

# Efectos del fenobarbital, ácido valproico y carbamazepina sobre lípidos y lipoproteínas séricas en población infanto-juvenil

J. de Juan Frigola, M. Crespo Hernández, S. Braga Hernández\*

**Resumen.** Se analizaron los lípidos y lipoproteínas séricas en 432 epilépticos menores de 14 años que recibían de forma crónica (más de 6 meses) tratamiento con fármacos anticonvulsivantes: fenobarbital (PB) 255, ácido valproico (VPA) 92 y carbamazepina (CBZ) 85. Cada grupo se estudió en función del sexo, edad y fármaco recibido, comparándose los resultados con los obtenidos simultáneamente en 490 niños sanos del mismo entorno social. Las modificaciones que aquí se reseñan tienen valor significativo ( $p < 0,05$ ) respecto a la población control. El PB indujo aumento del nivel sérico del colesterol total (C-total) en el sexo femenino y de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en ambos sexos. El VPA elevó los niveles séricos de la apoproteína A-II (Apo A-II) en todos los grupos y los de C-HDL en los varones en el grupo de edad de 6 a 13 años. El tratamiento con CBZ aumentó los niveles séricos del C-total, C-HDL, fosfolípidos y apoproteína A-I (Apo A-I) en todos los grupos, las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en el sexo femenino y los de la apoproteína B (Apo B) en el masculino. El cociente C-total/C-HDL fue menor, de forma significativa, en el grupo de varones de 6 a 13 años de edad con cualquiera de los tres fármacos empleados respecto a los de la población control.

*An Esp Pediatr 1996;44:133-138.*

**Palabras clave:** Lípidos; Lipoproteínas; Anticonvulsivantes; Fenobarbital; Acido valproico; Carbamazepina.

## EFFECTS OF PHENOBARBITAL, VALPROIC ACID AND CARBAMAZEPINE ON SERUM LIPIDS AND LIPOPROTEINS IN A PEDIATRIC POPULATION

**Abstract:** Lipids and serum lipoproteins were analyzed in 432 epileptic children younger than 14 years of age who received chronic treatment (more than 6 months) with anticonvulsive drugs: phenobarbital (n = 255), valproic acid (n = 92) and carbamazepine (n = 85). The children were grouped according to sex, age and the drug administered and compared with 490 healthy children from the same social environment. The biochemical findings significantly different ( $p < 0.05$ ) from the control population were as follows: phenobarbital increased serum total cholesterol levels in females and high density lipoproteins in both sexes. Valproic acid raised serum A-II apoprotein levels in every group and serum C-HDL levels in the 6 to 13 year old male group. Treatment with carbamazepine raised serum total cholesterol levels, C-HDL, phospholipid and A-I apoprotein in all groups, low density lipoproteins in females and B apoprotein males. The total cholesterol/LDL ratio was significantly lower in the 6 to 13 year old male group with any of the drugs used when compared to the control population.

**Key words:** Lipids; Lipoproteins; Anticonvulsant drugs; Phenobarbital; Valproic acid; Carbamazepine.

Unidad de Neuropediatría, Departamento de Pediatría. \*Servicio de Análisis Clínicos. I.N. Silicosis. Hospital Central de Asturias. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.

*Correspondencia:* Julián de Juan Frigola.

Unidad de Neuropediatría. Dpto de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Centro Materno-Infantil. C/ Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo.

*Recibido:* Octubre 1994

*Aceptado:* Mayo 1995

## Introducción

La epilepsia es una enfermedad crónica de etiología variada que tiene gran prevalencia en la edad infanto-juvenil. Para su tratamiento precisa el empleo de fármacos durante largos períodos de tiempo. Fenobarbital (PB), ácido valproico (VPA) y carbamazepina (CBZ) son algunos de los más utilizados en la edad pediátrica.

Los efectos que estos fármacos inducen sobre los distintos sistemas y órganos de la economía humana, cuando son administrados de forma crónica, son generalmente adversos: desde alteraciones del metabolismo fosfocálcico, induciendo osteopatías<sup>(1)</sup>, de la función tiroidea<sup>(2)</sup>, pancreática<sup>(3)</sup> o hepática<sup>(4,5)</sup>, hasta alteraciones en diverso grado de las funciones cognitivas y conductuales<sup>(6,7)</sup>.

