

## Niveles plasmáticos de glutamina y aminoácidos del ciclo de la urea en niños tratados con difenilhidantoína y fenobarbital.

J. C. Tutor<sup>(1)</sup>, J. M. Paz<sup>(1)</sup>, R. Ron<sup>(2)</sup>, M<sup>a</sup> I. Graña<sup>(2)</sup>, J. R. Alonso<sup>(2)</sup>, y R. Tojo<sup>(2)</sup>.

*En 50 niños tratados con difenilhidantoína y/o fenobarbital se encontró una elevación significativa del nivel medio de glutamina plasmática con respecto a un grupo control integrado por 50 niños clínicamente sanos que no recibían medicación alguna ( $p < 0.001$ ). Este efecto que podría deberse a inhibición de la carbamilfosfato sintetasa, no pudo demostrarse al no hallarse una correlación significativa de los niveles de glutamina o urea con el tiempo de tratamiento, las dosis o las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados.*

### Introducción

La administración de fármacos anticonvulsivos puede modificar diferentes procesos metabólicos afectando a distintas variables bioquímicas (1). Perry y cols. (2) en un pequeño grupo de lactantes tratados con fenobarbital y primidona han descrito una elevación significativa de la glutamina y ornitina en plasma y líquido cefalorraquídeo y sugieren que estos fármacos podrían interferir en el ciclo de la urea inhibiendo la carbamilfosfato sintetasa (EC 2.7.2.9). Sin embargo, recientemente, Vedrity y cols. (3) no han hallado ningún efecto significativo del fenobarbital, carbamazepina o valproato sobre la concentración plasmática de glutamina y ornitina en un grupo de niños tratados con dichos fármacos.

Teniendo en cuenta los datos de la bibliografía resulta interesante estudiar, en un grupo de sujetos más amplio, el efecto del fenobarbital y difenilhidantoína sobre las concentraciones plasmáticas de glutamina y aminoácidos del

*In 50 children treated with diphenylhydantoin and/or phenobarbital we found a significant elevation in the average level of plasmatic glutamine against the control group ( $p < 0.001$ ). This effect could be due to the inhibition of the carbamoylphosphate synthase, nevertheless we did not find any significant correlation between the glutamine and urea levels with the treatment time, the dosage or the plasmatic levels of the administered drugs.*

ciclo de la urea, así como la posible relación de estas concentraciones con el tiempo de tratamiento, la dosificación y los niveles plasmáticos de los fármacos administrados.

### Material y métodos

Se estudió un grupo de 50 niños con edades entre 2 y 12 años (edad media 5.8 años) de los que 34, recibían difenilhidantoína y fenobarbital y 16 fenobarbital exclusivamente. El tiempo de tratamiento medio era de 29.8 meses con un intervalo de 5 a 98 meses. La dosis media de fenobarbital era de 3.25 mg/Kg/día, la de difenilhidantoína era de 5.51 mg/Kg/día y la dosificación no había sido cambiada en los dos meses anteriores al estudio. En ningún caso existía evidencia clínica o bioquímica de disfunción hepática o renal. El grupo control estaba integrado por 50 niños clínicamente sanos que no recibían medicación alguna y que presentaban una distribución por edad y sexo análoga a la del grupo de pacientes.

Las muestras de sangre fueron tomadas por la mañana en ayunas y antes de la administración de la primera dosis del día a los pacientes. En estas condiciones los niveles plasmáticos de los fármacos representarían la con-

(1) Laboratorio Central y (2) Departamento de Pediatría del Hospital General de Galicia. Santiago de Compostela.

**Tabla I**

**Concentraciones plasmáticas de glutamina y aminoácidos del ciclo de la urea**

	N	Glutamina ( $\mu\text{mol/l}$ )	Ornitina ( $\mu\text{mol/l}$ )	Citrulina ( $\mu\text{mol/l}$ )	Arginina ( $\mu\text{mol/l}$ )
Grupo pacientes	50	610,27 $\pm$ 17,88 <sup>(1)</sup>	49,40 $\pm$ 2,56 <sup>(2)</sup>	18,86 $\pm$ 2,74	46,19 $\pm$ 5,95
Grupo controles	50	354,10 $\pm$ 16,09	63,69 $\pm$ 3,63	20,29 $\pm$ 1,60	47,00 $\pm$ 4,81

Resultados expresados como media  $\pm$  error estandard.

