



UNIVERSIDAD DE CUENCA

**Facultad de Ciencias Medicas
Carrera de Nutrición y Dietética**

**INTERACCIONES MEDICAMENTO–NUTRIENTE Y MEDICAMENTO–PLANTA
MEDICINAL EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPILEPSIA CON
ÁCIDO VALPROICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA.**

**Proyecto de investigación previo a la obtención del título de
licenciado en nutrición y dietética**

Autoras:

Fabiola Marisol Cabrera Benavides

CI: 1401277510

Jessica Herrera Agudelo

CI: 0151263001

Correo electrónico:

marisol.cabrera1296@gmail.com

jess_0811@yahoo.com

Directora:

BQF. Adriana Monserrath Orellana Paucar, PhD

CI: 0103903142

**Cuenca – Ecuador
28-agosto-2020**



RESUMEN

ANTECEDENTES. La importancia del estudio de interacciones entre medicamento-planta medicinal reside en el punto crítico de poder identificar y prevenir efectos adversos a futuro y a la vez modular las interacciones benéficas potenciales. (1)

En Estados Unidos, el Centro de Control de envenenamiento ha reportado cerca de 200.000 ingresos hospitalarios a causa de los efectos adversos de los medicamentos siendo principalmente responsables los medicamentos de tipo psiquiátrico como los antidepresivos inhibidores selectivos de la re-captación de serotonina con un 30,3% de casos, los antipsicóticos atípicos con 24,1% y otros tipos de antidepresivos con 21,5% de ellos. (2) De igual manera en este país se reportó que el 20% de la población consume productos a base de plantas medicinales en conjunto con otros medicamentos y que el 70% de ellos no reportó esta información al personal médico tratante. (1)

OBJETIVO GENERAL. Sintetizar la evidencia científica sobre los aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia con ácido valproico.

METODOLOGÍA. Es una revisión sistemática cualitativa en la que se analizaron artículos de origen primario sobre las interacciones reportadas entre el ácido valproico con nutrientes/alimentos o con plantas medicinales.

RESULTADOS. Mediante la aplicación de la ecuación de búsqueda y de los criterios de búsqueda se obtuvieron 909 artículos, 12 estudios fueron depurados, de los artículos restantes 10 cumplieron los criterios de inclusión. De éstos, 7 reportaron interacciones de tipo farmacocinético entre nutriente-medicamento y uno de ellos entre planta medicinal-medicamento; uno reporta interacción farmacodinámica entre nutriente-medicamento por exacerbación de efectos secundarios relacionados a la disfunción hepática y 2 artículos reportaron ausencia de interacción.



CONCLUSIONES. En relación con el ácido valproico y la administración conjunta con plantas medicinales se observó que puede existir una disminución del efecto terapéutico del medicamento al administrarse con *Ginkgo biloba* o suplementos herbales que lo reporten como principal componente.

La administración conjunta de alimentos con ácido valproico no interfiere significativamente en la concentración plasmática del medicamento. No obstante, los cambios circadianos en la alimentación tienen efecto en la actividad anticonvulsivante del ácido valproico; Se observó que el efecto terapéutico es mayor al ingerirse en la mañana que en la noche tanto por el ciclo circadiano como por el consumo de alimentos de menor densidad energética.

La administración de ácido valproico de manera simultánea con la dieta cetogénica puede inducir a una disminución estadísticamente significativa en la concentración sérica de este medicamento. La dieta cetogénica puede potenciar el efecto hepatotóxico del ácido valproico, sin embargo, estos efectos son reversibles.

PALABRAS CLAVE. Interacción medicamento-nutriente. Interacción medicamento-planta medicinal. Interacción farmacológica. Epilepsia. Ácido valproico.



ABSTRACT

BACKGROUND. The importance of studying drug-medicinal plant interactions lies at the critical point of being able to identify and prevent adverse effects in the future and at the same time modulate potential beneficial interactions.(1)

In the United States, the Poison Control Center has reported nearly 200,000 hospital admissions due to the adverse drugs events. Psychiatric —drugs such as antidepressants, selective serotonin receptor inhibitors are responsible for 30.3% of cases, atypical antipsychotics 24.1% and other types of antidepressants 21.5% of them. (2) -In this country, it has been reported that 20% of the population consumes herbal medicines with other medicines simultaneously and 70% of them do not report this information during consultation with their treating physician.(1)

GENERAL AIM. To synthesize the scientific evidence about the clinically relevant aspects of drug-nutrient and drug-medicinal plant interactions in the pharmacological treatment of epilepsy with valproic acid.

METODOLOGY. Qualitative systematic review that analyzed articles of primary origin about reported interactions between valproic acid with nutrient / food or with medicinal plants.

RESULTS. By applying the search equation and the search criteria, 909 articles were obtained, 12 studies were discarded, and the remaining 10 articles met the inclusion criteria. Of these, seven articles reported nutrient-drug interactions of pharmacokinetic type and one of them corresponds to medicinal plant-drug interaction. On the other hand, one reported a pharmacodynamics nutrient-drug interaction due to exacerbation of side effects related to liver dysfunction, and 2 articles reported absence of interaction.

CONCLUSIONS. Herbal drugs that contain *Gingko biloba* as the main component may decrease the therapeutic effect of valproic acid when are consumed simultaneously.



Ingestion of valproic acid concomitantly with food does not significantly interfere with serum concentration of the drug. However, circadian changes in diet have an effect on the anticonvulsant activity of valproic acid. It has been observed a higher effect when ingested during the morning than a night due to both the circadian cycle and the consumption of foods with lower energy density.

Consumption of valproic acid simultaneously with ketogenic diet may induce a statistically significant decrease in serum concentration of this drug. Ketogenic diet may increase the hepatotoxic effect of valproic acid, however these effects are reversible.

KEY WORDS. Drug-nutrient interaction. Drug-herb interaction. Pharmacological interaction. Epilepsy. Valproic acid.



ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	4
CAPÍTULO I	18
1.1. INTRODUCCIÓN	18
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
1.3. JUSTIFICACIÓN	20
CAPÍTULO II	21
2. FUNDAMENTO TEÓRICO.....	21
2.1. INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL	21
2.2. TIPOS DE INTERACCIONES	22
2.3. PREVALENCIA Y MORBIMORTALIDAD ASOCIADAS A INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL	24
2.4. PRINCIPALES ASPECTOS QUE CONDICIONAN LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	28
2.5. MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA: ÁCIDO VALPROICO.....	29
2.6. INTERACCIONES ENTRE NUTRIENTES O PLANTAS MEDICINALES Y EL ÁCIDO VALPROICO.....	29
2.7. PREVENCIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL.....	30
2.8. IMPORTANCIA DE LA EJECUCIÓN DE ESTE ESTUDIO	31
CAPÍTULO III	32
3. OBJETIVOS	32
3.1. OBJETIVO GENERAL	32



3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
CAPÍTULO IV	33
4. DISEÑO METODOLÓGICO	33
4.1. TIPO DE ESTUDIO	33
4.2. ÁREA DE ESTUDIO	33
4.3. UNIVERSO Y MUESTRA.....	34
4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	34
4.5. VARIABLES:	34
4.6. MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	35
4.7. PROCEDIMIENTOS.....	37
4.8. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS	37
4.9. ASPECTOS ÉTICOS	38
4.10. RECURSOS.....	38
4.10.1. RECURSOS HUMANOS DIRECTOS	38
4.11. RECURSOS MATERIALES Y PRESUPUESTO.....	38
4.12. CRONOGRAMA.....	38
CAPÍTULO V.....	39
5. RESULTADOS.....	39
5.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	39
5.2. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR TIPO DE ESTUDIO	39
5.3. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR PAÍSES.....	39
5.4. INTERACCIONES IDENTIFICADAS.....	39



5.5. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA SEGÚN GRADE40	
5.6. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA SEGÚN LOS CRITERIOS DEL INSTITUTO JOANNA BRIGGS.....	40
CAPÍTULO VI.....	90
6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	90
6.1. INTERACCIÓN ÁCIDO VALPROICO – PLANTA MEDICINAL	90
6.2. INTERACCIÓN ÁCIDO VALPROICO – NUTRIENTE	91
CAPÍTULO VII.....	96
7.1. CONCLUSIONES.....	96
7.1.1. INTERACCIÓN ÁCIDO VALPROICO – PLANTA MEDICINAL	96
7.1.2. INTERACCIÓN ÁCIDO VALPROICO – NUTRIENTE	96
7.2. RECOMENDACIONES	98
CAPÍTULO VIII.....	100
8. BIBLIOGRAFÍA	100
CAPÍTULO IX.....	106
9. ANEXOS	106
9.1. Operacionalización de variables	106
9.2. Cronograma	109
9.3. Criterios de estrategias de búsqueda para PubMed	110



Índice de gráficos

Gráfico 1 Diagrama de Flujo de búsqueda y selección de literatura.	42
Gráfico 2 Clasificación de artículos por tipo de estudio.	43
Gráfico 3 Clasificación de artículos por Países.	43
Gráfico 4 Interacciones identificadas.	44
Gráfico 5 Calidad de evidencia GRADE, de acuerdo al tipo de estudio.	44
Gráfico 6 Calidad de evidencia JBI, de acuerdo al tipo de estudio.	45



**Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio
Institucional**

Fabiola Marisol Cabrera Benavides en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación, **Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia con ácido valproico: revisión sistemática cualitativa**, de conformidad con el Art. 114 del CODIGO ORGANICO DE LA ECONOMIA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACION reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a los dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca 28, de agosto de 2020.

Fabiola Marisol Cabrera Benavides

C.I: 1401277510



Cláusula de propiedad intelectual

Fabiola Marisol Cabrera Benavides, autora del proyecto de investigación, **Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia con ácido valproico: revisión sistemática cualitativa**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca 28, de agosto de 2020.

Fabiola Marisol Cabrera Benavides

C.I: 1401277510



Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio Institucional

Jessica Herrera Agudelo en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación, **Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia con ácido valproico: revisión sistemática cualitativa**, de conformidad con el Art. 114 del CODIGO ORGANICO DE LA ECONOMIA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACION reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a los dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca 28, de agosto de 2020.

Jessica Herrera Agudelo

CI: 0151263001



Cláusula de propiedad intelectual

Jessica Herrera Agudelo, autora del proyecto de investigación, **Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia con ácido valproico: revisión sistemática cualitativa**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca 28, de agosto de 2020.



Jessica Herrera Agudelo

CI: 0151263001



AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios, por dar la vida por nosotros, por cuidarnos incluso cuando no nos acordamos de él, por hacerlo todo posible.

Gracias a mi familia, por su amor incondicional, por ser mi apoyo y motivación para culminar mi carrera universitaria.

Gracias a cada uno de los docentes, quienes, a lo largo de la carrera de Nutrición y Dietética, contribuyeron con sus conocimientos, experiencias y consejos con el fin de forjarnos en excelentes profesionales y seres humanos.

A mis compañeros, por permitirme ser parte de su vida, al compartir momentos buenos y malos que consolidaron buenas amistades.

Marisol



AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, a mi familia y a mi esposo por acompañarme en este hermoso camino del aprendizaje y poder haber logrado culminar una parte tan importante de mi formación académica.

Expreso mi más sincero agradecimiento a los docentes de la carrera de Nutrición y Dietética, y de manera especial a la Dra. Adriana Orellana quien nos transmitió en cada una de sus clases el amor y la pasión por el aprendizaje y la investigación.

Agradezco a mis compañeros y mis queridas amigas por estos años en donde compartimos momentos únicos que me acompañaran por siempre, no solo nos formamos como profesionales sino como seres humanos con valores.

Jessica



DEDICATORIA

A mi papá, Jorge, la persona más humilde, valiente y perseverante que conocí, por enseñarme a apreciar los pequeños detalles de la vida, por forjar en mí, valores, principios, y deseos de superación. Confieso que tengo miedo de enfrentarme a la vida sin él, pero cuando eso pasa, su recuerdo y ejemplo me sostienen.

A mi mamá, Jenny, mi confidente, mi amiga, por estar presente, aunque no estuviese conmigo, por apoyarme, por confiar completamente en mí y sobre todo por no darse por vencida y brindarnos lo mejor posible a mi hermano y a mí.

A mi abuelita, Roció de los Ángeles, por educarme con firmeza, paciencia y cariño enorme, por dar lo mejor de sí incluso cuando no tenía nada, por ser mi guía y mi fortaleza.

A mi hermano, Richard, por sacarme una sonrisa hasta en los peores momentos, por ser la alegría del hogar, por ser mi cómplice de esta travesía llamada vida.

A mis tías, Elsa y Lourdes, por quererme y cuidarme de la mejor manera a pesar de su corta edad.

A mi mejor amigo, o al que lo fue, por estar conmigo en las buenas, las malas y las peores, a pesar de la distancia. Creo que aunque no lo acepte, nunca estuve sola, gracias a él.

Marisol



DEDICATORIA

El amor por el aprendizaje lo consideraría como parte de mis primeros recuerdos, la emoción que sentí al aprender a leer, escribir, sumar y restar... son preciados tesoros en mi memoria, esa dedicación y amor vino de mi madre y es ella quien con su ejemplo me ha enseñado lo valiosa que es la oportunidad de aprender, gracias mamita, por su esmero y noble trabajo que apoyó mi educación y mi formación como ser humano.

A mis abuelos, tíos y primos quienes aportaron valiosas lecciones a lo largo de mi vida, ellos forman una valiosa parte de mí y su amor y cariño siempre están presentes en todo momento.

A Edu mi compañero de vida, quien me brindo más que su apoyo y amor incondicional, me inspiro a ser mejor cada día y a superarme, gracias por todo su amor y compañía en los momentos más difíciles y exigentes de esta carrera.

A mis amigas gracias por convertir cada día en clases en el mejor momento del día.

Gracias a Dios y a la vida por permitirme vivir esta vida.

Jessica



CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

Las interacciones de los medicamentos con alimentos o con plantas medicinales pueden generar efectos colaterales graves asociadas al incremento de su toxicidad o a la disminución de su efecto terapéutico. (3) Tanto los nutrientes de los alimentos como los principios activos de las plantas medicinales son capaces de modular la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos al administrarse conjuntamente. (4)

Es por ello que el presente proyecto de investigación busca generar una base de datos sobre las potenciales interacciones farmacológicas de tipo medicamento-alimento y medicamento-planta medicinal en base a la información obtenida de la literatura científica. Esta base de datos constituirá una fuente de consulta, que facilite al usuario (personal del equipo de salud o paciente) identificar los potenciales efectos adversos que pueden generarse a causa de la administración combinada de medicamentos con los nutrientes de los alimentos o los principios activos de las plantas medicinales, consumidas a través de infusiones o medicamentos naturales.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que la epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes, afectando a cerca de 70 millones de personas en todo el mundo. En uno de los estudios epidemiológicos latinoamericanos más recientes sobre esta enfermedad, llevado a cabo en el año 2005, se encontró una prevalencia media de 17,8 casos de cada 1.000 personas a lo largo de la vida y una incidencia de 77,7190 de cada 100.000 personas, sin distinción entre áreas urbanas o rurales, por sexo o grupos de edad. (5) En el año 2009 se llevó a cabo un nuevo estudio epidemiológico mundial sobre epilepsia. En Ecuador, Bolivia, Argentina y Honduras la prevalencia reportada fue de 2,2 – 41 casos por 1.000 personas. (6)

En referencia a su tratamiento, durante la década de los ochenta, la terapia farmacológica iniciaba con un medicamento o una combinación de medicamentos



antiepilépticos en dosis fijas. El tratamiento debe iniciarse con la dosis mínima eficaz y el aumento de la misma debe ser progresivo según las recomendaciones específicas de cada medicamento antiepiléptico. (6) En la mayoría de casos la administración de los medicamentos antiepilépticos deberá hacerse a lo largo de la vida del paciente. Dicha administración suele hacerse conjuntamente con los alimentos debido a que el horario de comidas asociado a las tomas de medicamentos ayuda a los pacientes a evitar el olvido involuntario. Por otra parte, la influencia cultural además de fomentar el uso concomitante de medicina occidental y ancestral (medicamentos naturales) también influye en la práctica de administrar los medicamentos con infusiones de plantas medicinales.

De hecho, el uso de la medicina tradicional ha sido una práctica común en las comunidades andinas del Ecuador. Esta alternativa terapéutica se enfoca principalmente en el empleo de plantas medicinales. (7) Dentro de la región andina, más del 80% de la población utiliza plantas medicinales para el tratamiento primario de las enfermedades, probablemente debido a su accesibilidad. (8)

Por otra parte, la medicina occidental, perteneciente a la red integrada de salud pública del país, aborda la salud a partir de la enfermedad dentro del paradigma biomédico lo que dificulta su integración con otras prácticas como la medicina tradicional o ancestral. Conforme al enfoque del Sistema Oficial de Salud, los conocimientos y métodos ancestrales pueden carecer de validación científica por lo cual no es común que el personal médico solicite información al paciente sobre el uso de plantas medicinales en su vida cotidiana. Este factor, sumado a la restricción de tiempo para la atención durante la consulta que en el caso de las Instituciones de Salud Pública del país no supera los quince minutos (9) y al escaso conocimiento acerca de las interacciones entre medicamento-alimento y medicamento-planta medicinal por parte del equipo de salud (p.ej. médico, enfermera, farmacéutico y nutricionista) explican la imposibilidad de orientar satisfactoriamente al paciente sobre este tipo de interacciones a fin de minimizar los efectos adversos y modular los potenciales efectos benéficos a través de una manera adecuada y segura, basada en evidencia científica. (1)



1.3. JUSTIFICACIÓN

Ecuador posee una gran diversidad biológica y cultural, con fuerte influencia en la práctica de medicina ancestral por lo cual es común la administración de medicamentos con infusiones de plantas medicinales. No obstante, a la fecha no se cuenta con suficiente información sobre las interacciones entre medicamento-planta medicinal y sus efectos adversos en la salud. (7)

Las plantas medicinales no son las únicas sustancias que presentan este inconveniente ya que la interacción con nutrientes también puede ocasionar alteraciones en la farmacodinamia y farmacocinética de los medicamentos ocasionando una disminución de su efecto terapéutico o un incremento de su toxicidad.

