionante del fármaco es la mejora de

la neurotransmisión GABAérgica.

Desde que en 1968 se postuló por primera vez, esta hipótesis GABA ha sido un tema de constante y aún actual debate en la literatura. Por ejemplo, se ha dicho que solo se ven aumentos de los niveles de GABA en el cerebro de los roedores tras altas dosis de valproato, mientras dosis menores, pero que aún producen efectos anticonvulsionantes, no cambian los niveles de GABA.¹⁰⁴

Sin embargo, estas aparentes discrepancias son resultado del hecho de que la mayoría de estudios de los efectos de valproato sobre los niveles cerebrales de GABA determinaron los niveles del neurotransmisor en todo el cerebro o en todo el tejido de algunas regiones cerebrales, ignorando, por tanto, las marcadas diferencias en el metabolismo del GABA entre las regiones cerebrales y la compartimentación celular del GABA dentro de una región cerebral.² Estudios de regiones cerebrales de rata mostraron importantes diferencias en los efectos de valproato sobre los niveles de GABA a lo largo de las áreas cerebrales con aumentos importantes en las regiones del cerebro medio como la sustancia negra, que se cree que está crucialmente implicadas en la generación y propagación de las convulsiones.^{123, 124} En la SNR los incrementos de los niveles de GABA inducidos por valproato se produjeron predominantemente en las terminaciones nerviosas (por ejemplo, en el “pool neurotransmisor” del GABA). El inicio de los efectos del valproato sobre los niveles presinápticos de GABA (sinaptosomal) en las regiones del cerebro fue muy rápido (se observaron incrementos significativos tras solo 5 minutos) y el tiempo de actividad anticonvulsionante se correlacionaba con las alteraciones de los niveles de GABA de las terminaciones nerviosas.¹²⁴

En experimentos *in vivo* con perros en los que se infundía valproato continuamente para obtener concentraciones plasmáticas en el rango observado tras la administración a largo plazo en humanos, se observaron incrementos en los niveles de GABA en el córtex cerebral y en CSF a un nivel de infusión de 25mg/kg/hora.¹²⁶ En concordancia, también se encontraron aumentos significativos de los niveles de GABA en CSF durante el

tratamiento con valproato de pacientes con epilepsia o esquizofrenia.²¹ Además se determinaron incrementos significativos en los niveles de GABA en el plasma de perros y humanos que recibían valproato.² En los perros, los incrementos en los niveles plasmáticos de GABA fueron paralelos a los del CSF y tejido cerebral indicando, por tanto, que la determinación de los niveles plasmáticos pueden ser válida como indicador indirectos de una alteración en los niveles de GABA en el SNC en respuesta a valproato.¹²⁶

En aparente contraste con los incrementos de los niveles de GABA vistos en las regiones cerebrales de perros y roedores y en el CSF en perros y humanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles de GABA en el córtex occipital tras la administración de valproato para controlar individuos y pacientes con convulsiones complejas parciales refractarias cuando se utilizó la espectroscopia de resonancia magnética (MRS) para medir los niveles de GABA.²⁷ Previamente se usó la misma metodología MRS para demostrar el aumento de los niveles de GABA en el córtex occipital humano tras la administración de vigabatrina.¹²⁸ Sin embargo, mientras que vigabatrina aumenta los niveles de GABA en todo el cerebro mediante la inhibición de la degradación de la GABA, valproato induce incrementos regionales selectivos en los niveles cerebrales de GABA (véase más adelante) particularmente en las regiones del cerebro medio. Por tanto la medición por MRS de los niveles de GABA solo en un área cortical del cerebro no es una medida adecuada para clasificar los efectos de valproato sobre los niveles regionales de GABA en humanos.

Aunque hay considerables evidencias de que valproato incrementa los niveles de GABA a dosis clínicamente relevantes, el mecanismo y el significado funcional del incremento de los niveles cerebrales de GABA es aún tema de debate. El incremento de los niveles presinápticos de GABA inducidos por valproato podrían explicarse por tres mecanismos diferentes: (i) un efecto inhibitorio de valproato sobre la degradación del GABA; (ii) un aumento de la síntesis de GABA; o (iii) un efecto indirecto vía potenciación directa de la función GABAérgica postsináptica ocasionando una inhibición retroalimentada (*feedback*) de la acción del GABA y por tanto aumentos de los niveles de GABA en las terminaciones nerviosas.

nando una inhibición retroalimentada (*feedback*) de la acción del GABA y por tanto aumentos de los niveles de GABA en las terminaciones nerviosas.