Estudios previos indican que las drogas antiepilépticas también pueden producir modificaciones en el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas séricas, tales como aumento de la colesteroemia (C-total)<sup>(8)</sup>, de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL)<sup>(9)</sup>, o de los triglicéridos<sup>(10)</sup>, así como descenso de los niveles séricos de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)<sup>(11)</sup>.

Epilépticos adultos, que recibían anticonvulsivantes de forma crónica, tenían aumento de los niveles séricos de C-HDL y menor prevalencia de infartos de miocardio que la población control<sup>(12)</sup>.

La isquemia de miocardio es la principal secuela de la arterioesclerosis, enfermedad de origen multifactorial que tiene su comienzo en épocas tempranas de la vida<sup>(13-15)</sup>. En su desarrollo influyen factores genéticos<sup>(16-19)</sup> y medioambientales<sup>(20,21)</sup>, sobre todo nutricionales<sup>(22-26)</sup>.

Entre los factores de riesgo cardiovascular, las alteraciones del metabolismo lipoproteico juegan un papel fundamental<sup>(27,28)</sup>. En los adultos el riesgo de enfermedad coronaria aumenta en razón directa del colesterol sérico, principalmente, el transportado por las C-LDL<sup>(29-36)</sup>, o bien si se produce un descenso en los niveles séricos de las C-HDL<sup>(37-39)</sup>.

Estudios epidemiológicos y clínicos han puesto de manifiesto que las modificaciones en los hábitos de vida y de los factores de riesgo, así como los fármacos, pueden modificar o, al menos retrasar, el desarrollo de la arterioesclerosis<sup>(40-48)</sup>.

Algunos de los efectos secundarios que los fármacos anticonvulsivantes, cuando son empleados de forma crónica, inducen sobre el metabolismo lipoproteico, tales como descenso en el nivel sérico de C-LDL<sup>(11)</sup> o aumento del nivel sérico de

Tabla I Lípidos y lipoproteínas séricas en población infantil con tratamiento anticonvulsivante y grupo control

		Mujeres (18 m-13 a)			Varones (18 m-5 a)			Varones (6 a-13 a)		
		n	M ± DE (mg/dl)	p	n	M ± DE (mg/dl)	p	n	M ± DE (mg/dl)	p
Colesterol total	C	152	171,75 ± 30,52		130	159,01 ± 28,34		208	167,64 ± 25,35	
	PB	133	185,28 ± 30,59	<0,05	58	184,84 ± 30,34	<0,05	64	178,95 ± 31,59	NS
	VPA	45	171,67 ± 26,62	NS	12	159,25 ± 49,18	NS	35	166,48 ± 21,14	NS
	CBZ	38	196,31 ± 31,58	<0,05				47	192,66 ± 26,01	<0,05
Triglicéridos	C	152	76,92 ± 35,71		130	79,24 ± 34,63		208	72,88 ± 32,09	
	PB	133	69,13 ± 27,87	NS	58	76,88 ± 32,08	NS	64	67,20 ± 29,44	NS
	VPA	45	69,62 ± 31,42	NS	12	72,08 ± 21,42	NS	35	67,83 ± 37,29	NS
	CBZ	38	75,21 ± 33,84	NS				47	70,38 ± 28,30	NS
C-HDL	C	152	49,94 ± 11,03		130	45,11 ± 11,17		208	52,67 ± 10,66	
	PB	133	55,76 ± 11,66	<0,05	58	54,12 ± 14,64	<0,05	64	60,47 ± 11,95	<0,05
	VPA	45	51,11 ± 8,84	NS	12	49,92 ± 15,65	NS	35	60,17 ± 12,01	<0,05
	CBZ	38	60,52 ± 12,83	<0,05				47	66,38 ± 16,70	<0,05
C-LDL	C	152	106,76 ± 26,44		130	97,91 ± 26,05		208	100,55 ± 23,37	
	PB	133	115,52 ± 26,76	NS	58	114,59 ± 26,06	<0,05	64	106,64 ± 25,30	NS
	VPA	45	106,80 ± 26,15	NS	12	95,58 ± 36,58	NS	35	92,60 ± 18,82	NS
	CBZ	38	121,53 ± 25,46	<0,05				47	121,28 ± 22,77	NS
Fosfolípidos	C	152	193,04 ± 35,16		127	181,20 ± 28,15		208	193,60 ± 25,62	
	PB	133	207,11 ± 27,90	<0,05	58	207,03 ± 32,25	<0,05	64	203,20 ± 38,84	NS
	VPA	45	196,58 ± 27,10	NS	12	194,75 ± 39,85	NS	35	201,46 ± 21,93	NS
	CBZ	38	211,21 ± 37,14	<0,05				47	220,66 ± 33,39	<0,05
APO AI	C	149	144,25 ± 24,13		127	125,76 ± 23,58		207	142,97 ± 24,08	
	PB	133	148,67 ± 20,77	NS	57	147,56 ± 23,21	<0,05	64	158,33 ± 23,83	<0,05
	VPA	45	140,93 ± 17,21	NS	12	142,08 ± 30,12	NS	35	156,37 ± 20,93	NS
	CBZ	38	159,39 ± 26,03	<0,05				46	171,30 ± 26,65	<0,05
APO AII	C	149	50,63 ± 7,36		127	47,98 ± 8,06		207	49,92 ± 6,93	
	PB	133	47,05 ± 6,37	<0,05	57	51,46 ± 6,34	NS	64	50,45 ± 6,65	NS
	VPA	45	56,42 ± 8,40	<0,05	12	57,58 ± 8,55	<0,05	35	60,31 ± 6,06	<0,05
	CBZ	38	48,50 ± 6,55	NS				46	52,24 ± 6,06	NS
APO B	C	149	73,11 ± 20,49		127	66,76 ± 23,51		207	63,05 ± 18,46	
	PB	133	72,44 ± 20,49	NS	57	76,07 ± 22,31	NS	64	62,86 ± 13,97	NS
	VPA	45	71,60 ± 19,94	NS	12	71,42 ± 25,87	NS	35	62,51 ± 15,41	NS
	CBZ	38	77,89 ± 20,15	NS				46	74,67 ± 20,60	<0,05