Por lo tanto, la importancia de este proyecto de investigación se fundamenta en la capacidad de identificar y prevenir los efectos adversos asociados a las interacciones medicamento-alimento y medicamento-planta medicinal, así como en el conocimiento de las interacciones benéficas potenciales derivadas de la administración simultánea a fin de contribuir indirectamente en la obtención de resultados terapéuticos satisfactorios en el tratamiento de la epilepsia con ácido valproico.



CAPÍTULO II

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1. INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL

Los medicamentos al ser administrados por separado o de forma combinada pueden comportarse de manera diferente en el organismo. De igual manera, si se ingieren de forma paralela con alimentos o con plantas medicinales pueden alterar su efecto. A este conjunto de variaciones se le conoce como interacción farmacológica. Este tipo de interacciones representa un problema terapéutico ya que según sea el caso puede llegarse a manifestar como un incremento en el efecto del medicamento (toxicidad) o a su vez producirse una disminución o anulación del efecto. (4)

2.1.1. Interacción medicamento-alimento

Las interacciones medicamento-alimento tienen lugar cuando el nutriente de un alimento modifica la acción terapéutica del medicamento provocando cambios en su farmacocinética, antagonizando o potenciando su acción. Por ejemplo, las dietas hiper proteicas aumentan la capacidad metabolizadora de los fármacos en el organismo. (4)

2.1.2. Interacción medicamento-planta medicinal

Las plantas medicinales son de uso común por parte de los pacientes. En algunas ocasiones, los pacientes se administran la medicación conjuntamente con infusiones o la combinan con fármacos naturales, con o sin prescripción del personal médico tratante. Su uso conjunto con los medicamentos prescritos debe ser vigilado clínicamente debido a su capacidad de modificar la farmacocinética y farmacodinámica del medicamento. (10,11)



2.2. TIPOS DE INTERACCIONES

2.2.1. Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas tienen lugar cuando la absorción, distribución, metabolismo o excreción de un medicamento se modifica por efecto de otro fármaco (p.ej. nutriente presente en un alimento, compuesto activo de una planta medicinal, etc.). Esto se evidencia por la variación en las concentraciones plasmáticas del medicamento.

A continuación, se mencionan algunos ejemplos de interacciones farmacológicas de tipo farmacocinéticas:

- **Interacción en la absorción oral debidas a la presencia de alimentos.** Según la clasificación de Welling este tipo de interacciones pueden generar retraso, reducción o aumento de la absorción. (4)

El retraso de la absorción del medicamento se produce principalmente por la dilación del vaciamiento gástrico o por el aumento del pH gástrico postergando así la aparición del efecto farmacológico. La reducción de la absorción puede estar relacionada a diversas causas como la formación de quelatos entre los iones multivalentes (calcio, magnesio, hierro) y las quinolonas, tetraciclinas y algunas cefalosporinas orales.

El aumento de la absorción se da en el caso de algunos medicamentos cuando se administran conjuntamente con los alimentos debido al retraso en el vaciamiento gástrico y al aumento de la secreción de las sales biliares. Entre los medicamentos que mejoran su absorción en presencia de sales biliares se encuentran la ciclosporina, la carbamazepina, los anticoagulantes orales, los antirretrovirales (p.ej. saquinavir).

- **Interacción en el metabolismo.** Este tipo de interacción se genera principalmente a través del mecanismo de inducción enzimático. Existen algunos alimentos que contienen nutrientes con capacidad para incrementar el metabolismo hepático de ciertos medicamentos



ocasionando una disminución de su vida media y, por lo tanto, de su efecto farmacológico. Un ejemplo de este tipo interacciones es el caso de los vegetales de la familia de las crucíferas (p.ej. coles, coliflor, brócoli, etc.) que contienen indoles. Los indoles ocasionan una reducción del efecto farmacológico de los anticoagulantes orales. (4)

- **Interacciones en la excreción renal.** La reabsorción tubular pasiva y el grado de excreción dependen del pH de la orina. En función de este pH, parte del medicamento puede ser reabsorbido y volver a la circulación sistémica. Adicionalmente, el pH de la orina puede modificarse a través de la ingesta de alimentos con capacidad acidificante (p.ej. carne, huevos, queso, cereales, frutos secos, lentejas, arándanos) y alimentos alcalinizantes (p.ej. leche, verduras, legumbres, frutas, zumos). Según sea la naturaleza del medicamento, la ingesta de determinado tipo de alimentos (ácidos o alcalinos) puede favorecer o impedir su excreción renal. (4)

2.2.2. Interacciones fármaco dinámicas

Se refieren a las variaciones que ocurren en el efecto del medicamento, dando lugar a dos escenarios: a) la potenciación o incremento del efecto farmacológico pudiendo inclusive llegar a concentraciones elevadas asociadas a toxicidad o b) el antagonismo, caracterizado por una disminución o inhibición completa del efecto terapéutico intrínseco del medicamento administrado. (4)

- **Interacciones que generan la disminución del efecto farmacológico.** A modo de ejemplo se puede mencionar la interacción entre los anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina) y los alimentos ricos en vitamina K ya que el mecanismo de acción de estos medicamentos se basa en la competición con la vitamina K en el hígado, específicamente en la síntesis de los factores de la coagulación. Por lo tanto, una elevada ingesta de vitamina K promueve la síntesis de factores de coagulación contrarrestando así el efecto de los anticoagulantes orales. (4)



- **Interacciones que implican un aumento del efecto farmacológico.** En este tipo de interacciones los nutrientes de los alimentos o los principios activos de las plantas medicinales actúan de manera similar a los medicamentos administrados conjuntamente lo que se traduce en la potenciación del efecto farmacológico pudiendo llegar a presentar reacciones adversas asociadas a toxicidad. Éste es el caso de los anticoagulantes o anti agregantes plaquetarios y su interacción con la cebolla y el ajo ya que estos alimentos poseen efectos sobre la síntesis de tromboxano. El tromboxano inhibe la agregación plaquetaria. Pese a que la ingesta cotidiana no presenta ningún riesgo, el consumo excesivo o de suplementos a base de ajo o cebolla podría tener consecuencias en el tratamiento con anticoagulantes y anti agregantes plaquetarios. (4)

2.3. PREVALENCIA Y MORBIMORTALIDAD ASOCIADAS A INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL

Los Eventos Adversos de Medicamentos, por sus siglas en inglés ADEs (Adverse Drug Events) se encuentran dentro de causantes de riesgo de morbilidad, hospitalización, incremento de los costos del cuidado hospitalario y en algunos casos la muerte. Se ha estimado que 5-6% del total de hospitalizaciones a nivel mundial se relacionan con estos eventos clínicos. En Reino Unido se calcula que los eventos adversos relacionados a interacciones farmacológicas ocasionan el 10% de los ingresos hospitalarios y se considera que aproximadamente la mitad de ellos pudo prevenirse. El costo a nivel mundial por año llega a la cifra de US\$42 billones. (12) En la Unión Europea se responsabiliza a los ADEs por 197.000 muertes al año. (10)

El riesgo de padecer un ADEs se incrementa con la edad. Cerca del 10% de hospitalizaciones se asocian a este tipo de interacciones y generalmente se presenta en personas mayores a 75 años. Adicionalmente se determinó que el 40% de estos casos pudo prevenirse. (13)



En Estados Unidos se reportaron más de 1,5 millones de eventos adversos relacionados a interacciones farmacológicas de este tipo. (14) Estos eventos representan un factor substancial y prevenible de morbimortalidad y carga económica. Cada año, los centros de control de envenenamiento o PCCs (por sus siglas en inglés: "Poison Control Center") reportan cerca de 200.000 ingresos hospitalarios como consecuencia de este fenómeno. Entre los medicamentos que con mayor frecuencia se reportan asociados a estos eventos se encuentran los antidepresivos y los antipsicóticos, se les atribuyen el 10% de los reportes al PCCs. Se estiman 89.000 casos de ADES al año relacionados con los medicamentos psiquiátricos. En efecto, el sistema de información nacional de envenenamiento (The National Poison Data System) indica que los fármacos sedantes/hipnóticos/antipsicóticos y antidepresivos ocupan el primer y tercer lugar respectivamente entre los medicamentos con mayor incremento en reportes al PCCs entre los años 2000 y 2015.

Por otra parte, el empleo terapéutico de plantas medicinales ha ido en aumento en la actualidad a nivel mundial. No obstante, la toma de conciencia sobre los riesgos que esta práctica implica, es aún muy baja. Los estudios acerca de la seguridad y eficacia de los productos herbales son menos comunes que los de los medicamentos occidentales y es más infrecuente el estudio de la interacción entre medicamentos y plantas medicinales. (15)

A lo largo de la historia de la humanidad el uso de plantas medicinales para tratar afecciones ha estado presente. Sin embargo, en 1974, la Organización Mundial de la Salud (OMS) comenzó a promover el uso complementario de la farmacoterapia moderna con medicinas tradicionales a base de plantas con el fin de satisfacer las necesidades que no sean cubiertas con los medicamentos convencionales, especialmente en los países en vías de desarrollo. A la fecha, la venta de productos elaborados a base de plantas medicinales se ha incrementado notablemente, alcanzando cifras estimadas en \$5,6 billones en los Estados Unidos en el año 2012. (1)



En este contexto, establecer una prevalencia del uso de productos a base de plantas medicinales usados y co administrados con medicamentos convencionales es difícil ya que no es usual que los pacientes informen de esta combinación al personal de salud, dado que este tipo de productos son auto administrados ya sea para prevenir el inicio de determinada condición médica o tratarla. En Estados Unidos, la Encuesta Nacional de Entrevista de Salud evidenció que el 20% de la población afirma consumir productos a base de plantas medicinales y el 70% de ellos no reportó esta información al personal médico tratante. Esta información es de gran importancia ya que este tipo de prácticas incrementa el riesgo de un efecto adverso por interacción medicamento - planta medicinal de tipo farmacodinámico o farmacocinético ya sea reduciendo la eficacia del medicamento convencional o induciendo a toxicidad. La importancia del estudio de interacciones entre medicamento - planta medicinal reside en el punto crítico de poder identificar y prevenir efectos adversos a futuro y a la vez modular las interacciones benéficas potenciales. (1)

El uso combinado de medicamentos occidentales con plantas medicinales es una práctica común hoy en día. En efecto, China ha sido uno de los pioneros en la combinación del uso de medicamentos occidentales o modernos con plantas medicinales, llegando a acuñar el término “Integrated Traditional and Western Medicine” (ITWN) cuya traducción al español es “Medicina Tradicional y Occidental Integrada”. De esta manera se han enfocado en la creación de un modelo unificado de medicina, combinando medicamentos y plantas medicinales para la prevención y el tratamiento de algunas enfermedades. (16)

Es ampliamente conocido que la mayoría de los principios activos presentes en los medicamentos tienen composiciones simples y mecanismos de acción definidos. Así mismo, generalmente antes de su comercialización se identifican los medicamentos con los que puede interactuar. No obstante, las plantas medicinales poseen una compleja composición química y, por lo tanto, múltiples efectos en el organismo. Se estima que el rango de incidencia de efectos adversos relacionados a las interacciones entre medicamento y planta medicinal varía del 1,8-1,9 % en China. Entre las causas de estos efectos adversos se encuentran la neutralización de ácido-base, los cambios de las propiedades físicas y químicas, el antagonismo,



la afectación de la absorción y excreción, así como del metabolismo y distribución de los medicamentos administrados simultáneamente. (16)

Es frecuente reconocer la suposición equívoca acerca de la seguridad de uso de los productos naturales (p. ej. plantas y alimentos) combinados con medicina occidental. Sin embargo, las plantas medicinales y los alimentos pueden interactuar con los medicamentos prescritos y las consecuencias de dicha interacción puede resultar en graves efectos secundarios, en especial con aquellos medicamentos que se ingieren por vía oral. Existe evidencia que indica que el riesgo aumenta en pacientes adultos mayores los cuales toman varios medicamentos o en aquellos individuos que sufren diabetes, hipertensión, depresión, colesterol alto, insuficiencia cardiaca congestiva, mismos que deben ser especialmente vigilados con la finalidad de prevenir tales interacciones. (3)

Así, erróneamente las interacciones medicamento-alimento y medicamento-planta medicinal han sido consideradas menos relevantes que las del tipo medicamento-medicamento. La Agencia de alimentación y medicación, por sus siglas en inglés FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos aún no incluye las interacciones medicamento-nutriente en sus guías para el desarrollo de medicamentos. Sin embargo, estas guías proveen criterios en la determinación de las interacciones (grado de cambio en bio marcadores o parámetros) que bien podrían ser aplicados en las interacciones medicamento-alimento o medicamento-planta medicinal. (3)

Los efectos producidos por interacción medicamento-alimento no son específicamente estudiados durante la fase de desarrollo de medicamentos ya que para que un medicamento sea calificado como “seguro”, las principales interacciones a investigar son aquellas resultantes entre medicamento-medicamento. A esto se suma que el conocimiento sobre farmacología nutricional entre investigadores y profesionales del campo de la salud es limitado. Según se ha analizado, la educación nutricional en las Facultades de Medicina de la Unión Europea oscila entre 0,5 - 3 días y en Estados Unidos de aproximadamente 2,5 días en total durante los años de estudio. Este vacío de conocimiento en el área



puede ser un posible factor determinante en el abordaje inadecuado de la combinación de los medicamentos con alimentos y plantas medicinales con la consecuente aparición de los efectos adversos relacionados. Algo que llama la atención es la creciente tendencia del uso de medicamentos conjuntamente con suplementos alimenticios o medicinas naturales, particularmente entre los adultos mayores quienes se caracterizan por ser individuos poli medicados y con altas tasas de malnutrición. (13)

2.4. PRINCIPALES ASPECTOS QUE CONDICIONAN LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

2.4.1. Poli medicación

Se le denomina poli medicación a la administración continua de cinco o más medicamentos, situación que aumenta el riesgo de interacción farmacológica. Este aspecto es frecuente en pacientes geriátricos y hospitalizados debido a la presencia considerable de enfermedades crónicas.(4)

2.4.2. Estado de salud

La población geriátrica y los pacientes hospitalizados son más susceptibles a padecer una interacción farmacológica a causa de los mismos procesos fisiopatológicos de su edad o de su situación clínica, con la consecuente alteración del metabolismo de los medicamentos. (4)

2.4.3. Dieta poco variada

Con el fin de reducir la aparición de interacciones farmacológicas, la dieta debe ser rica y variada. Una dieta poco variada como por ejemplo la híper proteica, induce una mayor capacidad metabolizadora de los fármacos lo que va requerir la modificación de la dosis del medicamento administrado. (4)



2.4.4. Intervalo terapéutico del medicamento

Se debe tener especial precaución con los medicamentos de índice terapéutico estrecho debido a que pequeños cambios en su concentración plasmática pueden potenciar o inhibir exponencialmente su efecto farmacológico. (4)

2.5. MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA: ÁCIDO VALPROICO

La epilepsia es una enfermedad caracterizada por una actividad excesiva e incontrolada de las neuronas de cualquier parte del sistema nervioso central o de su totalidad. Ésta se manifiesta cuando el nivel basal de excitabilidad en el sistema nervioso aumenta sobre cierto umbral crítico. (17)

Los fármacos antiepilépticos han sido diseñados para modificar la excesiva excitabilidad neuronal responsable de las crisis ya que actúan sobre los canales iónicos con el fin de controlar la excitación neuronal descontrolada y de esta forma evitar o prevenir dichas crisis. (18)

Derivados de los ácidos grasos: ácido valproico

El ácido valproico es un inhibidor de la excitación neuronal que actúa bloqueando los canales de sodio. (4)

2.6. INTERACCIONES ENTRE NUTRIENTES O PLANTAS MEDICINALES Y EL ÁCIDO VALPROICO

Un estudio preclínico reportó la interacción de la soja con el ácido valproico. En el grupo tratado con soja en comparación con el grupo de control, la concentración plasmática máxima de ácido valproico disminuyó considerablemente y la eliminación y el volumen de distribución se incrementaron. (19)

Así mismo, se estudiaron los efectos combinados de la dieta alta en grasas y el tratamiento con ácido valproico en ratas. Los resultados evidenciaron que la administración combinada del medicamento con una dieta rica en grasas provocó



necrosis adicional irregular o fragmentaria, localizada predominantemente en las zonas peri-portal y peri-central del hígado mientras que la administración exclusiva de ácido valproico no provocó lesiones hepáticas considerables.(20)

2.7. PREVENCIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL

Estrategias de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

La OMS desde finales del siglo anterior ha trabajado en la promoción de estrategias puntuales para prevenir las interacciones medicamento-planta medicinal a través de la creación o modificación de políticas públicas que promuevan el conocimiento sobre este tema. (1) Las Agencias Reguladoras de los Estados Unidos como la FDA y de la Unión Europea se encuentran actualmente interesadas en la difusión de información sobre las posibles interacciones de los medicamentos con las plantas medicinales y con los nutrientes en caso de existir evidencia confirmada durante las fases de desarrollo de los medicamentos.