Degradación del GABA

Poco después de los informes iniciales acerca de los efectos de valproato sobre la elevación de los niveles de GABA, varios grupos examinaron la acción de este fármaco en la degradación del GABA. Como se muestra en la figura 1, el GABA se sintetiza en las terminaciones nerviosas GABAérgicas por descarboxilación de glutamato y se degrada en las terminaciones nerviosas, células de la glía, y neuronas postsinápticas (tras difusión) por transaminación a ácido succínico semialdehído (SSA). El SSA puede, u oxidarse a succinato, o reducirse a γ -hidroxibutirato (GHB). No está clara la importancia relativa de estas dos vías de degradación *in vivo* aunque parece que la relación a GHB es generalmente una vía metabólica menor.

El efecto de valproato sobre el aumento de GABA se atribuyó inicialmente a la inhibición de la GABA transaminasa (GABA-T) que cataliza la degradación de la GABA a SSA.¹¹³ Además, la mayoría de los estudios *in vitro* sobre la degradación de la GABA-T por el valproato encontraron efectos inhibitorios solo a concentraciones muy altas (milimolares) que no se alcanzan *in vivo*.² Así, cuando se administró valproato a roedores y se determinó la GABA-T en el cerebro homogeneizado *ex vivo* no se vio la inhibición del enzima.^{113,129,130} Sin embargo, se encontró una significativa reducción de la actividad de la GABA-T en sinaptosomas preparados de tejido cerebral tras la administración de valproato en ratones.^{129,131} De forma similar, en ratas, valproato indujo una inhibición significativa de las actividades sinaptosomales de la GABA-T en diversas regiones cerebrales incluyendo la sustancia negra, el hipocampo, el hipotálamo, el puente y el cerebelo.¹³²

Estos datos pueden explicarse asumiendo que la GABA-T presináptica (terminación nerviosa) es diferente de la GABA-T de la glía (que predomina en teji-

dos completamente homogeneizados) en términos de susceptibilidad a valproato. Alternativamente, la significativa reducción en la GABA sinaptosomal observada *in vivo* puede no deberse a una inhibición directa de la GABA-T por valproato si no a un efecto secundario causado por alteraciones en los pasos siguientes del metabolismo del GABA.

La primera suposición fue respaldada por experimentos que mostraron que valproato es mucho más potente inhibiendo la GABA-T en las neuronas [concentraciones que proporcionan el 50% de la inhibición (IC₅₀) 630 µmol/L] que en los astrocitos o en tejidos completamente homogeneizados.¹³³ La segunda suposición se ha discutido previamente de forma extensa y se ha concluido que no es posible incrementar los niveles cerebrales de GABA por inhibición de la dehidrogenasa succinico semialdehído SSADH).² Por tanto, la reducción en la actividad de la GABA-T observada en los sinaptosomas pero no en todo el tejido homogeneizado de roedores tras el tratamiento con valproato es realmente más el resultado de una mayor susceptibilidad de la GABA-T de la terminación nerviosa en comparación con el enzima fuera de las terminaciones nerviosas. La inhibición de la GABA-T de las terminaciones nerviosas podría explicar el aumento en los niveles de GABA presináptico inducidos por valproato, aunque la reducción de la actividad de la GABA-T sinaptosomal no era significativa.²

Síntesis de GABA

Además de los efectos de valproato sobre la degradación del GABA, otra explicación para la capacidad del fármaco de incrementar los niveles de GABA podría ser una activación de la síntesis de GABA.²

Godin y col.¹¹³ midieron la incorporación relativa de C¹⁴ en el GABA en el cerebro de rata tras la inyección subcutánea de glucosa [C¹⁴]. Treinta minutos después de la administración intraperitoneal de 400 mg de valproato, la incorporación de C¹⁴ en la molécula del GABA aumentó un 30%, que no fue significativo a causa del pequeño número de animales estudiado. En

experimentos similares con ratones, Taberner y col.¹³⁴ vieron que la administración intraperitoneal de 80mg/kg de valproato produjo un aumento significativo del 90% de la tasa de producción de GABA.