M = Media. DE = Desviación estándar. C-HDL = Lipoproteínas de alta densidad. C-LDL = Lipoproteínas de baja densidad. C = Población control. PB = Población en tratamiento con fenobarbital. VPA = Grupo en tratamiento con ácido valproico. CBZ = Población en tratamiento con carbamazepina.

C-HDL<sup>(9,12)</sup>, podrían ser considerados como efectos no adversos, incluso beneficiosos.

Nuestro estudio desea valorar la repercusión en la infancia del tratamiento prolongado con PB, VPA y CBZ sobre el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas séricas.

## Material y métodos

Se estudiaron 922 niños en edades comprendidas entre los 18 meses y 13 años; de ellos, 432 recibían de forma prolongada tratamiento con fármacos anticonvulsivantes: 255 recibían PB (133 niñas y 122 niños), 92 VPA (45 mujeres y 47 varones) y 85 CBZ (38 del sexo femenino y 47 del masculino); 490 niños y niñas sanas del mismo entorno social que no recibían ningún ti-

po de medicación que se consideraron como grupo control (152 del sexo femenino y 338 del masculino).

En todos ellos se hicieron las siguientes determinaciones: C-total, triglicéridos, fosfolípidos, C-HDL, C-LDL, Apo AI, Apo AII y Apo B. También se determinó el cociente C-total/C-HDL, que se obtiene de dividir el nivel sérico del colesterol total entre el nivel sérico de las lipoproteínas de alta densidad.

El estudio se realizó en función del fármaco recibido, del sexo y por grupos de edad (18 meses a 5 años y 6 a 13 años), si bien, las mujeres se agrupan en uno sólo (18 meses a 13 años), ya que en éstas, en el estudio de la población control, los parámetros estudiados no presentaban diferencias por subgrupos de edad, como sí ocurría en los varones<sup>(49)</sup>.