En referencia a las interacciones medicamento-nutriente, aunque existe evidencia científica de interacciones de este tipo, aún existe poca preocupación sobre la necesidad de prevenirlas a través de políticas gubernamentales.(3,13) En el año 2016, el Centro Médico Universal Groningen de Holanda, como parte de su programa de envejecimiento saludable, organizó un simposio sobre la relevancia de la interacción medicamento-nutriente en la salud pública donde se presentaron los resultados de estudios recientes realizados por expertos en el campo. Así, se evidenció un nuevo panorama de medidas que se podrían llegar a establecer a través de regulaciones en el área por parte de las redes de salud pública, ya que este tipo de interacciones son aún inexploradas y no hacen parte de la rutina clínica. No obstante, hay estudios científicos que dan a conocer la importancia de estas interacciones y la urgente necesidad de difusión de las mismas. Una de las mayores preocupaciones en referencia a este tipo de interacciones radica en el hecho de que hoy en día existe mayor población de la tercera edad con comorbilidades y un predominio creciente de poli medicación lo cual aumenta el riesgo de ADEs. (13)



Estrategias del Ministerio de Salud Pública MSP del Ecuador

En Ecuador, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia, lleva a cabo el registro y la monitorización de las interacciones medicamento-medicamento y las reacciones adversas asociadas. (21) Sin embargo, aún no se considera el reporte de las potenciales interacciones entre los medicamentos prescritos y los alimentos o plantas medicinales durante la atención médica, aunque el tema de “medicamentos, insumos, conocimiento y uso de plantas medicinales” se encuentra dentro de las prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública durante el periodo 2013-2017.

Con la finalidad de incrementar el conocimiento en el área, en el año 2008 el Ministerio de Salud Pública del Ecuador publicó dos Guías denominadas “Medicina Tradicional Andina y plantas Curativas” y “Plantas Medicinales de la Sierra”. Estas Guías están dirigidas principalmente a los equipos de atención integral en salud (EAIS) y a los promotores comunitarios en Salud y técnicos de atención primaria en Salud (TAPS) quienes prestan sus servicios en el primer nivel de atención.(22–24)

2.8. IMPORTANCIA DE LA EJECUCIÓN DE ESTE ESTUDIO

Mediante la ejecución de este estudio se recolectará toda la información existente en las bases de datos electrónicas seleccionadas, acerca de las interacciones entre el ácido valproico con nutrientes o con plantas medicinales, lo que permitirá crear una base de datos que servirá para consultas accesibles, precisas y confiables por parte de los pacientes y del personal de salud especialmente médicos, nutricionistas y farmacéuticos, con el objetivo de conocer y evitar errores al momento de cumplir la prescripción médica.



CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar la evidencia científica sobre los aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia con ácido valproico.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión de los estudios revisados para la identificación de aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia con ácido valproico.
2. Determinar los criterios de estrategia de búsqueda para la revisión sistemática de la información contenida en las bases de datos electrónicas.
3. Seleccionar los estudios con información clínicamente relevante sobre interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal.
4. Evaluar la calidad metodológica de los estudios seleccionados aplicando los criterios JBI ((Joanna Briggs Institute).
5. Evaluar la calidad de la evidencia científica de los estudios seleccionados empleando la escala GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation).
6. Analizar e interpretar los resultados obtenidos de la revisión de los estudios primarios seleccionados.



CAPÍTULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Revisión sistemática cualitativa.

4.2. ÁREA DE ESTUDIO

Cuenca, capital de la provincia del Azuay, se encuentra a 2.538 metros sobre el nivel del mar y tiene una población aproximada de 580.000 habitantes. Presenta un clima con temperaturas que oscilan entre 14 - 18°C durante todo el año. Este clima privilegiado y la presencia de cuatro ríos que rodean a la ciudad permiten el cultivo de una gran variedad de plantas medicinales, lo que, sumado a la influencia de la medicina ancestral andina, promueve el uso de plantas con fines terapéuticos entre sus pobladores. En efecto, en los habitantes de la ciudad se pueden observar costumbres arraigadas como es el consumo de los medicamentos con aguas medicinales, así como también la ingesta de los medicamentos con los tiempos principales de comida por su facilidad para recordar.

Por otro lado, el tiempo que brinda el Sistema de Salud Pública del país y del cual forma parte la ciudad de Cuenca, no debe exceder los 15 minutos para la atención médica a los pacientes. Esta limitante de tiempo restringe el desarrollo de consultas integrales en donde se le pueda brindar la información necesaria al paciente sobre las indicaciones necesarias para la administración conjunta de medicamentos con alimentos y plantas medicinales. A este problema se suma la falta o escaso conocimiento del personal médico sobre este tipo de interacciones.

Si bien es cierto que el tema de la presente revisión sistemática tiene un alcance de interés mundial, todo lo descrito anteriormente evidencia también la exposición específica a factores de riesgo a los que la población cuencana está expuesta para la aparición de interacciones medicamento-nutriente o medicamento-planta medicinal en el tratamiento con ácido valproico. Este tipo de interacciones podría generar toxicidad o efecto sub terapéutico.



4.3. UNIVERSO Y MUESTRA

La búsqueda de información se realizará a través de tres ecuaciones de búsqueda para las bases de datos electrónicas PubMed, Biblioteca Virtual de Salud (BVS) y Scopus. Las ecuaciones de búsqueda se elaborarán exclusivamente para su aplicación en el presente estudio. La investigación se enfocará en estudios originales publicados en revistas científicas indexadas durante el periodo 1960 – 2019.

4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Tipo de publicación: reportes de caso, estudios clínicos, ensayos clínicos, estudios de caso-control, estudios de cohorte y estudios observacionales sobre interacciones entre ácido valproico con nutrientes o con plantas medicinales, publicados en revistas científicas indexadas
- Bases de datos: PubMed, BVS y Scopus - Palabras clave utilizadas: términos MeSH

4.5. VARIABLES:

1. Bases de datos electrónicas de carácter científico
2. Revista científica indexada
3. Año de publicación
4. Idioma
5. Términos MeSH
6. Evaluación GRADE



7. Evaluación JBI

La operacionalización de variables se encuentra detallada en el Anexo 9.1.

4.6. MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

4.6.1. Método

Se ejecutó una revisión sistemática cualitativa de reportes de caso, estudios clínicos, ensayos clínicos, estudios de caso-control, estudios de cohorte y estudios observacionales publicados en revistas indexadas en las bases de datos de PubMed, BVS y Scopus.

4.6.2. Técnicas

La búsqueda, identificación y selección de los artículos científicos se realizó mediante el siguiente procedimiento (25):

4.6.2.1. Identificación de los artículos potenciales

Se identificaron los artículos primarios publicados en inglés y español de las bases de datos PubMed, BVS y Scopus, mismas que recopilan revistas científicas indexadas en el área de la salud (farmacología, nutrición y medicina).

La búsqueda fue llevada a cabo mediante el empleo de los términos MeSH y la aplicación de ecuaciones de búsqueda específicas para cada una de las tres bases de datos electrónicas. Las estrategias de búsqueda se desarrollaron conforme a las recomendaciones PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison group and Outcome). En el Anexo 9.3 se detallan los criterios de búsqueda para Pubmed.

Adicionalmente, con el propósito de optimizar la búsqueda y evitar la repetición de artículos, se recurrió el gestor bibliográfico “Zotero”.

4.6.2.2. Selección de artículos potenciales

El método que se empleó para la selección de artículos se basó en los criterios de inclusión y exclusión mencionados. Luego de esto se procedió a leer el resumen



(abstract) de cada uno de los artículos seleccionados. En caso de requerirlo para una correcta comprensión, se procedió a realizar una lectura completa de los artículos.

Con el propósito de hacer más confiable y eficiente el proceso de búsqueda y selección de artículos, las autoras de esta investigación actuaron como revisores independientes durante la filtración de artículos. Adicionalmente, los resultados del análisis realizado se registraron en una matriz elaborada en el programa Microsoft Excel en la que constan los artículos identificados, los artículos descartados y sus características, lo cual permitió articular la coherencia en los criterios de selección de ambas revisoras.

4.6.2.3. Extracción de datos de los artículos primarios

Los datos de interés extraídos se registraron en una matriz en Excel en la que se incorporó información concreta acerca del tema del estudio seleccionado, los resultados y la calidad metodológica de los mismos. La calidad metodológica se valoró por medio de la escala *GRADE*. (26)

La revisión de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se llevó a cabo a través de las evaluaciones del Instituto Joanna Briggs para cada tipo de estudio científico, la valoración de la calidad de los mismos se ejecutó mediante la aplicación de su escala. (27)

4.6.2.4. Análisis y presentación de los resultados

La interpretación de resultados incluyó una discusión sobre las limitaciones de los estudios seleccionados y los posibles sesgos. Adicionalmente se discutió sobre la solidez de los resultados y su aplicabilidad, junto con recomendaciones para futuros estudios.

4.6.3. Instrumento

Los datos de los estudios seleccionados para la revisión sistemática cualitativa se registraron en una base de datos elaborada en el programa Microsoft Excel.



4.7. PROCEDIMIENTOS

4.7.1. Autorización

Este tipo de estudio no requiere autorización explícita de los autores ya que, dadas las características de una revisión sistemática cualitativa de artículos científicos de fuente primaria, solo se interviene en la revisión y evaluación de los resultados de tales investigaciones lo cual es información de libre acceso.

4.7.2. Capacitación

La capacitación relacionada con la ecuación de búsqueda, la evaluación de la calidad científica de los artículos seleccionados y el desarrollo de la revisión sistemática cualitativa estuvo a cargo de la Dra. Adriana Orellana, directora del presente proyecto de investigación.

4.7.3. Supervisión

El presente proyecto de investigación ha sido supervisado por la Dra. Adriana Orellana, directora del presente proyecto de investigación.

4.8. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

No se precisó de un análisis estadístico de los datos obtenidos de esta revisión sistemática cualitativa de estudios clínicos, estudios cohorte, estudios de casocontrol, estudios observacionales y ensayos clínicos; ya que este tipo de investigación no lo requiere.

Para evaluar el aspecto cualitativo de la investigación se empleó la escala GRADE con el propósito de determinar la calidad científica de los estudios seleccionados.

(26)

Las listas de evaluación JBI (Joanna Briggs Institute) y de la escala Grade, se emplearon respectivamente para determinar la calidad de evidencia científica y la calidad metodológica de los estudios seleccionados. (27)



4.9. ASPECTOS ÉTICOS

Al tratarse de una revisión sistemática cualitativa de reportes de caso, estudios clínicos, ensayos clínicos, estudios de caso-control, estudios de cohorte y estudios observacionales, el estudio no requiere de aprobación ética del estudio. Sin embargo, el presente trabajo contará con la aprobación de la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca para su ejecución, conforme al proceso interno establecido.

4.10. RECURSOS

4.10.1. RECURSOS HUMANOS DIRECTOS

Autoras de la Investigación: Marisol Cabrera y Jessica Herrera.

Directora y Asesora: Dra. Adriana Orellana

4.11. RECURSOS MATERIALES Y PRESUPUESTO

Rubro	Valor unitario	Valor total
Computador	\$350,00	\$700,00
Impresora	\$150,00	\$150,00
Resma de papel	\$4,00	\$4,00
Cuaderno	\$1,50	\$3,00
Esferos	\$0,40	\$0,80
TOTAL		\$857,80

4.12. CRONOGRAMA

(Ver anexo 9.2)



CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

En las bases digitales de PubMed, Biblioteca Virtual es Salud (BVS) y Scopus se aplicaron las correspondientes ecuaciones, resultando un total de 909 artículos, de los cuales a PubMed, BVS, y Scopus corresponden 166, 696 y 47 artículos respectivamente. Se encontraron 11 artículos duplicados y en el caso de 1 artículo no se encontró su resumen ni texto completo por lo que estos 12 artículos se excluyeron. Como resultado quedaron 897 a los que se les aplicaron los criterios de inclusión para la selección de los artículos que forman parte de la revisión sistemática cualitativa, Se seleccionó un total de 10 artículos. Ver Gráfico 1.

Diagrama de Flujo de búsqueda y selección de literatura.

5.2. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR TIPO DE ESTUDIO

Del total de 10 artículos seleccionados, 5 corresponden a ensayos controlados aleatorizados, 2 estudios analíticos transversales, 1 estudio cuasi-experimentales y 2 reportes de caso. Ver Gráfico 2. Clasificación de artículos por tipo de estudio.

5.3. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR PAÍSES

Todos los artículos seleccionados se clasificaron de acuerdo al país en el que se realizó el estudio, 5 artículos fueron ejecutados en Estados Unidos, 1 en España, 1 en Japón, 1 en la República de Corea, 1 en Alemania y 1 en Suecia. Ver Gráfico 3. Clasificación de artículos por países.

5.4. INTERACCIONES IDENTIFICADAS

En referencia a la interacción ácido valproico – planta medicinal, se identificó solamente una farmacodinámica de tipo antagonista.

En cuanto a la interacción ácido valproico-nutriente, se encontraron 8, de las cuales 7 son farmacocinéticas (a nivel de absorción) y 1 farmacodinámica (toxicidad



umentada). Por otra parte, 1 estudio reporta ausencia de interacciones de este tipo. Ver Gráfico 4. Interacciones identificadas.

5.5. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA SEGÚN GRADE

Los distintos grados (Alta, Moderada, Baja y Muy Baja) de la calidad de evidencia GRADE se otorgan de acuerdo a la confianza que cada estudio genera, acorde a los efectos reales descritos y de los factores que determinan la disminución o el aumento de la misma. Entre los factores que disminuyen el grado de la calidad de evidencia se encuentran las limitaciones del estudio, la inconsistencia de los resultados, la falta de evidencia directa, la imprecisión y los sesgos de publicación. Por otra parte, los factores que aumentan el grado de evidencia son la magnitud del efecto, el gradiente dosis – respuesta y el efecto de factores confusores. (26)

De los 5 ensayos controlados aleatorizados, 4 tienen calidad de evidencia baja y 1, moderada. De los 2 estudios analíticos transversales, 1 presenta calidad moderada y 1, calidad baja. El estudio cuasi – experimentales presenta evidencia baja. Finalmente, de los 2 reportes de caso, ambos presentan calidad de evidencia muy baja. Ver Gráfico 5. Calidad de evidencia GRADE, de acuerdo al tipo de estudio.

5.6. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA SEGÚN LOS CRITERIOS DEL INSTITUTO JOANNA BRIGGS

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se ejecutó en base a los criterios del Instituto Joanna Briggs (JBI). (27)

Luego de la aplicación de los criterios JBI, los 5 ensayos controlados aleatorizados, los 2 estudios analítico transversales, el estudio cuasi – experimental y los 2 reportes de caso fueron incluidos. Ver gráfico 6. Calidad de evidencia JBI, de acuerdo al tipo de estudio.



Diagrama de Flujo de búsqueda y selección de literatura

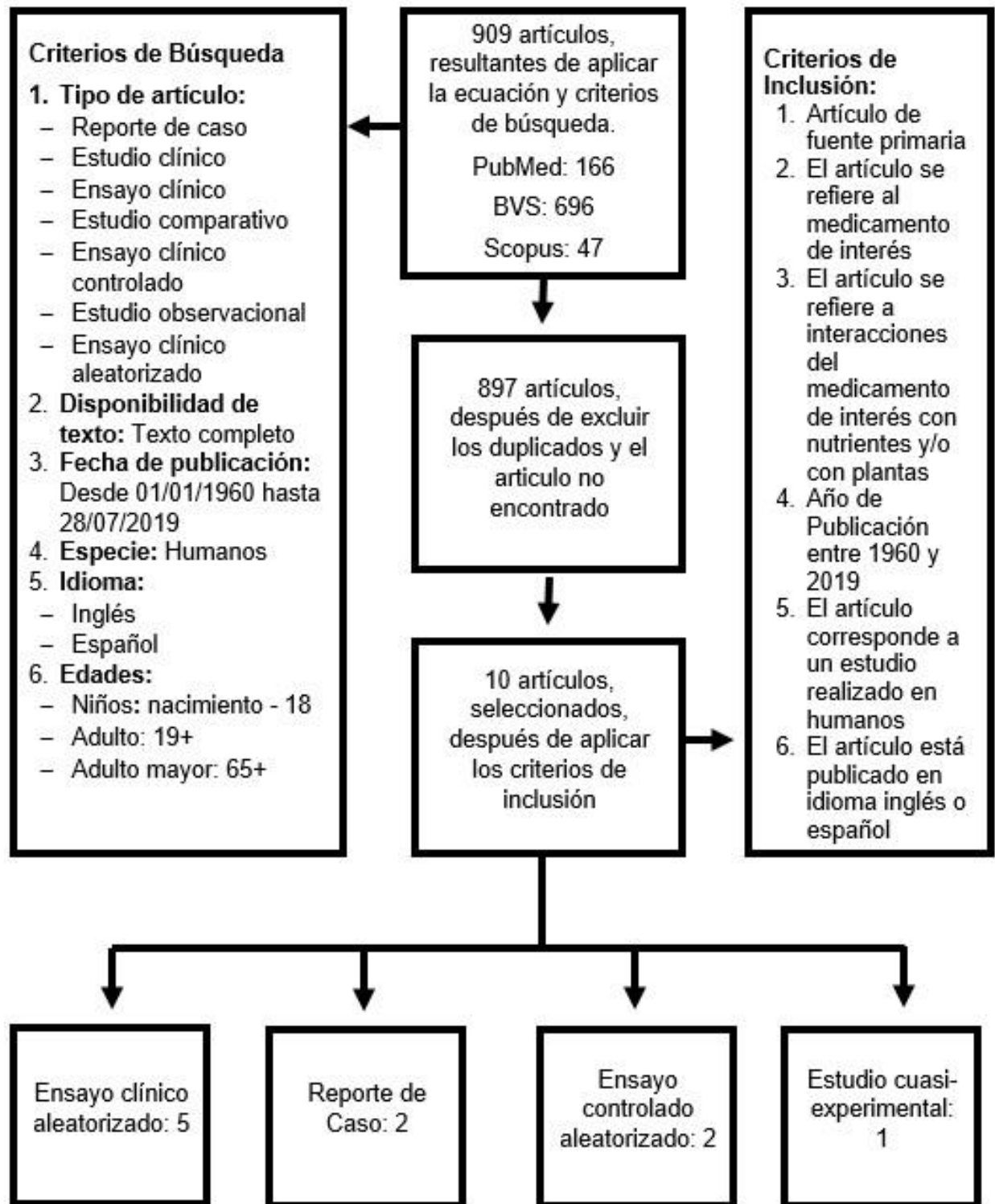


Gráfico 1 Diagrama de Flujo de búsqueda y selección de literatura.