Estudios sobre el recambio (turnover) del GABA en varias regiones de cerebro de rata demostraron que el aumento más marcado en la síntesis de GABA inducido por valproato se produce en la sustancia negra,⁹¹ lo que podría explicarse por el hecho de que es una de las regiones con las mayores proporciones de síntesis de GABA. Evidentemente, el aumento de la síntesis de GABA inducido por valproato se relaciona más probablemente con una activación del enzima sintetizador de ácido glutámico descarboxilasa (GAD). En diversos estudios independientes se ha demostrado un aumento en la actividad del GAD *ex vivo* en ratones y ratas a los que se les administró valproato.² De forma interesante, en ratas el GAD no se activó en todas las regiones, indicando una especificidad regional del efecto.¹³⁰ El aumento de la actividad del GAD inducido por valproato es de comienzo rápido, y el periodo de tiempo de activación del GAD coincide con el de los incrementos de los niveles de GABA y el efecto anticonvulsivo.¹³⁵ La rápida activación del GAD producida por valproato puede indicar que el fármaco convierte el apoenzima inactivo en holoenzima activo.¹³⁰ Sin embargo, se ha demostrado que a dosis altas, tóxicas, valproato inhibe la actividad GAD y reduce la síntesis de GABA.³¹

También se ha descrito *in vitro* la activación del GAD por valproato.² Es destacable que el GAD de ratas recién nacidas fue más sensible a la activación por valproato que el GAD en animales adultos.¹³⁶ En cortes de cerebro de ratas neonatas valproato incrementó significativamente la actividad del shunt del GABA lo que se relacionó con un aumento de la actividad del GAD.¹³⁷ Sin embargo, altas concentraciones (tóxicas) de valproato (mmol/L) redujeron significativamente la actividad del GABA.¹³⁸

Los experimentos neuroquímicos en preparaciones de cerebro de vaca han demostrado que el éster de valproato coenzima A, que *in vivo* se forma rápidamente a

partir de valproato, es un potente inhibidor del complejo α -ketoglutarato dehidrogenasa (KDHC).¹³⁹ Dado que el descenso de la actividad de KDHC reduciría el flujo del sustrato del círculo de ácido cítrico y puede incrementar el flujo hacia la síntesis de GABA, este hallazgo añade a la evidencia acumulada que valproato incrementa los niveles de GABA predominantemente al aumentar la síntesis de este aminoácido.

Liberación de GABA

Un aumento de los niveles presinápticos de GABA inducidos por valproato potenciarían solo la neurotransmisión GABAérgica si la liberación de GABA al espacio presináptico también estuviera aumentada. La primera evidencia directa de la liberación aumentada de GABA producida por valproato vino de estudios de cortes corticales preparados de animales tratados con valproato y de estudios de cultivos neuronales.^{140, 141} Por tanto, en el corte de cortical de ratas tratadas con valproato, la liberación de GABA inducida por el potasio estaba aumentada, lo que estaba más potenciado por el antagonista de los receptores GABAB, flaclofen.¹⁴¹ De forma similar, valproato, a concentraciones clínicamente relevantes, incrementó la liberación de GABA inducida por el potasio en neuronas corticales cultivadas.¹⁴⁰

En línea con los efectos bifásicos del valproato sobre la síntesis de GABA (es decir, incremento a dosis bajas pero decremento a dosis altas) altas concentraciones de valproato parecen inhibir la liberación de GABA. La captación de GABA desde la hendidura sináptica hacia las neuronas y las células de la glía (véase figura 1) no parece estar afectada por el valproato.² Sin embargo, en un estudio reciente sobre los transportadores de GABA (GATs) en ratas con crisis espontáneas recurrentes inducidas por inyección de FeCl en la amígdala, valproato ocasionó una regulación a la baja de los transportadores de GABA GAT-1 y GAT-3 en el hipocampo.¹⁴²