Tabla II Cociente C-total/C-HDL  
Examen comparativo en función del sexo, edad y fármaco versus grupo control

<i>Mujeres (18 meses - 13 años)</i>						
<i>Fármaco</i>	<i>muestra</i>	<i>muestra</i>		<i>control (n = 151)</i>		<i>P</i>
		<i>M</i>	<i>DE</i>	<i>M</i>	<i>DE</i>	
PB	(n = 133)	3,42	0,69	3,56	0,83	NS
VPA	(n = 45)	3,50	1,05	3,56	0,83	NS
CBZ	(n = 38)	3,34	0,69	3,56	0,83	NS

  

<i>Varones (18 meses - 5 años)</i>						
<i>Fármaco</i>	<i>muestra</i>	<i>muestra</i>		<i>control (n = 130)</i>		<i>P</i>
		<i>M</i>	<i>DE</i>	<i>M</i>	<i>DE</i>	
PB	(n = 58)	3,55	0,81	3,69	0,92	NS
VPA	(n = 12)	3,23	0,56	3,69	0,92	NS
CBZ	(n = 2)	3,23	0,12			

  

<i>Varones (6 - 13 años)</i>						
<i>Fármaco</i>	<i>muestra</i>	<i>muestra</i>		<i>control (n = 208)</i>		<i>P</i>
		<i>M</i>	<i>DE</i>	<i>M</i>	<i>DE</i>	
PB	(n = 64)	3,03	0,61	3,29	0,71	< 0,05
VPA	(n = 35)	2,85	0,56	3,29	0,71	< 0,05
CBZ	(n = 47)	3,03	0,66	3,29	0,71	< 0,05

*M = media. DE = desviación estándar. PB = población en tratamiento con fenobarbital. VPA = grupo en tratamiento con ácido valproico. CBZ = grupo en tratamiento con carbamazepina.*

Los fármacos se administran a una dosis media de 3,5 mg/kg/día para el PB, 25 mg/kg/día para el VPA y 15 mg/kg/día para la CBZ, todos ellos repartidos cada 12 horas.

Se consideró requisito imprescindible que recibieran el tratamiento al menos durante 6 meses, dato que en algunos enfermos superó los 4 años.

La toma de la muestra se realizó por las mañanas en ayunas de 12 horas y antes de recibir la dosis correspondiente del fármaco, determinándose simultáneamente los niveles séricos del mismo.

Se empleó el sistema de extracción al vacío con tubo de barrera de material inerte activador del coágulo y tapón lubricado con silicona, extrayéndose de las venas mediana basilica o mediana cefálica de 5 a 10 ml de sangre, siendo centrifugados a 3.000 rpm durante 15 minutos en centrífuga Labofuge GL. El C-total, C-HDL y triglicéridos se determinaron en suero fresco y los fosfolípidos, apoproteínas AI, AII y B, tras congelación a -20°C.

El C-total, C-HDL, triglicéridos y fosfolípidos se determinaron en un autoanalizador Hitachi 705. Para el C-total se empleó el método enzimático PAP, comercializado por Biomérieux<sup>(50,51)</sup>. Para los triglicéridos, el método enzimático PAP 150 (hidrólisis enzimática de los triglicéridos y determinación subsiguiente del glicerol formado)<sup>(52)</sup>. El C-HDL fue determinado por el método Chod-PAP, empleando como reactivo

precipitante el ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio, comercializado por Boehringer Mannheim GmbH diagnóstica<sup>(53,54)</sup>. Para el C-LDL se utilizó la fórmula de Friedewald<sup>(55)</sup>, puesto que ninguna muestra tenía cifras de triglicéridos superiores a 400 mg/dl: C-LDL = C-total - (C-HDL + triglicéridos / 5). Fosfolípidos: método enzimático PAP 150, comercializado por Biomérieux<sup>(56)</sup>; los fosfolípidos (lecitina, isolecitina y esfingomielina) son hidrolizados por la fosfolipasa D. La colina liberada se determina por la reacción de TRINDER<sup>(57)</sup>. Las apoproteínas AI, AII y B se determinaron por inmunodifusión radial simple según el método de Mancini<sup>(58)</sup>.

El análisis estadístico fue realizado en la Unidad de Estadística e Informática del INSALUD. Se empleó una base de datos Dbase III plus utilizando el software SPSS/PC + 3.0, realizando una estadística descriptiva, así como listados de frecuencia, test de Student y análisis de varianza de una vía. Las diferencias en los parámetros estudiados fueron consideradas estadísticamente significativas para un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Las concentraciones plasmáticas ( $\mu\text{g/ml}$ ) de los fármacos en el momento de realizar el estudio fueron:  $16,44 \pm 6,3$  para el PB;  $45 \pm 21,45$  para el VPA; y  $6,62 \pm 2,91$  para la CBZ.