Gráfico 2. Clasificación de artículos por tipo de estudio

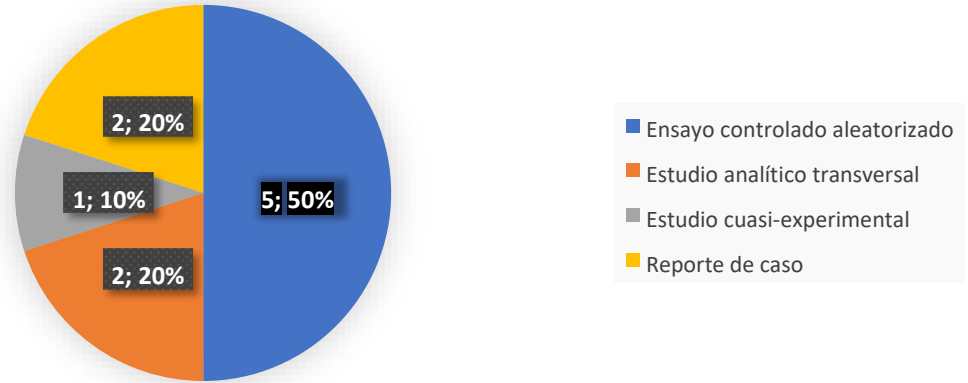


Gráfico 2 Clasificación de artículos por tipo de estudio.

Fuente: Matriz de resumen de los artículos científicos.

Elaboración: Autores

Gráfico 3. Clasificación de artículos por Países

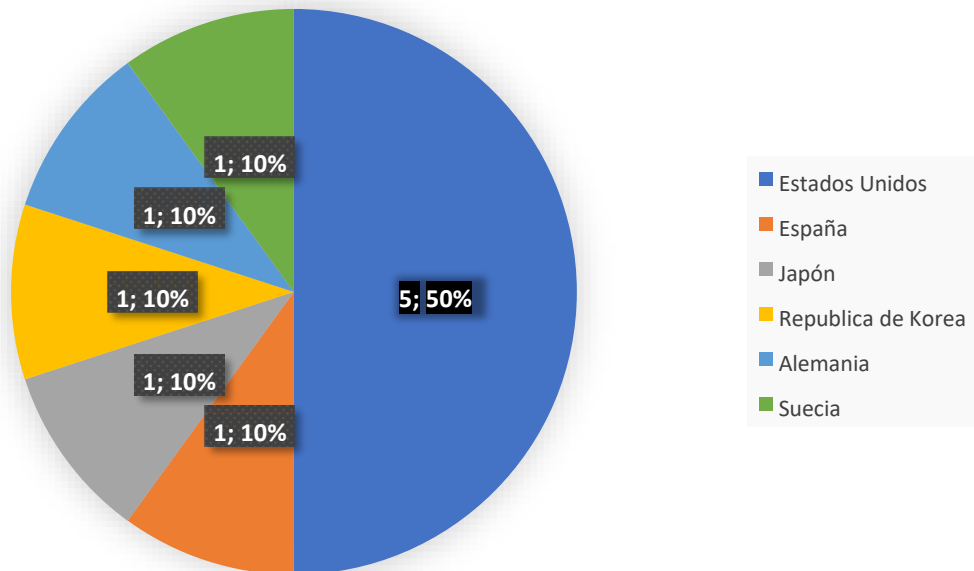


Gráfico 3 Clasificación de artículos por Países.

Fuente: Matriz de resumen de los artículos científicos.

Elaboración: Autores

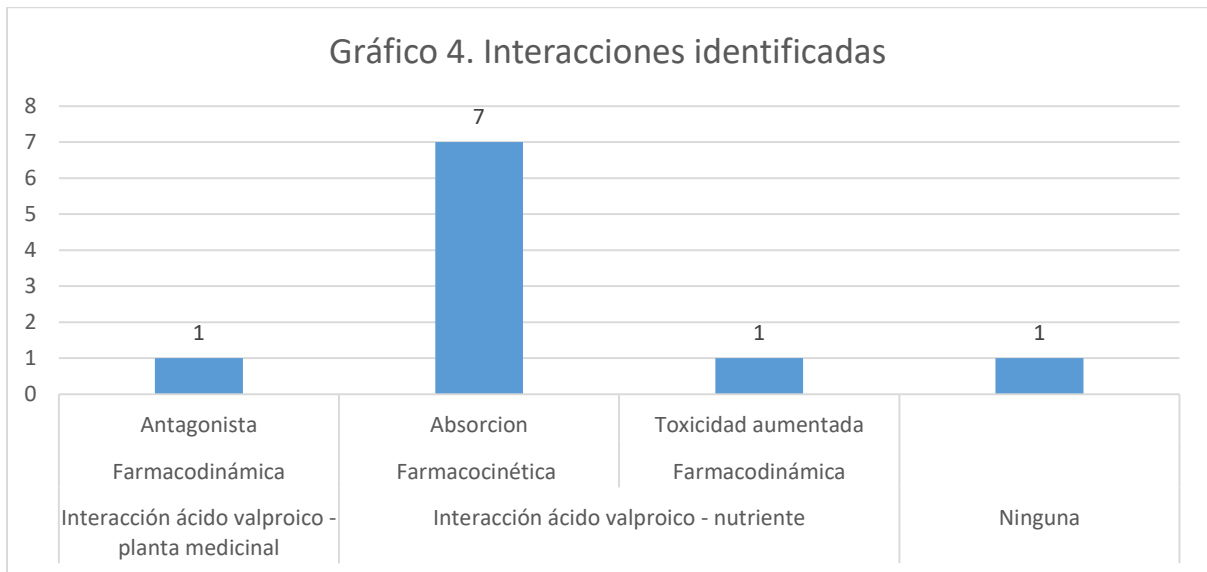


Gráfico 4 Interacciones identificadas.

Fuente: Matriz de resumen de los artículos científicos.

Elaboración: Autores

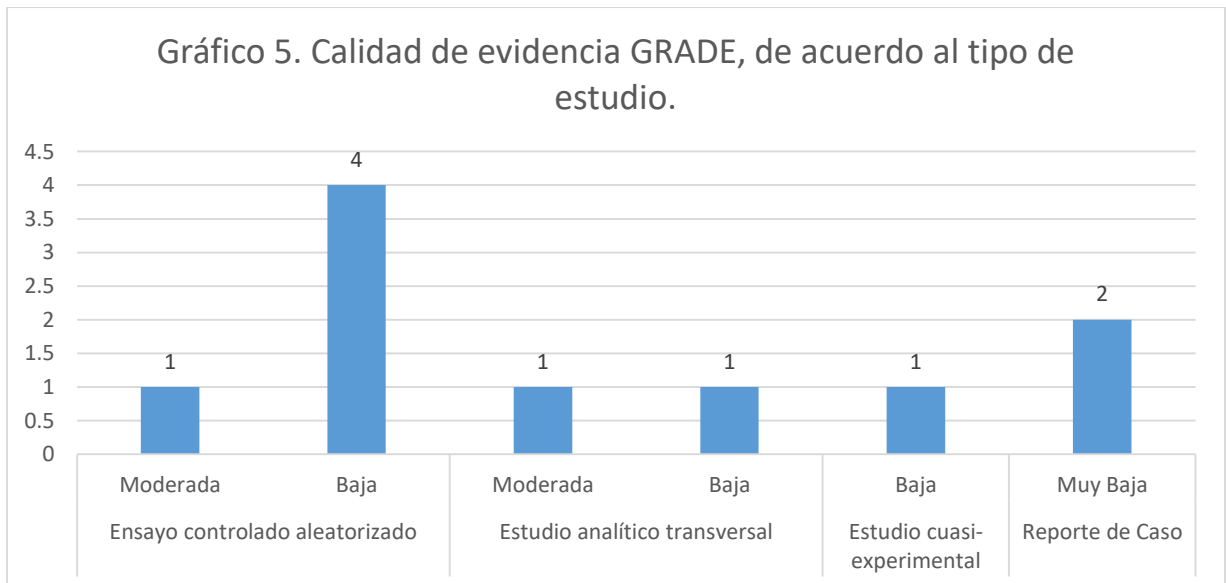


Gráfico 5 Calidad de evidencia GRADE, de acuerdo al tipo de estudio.

Fuente: Matriz de resumen de los artículos científicos.

Elaboración: Autores

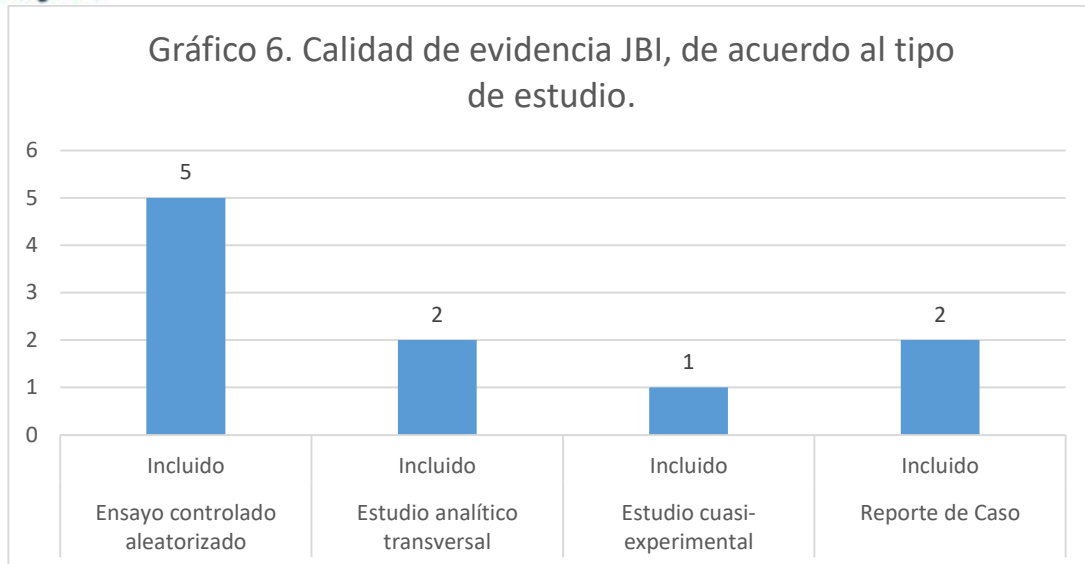


Gráfico 6 Calidad de evidencia JBI, de acuerdo al tipo de estudio.

Fuente: Matriz de resumen de los artículos científicos.

Elaboración: Autores

**Tabla 1 a. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: datos informativos**

Artículo No.	Autor(es)	Año de publicación	Idioma	Título	Revista	País	Información sobre financiamiento	Tipo de estudio
117	Chun, et al	1980	Inglés	Bioavailability of Valproic Acid Under Fasting/ Non fasting Regimens	The Journal of Clinical Pharmacology	Estados Unidos de América	No hay información	Ensayo controlado aleatorizado
118	Garikipati, et al.	2008	Inglés	Bioequivalence studies of a new valproic acid delayed-release capsule and divalproex sodium delayed-release tablet	Current Medical Research and Opinion	Estados Unidos de América	JDS Pharmaceuticals, Nueva York, NY, y Noven Pharmaceuticals, Miami, FL, EE. UU. Jack Hoblitzell,	Ensayo controlado aleatorizado
152	Ohdo, et al.	1992	Inglés	Circadian Changes of Valproate Kinetics Depending on Meal Condition in Humans	Journal of clinical pharmacology	Japón	No hay información	Ensayo controlado aleatorizado
172	Dutta, et al.	2004	Inglés	Comparison of the bioavailability of 250 and 500 mg divalproex sodium extended-release tablets in healthy volunteers	Biopharmaceutics and Drug Disposition	Estados Unidos de América	Laboratorios Abbott	Ensayo controlado aleatorizado



255	Heo, et al.	2017	Inglés	Effect of ketogenic diet and other dietary therapies on anti-epileptic drug concentrations in patients with epilepsy	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	República de Corea	No hay información	Estudio analítico transversal
346	Kupiec y Raj	2005	Inglés	Fatal seizures due to potential herbdrug interactions with Ginkgo biloba	Journal of Analytical Toxicology	Estados Unidos de América	No hay información	Reporte de caso
379	Vera, et al.	2015	Inglés	Greater Calcium Intake is Associated with Better Bone Health Measured by Quantitative Ultrasound of the Phalanges in Pediatric Patients Treated with Anticonvulsant Drugs.	Nutrients, Journal of Human Nutrition of MDPI.	España	No hay información	Estudio analítico transversal
391	Stevens et al	2016	Inglés	Hepatic Dysfunction as a Complication of Combined Valproate and Ketogenic Diet.	Pediatric Neurology	Estados Unidos de América	No hay información	Reporte de caso



440	Retzow, et al.	1997	Inglés	Influence of food on the pharmacokinetics of a new multiple unit sustained release sodium valproate formulation	Arzneimittel Forschung	Alemania	No hay información	Ensayo controlado aleatorizado
590	Dahlin, et al.	2006	Inglés	Plasma Levels of Antiepileptic Drugs in Children on the Ketogenic Diet	Journal of Pediatric Neurology	Suecia	Sunnerdahl Handicap Fund.	Estudio cuasi - experimental



Tabla 1 b. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: métodos de reclutamiento y de recolección de datos, objetivos, resultados, medición de resultados y participantes.