La evidencia indirecta de que valproato incrementa la liberación de GABA viene de estudios *in vivo* con

ratas, usando microdiálisis para medir los niveles de GABA extracelular en el hipocampo^{143, 144}. Biggs y col.¹⁴³ describieron efectos bifásicos de valproato sobre los niveles de GABA que dependían de la dosis usada. 100 mg/kg de valproato redujeron transitoriamente los niveles de GABA un 50% en comparación con los niveles basales, 200 mg/kg de valproato no tuvieron virtualmente efecto y 400 mg/kg de valproato elevaron un 20% los niveles extracelulares de GABA sobre los niveles basales. Este efecto bifásico de valproato sobre el nivel extracelular del GABA fue descrito también por Wolf y col.¹⁴⁵ usando aplicación local de valproato en el área preóptica de la rata mediante una cánula de push-pull. De forma similar a Biggs y col.¹⁴³ Rowley y col.¹⁴⁴ describieron que 400 mg/kg de valproato incrementaban significativamente los niveles de GABA medidos por microdiálisis en el hipocampo de ratas con libertad de movimientos. Además, en estos animales valproato previno los descensos de los niveles de GABA en respuesta al MES. Farran y Webster⁸⁹ no vieron el efecto de 200 mg/kg de valproato sobre la liberación espontánea de GABA hacia la perfusión. Sin embargo, como señalaron Timmermann y Westerink¹⁴⁶ dada la significativa compartimentación de este neurotransmisor, todas estas técnicas para medir los niveles extracelulares de GABA no permiten obtener conclusiones directas acerca de los efectos de los fármacos sobre la supuesta liberación de GABA.

Un aumento de la liberación de GABA por concentraciones clínicamente relevantes de valproato está indicada indirectamente por el incremento de los niveles de GABA CSF observados en las diferentes especies, incluidos los humanos.² En vistas de los diferentes informes que demuestran un incremento del recambio y la liberación de GABA por valproato,² debe rechazarse la hipótesis previa de que el incremento de los niveles cerebrales de GABA inducidos por valproato es solo secundario – como resultado de la inhibición por retroalimentación del recambio del GABA debido a los efectos postsinápticos directos del fármaco –.

Receptores de GABA

En contraste con los efectos de valproato sobre la síntesis y degradación del GABA, el fármaco no ejerce efectos directos sobre los principales componentes del complejo receptor postsináptico GABA_A (véase figura 1). Por tanto, *in vitro*, valproato no altera la fijación de GABA, la fijación de benzodiazepina o la fijación del lugar selectivo del ligando picrotoxina [35S] t-butilbicicloforotionato (TBPS).² Por tanto, la presunción de que valproato puede potenciar la función del receptor GABA_A por el lugar de la picrotoxina, que se basaba en el bajo potencial de inhibición por valproato de la fijación de [3H]- α -dihidroxipicrotoxina, podría no ser respaldado por próximos experimentos con TBPS, un ligando más apropiado. Sin embargo, valproato ha demostrado *in vivo* reducir la fijación de TBPS e incrementar la fijación de benzodiazepinas, lo que probablemente es secundario al incremento de los niveles de GABA producidos por valproato *in vivo*.^{148, 149}

El significado funcional de la alteración en la fijación del receptor de benzodiazepinas no está claro, dado que el antagonista del receptor de benzodiazepinas flumacénil no redujo la potencia anticonvulsionante de valproato en el tets PTZ.¹⁵⁰ Por otra parte, el pretratamiento prolongado de ratones con benzodiazepinas redujo la potencia anticonvulsionante de valproato, demostrando, por tanto, el desarrollo de tolerancia cruzada entre valproato y benzodiazepinas.¹⁵¹ Además, diversos efectos electrofisiológicos y farmacológicos incluyendo su acción anticonflictiva, fueron revertidos por flumacénil^{152, 156} indicando que el aumento de la fijación de benzodiazepinas a los complejos receptores GABA_A puede estar implicado en estos efectos farmacodinámicos de valproato.

En adición al efecto inhibitor del GABA vía receptores GABA_A, el GABA actúa por medio de los receptores GABA_B no sensibles a la bicuculina. Cuando son activados por el GABA, estos receptores aumentan la conductancia del potasio y reducen las corrientes voltaje-dependientes del calcio.¹⁵⁷ Los receptores GABA parecen jugar un papel en las crisis de ausencia.^{158, 159} Es

interesante destacar que de forma independiente dos grupos describieron un incremento en la fijación de los receptores del GABA tras la administración a largo plazo de valproato a ratas. En un estudio de Motohashi¹⁶¹ un tratamiento con dosis única de valproato no tuvo efecto sobre la fijación de [3H] baclofeno en el córtex frontal, el hipocampo y el tálamo, mientras el tratamiento a largo plazo mejoró la fijación en el hipocampo. La fijación del [3H] Muscimol a los receptores GABA no cambió en ninguna región tras la administración de valproato.¹⁶¹ Dado que se observaron efectos similares con litio y carbamazepina, Motohashi¹⁶¹ concluyó que un mecanismo común de acción de estabilidad del estado de ánimo puede estar mediada por los receptores GABA_B en el hipocampo.