(1)  $p < 0,001$  respecto al grupo control.

(2)  $0,005 > p > 0,001$  respecto al grupo control.

centración mínima del estado estacionario (4).

La determinación de los aminoácidos plasmáticos se realizó en un analizador de aminoácidos Kontron Liquimat III, utilizando nor-leucina como estándar interno. El análisis de fenobarbital y difenilhidantoína se llevó a cabo por enzoinmunoanálisis homogéneo mediante el sistema EMIT (Syva Company). La urea se determinó por el método de la diacetilmonoxima en un analizador Coulter Chemistry (Coulter Electronics). La gamma-glutamyltransferasa (GGT) se determinó a 37°C en un analizador Abbott ABA-100 utilizando como sustrato gamma-glutamyl-p-nitroanilida.

**Resultados**

La concentración media de fenobarbital en el grupo de pacientes estudiado fue de 16.25 mg/l (desviación estándar = 6.65 mg/l) y la dedifenilhidantoína de 3.39 mg/l (desviación estándar = 2.97 mg/l). Para el fenobarbital la concentración plasmática media obtenida representó una razón de 5,1 respecto a la dosis administrada.

En la Tabla I se indican los niveles plasmáticos de glutamina y aminoácidos del ciclo de la urea obtenidos en los dos grupos estudiados. En los pacientes se obtuvo un incremento altamente significativo del nivel medio de glutamina, así como un descenso más modesto, pero asimismo significativo del nivel de ornitina. Las concentraciones de citrulina y arginina permanecieron inalteradas.

El 45% de los niños sometidos a tratamiento con difenilhidantoína y/o fenobarbital presentaron una actividad GGT por encima del límite superior de referencia, no encontrándose una correlación significativa de la actividad del enzima con los niveles de glutamina.

En la Tabla II se indican los coeficientes de correlación existentes entre los niveles de glutamina y urea con las dosis administradas y las concentraciones plasmáticas de difenilhidantoína y fenobarbital, así como con el tiempo de tratamiento. En ningún caso se obtuvo una significación estadística, aunque en el caso de la urea y el nivel de difenilhidantoína se alcanzó exactamente el límite de significación. Tampoco se obtuvo una correlación significativa entre las variables estudiadas en los 16 niños tratados exclusivamente con fenobarbital.

**Discusión**

El valor medio de 5.1 obtenido para la relación concentración/dosis de fenobarbital está de acuerdo con los resultados encontrados en niños por otros autores (3,5,6). La concentración plasmática media de difenilhidantoína en nuestros pacientes parece baja en relación a la dosis media diaria (7), lo cual podría deberse entre otros factores a su administración asociada con fenobarbital (5) (8).

El hallazgo de una actividad incrementada de la GGT en un elevado número de pacientes no se debería a un verdadero daño hepático sino a la acción inductora enzimá-

**Tabla II**

**Coeficientes de correlación de la glutamina y la urea con el tiempo de tratamiento, la dosis y los niveles de fenobarbital (FB) y difenilhidantoína (DFH)**

	Tiempo tratamiento (N = 50)	Dosis FB (N = 50)	Nivel FB (N = 50)	Dosis DFH (N = 34)	Nivel DFH (N = 34)
Glutamina	0,222	0,016	0,050	0,198	0,207
Urea	-0,216	-0,065	-0,171	-0,195	-0,351 <sup>(1)</sup>