Artículo No.	Método (s) de reclutamiento	Método(s) de recolección de datos	Objetivos del estudio	Resultados del estudio	Medida de los resultados	Participantes
117	Exámenes físicos, de sangre y orina con parámetros normales	Análisis de las muestras de sangre	Describir la biodisponibilidad de dos formas posológicas del ácido valproico (cápsula de gelatina blanda y jarabe) bajo régimen de ayuno y de no ayuno.	La absorción de ácido valproico fue más rápida en jarabe que en cápsula. En condiciones de ayuno, el ácido valproico en jarabe se absorbió más rápido que en la cápsula de gelatina blanda. Sin embargo, la biodisponibilidad final de ambas formas farmacéuticas fue similar. Tanto el ácido valproico en cápsula de gelatina blanda como en jarabe se absorbieron lentamente cuando se administraron luego de la comida. Sin embargo, la presencia de comida no afectó la absorción total del fármaco en ningún caso.	Los niveles séricos de ácido valproico se determinaron utilizando una modificación del método de cromatografía de gases líquidos (GLC) de Dijkhuis y Vervloet.	En el estudio participaron adultos voluntarios sanos de sexo masculino conforme a la siguiente distribución. Estudio I: 14 participantes con edades comprendidas entre los 21 y 31 años, y con un peso de entre 189 y 200 libras. Estudio II: 9 participantes con edades entre 21 a 28 años y con un peso entre 149 y 195 libras. Estudio III: 15 participantes, con edades entre los 22 y 41 años, y con un peso entre 145 y 183 libras



118	Exámenes físicos, revisión de historia clínica, exámenes de sangre.	Análisis de las muestras de sangre	Determinar la biodisponibilidad relativa de la nueva cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de ácido valproico (VPA) en referencia a la tableta de liberación retardada divalproex sódico después de una dosis oral única en condiciones de ayuno y no ayuno.	La nueva formulación de cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de ácido valproico es bioequivalente a las tabletas de liberación retardada de sodio divalproex cuando se administra en condiciones de no ayuno. El tiempo máximo ocurrió a las 6,1 horas en no ayuno mientras que en el ayuno fue de 2,3 horas.	Las concentraciones de ácido valproico se determinaron en suero usando cromatografía líquida de alta resolución con espectrometría de masas en tándem (LCMS / MS).	Participaron 36 adultos sanos, no fumadores. Treinta hombres y seis mujeres, están dentro del 20% del peso corporal ideal (edad promedio: 32,1 años, peso promedio: 172,8 libras, altura promedio: 69,6 pulgadas, índice de masa corporal promedio 25,1)
-----	---	------------------------------------	---	---	--	--



152	Exámenes físicos y psiquiátricos	Análisis de las muestras de sangre	Estudiar el efecto de los alimentos en la cinética, asociada al ritmo circadiano, del ácido valproico.	<p>En el experimento 1, los participantes comieron un desayuno ligero y una merienda fuerte. Luego de ingerir los alimentos se administró la dosis correspondiente de ácido valproico. Se pudo observar que, con la ingesta de un desayuno ligero, la $C_{m\acute{a}x}$ fue significativamente mayor, el $T_{m\acute{a}x}$ fue más corto y el índice de absorción fue mayor en comparación con la merienda fuerte.</p> <p>En el experimento 2, los pacientes comieron un desayuno ligero y una merienda ligera. No hubo cambios circadianos significativos en la cinética del ácido valproico. Por lo tanto, la composición de los juega un rol importante en el mecanismo subyacente a los cambios circadianos asociados a la absorción de ácido valproico</p>	Las concentraciones de ácido valproico se midieron mediante una técnica de inmunoensayo enzimático homogéneo (EMIT®, Syva).	Adultos voluntarios sanos. No se especifica si son hombres o mujeres. Experimento 1: 8 personas, estudiantes de medicina con edades comprendidas entre los 22 y 31 años, y peso corporal medio de 67,1 kg) Experimento 2: 8 personas, estudiantes de medicina con edades comprendidas entre los 22 y 29 años, y peso corporal medio de 67,5 kg.
-----	----------------------------------	------------------------------------	--	---	---	---



172	Revisión de la historia clínica, exámenes físicos, exámenes de laboratorio y evaluaciones electrocardiográficas.	Análisis de las muestras de sangre	Comparar la biodisponibilidad de las tabletas de liberación prolongada Divalproex-ER® (valproato de sodio) de 250 mg y 500 mg en condiciones de ayuno y no ayuno.	La formulación de prueba de 250 mg de divalproex-ER (dos tabletas) alcanzó la misma bioequivalencia que la formulación de referencia de 500 mg de divalproex-ER, tanto en condiciones de ayuno como de no ayuno.	Las muestras de plasma se analizaron para determinar las concentraciones de ácido valproico (VPA) utilizando un método de cromatografía de gases validado con detección de ionización de llama.	Adultos voluntarios sanos. Treinta y nueve participantes (34 hombres y 5 mujeres). La media de edad, peso y altura fueron 32 años, 80 kg y 177.5 cm, respectivamente. La mayoría de los participantes eran caucásicos (n = 31), el resto era negro (n = 6) o asiático / isleño del Pacífico (n = 2).
255	No aplica	Recolección de datos almacenados en el registro médico electrónico	Investigar los posibles efectos de la dieta cetogénica y otras terapias dietéticas sobre las concentraciones de medicamentos anticonvulsivos en pacientes con epilepsia.	La concentración sérica promedio de carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, topiramato y ácido valproico disminuyó durante las terapias dietéticas. El efecto de esta disminución fue clínicamente significativo únicamente en el caso del ácido valproico. Por otra parte, la concentración sérica del fenobarbital se incrementó durante la terapia dietética.	No hay información disponible	Pacientes del Hospital Severance de Seúl, República de Corea. Un total de 139 participantes - 81 niños y 58 niñas, con edades comprendidas entre los 0 y 11 años y con diagnóstico clínico de epilepsia refractaria



346	No aplica	-Revisión de la historia clínica - Análisis del registro de información de la autopsia -Análisis toxicológicos	Reportar los efectos adversos producidos por la interacción entre <i>Ginkgo biloba</i> y los medicamentos anticonvulsivos Depakote (ácido valproico) y Dilantin (fenitoína)	El análisis toxicológico reveló un nivel de ácido valproico (Depakote) en sangre femoral de menos de 26 µg / ml y un nivel de fenitoína (Dilantin) de 2,5 µg / ml. Estas concentraciones se consideran sub terapéutica para ambos medicamentos antiepilépticos. La inducción de CYP2C19 por <i>Ginkgo</i> podría ser una explicación plausible para los niveles sub terapéuticos de Dilantin y Depakote.	Los análisis toxicológicos se realizaron a través de cromatografía de gases y la confirmación de resultados se hizo a través de GC - Espectroscopia de masas.	Un paciente adulto de 55 años. Diagnóstico: accidente cerebrovascular luego de una cirugía de derivación de la arteria coronaria, después de lo cual desarrolló un trastorno convulsivo
-----	-----------	--	---	--	---	--



379	Muestreo por conveniencia de los residentes del distrito de salud de la provincia de Cáceres, España.	<ul style="list-style-type: none">- Estudio ultrasonido cuantitativo de las falanges (QUS) -Análisis de las muestras de sangre-Mediciones de altura y peso-Registro dietético- Evaluación de la actividad física	Investigar y comparar los efectos de la terapia antiepiléptica crónica sobre la salud ósea en pacientes pediátricos utilizando ultrasonido cuantitativo de las falanges (QUS) y controlando posibles factores de confusión, en particular la ingesta de nutrientes.	La terapia anticonvulsivante con ácido valproico puede llevar a una disminución de la masa ósea en los pacientes pediátricos y una ingesta adecuada de calcio podría contrarrestar tales efectos.	<p>El estudio ultrasonido cuantitativo de las falanges (QUS) se realizó utilizando un Perfilador Sónico Óseo DBM (Igea, Capri, Italia).</p> <p>Muestras de sangre: no se indica qué pruebas o métodos se emplearon para determinar las concentraciones de calcio, fósforo, hormona paratiroidea, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea y vitamina D.</p> <p>Mediciones de altura y peso. Las mediciones de altura se hicieron con un estadiómetro Harpenden con el plano mandibular. paralelo al piso. El peso se determinó mediante una balanza biomédica de la que no se especifica la marca ni el modelo. Se menciona que ambas medidas se tomaron con los participantes usando un pijama y sin zapatos. El IMC se calculó con la fórmula $\text{peso} / \text{altura}^2$ y se utilizó el referente de la OMS para estimar las puntuaciones z de IMC específicas de edad y sexo.</p> <p>Registro dietético. Se empleó un cuestionario de auto reporte de la dieta de los últimos 7 días.</p> <p>La comida se cuantificó usando una escala dietética: tazas de medir, latas, botellas pequeñas y cucharas sobre la base de la dieta actual de 7 días</p> <p>La evaluación de la actividad física se realizó a través de la pregunta: ¿Cuánto se ejercita físicamente en su tiempo libre? Con las siguientes opciones de respuesta: (1) no deambulación; (2) sedentario (leer, mirar televisión);</p>	<p>Grupo de tratamiento: 33 niños (13 niñas y 20 niños) con epilepsia bajo tratamiento con medicamentos antiepilépticos. Edad promedio 6,5 años</p> <p>Grupo control: 32 niños sanos (14 niñas y 18 niños). Edad promedio 6,3 años</p>
-----	---	--	---	---	---	--



					(3) moderado (caminar, andar en bicicleta y hacer ejercicio de otras maneras durante al menos 4 h por semana); (4) activo (deporte para mejorar la condición física al menos tres veces por semana); y (5) deporte competitivo	
--	--	--	--	--	--	--



391	No aplica	Revisión de la historia clínica del paciente Análisis de las muestras de sangre Análisis de las muestras de orina Exámenes de imagenología: electroencefalograma, rayos X	Reportar la disfunción hepática como una complicación del uso combinado del ácido valproico con la dieta cetogénica	Aunque se debe tener precaución al usar ambos tratamientos simultáneamente, el desarrollo de la disfunción hepática no debe impedir la continuación de la dieta cetogénica, ya que los efectos hepatotóxicos pueden revertirse completamente una vez que se detiene la administración del ácido valproico	No hay información disponible	Niña de 18 meses con diagnóstico de síndrome de LennoxGastaut de causa desconocida
440	Revisión del historial médico Examen físico Análisis de muestras de sangre Análisis de muestras de orina	Análisis de muestras de sangre	Determinar la influencia de la comida en la farmacocinética de valproato sódico en la forma farmacéutica de liberación retardada	La biodisponibilidad del valproato sódico de liberación retardada no se altera al administrarse de manera concomitante con alimentos	La concentración plasmática de ácido valproico se determinó mediante cromatografía de gases	16 hombres con edades comprendidas entre 18 y 45 años, considerados sanos a través de la revisión de la historia médica, de los resultados de los exámenes físico, de orina y de sangre. Los pacientes dieron negativo a las pruebas de identificación de drogas, VIH y hepatitis B



590	<ul style="list-style-type: none">- Examen médico- Examen de sangre - Participación voluntaria	<ul style="list-style-type: none">- Análisis de muestras de sangre	Examinar la influencia de la dieta cetogénica sobre los niveles plasmáticos de fármacos antiepilépticos así como en la unión a proteínas plasmáticas del ácido valproico	La dieta cetogénica no cambió de manera significativa las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos de uso común en niños, en los que se incluye el ácido valproico	Las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos se determinaron mediante ensayos inmunoquímicos de rutina (acreditados) y cromatografía líquida de alto rendimiento. La determinación de la fracción libre de ácido valproico se realizó mediante ultrafiltración de plasma.	51 niños: 30 niños y 21 niñas. con edades comprendidas entre 1,3 y 18 años. Diagnóstico: 33 niños epilepsia generalizada y 18 epilepsia parcial. Retraso mental en 49 niños.
-----	---	--	--	---	--	--



**Tabla 1 c. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados:
prescripción, interacción, nutriente, hierba, consideraciones de seguridad,
limitaciones del estudio.**

Artículo No.	Medicamento de prescripción	Interacción farmacológica	Tipo de interacción	Nutriente / alimento	Hierba	Consideraciones de seguridad	Limitaciones del estudio
117	<p>Estudio: Ácido valproico en jarabe, concentración de 250 mg/5ml. Administrado a) inmediatamente después de un desayuno estándar y b) una hora antes del desayuno estándar.</p> <p>Estudio II: Ácido valproico en cápsula blanda (250 mg) administrado dos</p>	Nutriente- medicamento	Absorción (enlentecimiento de la absorción con la comida. No diferencias en la biodisponibilidad al final de la absorción del medicamento)	<p>Desayuno estándar para el estudio I y II: 5 onzas de jugo de naranja, un tazón de cereal y tostada con mantequilla y mermelada.</p> <p>Desayuno para el estudio III: jugo de naranja, cereal, huevos revueltos, papas, tostada y mermelada, café, té o leche.</p>	No aplica	Ninguna	<p>No explica cómo se realizó la aleatorización para la asignación de participantes a los grupos de tratamiento.</p> <p>No se ocultó la asignación a los grupos de tratamiento.</p> <p>Los participantes e investigadores no estaban cegados a</p>



<p>horas después un desayuno estándar.</p> <p>Estudio III:</p> <p>Ácido valproico en cápsula blanda (250 mg) administrado en tres regímenes (Régimen A y B de NO ayuno, y régimen C de ayuno)</p> <p>Régimen A: la cápsula se administró inmediatamente después del desayuno estándar.</p> <p>Régimen B: inmediatamente antes del desayuno estándar. Régimen C: administrado en ayunas. La comida se brindó 2 horas</p>						<p>la asignación de tratamiento</p> <p>No se explican métodos de control para condiciones de inclusión adicionales como no tomar ninguna medicación durante las dos semanas previas al estudio y ayuno desde la noche anterior a la administración del medicamento.</p>
---	--	--	--	--	--	---



	después de la dosis de ácido valproico.						
118	<p>Tratamiento A: Ácido valproico (500 mg) en cápsula de gelatina blanda de liberación retardada administrado en ayunas</p> <p>Tratamiento B: Ácido valproico (500 mg) en cápsula de gelatina blanda de liberación retardada administrado en condiciones de no ayuno (30 min después del desayuno)</p>	nutriente- medicamento	Absorción (enlentecimiento por la administración de comida pero la biodisponibilidad final (AUC) no se altera)	El desayuno estandarizado para la condición de no ayuno fue de alto contenido de grasa y constó de dos huevos fritos en mantequilla, dos tiras de tocino, dos rebanadas de pan tostado con mantequilla, cuatro onzas de tortilla de papas y 240 ml de leche entera. Se permitió beber agua a voluntad.	No aplica	<p>Ocho participantes experimentaron un total de diez efectos adversos durante el estudio. Ningún evento adverso serio fue reportado.</p> <p>Dos sujetos a los que se administró divalproex reportaron mareo.</p> <p>Dos personas a las que se administró ácido valproico en cápsula de</p>	<p>No se ocultó la asignación a los grupos de tratamiento.</p> <p>Los participantes e investigadores no estaban cegados a la asignación de tratamiento.</p> <p>No se indican métodos de control del cumplimiento de las condiciones de inclusión adicionales tales como evitar la administración de medicamentos que inducen o inhiben</p>



	<p>Tratamiento C:</p> <p>Divalproex (ácido valproico 500 mg) en tableta de liberación retardada en condiciones de ayuno</p>				<p>gelatina blanda de liberación retardada reportaron: dolor de cabeza (dos personas) y náusea (una).</p> <p>Cuatro sujetos tratados con ácido valproico en cápsula de gelatina blanda de liberación retardada reportaron efectos adversos en condiciones de NO ayuno: náusea (1), dolor de espalda (2), dolor en las extremidades (1)</p>	<p>el metabolismo hepático durante los 28 días previos al estudio o la participación en un estudio de un nuevo medicamento dentro de este periodo.</p>
--	---	--	--	--	--	--



						y nasofaringitis (1).	
152	Experimento 1 y 2: Ácido valproico (200 mg), cuatro tabletas administradas por vía oral con 180 ml de agua a las 8:30 a.m. o a las 8:30 p.m.	nutriente- medicamento	Absorción (disminución con merienda hiper calórica de 1.385 kcal; sin cambios con desayuno hipocalórico de 333 kcal)	El desayuno ligero consistió en 78 gramos de pan, 1 gramos de mermelada de fresa y 225 gramos de jugo de naranja. La merienda pesada consistió en 263 gramos de arroz, 90 gramos de hamburguesa, 96 gramos de pescado frito, 52 gramos de camarones fritos, 42 gramos de "spaghetti" y 85 gramos de vegetales	No aplica	No se menciona	No explica cómo se realizó la aleatorización para la asignación de participantes a los grupos de tratamiento. No se ocultó la asignación a los grupos de tratamiento. Los participantes e investigadores no estaban cegados a la asignación de tratamiento No se define si los participantes son



							hombres o mujeres.
172	Tabletas de liberación prolongada Divalproex-ER® (valproato de sodio) de 250 mg y 500 mg en condiciones de ayuno y no ayuno.	nutriente- medicamento	Ausencia de interacción	Desayuno rico en grasas, con 889 Kcal y 55,9% de grasa. Almuerzo de 1.092 Kcal y cena de 991,1 Kcal)	No aplica	No se menciona	No se ocultó la asignación a los grupos de tratamiento. Los participantes e investigadores no estaban cegados a la asignación de tratamiento
255	No hubo una dosis estándar para todos los participantes. La dosis administrada de cada antiepiléptico correspondió a la prescripción médica individual, dentro del	Nutriente- medicamento	Absorción (disminución con dieta cetogénica)	Dieta cetogénica clásica (4:1 o 3:1 lípido: proteína más carbohidrato), la dieta modificada de Atkins y el tratamiento de bajo índice glucémico	No aplica	No se menciona	El número de participantes por grupo de antiepiléptico probado es muy diverso (p.ej. se reporta un “grupo” de 6 paciente para carbamazepina y



	rango terapéutico establecido.						<p>de 76 pacientes para el ácido valproico).</p> <p>El rango de edad de los participantes es muy amplio (0 a 11 años) y no se ha estratificado la muestra. Por lo tanto, se han ignorado las diferencias fisiológicas que se presentan fisiológicamente por ejemplo entre un recién nacido y un pre-adolescente y que modifican la farmacocinética del ácido valproico</p>
--	--------------------------------	--	--	--	--	--	--



							<p>y otros antiepilépticos.</p> <p>Puesto que se trata de pacientes con epilepsia intratable, se indica que muchos de ellos recibían poli terapia. antiepiléptica lo cual dificulta una evaluación objetiva de la administración conjunta del ácido valproico y la dieta cetogénica.</p> <p>No hay una coincidencia exacta de los tiempos de toma de muestra sanguínea entre</p>
--	--	--	--	--	--	--	--



							<p>los diferentes estudios y pacientes.</p> <p>El tiempo de tratamiento con dieta cetogénica y sus variantes es bastante diverso entre los pacientes.</p>
346	<p>Ácido valproico (Depakote) y fenitoína (Dilantin)</p> <p>No se mencionan las dosis de ninguno de los medicamentos.</p>	Planta- medicamento	Metabolismo (inducción)	No aplica	Ginkgo biloba. No se mencionan dosis	Ninguna	<p>No se especifica información sobre la dosis de los medicamentos.</p> <p>Resultados no extrapolables.</p> <p>No hay evidencia suficiente que demuestre que el</p>



							<p><i>Ginkgo biloba</i> fue el único responsable de la disminución de la concentración plasmática efectiva del ácido valproico</p> <p>No se describen adecuadamente las características demográficas del paciente</p>
--	--	--	--	--	--	--	---