En resumen, los numerosos informes neuroquímicos de los efectos de valproato sobre el sistema GABA indican con rotundidad que los incrementos en la función del GABA están implicados en diversos efectos farmacodinámicos de este fármaco, incluyendo el conflicto anticonvulsionante y las acciones maníacas. Además, en vistas del papel del GABA en la analgesia,¹⁶² el aumento de la función GABAérgica inducida por valproato puede estar implicada en sus efectos analgésicos. Sin embargo, los efectos del valproato únicamente sobre el GABA no son suficientes para explicar su amplia actividad anticonvulsionante y se ha demostrado que varios de los efectos del fármaco sobre los tejidos neuronales (por ejemplo, sobre las neuronas disociadas agudamente no están relacionadas con la potenciación del GABA).²

7.3.2 Efectos sobre γ -Hidroxibutirato, glutamato y aspartato

Comparado con los numerosos estudios sobre los efectos de valproato sobre el sistema GABAérgico, se han realizado relativamente pocos estudios neuroquímicos sobre otros transmisores amino ácidos.²

Algunos de los estudios que se han publicado tratan de los efectos de valproato sobre el metabolismo

GHB. Valproato ha demostrado ser un potente inhibidor de la aldehído reductasa NADPH dependiente.¹⁶³ Presumiblemente, la aldehído reductasa es idéntica a la reductasa SSA no específica (SSAR).¹⁶⁴ Se cree que mientras la SSAR específica reduce la SSA a GBH, la SSAR no específica es responsable del catabolismo de GHB a SSA.¹⁶⁴ En contraste con el potente efecto de valproato sobre la SSAR no específica, la SSAR específica no está afectada por el fármaco.¹⁶⁴ Sin embargo, Whittle y Turner¹⁶⁵ demostraron usando cerebros homogeneizados de rata que valproato inhibía la formación de GHB *in vitro*, lo que indica que la SSAR específica no es exclusivamente responsable de la formación de GHB si no que la aldehído reductasa no sensitiva (valproato sensitiva) también puede contribuir en buena medida a esta vía metabólica.

La inhibición de la formación de GHB por valproato podría ser de interés considerable ya que este aminoácido ha demostrado producir efectos epileptogénicos (de tipo ausencia) en diversas especies.¹⁶⁶ La administración de valproato a ratas ha demostrado aumentar (más que disminuir) el nivel cerebral de GHB *in vivo*.¹⁶⁷ Este incremento es tiempo y dosis dependiente y parece ser debido a una reducción en la liberación postsináptica de GHB.¹⁶⁴ Dado que el GHB produce crisis epilépticas de tipo ausencia en animales,¹⁶⁶ la reducción de la liberación de GHB podría ser un factor importante en la acción anti ausencia de valproato.¹⁶⁴

La administración sistémica de valproato no alteró significativamente los niveles de glutamato en regiones cerebrales homogeneizadas o en fluido extracelular obtenido por microdiálisis de hipocampo o de la sustancia negra.^{89, 143, 144} Sin embargo, Dixon y Hokin¹⁶⁸ informaron recientemente que valproato estimula la liberación de glutamato en cortes de córtex de cerebro de ratón a concentraciones terapéuticas. Se analizó este efecto como si estuviera relacionado con la acción anti maníaca de valproato.¹⁶⁸ Nilsson y col.¹⁶⁹ describieron que valproato inhibe el transporte de glutamato y aspartato en las células astrogiales en cultivos primarios de córtex cerebral de ratas recién nacidas.

Valproato ha demostrado reducir el nivel y la liberación del amino ácido excitatorio aspartato en cerebro de rata y de ratón.² Además algunos informes, encontraron que las concentraciones de glicina y taurina aumentan en tejido cerebral.² Sin embargo, aún no hay evidencia de que estos efectos sobre otros aminoácidos que no sean el GABA, puedan ser relevantes para el efecto anticonvulsiones de valproato.