Se obtuvieron modificaciones significativas ( $p < 0,05$ ) de los parámetros estudiados en diversas situaciones. Así, las niñas en tratamiento con PB tenían niveles séricos de C-total, C-HDL, fosfolípidos y apo AII más elevados que su población control (tabla I). Aquellas que recibían VPA tenían más altos los niveles séricos de apo AII que su grupo control; los demás parámetros apenas se modificaron (tabla I). Las que tomaban CBZ tenían aumento en los niveles séricos de C-total, C-HDL, fosfolípidos y apo AI respecto a su grupo control (tabla I).

Los varones en edad de 18 meses a 5 años que recibían tratamiento con PB presentaron más elevados los niveles séricos de C-total, C-HDL, C-LDL, fosfolípidos y apo AI que su población control (tabla I).

A los que se les administró VPA, sólo presentaron aumento significativo en los niveles séricos de apo AII, mientras que en el resto de los parámetros no hubo modificaciones, o éstas no fueron significativas (tabla I).

En los varones en edad entre 6 y 13 años que recibían PB o VPA se produjo un aumento en los niveles séricos de C-HDL y de la apo AI respecto al grupo control (tabla I). Los tratados con CBZ tuvieron elevación en los niveles séricos de C-total, C-HDL, fosfolípidos, apo AI y B respecto al grupo control (tabla I).

Se determinó el cociente C-total/C-HDL en los tres grupos estudiados y en función del fármaco recibido. Este cociente fue menor en todos ellos respecto a su grupo control, y de forma significativa ( $p < 0,05$ ) en el grupo de varones de 6 a 13 años de edad, sea cual fuese el fármaco recibido (tabla II).

## Discusión

Estudios en epilépticos adultos que recibían tratamiento crónico con difenilhidantoína (PHT) tenían aumentado el nivel

sérico de C-total<sup>(8)</sup>, en otros eran los niveles de C-HDL y apo AI<sup>(9,59)</sup> o del C-total y triglicéridos<sup>(60)</sup>. También se constató aumento de C-HDL en los que tomaban CBZ<sup>(61)</sup> u otras drogas anticonvulsivantes<sup>(62-64)</sup>.

Estos cambios se atribuyeron a la acción que dichos fármacos ejercen sobre los microsomas hepáticos<sup>(9,65)</sup>.

En estudios realizados en población infantil que recibían distintos fármacos antiepilépticos también se constató aumento sérico de C-HDL<sup>(11,66)</sup>. Nosotros lo encontramos en aquellos que tomaban PB o CBZ y en el grupo de varones entre 6 y 13 años que tomaban VPA. Asimismo, constatamos aumento significativo del C-total en el sexo femenino cuando se les había administrado PB o CBZ observando, además, elevación del C-LDL si la droga era CBZ. A diferencia de otros autores<sup>(11,62)</sup>, encontramos aumento significativo en el nivel sérico de los fosfolípidos en las niñas cuando tomaban PB o CBZ y en los varones de menor y mayor edad según recibieran PB o CBZ, respectivamente.

El VPA indujo escasas modificaciones en el metabolismo lipoproteico. No alteró el nivel sérico de C-total, manteniéndolo similar a la población control, y sí aumentó el nivel sérico de C-HDL en los varones en edad de 6 a 13 años y los de la apo AII en todos los grupos estudiados.

Frente al efecto desfavorable que constituye el aumento en el nivel sérico del C-total en aquellos que recibían tratamiento crónico con PB, y sobre todo con CBZ, ambos fármacos también indujeron aumento significativo en el nivel sérico de C-HDL. Si bien, el PB y CBZ indujeron elevación en el nivel sérico de C-LDL, este aumento fue sólo significativo en el sexo femenino cuando el fármaco empleado fue CBZ.

La hipercolesterolemia, principalmente la debida a un aumento de C-LDL, es un importante factor de riesgo cardiovascular; sin embargo, y en opinión de Kannell<sup>(27)</sup>, el papel protector del C-HDL es al menos tan potente como el poder aterogénico del C-LDL, por lo que el aumento en el nivel sérico de C-HDL ha de considerarse como un efecto favorable.

El aumento significativo en el nivel sérico de la apo AI en los varones cuando recibían uno u otro fármaco y en el sexo femenino si tomaban CBZ, también puede ser considerado como un efecto beneficioso por ser el principal componente apo-proteico del C-HDL.