379	No hay información sobre la dosis que recibe el grupo de tratamiento con monoterapia de ácido valproico	Nutriente- medicamento	No se reportan interacciones.	No se estableció una dieta estándar para los participantes. El estudio se basó en su dieta habitual. Los análisis de potenciales interacciones se hicieron en base a la cuantificación de: i) los principales alimentos ingeridos (grasas, lácteos, carne, pescado, cereales, frutas, vegetales, carbohidratos, huevos) y ii) los nutrientes (proteínas, carbohidratos, grasas, kilocalorías,	No aplica	La administración crónica de ácido valproico puede disminuir la densidad mineral ósea en niños. Al no haber interacción entre el ácido valproico y el calcio y la vitamina D, se recomienda la suplementación de estos nutrientes por vía oral como medida preventiva de osteomalacia y raquitismo.	Población relativamente pequeña. Al tratarse de un estudio transversal, los valores basales de QUS no están disponibles. Falta de control de la exposición al sol, lo que podría haber llevado a una subestimación del papel potencial de la vitamina D en los resultados obtenidos
-----	---	------------------------	-------------------------------	--	-----------	---	---



				calcio, fósforo, hierro, zinc, magnesio, flúor, cobre, yodo, selenio, ácido fólico, vitamina D y vitamina E)			
391	Ácido valproico (20 mg / kg dividido en dos dosis diarias), topiramato (2,5 mg / kg dividido en dos dosis diarias), y clobazam (0,75 mg / kg dividido en dos dosis diarias).	Nutriente- medicamento	Toxicidad aumentada	Dieta cetogénica clásica de 1.050 calorías de proporción 3: 1 (grasas: carbohidratos + proteínas combinados) Debido a la presencia de convulsiones persistentes, la dieta cetogénica se incrementó a una proporción de 4: 1 (grasas:	No aplica	Disfunción hepática	Resultados no extrapolables. No hay evidencia suficiente que demuestre que el tratamiento concomitante de dieta cetogénica y VPA fue el responsable de inducir la disfunción hepática.



				carbohidratos + proteínas combinados)			
440	Valproato de sodio: 300 mg, gránulos de liberación sostenida en una cápsula de gelatina dura. Administrado como dosis única en condiciones de ayuno y no ayuno.	Nutriente- medicamento	Absorción (no se altera)	Condiciones de no ayuno: desayuno estandarizado, rico en energía, con un alto contenido de grasa, conformado por 1 rollo de trigo de 90 g, 1 panecillo de 40 g, 30 g de mantequilla, 20 g de miel, 1 rebanada de mortadela de 20 g, 1 rebanada de queso de 20 g, 25 g de queso Brie y 25 g de queso crema (26,6 g de proteína, 43,8 g de grasa, 88 g de Carbohidrato, 3521 kJ).	No aplica	Durante la administración en ayunas, dos participantes presentaron dolor de cabeza y uno, dolor abdominal. En la administración en condiciones de no ayuno, dos participantes reportaron dolor de cabeza y uno, cansancio.	No se ocultó la asignación a los grupos de tratamiento. Los participantes e investigadores no estaban cegados a la asignación de tratamiento



				- Refrigerio estándar: 1/2 rolo de pan con 5 g de mantequilla y 10 g de mermelada.			
590	Ácido valproico Dosis promedio: 30,2 +/- 12,3 mg/kg/día	Nutriente- medicamento	Absorción (no se altera)	Dieta cetogénica en una proporción 4: 1 (grasas: proteínas y carbohidratos). Se usó un mínimo de 1 g / kg de peso corporal / día de proteína. No se proporciona información específica sobre los alimentos constituyentes de la dieta cetogénica	No aplica	No se reporta. Se indica que la dosis de ácido valproico se disminuyó en nueve casos en los que las concentraciones plasmáticas revelaron estar en el límite del rango terapéutico	Las dosis de los fármacos antiepilépticos tuvieron ajustes durante todo el estudio, por razones clínicas debido a eventos adversos. -No se describe esos efectos adversos



							<p>muchos de ellos recibían poli terapia. antiépiléptica lo cual dificulta una evaluación objetiva de la administración conjunta del ácido valproico y la dieta cetogénica. No hay una coincidencia exacta de los tiempos de toma de muestra sanguínea entre los diferentes estudios y pacientes. El tiempo de tratamiento con dieta cetogénica y sus variantes es bastante diverso entre los pacientes.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--



346	Ácido valproico (Depakote) y fenitoína (Dilantin) No se mencionan las dosis de ninguno de los medicamentos.	Plantamedicamento	Metabolismo (inducción)	No aplica	Ginkgo biloba. No se mencionan dosis	Ninguna	No se especifica información sobre la dosis de los medicamentos. Resultados no extrapolables. No hay evidencia suficiente que demuestre que el <i>Ginkgo biloba</i> fue el único responsable de la disminución de la concentración plasmática efectiva del ácido valproico. No se describen adecuadamente las características demográficas del paciente
-----	--	-------------------	-------------------------	-----------	---	---------	---



379	No hay información sobre la dosis que recibe el grupo de tratamiento con monoterapia de ácido valproico	Nutrientemedicamento	No se reportan interacciones.	No se estableció una dieta estándar para los participantes. El estudio se basó en su dieta habitual. Los análisis de potenciales interacciones se hicieron en base a la cuantificación de: i) los principales alimentos ingeridos (grasas, lácteos, carne, pescado, cereales, frutas, vegetales, carbohidratos, huevos) y ii) los nutrientes (proteínas, carbohidratos, grasas, kilocalorías, calcio, fósforo, hierro, zinc, magnesio, flúor, cobre, yodo, selenio, ácido fólico, vitamina D y vitamina E)	No aplica	La administración crónica de ácido valproico puede disminuir la densidad mineral ósea en niños. Al no haber interacción entre el ácido valproico y el calcio y la vitamina D, se recomienda la suplementación de estos nutrientes por vía oral como medida preventiva de osteomalacia y raquitismo.	Población relativamente pequeña. Al tratarse de un estudio transversal, los valores basales de QUS no están disponibles. Falta de control de la exposición al sol, lo que podría haber llevado a una subestimación del papel potencial de la vitamina D en los resultados obtenidos
-----	---	----------------------	-------------------------------	---	-----------	---	---



391	Ácido valproico (20 mg / kg dividido en dos dosis diarias), topiramato (2,5 mg / kg dividido en dos dosis diarias), y clobazam (0,75 mg / kg dividido en dos dosis diarias).	Nutrientemedicamento	Toxicidad aumentada	Dieta cetogénica clásica de 1.050 calorías de proporción 3: 1 (grasas: carbohidratos + proteínas combinados) Debido a la presencia de convulsiones persistentes, la dieta cetogénica se incrementó a una proporción de 4: 1 (grasas: carbohidratos + proteínas combinados)	No aplica	Disfunción hepática	Resultados no extrapolables. No hay evidencia suficiente que demuestre que el tratamiento concomitante de dieta cetogénica y VPA fue el responsable de inducir la disfunción hepática.
-----	--	----------------------	---------------------	--	-----------	---------------------	--



440	Valproato de sodio: 300 mg, gránulos de liberación sostenida en una cápsula de gelatina dura. Administrado como dosis única en condiciones de ayuno y no ayuno.	Nutrientemedicamento	Absorción (no se altera)	Condiciones de no ayuno: desayuno estandarizado, rico en energía, con un alto contenido de grasa, conformado por 1 rollo de trigo de 90 g, 1 panecillo de 40 g, 30 g de mantequilla, 20 g de miel, 1 rebanada de mortadela de 20 g, 1 rebanada de queso de 20 g, 25 g de queso Brie y 25 g de queso crema (26,6 g de proteína, 43,8 g de grasa, 88 g de Carbohidrato, 3521 kJ). - Refrigerio estándar: 1/2 rollo de pan con 5 g de mantequilla y 10 g de mermelada	No aplica	Durante la administración en ayunas, dos participantes presentaron dolor de cabeza y uno, dolor abdominal. En la administración en condiciones de no ayuno, dos participantes reportaron dolor de cabeza y uno, cansancio.	No se ocultó la asignación a los grupos de tratamiento. Los participantes e investigadores no estaban cegados a la asignación de tratamiento
-----	---	----------------------	--------------------------	---	-----------	--	--



590	Ácido valproico Dosis promedio: 30,2 +/- 12,3 mg/kg/día	Nutrientemedicamento	Absorción (no se altera)	Dieta cetogénica en una proporción 4: 1 (grasas: proteínas y carbohidratos). Se usó un mínimo de 1 g / kg de peso corporal / día de proteína. No se proporciona información específica sobre los alimentos constituyentes de la dieta cetogénica	No aplica	No se reporta. Se indica que la dosis de ácido valproico se disminuyó en nueve casos en los que las concentraciones plasmáticas revelaron estar en el límite del rango terapéutico	Las dosis de los fármacos antiepilépticos tuvieron ajustes durante todo el estudio, por razones clínicas debido a eventos adversos. -No se describe esos efectos adversos
-----	---	----------------------	--------------------------	--	-----------	--	---



Tabla 1 d. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: evaluación GRADE y su justificación.

Artículo No.	Calidad de evidencia según GRADE	Justificación del GRADE asignado
117	Baja	Falta de ocultamiento de la asignación. -Falta de cegamiento de pacientes e investigadores (-2) No considera los factores confusores (-1)
118	Baja	Falta de ocultamiento de la asignación. -Falta de cegamiento de pacientes e investigadores (-2) No considera los factores confusores (-1)
152	Baja	Falta de ocultamiento de la asignación. -Falta de cegamiento de pacientes e investigadores (-2)
172	Moderada	Falta de ocultamiento de la asignación. -Falta de cegamiento de pacientes e investigadores (-2)
255	Baja	No controla adecuadamente los factores de confusores (-1)
346	Muy baja	Descripción incompleta del tratamiento farmacológico y nutricional (-1). No se consideran factores confusores (-1)
379	Moderada	Sesgo de recuerdo en la aplicación del registro dietético (-1). Considera factores confusores (+1)
391	Muy baja	No se consideran factores confusores (-1)
440	Baja	Falta de ocultamiento de la asignación. -Falta de cegamiento de pacientes e investigadores (-2)
590	Baja	-No considera factores de confusión (-1)



Tabla 2. Matriz de la evaluación de la calidad de evidencia GRADE

Artículo N°	Autor(es)	Titulo	Tipo de estudio	Calidad inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia GRADE
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente de dosis-respuesta	Efecto de los factores confusores	
117	A. H. C. Chun, D. J. Hoffman, N. Friedman, et al	Bioavailability of Valproic Acid Under Fasting/ Non fasting Regimens	Ensayo controlado aleatorizado	Moderada	Falta de ocultamiento de la asignación. Falta de cegamiento de pacientes e investigadores (-2)	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo del estudio	No existe imprecisión	No existen sesgos de publicación	38 participante	No existe gradiente de dosis-respuesta	No considera los factores confusores	Baja
118	Vandana Garikipati, et al.	Bioequivalence studies of a new valproic	Ensayo controlado	Moderada	Falta de ocultamiento de la asignación.	No existe inconsistencia	Relacionado con el	No existe	No existen sesgos de	36 participante	No existe gradiente de dosis-	No considera	Baja



		acid delayed-release capsule and divalproex sodium delayed-release tablet	aleatorizado		-Falta de cegamiento o de pacientes e investigadores (-2)	a de resultados	objetivo del estudio	imprecisión	publicación	pantes	respuesta	los factores confusores	
152	S. Ohdo, et al	Circadian Changes of Valproate Kinetics Depending on Meal Condition in Humans	Ensayo controlado aleatorizado	Moderada	Falta de ocultamiento de la asignación. -Falta de cegamiento o de pacientes e investigadores (-2)	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo del estudio	No existe imprecisión	No existen sesgos de publicación	16 participantes	No existe gradiente dosis-respuesta	No considera los factores confusores	Baja
172	S. Dutta, et al.	Comparison of the bioavailability of 250 and 500 mg divalproex	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	Falta de ocultamiento de la asignación. -Falta de cegamiento	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo del estudio	No existe imprecisión	No existen sesgos de	39 participantes	No existe gradiente dosis-respuesta	No considera los factores confusores	Moderada



		sodium extended-release tablets in healthy volunteers			o de pacientes e investigadores (-2)				publicación				
255	G. Heo, et al.	Effect of ketogenic diet and other dietary therapies on anti-epileptic drug concentrations in patients with epilepsy	Estudio analítico o transversal	Moderada	No controla adecuadamente los factores de confusión (-1)	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo del estudio	No existe imprecisión	No existen sesgos de publicación	139 participantes	No existe gradiente dosis-respuesta	No considera los factores confusores	Baja
346	T. Kupiec y R. Vishnu	Fatal seizures due to potential herb-drug	Reporte de caso	Baja	Descripción incompleta del tratamiento	No aplica	Relacionado con el objetivo del estudio	No hay imprecisión	No hay sesgos de publicación	1 persona	No existe un gradiente dosis	No se analizaron factores confusores	Muy baja



		interactions with Ginkgo biloba			farmacológico y nutricional (-1). No se consideran factores confusores (-1)		reporte de caso		publicación		respuesta		
379	V. Vera, et al.	Greater Calcium Intake is Associated with Better Bone Health Measured by Quantitative Ultrasound of the Phalanges in Pediatric Patients Treated with Anticonvulsant Drugs.	Estudio analítico transversal	Moderada	Sesgo de recuerdo en la aplicación del registro dietético (-1)	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo del estudio	No existe imprecisión	No existen sesgos de publicación	65 participantes, confirmados por 33 en el grupo de tratamiento y 32 en el grupo	No existe un gradiente de dosis respuesta	Si considera los factores confusores (+1)	Moderada



										contr ol.			
391	C.E.Stevens et al	Hepatic Dysfunction as a Complication of Combined Valproate and Ketogenic Diet.	Reporte de caso	Baja	No se consideran factores confusores (-1)	No aplica	Relacionado con el objetivo del reporte de caso	No hay imprecisión	No hay sesgos de publicación	1 persona	Existe un gradiente dosis respuesta	No se analizaron factores confusores	Muy baja
440	A. Retzow, et al.	Influence of food on the pharmacokinetics of a new multiple unit sustained release sodium valproate formulation	Ensayo controlado aleatorizado	Moderada	Falta de ocultamiento de la asignación. -Falta de cegamiento de pacientes e investigadores (-2)	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo del estudio	No existe imprecisión	No existen sesgos de publicación	16 participantes	No existe gradiente dosis-respuesta	No considera los factores confusores	Baja



590	Maria G. Dahlin, et al.	Plasma Levels of Antiepileptic Drugs in Children on the Ketogenic Diet	Estudio cuasi-experimental	Moderada	-No considera factores de confusión (-1)	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo del estudio	No existe imprecisión	No existen sesgos de publicación	51 participantes	No existe gradiente dosis-respuesta	No se consideran los factores confusores	Baja
-----	-------------------------	--	----------------------------	----------	--	--	---	-----------------------	----------------------------------	------------------	-------------------------------------	--	------



Tabla 3 a. Evaluación Joanna Briggs Institute para Ensayos controlados aleatorizados

Checklist JBI para Ensayos controlados aleatorios															
Preguntas	Artículo 117			Artículo 118			Artículo 152			Artículo 172			Artículo 440		
	Si	No	Poco claro	Si	No	Poco claro	Si	No	Poco claro	Si	No	Poco claro	Si	No	Poco claro
1. ¿Se usó la aleatorización verdadera para la asignación de participantes a los grupos de tratamiento?			X	X					X			X			X
2. ¿Se ocultó la asignación a los grupos de tratamiento?		X				X		X			X			X	
3. ¿Los grupos de tratamiento fueron similares al inicio?	X			X			X			X			X		
4. ¿Los participantes estaban cegados a la asignación del tratamiento?		X			X			X			X			X	
5. ¿Eran quienes entregaban el tratamiento cegados a la asignación del tratamiento?		X			X			X			X			X	



6. ¿Fueron los evaluadores de resultados cegados a la asignación del tratamiento?		X		X			X			X			X	
7. ¿Los grupos de tratamiento fueron tratados de manera idéntica aparte de la intervención de interés?	X			X			X			X			X	
8. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en términos de su seguimiento?	X			X			X			X			X	
9. ¿Se analizaron los participantes en los grupos a los que se asignaron al azar?	X			X			X			X			X	
10. ¿Se midieron los resultados de la misma manera para los grupos de tratamiento?	X			X			X			X			X	
11. ¿Se midieron los resultados de manera confiable?	X			X			X			X			X	
12. ¿Se usó el análisis estadístico apropiado?	X			X			X			X			X	
13. ¿Fue apropiado el diseño del ensayo, y cualquier desviación del diseño estándar del			X			X	X			X			X	



ECA (aleatorización individual, grupos paralelos) se tuvo en cuenta en la realización y el análisis del ensayo?															
Valoración general	Incluido			Incluido			Incluido			Incluido			Incluido		



**Tabla 3 87. Evaluación
Joanna Briggs Institute para Estudios analíticos transversales**

Checklist JBI para Estudios transversales						
Preguntas	Artículo 255			Artículo 379		
	Si	No	Poco claro	Si	No	Poco claro
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	X			X		
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	X			X		
3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	X			X		
4. ¿Se usaron criterios objetivos y estándar para medir la condición?	X			X		
5. ¿Se identificaron factores de confusión?			X	X		
6. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?		X				X
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	X			X		
8. ¿Se utilizó el análisis estadístico apropiado?	X			X		
Valoración general	Incluido			Incluido		