7.3.3 Efectos sobre Serotonina y Dopamina

En ratas, valproato induce un síndrome de comportamiento caracterizado por “sacudidas de perro mojado” y en roedores otros síntomas reminiscentes del “síndrome serotonina” inducido por los precursores de la serotonina o los agonistas de los receptores.² Así, los estudios con microdiálisis han demostrado que valproato mejora los niveles extracelulares de serotonina en el hipocampo y el estriado de las ratas.¹⁷⁰ Sin embargo, en contraste con el incremento de la eficacia anticonvulsiónante durante el tratamiento prolongado, el comportamiento de sacudidas de perro mojado inducido por valproato disminuye significativamente a los pocos días de tratamiento, indicando por tanto, que la activación de la transmisión serotoninérgica no está relacionada con la acción anticonvulsiónante del fármaco.³³ En concordancia, Horton y col.¹⁷¹ demostraron que el pretratamiento de ratones con p-clorofenilalanina, que bloquea la síntesis de serotonina y previene el aumento del metabolismo serotonina por valproato no disminuye la acción anticonvulsiónante de valproato.

Los estudios con microdiálisis también han demostrado un aumento en los niveles extracelulares de dopamina en respuesta a valproato.^{170, 172} Por tanto, debe rechazarse la presunción inicial¹⁷¹ de que valproato no ejerce efectos sobre los niveles de serotonina o dopamina sino que solo bloquea el transporte externo de sus metabolitos desde el SNC.

De forma similar a la serotonina, las alteraciones en los niveles de dopamina no parecen estar asociadas con el efecto anticonvulsiónante de valproato, ya que el pretratamiento de ratones con α -metil-p-tirosina

para inhibir la síntesis de dopamina no disminuyó la acción anticonvulsionante de valproato.¹⁷¹ Sin embargo, las alteraciones de las funciones dopaminérgicas inducidas por valproato pueden ser importantes para los efectos antipsicóticos del fármaco.² De forma interesante, Ichikawa y Meltzer¹⁷² demostraron recientemente que valproato aumenta la liberación prefrontal de dopamina y que esto puede bloquearse por un antagonista selectivo de los receptores 5-HT_{1A} de la serotonina, indicando que el efecto de valproato sobre la liberación de dopamina está mediada por este subtipo de receptor de serotonina.

7.3.4 Otros efectos bioquímicos

La hiperamonemia se asocia con frecuencia al uso de valproato.¹⁷³ En muchos pacientes este trastorno metabólico es asintomático, pero en ocasiones se han notado síntomas de encefalopatía, confusión, náusea y ataxia. La elevación de los niveles plasmáticos de amoníaco inducidos por valproato puede ser la consecuencia de un incremento de la producción renal de amoníaco o la inhibición de la eliminación de nitrógeno por la vía de la inhibición de la síntesis de urea, o ambas.¹⁷³ El amoníaco entra en el cerebro por difusión desde la sangre y, a niveles plasmáticos modestamente elevados, puede aumentar la inhibición GABAérgica por interacción directa con los receptores GABA_A por interacciones sinérgicas con ligandos naturales para el lugar de las benzodiazepinas del receptor GABA_A y por la estimulación de la síntesis y liberación por los astrositos de agonistas neuroesteroides del receptor GABA_A.¹⁷⁴ Por tanto, aunque generalmente se considera un efecto adverso de valproato, los bien conocidos efectos de valproato sobre el metabolismo del amoníaco pueden contribuir a la actividad de este fármaco al mejorar la neurotransmisión GABAérgica inhibitoria.

En una variedad de eventos celulares se ha implicado a la guanosina 3', 5'-monofosfato (GMPc) como un segundo mensajero.¹⁷⁵ Por ejemplo, se sabe que los niveles de GMPc en el cerebelo y el córtex aumentan agudamente en el inicio de crisis inducidas experimentalmente y se ha propuesto que un nivel elevado de

GMPc en el cerebelo está implicado en el inicio o el mantenimiento de actividad convulsiva por la vía de la regulación de la actividad de las células de Purkinje.¹⁷⁶ Valproato ha demostrado disminuir el nivel cerebeloso de GMPc durante el tiempo de actividad anticonvulsionante mientras el nivel cortical de GMPc estaba elevado.^{176, 177} En contraste con el GMPc, valproato no alteró los niveles de AMPc. Dado que diversos transmisores alteran los niveles de GMPc en el SNC, incluyendo los aminoácidos,¹⁷⁵ los efectos de valproato sobre el GMPc pueden ser secundarios a las diversas alteraciones de los sistemas neurotransmisores que induce el fármaco.