Fármacos anticonvulsivantes como el PB inducen en epilépticos adultos aumento en el nivel sérico de apo B<sup>(67)</sup>. Nosotros observamos este aumento de forma significativa en el grupo de varones que recibían tratamiento con CBZ, un efecto secundario que podemos considerar como no favorable, por ser la apo B la principal, y prácticamente la única apoproteína del C-LDL, con gran poder aterogénico.

Algunos autores consideran que el cociente C-total/C-HDL es globalmente el mejor marcador aislado del riesgo aterogénico y que su aumento se asocia a incremento en el riesgo de cardiopatía coronaria<sup>(27,37)</sup>. Nosotros hemos determinado dicho cociente en cada grupo establecido según el sexo y edad y en función del fármaco recibido comparándolo con el obtenido en sus

homólogos de población control. Los resultados que se muestran en la tabla II expresan que el cociente C-total/C-HDL desciende en todos los grupos, si bien sólo lo hace de forma significativa en los varones en edad de 6 a 13 años, sea cual fuere el fármaco recibido.

En nuestro estudio, las modificaciones observadas ocurrieron empleando los fármacos dentro del rango terapéutico y sin otros signos objetivos o subjetivos de toxicidad.

No conociendo el carácter reversible o no de dichas alteraciones, pensamos que en la elección del fármaco, y a igualdad de eficacia terapéutica, debe valorarse también la acción que pueda inducir sobre el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas séricas.

Las conclusiones de nuestro trabajo han sido: que el fenobarbital indujo elevación significativa en los niveles séricos de C-total y fosfolípidos en el sexo femenino y en el masculino en el grupo de edad de 18 meses a 5 años y en éstos, además, el de C-LDL; aumento significativo de C-HDL en ambos sexos, de la apo AI en varones y de la apo AII en las mujeres. El ácido valproico aumentó significativamente el nivel sérico de apo AII en ambos sexos y, además, el de C-HDL en el grupo de varones en edad de 6 a 13 años.

El tratamiento con carbamazepina elevó significativamente los niveles séricos de C-total, C-HDL, fosfolípidos y apo AI en ambos sexos y en las niñas además el de C-LDL y en los varones el de la apo B.

El cociente C-total/C-HDL fue menor en los que recibieron tratamiento anticonvulsivante que en la población control, descenso que fue significativo para el grupo de varones de 6 a 13 años de edad con cualquiera de los tres fármacos estudiados.

## Bibliografía

- 1 Crespo M, Orense M, Fernández Toral J, De Juan J, Valdés-Hevia J. Osteodistrofia por anticonvulsivantes. Aportación de un caso. *An Esp Pediatr* 1975;**8**:533-540.
- 2 Castro Gago M, Novo I, Bugallo Rivas A, Rodríguez Núñez A, Belmente A. La función tiroidea en niños en tratamiento con fármacos anticonvulsivantes. *Rev Esp Pediatr* 1989;**45**:26-29.
- 3 Williams L, Reynolds R, Emery J. Pancreatitis during sodium valproate treatment. *Arch Dis Child* 1983;**58**:543-544.
- 4 Scheffner D, König ST, Rauterberg-Ruland I, Konen W, Hoffmann WJ, Unkelbach ST. Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia* 1988;**29**:530-542.
- 5 Horowitz S, Patwardkan R, Marcus E: Hepatotoxic reactions associated with carbamazepine therapy. *Epilepsia* 1988;**29**:149-154.
- 6 Herranz JL, Arteaga R. Efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos sobre las funciones cognitivas. *Rev Esp Epilepsia* 1987;**2**:174-185.
- 7 Pellock JM, Cullert JP, Garnett WR, Crumrine PK, Kaplan AM, O'Hara KA, Driscoll SM, Frost MM, Alvin R, Hamer RM, Hauden B, Horowitz IW, Nichols C, Richmond VA, Pittsburg PA, Phoenix AZ. Significant differences of cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs in children. *Ann Neurol* 1988;**24**:325-326.
- 8 Pelkonen R, Fogelholm R, Nikkila E. Increase in serum cholesterol