**Tabla 3 88. Evaluación
Joanna Briggs Institute para Estudios cuasi - experimentales**

Checklist JBI para Estudios cuasi experimentales				
Preguntas	Artículo 590			
	Si	No	Poco claro	No aplica
1. ¿Está claro en el estudio cuál es la "causa" y cuál es el "efecto" (es decir, no hay confusión acerca de qué variable viene primero)?	X			
2. ¿Se incluyó a los participantes en alguna comparación similar?	X			
3. ¿Se incluyó a los participantes en alguna comparación que recibió un tratamiento / atención similar, aparte de la exposición o intervención de interés?		X		
4. ¿Hubo un grupo de control?		X		
5. ¿Hubo múltiples mediciones del resultado tanto antes como después de la intervención / exposición?	X			
6. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en términos de su seguimiento?				X
7. ¿Se incluyeron los resultados de los participantes en las comparaciones medidas de la misma manera?	X			
8. ¿Se midieron los resultados de manera confiable?	X			
9. ¿Se utilizó el análisis estadístico apropiado?	X			
Valoración General	Incluido			



**Tabla 3 89. Evaluación
Joanna Briggs Institute para Reporte de casos**

Checklist JBI para Reporte de casos								
Preguntas	Artículo 346				Artículo 391			
	Si	No	Poco claro	No aplica	Si	No	Poco claro	No aplica
1. ¿Se describieron claramente las características demográficas del paciente?			X			X		
2. ¿Se describió y presentó claramente el historial del paciente como una línea de tiempo?	X				X			
3. ¿Se describió claramente el estado clínico actual del paciente en la presentación?	X						X	
4. ¿Se describieron claramente las pruebas de diagnóstico o los métodos de evaluación y los resultados?	X				X			
5. ¿Se describieron claramente la (s) intervención (es) o el (los) procedimiento (s) de tratamiento?	X				X			
6. ¿Se describió claramente el estado clínico posterior a la intervención?				X	X			
7. ¿Se identificaron y describieron eventos adversos (daños) o eventos no anticipados?			X		X			
8. ¿El informe del caso proporciona lecciones para llevar?			X		X			
Valoración general	Incluido				Incluido			



CAPÍTULO VI

6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El ácido valproico es un antiepiléptico de segunda generación, es un medicamento de amplio espectro por lo cual su administración es muy común para el tratamiento de varios tipos de crisis epilépticas, su mecanismo de acción no es del todo claro, se le considera un fármaco con múltiples y complejos mecanismo de acción a través de procesos neuromoduladores, también posee efectos gabaérgicos y por último, hay datos que sugieren que modularía la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica, que explicaría su acción sobre cuadros afectivos, por lo que ha sido aprobado también para el tratamiento de la fase maníaca del trastorno bipolar.(28)

En cuanto la farmacocinética del ácido valproico la presencia de alimentos retrasa la absorción, pero no modifica la cantidad total del mismo. El ácido valproico se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y esta unión es reversible y saturable. Su metabolismo se da a través de varias vías; entre las más importantes está la conjugación con ácido glucurónico en los microsomas, la oxidación mitocondrial y la oxidación dependiente del CYP 2C9 y CYP 2C19. Las enfermedades hepáticas disminuyen la metabolización del valproato. (28)

6.1. INTERACCIÓN ÁCIDO VALPROICO – PLANTA MEDICINAL

En el reporte de caso realizado por Kupiec y Raj, exponen que la posible interacción entre el ácido valproico, la fenitoína y el ginkgo Biloba fue la causante de las convulsiones y efectos sub terapéutico de dichos fármacos, pese a cumplir estrictamente con la prescripción de los mismos. En la revisión de literatura de este caso se mencionan dos hipótesis 1) las nueces del ginkgo biloba contienen una potente neurotóxica, 4'-O-metoxipiridoxina (4'-MPN), responsable de la inhibición indirecta de la enzima glutamato descarboxilasa, lo que se manifiesta con una reducción de los niveles del ácido γ -amino-butírico (GABA), esta disminución del neurotransmisor inhibitorio puede derivarse en una inducción de convulsiones. 2)



la fenitoína y ácido valproico se metabolizan por CYP2C9 y CYP2C19, el ginkgo biloba tiene un efecto inductivo en estas enzimas, lo cual aceleran su eliminación y por ende disminuye su efecto terapéutico. (29)

6.2. INTERACCIÓN ÁCIDO VALPROICO – NUTRIENTE

6.2.1. Condiciones de ayuno y no ayuno

Las molestias gastrointestinales ocasionadas por el consumo de ácido valproico son muy frecuentes, pueden relacionarse a la dosis administrada o al inicio del tratamiento, entre los más comunes se encuentran la dispepsia, vomito, náuseas y anorexia, estos tipos de efectos adversos puede reducirse usando la forma farmacéutica recubierta de ácido valproico o administrando el fármaco con los alimentos (28), sin embargo esta última practica puede alterar la absorción del medicamento y por ende su biodisponibilidad, por lo que el identificar esta interacción tanto en condiciones de ayuno como después de la ingesta de alimentos es un tema de estudio bastante común; de los once estudios incluidos en esta revisión cuatro reportan la interacción de diferentes formas farmacéuticas en distintas concentraciones de ácido valproico en condiciones de ayuno y no ayuno.

Los estudios presentados a continuación arrojan como resultado un intervalo de confianza del 90% para sus análisis tanto para la concentración máxima y el área bajo la curva, por lo que coinciden al cumplir los criterios de bioequivalencia para sus formas farmacéuticas de ácido valproico tanto en condiciones de ayuno como postprandial.

Chun et al, presenta un estudio controlado aleatorio donde busca determinar la biodisponibilidad de dos formas posológicas (jarabe y capsulas) del ácido valproico bajo condiciones de ayuno y no ayuno, los resultados indican que la absorción de ácido valproico fue más rápida en la presentación de jarabe que en cápsula; la concentración máxima del jarabe ocurrió a las 0,5 horas y para la capsula a las 2 horas en condiciones de ayuno; la presentación en capsula se absorbió más rápidamente cuando se administró en ayunas e inmediatamente



antes de la comida en comparación con inmediatamente después de la comida, no obstante el grado de absorción de cada formulación y para cada régimen de comida fue equivalente sobre la base del área bajo la curva del ácido valproico. Se ha observado en diversos estudios que pese a que los alimentos pueden retrasar la absorción del medicamento, no se modifica la concentración plasmática. (30)

El caso de Garikipati et al, tiene como objetivo examinar la biodisponibilidad relativa de la cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de ácido valproico, en comparación con la tableta de liberación retardada de divalproex sódico, ambas de 500 mg, después de una dosis oral única en condiciones de ayuno y no ayuno en voluntarios sanos, el resultado demostró que la formulación de capsulas de gelatina blanda de liberación retardada de ácido valproico era bioequivalente a los tabletas, al administrarse en condiciones de ayuno y postprandial, la única variación ocurrió en el tiempo máximo de concentración el cual fue 4.8 horas superior en condiciones de no ayuno que de ayuno. (31)

El Dutta et al nos presenta un estudio donde se busca comparar la biodisponibilidad de dos tabletas de liberación prolongada de divalproex sódico de 250 y 500 mg en condiciones de ayuno y no ayuno, el resultado del estudio fue que la formulación de prueba de 250 mg (dos tabletas) de divalproex-ER cumplió con el criterio de bioequivalencia para concentración máxima y área bajo la curva con respecto a la formulación de referencia de 500 mg de divalproex-ER, tanto en condiciones de ayuno como de no ayuno, en voluntarios sanos.(32)

EL caso de Retzow et al, se enfocó en comparar la biodisponibilidad de una nueva formulación de valproato de sodio de liberación sostenida de unidades múltiples administrada bajo dos condiciones nutricionales diferentes ayuno y no ayuno con respecto a la velocidad y al grado de absorción, el área bajo la curva fue de 468 ug/mL para sujetos en ayunas y 458 ug/mL para los sujetos de postprandial; el resultado obtenido fue que la biodisponibilidad del valproato sódico de liberación retardada no se altera al administrarse de manera concomitante con alimentos. (33)



6.2.2. Cambios circadianos

La absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos o proceso ADME, está influenciado por los sistemas circadianos presentes en nuestro organismo el cual se ha adaptado a los periodos de luz solar y oscuridad. Dentro del ritmo circadiano existe la "crono farmacología", la cual determina el momento de la administración del medicamento en relación con los cambios circadianos y permite mantener o mejorar la salud humana al especular el estado de la actividad metabólica y el momento óptimo de ingesta de alimentos al comprender los cambios circadianos en el sistema digestivo. (30,34)

Ohdo et al, expone en su estudio controlado aleatorio la importancia de este proceso en la cinética de absorción del ácido valproico, estudios previos realizados por el mismo Ohdo y su equipo, revelan que la actividad anticonvulsivante del valproato sódico en ratones tenía mayor efecto en la fase clara o de luz; Ohdo et al añade además la hipótesis de que la condición de alimentación puede reconocerse como los mecanismos subyacentes al ritmo de absorción de VPA, por que la absorción de fármacos está influenciada por la cantidad de alimentos en el estómago, y la ingesta de alimentos y agua de animales nocturnos como los roedores está confinada principalmente a la fase oscura. (30,34)

En este estudio presentado en la revisión sistemática se buscaba examinar el efecto de las condiciones de las comidas (desayuno y cena) sobre los cambios circadianos en la cinética del ácido valproico VPA. En los experimentos 1 y 2 la concentración máxima media de ácido valproico fue más alta, el tiempo máximo medio de concentración fue más corto y el valor de la tasa de absorción media fue mayor después de la dosis de la mañana que después de la dosis de la noche, esto sugiere que las diferencias en las condiciones de las comidas entre la mañana y la tarde en nuestra vida diaria juegan un papel importante en el mecanismo subyacente a los cambios circadianos de la absorción de ácido valproico en el hombre. Estos resultados son consistentes con los reportados por Loiseau et al. y Yoshiyama et al, indican que los cambios circadianos en la cinética del VPA ocurren en la fase de absorción, pero no en la fase de eliminación. (35,36)



6.2.3. Dieta Cetogénica

La dieta cetogénica (KD, Ketogenic Diet) es una dieta alta en grasas, adecuada en proteínas y baja en carbohidratos, utilizada como tratamiento concomitante para pacientes con epilepsia refractaria, caracterizada por no lograr un control adecuado solo con tratamiento farmacológico, por este motivo es importante evaluar el efecto de la KD sobre las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos (AED, anti epileptic drugs). Sin embargo, los dos estudios relacionados con este tema están en desacuerdo. Dahlin et al, compararon los niveles séricos de los AED inmediatamente antes y 3 meses después de iniciar la KD, mediante las cuales se demostró que no hay diferencias significativas. Por el contrario, Heo et al, compararon las concentraciones séricas obtenidas desde 90 días antes y hasta el inicio de la terapia dietética y durante la KD, es decir desde el día 30 hasta 120 de la terapia dietética. Se observó que, las concentraciones séricas de los AED disminuyeron, sin embargo, la disminución estadísticamente significativa fue únicamente con el ácido valproico. (37,38)

Stevens et al, abordaron la disfunción hepática como una posible complicación de la combinación de ácido valproico (VPA) y dieta cetogénica (KD), en el reporte de caso de una niña de 18 meses con diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut tratada concomitantemente con KD y topiramato (2.5 mg / kg / día dividido dos veces al día), valproato (20 mg / kg / día dividido dos veces al día) y Clobazam (0.75 mg / kg / día dividido dos veces al día). En días posteriores del inicio de la KD, fue reingresada por presentar neumonía, estudios complementarios demostraron incremento de las enzimas hepáticas y un ultrasonido del cuadrante superior derecho mostro al hígado ligeramente aumentado y con una pequeña cantidad de líquido libre peri hepático, consistente con una disfunción hepática inducida por fármacos, por ende, se procedió a retirar el ácido valproico (VPA) y la KD. Después de 3 días los valores de las enzimas hepáticas mejoraron por lo cual se decidió volver a iniciar la KD y el VPA, e inclusive después de 9 meses de continuar con la KD y el VPA hubo una reducción del 90% de las convulsiones.(39) Este estudio se relaciona con las publicaciones realizadas Kang y Ballaban los cuales describen a la disfunción hepática como una complicación del VPA y la KD, ya que esta última



potencia la toxicidad de dicho fármaco, además que la alta carga de grasa introducida por la dieta cetogénica, junto con la capacidad deteriorada del hígado para descomponerla como consecuencia de la inhibición por VPA, podría producir un estado hepatotóxico. (38–40)

6.2.4. Ausencia de interacciones

Calcio

Los fármacos antiepilépticos pueden interferir con la absorción del calcio, lo que puede provocar problemas óseos (46), por ello Vera et al, mediante un estudio analítico transversal comparó los efectos del tratamiento antiepiléptico en la salud ósea, entre un grupo control y un grupo de tratamiento, de los cuales el 72,7% de los niños estaba en monoterapia con ácido valproico y el 27,3% en poli terapia con otros fármacos. Este estudio expuso diferencias significativas en los datos aportados por el ultrasonido cuantitativo (QUS) aplicado en las falanges proximales de la mano no dominante, ya que el grupo de tratamiento tenía menores valores cuantitativos que el grupo control. La ingesta de calcio se clasificó por terciles, en el grupo de control no hubo diferencias en los terciles según la ingesta de calcio y las cifras de QUS, mientras que, en el grupo de tratamiento el tercil de mayor ingesta de calcio, el QUS fue mayor en comparación con los terciles medio e inferior. Asimismo, se clasificó la ingesta de vitamina D, en la que se observó que las cifras de QUS del grupo control superaron a las del grupo de tratamiento. Las cifras QUS indican una disminución de la calidad ósea de los pacientes pediátricos sometidos a tratamiento antiepiléptico. (40)



CAPÍTULO VII

7.1. CONCLUSIONES

7.1.1. INTERACCIÓN ÁCIDO VALPROICO – PLANTA MEDICINAL

En el reporte de caso publicado por Kupiec (Artículo N° 346, calidad de la evidencia muy baja según evaluación GRADE/ incluido de acuerdo evaluación JBI) la disminución de los efectos terapéuticos de los fármacos antiepilépticos (ácido valproico y fenitoína), se relacionó al consumo crónico de suplementos herbales, compuestos principalmente por ginkgo biloba. No se puede responsabilizar únicamente a esta interacción medicamento – planta medicinal de los niveles sub terapéutico de los fármacos mencionados, sin embargo, no hay otra hipótesis clara que explique la aparición dichos resultados. Por este motivo se debe manejar con precaución la administración de suplementos herbales de Ginkgo biloba concomitantemente con fármacos antiepilépticos. (41)

7.1.2. INTERACCIÓN ÁCIDO VALPROICO – NUTRIENTE

- La interacción entre ácido valproico y alimentos desarrollados por los estudios mencionados en la revisión sistemática cualitativa (Artículos No.117, No 118, No 440 los tres de calidad de evidencia baja y el artículo No 172 de calidad de evidencia moderada según evaluación GRADE/ incluido de acuerdo evaluación JBI) además de lo revisado a través de la literatura se puede llegar a la conclusión de que los alimentos retrasan la absorción de diferentes formas posológicas de ácido valproico sin interferir significativamente en la concentración plasmática del medicamento.(31–33,42)
- En cuanto al interesante artículo expuesto por Ohdo et al (Artículo 152 calidad de evidencia baja según evaluación GRADE/ incluido de acuerdo evaluación JBI) con respecto al efecto de los cambios circadianos en la alimentación y lo mencionado en los artículos citados en la discusión y en las investigaciones más actuales del ciclo circadiano en cuanto a la crono-farmacología y crononutrición existe un mayor efecto de la actividad anticonvulsivante del ácido



valproico en la ingesta correspondiente en las horas de la mañana que en la noche, influenciado tanto por el ciclo circadiano como por el consumo de alimentos de menos densidad energética.(30)

- La dieta cetogénica (KD) se utiliza generalmente en pacientes con epilepsia intratable ya que ayuda a mejorar el control de las convulsiones, sin embargo, se cree que la KD podría tener efecto sobre las concentraciones séricas de los fármacos antiepilépticos (AED). En el estudio realizado por Dahlin et al (Artículo N° 590, calidad de la evidencia baja) no hubo diferencias significativas en las concentraciones séricas de los AED, incluido entre ellos el ácido valproico; no obstante, en el estudio de Heo et al (Artículo N° 255, calidad de la evidencia baja según evaluación GRADE/ incluido de acuerdo evaluación JBI), si hubo una disminución estadísticamente significativa del ácido valproico.(38) Al ser el último estudio más actualizado y además poseer una muestra más grande de participantes que tomaban ácido valproico, se recomienda un manejo cuidadoso entre la dieta cetogénica y la administración concomitante con VPA, ya que la KD es imprescindible en estos casos, se debe optar por vigilar constantemente los niveles de los fármacos antiepilépticos, especialmente el ácido valproico. (37,41)
- En un caso reporte publicado por Stevens et al (Artículo N°391, calidad de evidencia muy baja según evaluación GRADE/ incluido de acuerdo evaluación JBI), abordaron la disfunción hepática como una posible complicación de la combinación de ácido valproico (VPA) y dieta cetogénica (KD), demostrado mediante el aumento de las enzimas hepáticas y un estudio de imagen. Pese que la dieta cetogénica puede potenciar el efecto hepatotóxico del fármaco antiepiléptico, estos efectos son reversibles, una vez se detiene el ácido valproico, por lo que no se recomienda suspender la dieta cetogénica, en especial porque ha ayudado a mejorar el control de las convulsiones y a mejorar la calidad de vida de la niña.(39)
- El tratamiento con fármacos antiepilépticos, principalmente con ácido valproico puede conducir a alteraciones óseas, lo cual se evidencia en el estudio realizado por Vera et al (Artículo N° 379, calidad de la evidencia moderada según evaluación GRADE/ incluido de acuerdo evaluación JBI), por este motivo



se debe vigilar la ingesta adecuada de calcio con el fin de evitar efectos negativos en la salud ósea de los pacientes pediátrico. (40)