Como se describe en la sección 5.2, valproato regula la expresión de diversas proteínas neuroprotectoras⁴⁵ que pueden ser relevantes tanto para los trastornos de conducta como para la epilepsia.

8. Posibles explicaciones para los efectos precoces y tardíos

Como se describe en la sección 5.1 dependiendo de modelo de crisis o del tipo de convulsión, los efectos de valproato pueden ocurrir precozmente (es decir, inmediatamente) o tardíamente (es decir, con algún lapso de tiempo tras la administración de una dosis única) sugiriendo que estos efectos están mediados por diferentes mecanismos celulares.

Como se destaca en esta revisión, valproato tiene lugares de acción tanto extracelulares (por ejemplo, canales iónicos) e intracelulares (por ejemplo, síntesis de GABA). El acceso a estos sitios determinará lo rápidamente que actuará valproato tras su acción sistémica. Nosotros¹⁷⁸ fuimos los primeros en describir como valproato entra y sale del cerebro por medio de transporte activo mediado por transportadores en la barrera hemoencefálica (BHE). Mientras inicialmente se pensó que este transporte sensible a probenecid estaba mediado por el transportador ácido monocarboxílico,¹⁷⁸ experimentos más recientes han revelado que el movimiento bidireccional de valproato a través de la BHE está mediada conjuntamente por la difusión pasiva y el

transportador, con diversos transportadores responsables de cada dirección de transporte.¹⁷⁹ La captación de valproato desde plasma a cerebro está facilitada por una cadena selectiva de ácidos grasos media –y larga intercambiadora de aniones a nivel del epitelio capilar del cerebro lo que supone dos terceras partes de la permeabilidad de la barrera, mientras el mecanismo que gobierna el transporte eficiente de valproato en la dirección contraria (es decir del cerebro a la sangre) parece implicar a un sistema de transporte activo probenecid dependiente.¹⁷⁹

Huai-Yun y col.¹⁸⁰ demostraron recientemente que valproato es un potente inhibidor de los transportadores adenosina trifosfato sensibles a probenecid-dependientes de la familia de la proteína multifármaco asociada a resistencia (MRP) en la BHE. Esto suscita la posibilidad de que los MRPs puedan servir como el flujo transportador(es) de valproato al exterior. El transporte activo a la BHE también explica porqué valproato, a pesar de sus propiedades fisicoquímicas (altamente ionizado a pH fisiológico, alta fijación a proteínas plasmáticas), entra tan rápidamente en el cerebro.^{31, 179}

Asumiendo que valproato debe entrar en las neuronas por difusión pasiva, su rápido efecto anticonvulsivo en algunos modelos de crisis tras la administración parenteral de una dosis única se explica con mayor probabilidad por un efecto sobre los lugares intracelulares de acción.

Esta idea se corrobora por experimentos neurofisiológicos. Así, en la preparación de ganglios bucales de *Helix Pomatia*, la aplicación extracelular de valproato disminuía la frecuencia de aparición de despolarizaciones epilépticas inducidas por PTZ inmediatamente (efecto precoz) y con retraso, ocasionando un retardo de las despolarizaciones paroxísticas (efecto tardío).³⁶ Este efecto tardío se obtuvo inmediatamente cuando se aplicó valproato intracelularmente (comunicación personal de E-J Speckmann), probando que el retraso en este efecto tras la aplicación extracelular se debía a la lenta penetración de valproato en la neurona.

La lenta difusión al interior y al exterior de las neu-

ronas podría estar también implicada en los efectos residuales (*carryover*) observados tanto preclínica como clínicamente,² porque, aunque las concentraciones extracelulares de valproato dejarán rápidamente el cerebro o el CSF por transporte activo al exterior, la eliminación desde las neuronas podría estar retardada. Más recientemente, experimentos con ratones realizados por el grupo de Shen¹⁷⁹ usando microdiálisis sugirieron que valproato no entra en las neuronas solo por difusión pasiva si no que a nivel de la membrana celular está implicado otro conjunto de transportadores. El sistema celular de transporte del parénquima putativo es capaz de concentrar valproato dentro del compartimiento celular, lo que tiene importantes implicaciones para nuestra comprensión de los mecanismos intracelulares versus las acciones de membrana de valproato.¹⁷⁹ El componente del flujo al exterior desde el compartimiento celular es inhibido por probenecid¹⁷⁹ lo que podría indicar que están implicados los MRPs.