(1):  $p = 0,05$

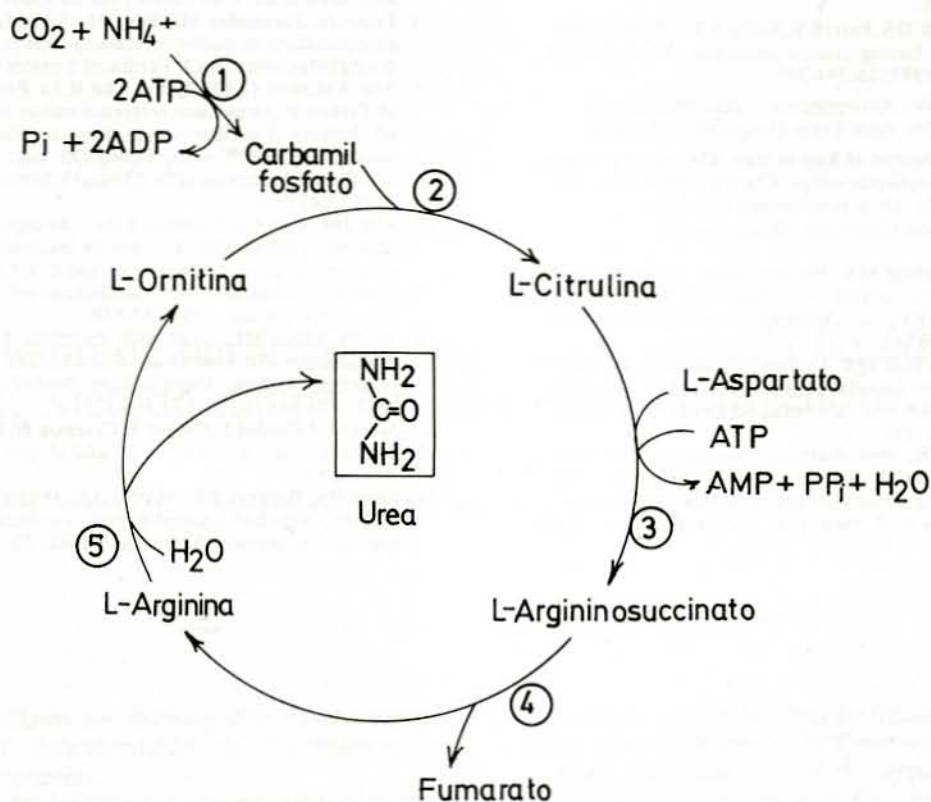


Figura 1. Ciclo de la urea: 1:Carbamilfosfato sintetasa. 2:Ornitín transcarbamilasa. 3:Argininosuccinato sintetasa. 4:Arginino succinasa. 5:Arginasa.

tica de estos fármacos (9,10).

Nuestros resultados confirman parcialmente los de Perry y cols (2) quienes demuestran aumentos en las concentraciones plasmáticas de glutamina y ornitina en lactantes tratados con fenobarbital o primidona. Estos autores sugieren que dichos fármacos podrían inhibir la carbamilfosfato sintetasa, por lo que la no existencia de alteración en la concentración de glutamina estaría relacionado con una baja dosificación o un incumplimiento del tratamiento prescrito (2). Por su parte Verity y cols (3), en sus pacientes tratados con fenobarbital, encuentran concentraciones superiores de glutamina e inferiores de ornitina que en los controles, aunque no se alcancen unas diferencias de medias estadísticamente significativas.

La glutamina juega un importante papel como transportador de amoníaco, que es así vehiculizado en una forma no tóxica y actúa como donador de nitrógeno en diversas reacciones incluyendo la síntesis de la urea (Figura 1). La posible inhibición de la carbamilfosfato sintetasa por estos fármacos podría explicar la elevación de la concentración de glutamina observada, así como el significativo descenso de la concentración media de urea sérica descrito en niños (11,12) y adultos (11) sometidos a tratamiento anticonvulsivo.

En la deficiencia congénita de carbamilfosfato sintetasa (hiperamoniemia tipo I), la concentración plasmática de ornitina no se modifica y el único cambio objetivo en el perfil de la aminoacidemia es un aumento de la glutamina y glicina (13,14). En el grupo de pacientes estudiado no se han observado diferencias estadísticamente

significativas respecto al grupo control para la concentración de glicina ( $0,5 > p > 0,4$ ), aunque otros anticonvulsivos como el valproato pueden producir hiperargininemia (15).

En el caso de que la difenilhidantoína y/o el fenobarbital inhibieron a la carbamilfosfato sintetasa, se observarían correlaciones positivas de la glutamina y negativas de la urea con los niveles plasmáticos de los fármacos, las dosis o el tiempo de tratamiento, de acuerdo con lo sugerido por Perry. Estas correlaciones no han podido demostrarse experimentalmente en nuestro estudio, por lo que sería interesante, dado que sí parece modificarse el metabolismo de la glutamina, reestudiar el problema en un grupo de pacientes, a ser posible sometidos a monoterapia y determinando adicionalmente los niveles de amoníaco. De hecho se han descrito casos de hiperamoniemia en pacientes tratados con valproato, en los que no existía disfunción hepática, si bien no pudo demostrarse una correlación significativa entre los niveles de amoníaco y las dosis o las concentraciones de fármaco (16).