7.2. RECOMENDACIONES

- El consumo de compuestos nutracéuticos es una práctica frecuente y poco regulada, diversos estudios y reportes de caso evidencian una posible interacción entre fármacos y estos productos a base de plantas, el consumo de ginkgo biloba y ácido valproico ha sido analizado y se han expuesto dos hipótesis que indican como esta planta puede inducir a umbrales sub terapéuticos este medicamento, por lo que se desaconseja consumir el ginkgo biloba cuando se está bajo tratamiento farmacológico con ácido valproico.
- Los estudios incluidos en esta revisión indican que las diferentes formas farmacéuticas del ácido valproico son bioequivalente y biodisponibles tanto en condiciones de ayuno y no ayuno ya que solo puede retrasarse su absorción, pero no su concentración plasmática, por lo cual el ingerir de manera simultánea el fármaco y alimentos puede ser una práctica aceptable en especial en aquellos tratamientos crónicos, al inicio de la terapia con ácido valproico o para disminuir las molestias gástricas.
- Los cambios circadianos en el organismo han despertado el interés de diversos investigadores desde hace varios años atrás hasta la actualidad, con el fin de optimizar el consumo de los alimentos como de los efectos terapéuticos de los fármacos, es recomendable ingerir el ácido valproico en las horas de la mañana tanto para mejorar el efecto de la actividad anticonvulsivante como para optimizar su absorción ya que generalmente la alimentación en las horas de la mañana se caracteriza por una menor densidad energética y facilitaría de esta manera la absorción de este medicamento y de ser necesario consumir una dosis en las horas de la noche sería pertinente consumir una cena ligera moderada en grasa.
- La dieta cetogénica o KD, ha sido un tratamiento coadyuvante para la epilepsia refractaria especialmente para niños y adolescentes con resultados positivos en el control de crisis convulsivas, sin embargo dadas las características de esta



dieta la cual es alta en grasas, es cuestionable la administración de este tipo de alimentación concomitante con medicamentos antiepilépticos, pues podría alterar negativamente el funcionamiento hepático, por tanto, se recomienda evaluar parámetros clínicos (transaminasas hepáticas) y estudios

de imagen del hígado previa a la prescripción de la dieta cetogénica. Es importante ser más crítico al sugerir la dieta cetogénica en niños menores de 2 años, con enfermedad genética de tipo cerebral y con monoterapia o poli terapia con ácido valproico, pues ya son condicionantes que pueden inducir disfunción hepática per se y al administrar la dieta cetogénica podría alterar aún más el funcionamiento del hígado. (28)

- En cuanto a la interacción farmacocinética entre el ácido valproico y la dieta cetogénica se ha encontrado estudios que revelan la reducción de la biodisponibilidad de manera significativa del fármaco, por lo cual es recomendable monitorizar la concentración plasmática de ácido valproico cuando se esté administrando una dieta cetogénica.
- Uno de los efectos adversos observados y estudiados con frecuencia es la disminución de la densidad ósea a causa del consumo crónico de medicamentos antiepilépticos especialmente el ácido valproico, por lo cual es recomendable vigilar la ingesta adecuada de calcio especialmente en pacientes pediátricos con el fin de mantener la salud ósea y disminuir la progresión de estas alteraciones.



CAPÍTULO VIII

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Mary F. Paine, Swati Naga, Yvonne S. Lin, Aneesh A. Argikar, Scott J. Brantley. Herb–Drug Interactions: Challenges and Opportunities for Improved Predictions [Internet]. 2014 [citado 27 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3935140/>
2. Kamboj A, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Hodges NL, Smith GA. Antidepressant and antipsychotic medication errors reported to United States poison control centers. - PubMed - NCBI [Internet]. 2018 [citado 27 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29740912>
3. Ötles S, Senturk A. Food and drug interactions: a general review. Acta Sci Pol Technol Aliment. marzo de 2014;13(1):89-102.
4. Mestres. C, Duran. M. Farmacología en Nutrición. 1º. España: Medica Panamericana; 2011. 312 p.
5. García Martín G, Serrano Castro PJ. Epidemiología de la epilepsia en España y Latinoamérica. Rev Neurol [Internet]. 2018 [citado 28 de abril de 2019];67(07):249. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018128>
6. Sánchez Álvarez JC, Ramos Lizana J, Machado Casas IS, Serrano Castro PJ, Martínez Antón JL, Ruiz Giménez J, et al. Tratamiento combinado con fármacos antiepilépticos. Guía Andaluza de Epilepsia 2015. Rev Neurol [Internet]. 2015 [citado 8 de mayo de 2019];60(08):365. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2014528>
7. Nestor Javier Mancera-Rodríguez, Monica Buenaño. Ethnobotanical study of medicinal plants used by rural inhabitants of the parish San Carlos Quevedo in Ecuador.



8. Ruiz.E, Moreira, J. Metabolitos secundarios en plantas medicinales usadas para problemas gastrointestinales. Una revision sobre medicina ancestral [Internet]. 2017 [citado 27 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/Basedelaciencia/article/view/1036/974>
9. Bedoya R, Romero N. Ecuador. Análisis multidisciplinar desde el enfoque de género. GRAAL.
10. Gerber W, Steyn J, Kotzé A, Hamman J, Gerber W, Steyn JD, et al. Beneficial Pharmacokinetic Drug Interactions: A Tool to Improve the Bioavailability of Poorly Permeable Drugs. *Pharmaceutics* [Internet]. 26 de julio de 2018 [citado 27 de agosto de 2018];10(3):106. Disponible en: <http://www.mdpi.com/19994923/10/3/106>
11. Lim JW, Chee SX, Wong WJ, He QL, Lau TC. Traditional Chinese medicine: herb-drug interactions with aspirin. *Singapore Med J* [Internet]. mayo de 2018 [citado 27 de agosto de 2018];59(5):230-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966631/>
12. Assiri GA, Nada Atef Shebl, Aloudah N, Elizabeth Grant, Hisham Aljadhey,, Aziz Sheikh. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature [Internet]. 2018 [citado 27 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5942474/>
13. Péter S, Navis G, de Borst MH, von Schacky C, van Orten-Luiten ACB, Zhernakova A, et al. Public health relevance of drug–nutrition interactions. *Eur J Nutr* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 27 de agosto de 2018];56(2):23-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1510-3>
14. Modi A, Germain E, Soma V, Munjal I, Rinke ML. Epidemiology of and Risk Factors for Harmful Anti-Infective Medication Errors in a Pediatric Hospital. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 13 de junio de 2018;



15. Li H, Deng J, Yue Z, Zhang Y, Sun H. Detecting drug-herbal interaction using a spontaneous reporting system database: an example with benzylpenicillin and qingkailing injection. *Eur J Clin Pharmacol*. septiembre de 2015;71(9):1139-45.
16. Wang X-L. Potential herb-drug interaction in the prevention of cardiovascular diseases during integrated traditional and Western medicine treatment. *Chin J Integr Med*. enero de 2015;21(1):3-9.
17. John E. Hall. Guyton & Hall. Tratado de Fisiología médica. 13^o. Elsevier Saunders; 1068 p.
18. Lorenzo, P., A. Moreno, M.A Moreno. Velazquez. Farmacología Básica y Clínica. 18 edición. 2008.
19. Marahatta A, Bhandary B, Jeong S-K, Kim H-R, Chae H-J. Soybean greatly reduces valproic acid plasma concentrations: A food–drug interaction study. *Sci Rep* [Internet]. 12 de marzo de 2014 [citado 27 de agosto de 2018];4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950581/>
20. Zhang L, Liu L, Chu X, Xie H, Cao L, Guo C, et al. Combined effects of a highfat diet and chronic valproic acid treatment on hepatic steatosis and hepatotoxicity in rats. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. marzo de 2014 [citado 27 de agosto de 2018];35(3):363-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4647887/>
21. Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, Ministerio de salud pública del Ecuador. CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA – Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria [Internet]. [citado 27 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.controlsanitario.gob.ec/cnfv/>
22. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. :38.
23. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Plantas Medicinales de la sierra [Internet]. Disponible en:



<https://bibliotecapromocion.msp.gob.ec/greenstone/collect/promocin/index/assoc/HASH0190.dir/doc.pdf>

24. Ministerio de Salud Publica del Ecuador, Direccion nacional de articulacion y manejo del sistema de salud y. Manual del Modelo de Atencion Integral de Salud - MAIS [Internet]. 2012. Disponible en:
http://instituciones.msp.gob.ec/somossalud/images/documentos/guia/Manual_MAIS-MSP12.12.12.pdf
25. Ferreira I, Urrutia G, Coello P-A. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación | Revista Española de Cardiología. [citado 21 de mayo de 2020];64(8). Disponible en:
<http://www.revespcardiol.org/es-revisiones-sistematicas-metaanalisis-basesconceptuales-articulo-resumen-S0300893211004507?redirect=true>
26. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, , Oxman A. GRADE Handbook. 2013.
27. ebp - Critical Appraisal Tools | Joanna Briggs Institute [Internet]. [citado 15 de mayo de 2020]. Disponible en:
https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools
28. Daray F, Rebok F. NEUROPSICOFARMACOLOGIA. CONCEPTOS BASICOS. ResearchGate [Internet]. junio de 2014; Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/337470137_NEUROPSICOFARMACOLOGIA_CONCEPTOS_BASICOS
29. Kupie. Fatal Seizures Due to Potential Herb-Drug Interactions with Ginkgo Biloba | Journal of Analytical Toxicology | Oxford Academic. J Anal Toxicol [Internet]. [citado 23 de febrero de 2020]; Disponible en:
<https://academic.oup.com/jat/article/29/7/755/731527>
30. Ohdo S, Nakano S, Ogawa N. Circadian Changes of Valproate Kinetics Depending on Meal Condition in Humans-. 9 [Internet]. septiembre de 1992 [citado 23 de febrero de 2020];32:822-6. Disponible en:
<https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1552-4604.1992.tb03889.x>



31. Garikipati V, Toops DS, Fang Q. Bioequivalence studies of a new valproic acid delayed-release capsule and divalproex sodium delayed-release tablet: : Vol 24, No 7. *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. 27 de mayo de 2008 [citado 23 de febrero de 2020];24:1869-76. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/03007990802122735?journalCode=icmo20>
32. Dutta S, Zhang Y, Lee LL, O´Dea R. Comparison of the bioavailability of 250 and 500 mg divalproex sodium extended-release tablets in healthy volunteers. 8 [Internet]. noviembre de 2004 [citado 23 de febrero de 2020];25:353-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdd.421>
33. Retzow A, Vens-Cappell B, Wangemann M. Influence of food on the pharmacokinetics of a new multiple unit sustained release sodium valproate formulation. 12 [Internet]. diciembre de 1997 [citado 23 de febrero de 2020];47:1347-50. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/13780878_Influence_of_food_on_the_pharmacokinetics_of_a_new_multiple_unit_sustained_release_sodium_valproate_formulation
34. Tahara Y, Shibata S. Chrono-biology, Chrono-pharmacology, and Chrononutrition. 3 [Internet]. 2014 [citado 23 de febrero de 2020];124:320-35. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/124/3/124_13R06CR/_article
35. Loiseau P, Cenraud B, Levy R, Akbaraly R, Brachet-Liermain A, Guyot M, et al. Diurnal Variations in Steady-state Plasma Concentrations of Valproic Acid in Epileptic Patients. diciembre de 1982 [citado 23 de febrero de 2020];7:544-52. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003088-198207060-00004>
36. Yoshiyama Y, Nakano S, Ogawa N. Chronopharmacokinetic Study of Valproic Acid in Man: Comparison of Oral and Rectal Administration. 11 [Internet]. noviembre de 1989 [citado 23 de febrero de 2020];29. Disponible en: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1552->



4604.1989.tb03277.x

37. Dahlin M, Beck O, Amark P. Plasma Levels of Antiepileptic Drugs in Children on the Ketogenic Diet. 1 [Internet]. julio de 2006 [citado 23 de febrero de 2020];35:6-10. Disponible en: [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(05\)00660-0/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(05)00660-0/fulltext)
38. Heo G, Kim SH, Chang MJ. Effect of ketogenic diet and other dietary therapies on anti.epileptic drug concentrations in patients with epilepsy - Heo - 2017 - Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics - Wiley Online Library. 6 [Internet]. [citado 23 de febrero de 2020];24:758-64. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpt.12578>
39. Stevens CE, Turner Z, Kossoff EH. Hepatic Dysfunction as a Complication of Combined Valproate and Ketogenic Diet. Pediatric Neurology [Internet]. enero de 2016 [citado 23 de febrero de 2020];54:82-82. Disponible en: [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(15\)30125-9/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(15)30125-9/fulltext)
40. Vera V, Moran JM, Barros P, Canal-Macias ML, Guerrero-Bonmatty R, CostaFernandez C, et al. Nutrients | Free Full-Text | Greater Calcium Intake is Associated with Better Bone Health Measured by Quantitative Ultrasound of the Phalanges in Pediatric Patients Treated with Anticonvulsant Drugs. 12 [Internet]. diciembre de 2015 [citado 23 de febrero de 2020];7:9908-17. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/7/12/5517>
41. Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. J Anal Toxicol. octubre de 2005;29(7):755-8.
42. Ali II, Schuh L, Barkley GL, Gates JR. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. Epilepsy Behav [Internet]. 1 de junio de 2004 [citado 23 de febrero de 2020];5(3):296-300. Disponible en: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(04\)00073-3/abstract](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(04)00073-3/abstract)



CAPÍTULO IX

9. ANEXOS

9.1. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Base de datos	Recopilación de publicaciones de contenido científico-técnico en un área específica de la salud (PubMed y Biblioteca Virtual de la Salud BVS), y multidisciplinaria (SCOPUS), que compila la mayor cantidad de producción científicatécnica en un área de conocimiento específica	Científicotecnológica y de investigación	Base de datos en la que se encuentra el artículo científico de interés mediante la aplicación de la ecuación de búsqueda	Escala cualitativa nominal - PubMed - BVS - Scopus
Revista científica	Publicación periódica, indexada, que compila artículos científicos para la difusión de información novedosa de carácter científico en una determinada área del conocimiento	Científicotecnológica y de investigación	Nombre de la revista en la que se publicó el artículo científico de interés	Escala cualitativa nominal Nombres de revistas científicas indexadas
Año de publicación	Año de publicación del artículo de interés en la revista científica	Cronológica	Información de la fecha de publicación registrada en el artículo científico	Escala cualitativa ordinal Años 1960 a 2019.



Idioma	Sistema de signos que utiliza una comunidad para comunicarse oralmente o por escrito.	Lingüística	Idioma de publicación del artículo científico	Escala cualitativa nominal - inglés -Español
Término MeSH	Vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros científicos	Científicotecnológica y de investigación	Términos MeSH registrados en las bases de datos PubMed, BVS y Scopus	Escala cualitativa nominal -Términos MeSH relacionados con el tema interacciones entre nutrientes y/o plantas medicinales y ácido valproico
Evaluación GRADE	Instrumento empleado para evaluar la calidad científica de los estudios primarios de precisión diagnóstica. Complementa el proceso de extracción de datos de una revisión sistemática.	Científicotecnológica y de investigación	Resultado obtenido de la aplicación del cuestionario GRADE para la evaluación del artículo de interés	Escala cualitativa ordinal Calidad de evidencia a. muy baja b. baja c. moderada d. alta



<p>Evaluación JBI (Joanna Briggs Institute)</p>	<p>Instrumento empleado para evaluar la calidad metodológica de los estudios primarios y determinar la posibilidad de sesgo en su diseño, metodología y análisis.</p>	<p>Científico-tecnológica y de investigación</p>	<p>Resultado obtenido de la aplicación de la evaluación JBI para la evaluación del artículo de interés</p>	<p>Escala cualitativa nominal aplicada para cada tipo de estudio científico</p> <p>Cumplimiento de la calidad del estudio</p> <ul style="list-style-type: none">a. Incluyeb. Excluyec. Buscar más información
---	---	--	--	---



9.2. Cronograma

Actividades	Meses					
	1	2	3	4	5	6
Identificación de artículos potenciales	X					
Selección de artículos potenciales		X	X			
Extracción de datos de los estudios primarios		X	X			
Interpretación de la información recolectada				X	X	
Escritura del informe final del proyecto de tesis						X



9.3. Criterios de estrategias de búsqueda para PubMed

1	"valproic acid" [Mesh] OR "2-propylpentanoic acid" OR "2 propylpentanoic acid" OR "magnesium valproate" OR "sodium valproate" OR "calcium valproate" OR "valproate" OR "propylisopropylacetic acid"
2	epilepsy [Mesh] OR epilep* OR seizure OR aura
3	"food-drug interaction" [Mesh] OR "food drug interaction" OR "food-drug" OR "drug-food" OR "food interaction"
4	"herb-drug interaction"[Mesh] OR "herb drug interaction" OR "herb-drug" OR "drug-herb" OR "plant-drug interaction" OR "plant drug interaction" OR "plant-drug" OR "drug-plant" OR "herbal drug interaction" OR "herbal-drug interaction" OR "herbal-drug" OR "drug-herbal"