9. Conclusiones

A causa de la expansión del uso clínico de valproato, en el futuro continuará la investigación de sus mecanismos de acción. La exclusiva estructura de valproato contribuye realmente a sus múltiples mecanismos de acción y proporciona sus diversas utilidades. No hay una única acción de valproato que pueda responder completamente de sus numerosos efectos sobre el tejido neuronal y su amplia actividad clínica en la epilepsia y otras enfermedades cerebrales.

En vistas de los diversos eventos moleculares y celulares que subyacen a los diferentes tipos de crisis, la combinación de varios mecanismos neuroquímicos y neurofisiológicos en una sola molécula podría explicar la amplia eficacia antiepiléptica de valproato. Además, actuando sobre diversas dianas regionales que parecen que estar implicadas en la generación y la propagación de las crisis, valproato puede antagonizar la actividad epiléptica a diversos niveles de su organización. El hecho de que valproato no ejerza solo efectos anticonvulsivos si no también otros varios efectos farmacodinámicos y farmacológicos, inclu-

yendo la eficacia antimaniaca, está ciertamente relacionado con la multiplicidad de sus efectos sobre las funciones neuronales.^{1, 2, 22, 181}

Debido a los diferentes efectos farmacodinámicos de valproato, es difícil asegurar que acción(es) neuroquímicas o neurofisiológicas específicas están relacionadas con el efecto anticonvulsionante del fármaco. Actualmente hay mucha evidencia de que valproato incrementa el recambio del GABA y por tanto potencia las funciones GABAérgicas en algunas regiones cerebrales específicas que se piensa están implicadas en el control de la generación y la propagación de las crisis. Además, el efecto de valproato sobre la excitación neuronal mediada por los receptores NMDA puede ser importante para sus efectos anticonvulsionantes. Actuar alterando el balance de inhibición excitación por medio de múltiples mecanismos es claramente una ventaja para valproato y probablemente contribuye a su amplio espectro de efectos y puede ser la base de su eficacia en varios trastornos neurológicos.

La relevancia del, a menudo citado, efecto de valproato sobre el SFR en neuronas cultivadas es aún discutible, ya que no está claramente definido el papel exacto del bloqueo de las corrientes de sodio voltaje dependientes y el SFR en preparaciones más convencionales a concentraciones de valproato terapéuticamente relevantes.⁹⁶

Mientras la potenciación del GABA y la inhibición de glutamato/NMDA podría ser una explicación razonable para la acción anticonvulsionante en crisis motoras focales y generalizadas, estas no explican el efecto de valproato sobre las crisis no convulsivas, tales como las ausencias. A este respecto, la reducción de la liberación de GHB descrita para valproato podría ser de interés. Además, la capacidad de valproato para modificar la expresión de las proteínas neuroprotectoras⁴⁵ puede ser una acción importante de este fármaco para el tratamiento de la epilepsia.

Sin embargo, el concepto estándar de que muchos mecanismos de los FAE tales como valproato son atribuibles a efectos clínicos individuales tiene el inconveniente

de que los mecanismos neurobiológicos de tipos de crisis individuales y síndromes de epilepsia no son bien conocidos. Además, el concepto de que múltiples mecanismos de valproato son operativos debería evaluarse mediante experimentos con animales que excluyan uno o varios de los mecanismos dados y determinar que efectos farmacodinámicos de valproato están disminuidos o bloqueados. Están disponibles algunos estudios sobre este tema, mostrando claramente que los mecanismos relacionados con el GABA están operativos en varios de los mecanismos farmacodinámicos de valproato (véanse secciones 7.3.1 y 7.3.3).

A pesar de la considerable discusión acerca de los posibles mecanismos de acción de valproato, hasta la fecha ninguna respuesta ha conseguido la aceptación general y queda mucho por aprender a diversos niveles. A este respecto, es importante destacar que, como para valproato, se desconoce el mecanismo de acción preciso de muchos otros FAE. Sin duda, en vista de los avances de la biología molecular y la neurociencia, futuros estudios mejorarán nuestros conocimientos sobre los múltiples mecanismos de acción de valproato.

Artículo publicado en la revista J Clin Psychol, 2005.

La Bibliografía de los artículos se la pueden pedir a: lydiazuloaga@ya.com