#### Bibliografía

1. Bagrel D, Bagrel A, Le Perron B, Siest G. Effects of antiepileptic drugs on laboratory tests. En Siest G, ed. *Drugs Effects on Laboratory Test*. The Hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1980: 261-273.

2. **Perry TL, Hansen S, Mac Lean J.** Cerebrospinal fluid and plasma glutamine elevation by anticonvulsant drugs. *Clin Chim Acta* 1976; 69:441-445.
3. **Verity CM, Applegarth DA, Farrell K, Kirby LT.** The influence of anticonvulsants on fasting plasma ammonia and aminoacid levels. *Clin Biochem* 1983; 16:344-345.
4. **Sanchez A, Jiménez NV.** Antiepilepticos: determinación de niveles plasmáticos. *Rev Asoc Farm Hosp* 1981;3:253-260.
5. **Tridon P, Weber M, Khodjet el Khil R, Batt AM, Siest G.** Plasma concentrations of antiepileptic drugs. Clinical importance. En *Siest G, Young DS, eds. Drug Interference and Drug Measurement in Clinical Chemistry.* Basel: Karger, 1976:164-169.
6. **Buchtal F, Lennox-Buchtal MA.** Phenobarbital. Relation of serum concentrations to control of seizures. En: *Woodbury DM, Penry JK, Smidt RP, eds. Antiepileptic Drugs.* New-York: Raven Press, 1973:335-343.
7. **Buchtal F, Lennox-Buchtal MA.** Diphenylhydantoin. relation of anticonvulsant effect to concentration in serum. En: *Woodbury DM, Penry JK, Smidt RP, eds. Antiepileptic Drugs.* New-York: Raven Press, 1972:193-209.
8. **Saunders GH, Penry JK.** Phenobarbital/Primidone. Therapeutic use and serum concentration monitoring. En: *Taylor WJ, Finn AL, eds. Individualizing Drug Therapy. Practical Applications of Drug Monitoring.* Vol. 2. New-York: Gross Townsend Frank Inc., 1981:47-62.
9. **Tutor JC, Fernandez MP, Paz JM.** Serum copper concentration and hepatic enzyme induction during long-term therapy with anticonvulsants. *Clin Chem* 1982;28:1367-1370.
10. **Tutor JC, Fernandez MP, Paz JM.** Actividad sérica de la B-glucuronidasa en pacientes tratados con fenobarbital y difenilhidantoína. *Arch Farmacol Toxicol* 1982;8:37-44.
11. **Batt AM, Siest G, Khodjet el Khil R, Le Perron W, Weber M, Tridon P.** Drugs and reference values in clinical chemistry. III. Effects of anticonvulsant drugs on plasma enzymes and metabolites. En: *Siest G, Young DS, eds. Drug Interference and Drug Measurement in Clinical Chemistry.* Basel: Karger, 1976:33-41.
12. **Alia JM.** Panel bioquímico básico de seguimiento para epilepticos medicados. Estudio de las diferencias con respecto a un grupo control. *Laboratorio*, 1982;74:433-444.
13. **Sinclair L.** Enfermedades Metabólicas en la Infancia. Barcelona: Espaxs, 1981:147-148.
14. **Shi VE, Efron ML.** Urea cycle disorders. En: *Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrikson DS, eds. The metabolic Basis of Inherited Diseases.* Third Edition. New-York: McGraw Hill, 1972; 370-392.
15. **Jaacken J, Corbel L, Caesar P, Crachon H, Eggermont E, Eeckels R.** Dipropylacetate (valproate) and glycine metabolism. *Lancet*, 1977; 2:617.
16. **Zaret BS, Beckner RR, Marini AM, Wagle W, Pasarelli C.** Sodium valproate induced hyperammonemia without clinical hepatic dysfunction. *Neurology*; 1982; 32:206-208.