- during phenytoin treatment. *Br Med J* 1975;**4**:85.
- 9 Nikkila EA, Kaste M, Ehnholm C, Viikari J. Elevation of High-Density Lipoprotein in epileptic patients treated with phenytoin. *Acta Med Scand* 1978;**204**:517-520.
  - 10 Luona PV, Reunanen MI, Sotaniemi EA. Changes in serum triglyceride and cholesterol levels during long-term phenytoin treatment for epilepsy. *Acta Med Scand* 1979;**206**:229-231.
  - 11 Heldenberg D, Harel S, Holtzman M, Levto O, Tamir I. The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurology* 1983;**33**:510-512.
  - 12 Muuronen A, Kaste M, Nikkila EA, Tolppanen E. Mortality from ischaemia heart disease among patients using anticonvulsive drugs: A case-control study. *Br Med J* 1985;**291**:1481-1483.
  - 13 McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;**216**:1185-1187.
  - 14 Sary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis Suppl I* 1989;**9**:19-32.
  - 15 Strong WB, Deckelbaun J, Gidding SS, Kavey RE, Washington R, Wilmore JH, Perry ChL. Integrated cardiovascular health promotion in childhood. A statement for health professionals from the subcommittee on atherosclerosis and hypertension in childhood of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association. *Circulation* 1992;**85**:1638-1650.
  - 16 Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: a genetic receptor disease. *Hospital Practice* 1985;**20**:35-46.
  - 17 Humphries SE. DNA polymorphisms of the apolipoproteins genes: their use in the investigation of the genetic component of hyperlipidemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988;**72**:89-108.
  - 18 Breslow JL. Genetic basis of lipoprotein disorders. *J Clin Invest* 1989;**84**:373-380.
  - 19 Mabuchi H, Koizumi J, Shizmizu M, Takeda R. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989;**70**:225-232.
  - 20 Muñoz Calvo MT, Argente Oliver J. Colesterol y aterosclerosis en la infancia. *An Esp Pediatr* 1990;**33**:203-212.
  - 21 Tojo R, Leis R, Queiro T, Pavón P, Pérez A, Rodríguez Segade S, Gil de la Peña M. Niveles de colesterol en niños y adolescentes: factores de riesgo de hipercolesterolemia, «tracking» y agregación familiar. Perfil cardiosaludable. *Acta Pediatr Esp* 1993;**51**:28-44.
  - 22 Grande Covián F. Dieta y aterosclerosis en la infancia. *Drugs of Today* 1988;**S-1**:197-203.
  - 23 Nicklas TA, Farris RD, Smoak CG, Frank GC, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Dietary factors relate to cardiovascular risk factors in early life. Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1988;**8**:193-199.
  - 24 Sarría A, Moreno L, Bueno M. Importancia de los ácidos grasos n-3 en alimentación infantil. *An Esp Pediatr* 1991;**35**:77-84.
  - 25 American Academy of Pediatrics. Informe sobre el colesterol. Committee on Nutrition. *Pediatrics (ed esp)* 1992;**34**:162-167.
  - 26 Ballabriga A. Importancia de la composición de los alimentos en relación al problema hipercolesterolemia-aterogénesis. *Acta Pediatr Esp* 1993;**51**:45-53.
  - 27 Kannel WB. Cardiovascular risk factors and «preventive management». *Hospital Practice* 1987;**22**:147-164.
  - 28 Grundy SM, Greenland P, Herd A, Huebsch JA, Jones RJ, Mitchell JH, Schlant RC. Cardiovascular and risk factor evaluation of healthy american adults. *Circulation* 1987;**75**:1344A-1362A.
  - 29 Newman III WP, Freedman DS, Woors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, Williamson GD, Webber LS, Berenson GS. Relation of serum lipoproteins levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986;**314**:138-144.
  - 30 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?. *JAMA* 1986;**256**:2823-2828.
  - 31 Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from Framingham Study. *JAMA* 1987;**257**:2176-2180.
  - 32 Davis CE, Rifkind BM, Brenner H, Gordon DJ. A single cholesterol measurement under estimates the risk of coronary heart disease. *JAMA* 1990;**264**:3044-3046.
  - 33 Steinberg D, Witztum JL. Lipoprotein and atherogenesis. Current concepts. *JAMA* 1990;**264**:3047-3052.
  - 34 Castelli WP, Garrison RJ, Willson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kaunel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;**256**:2835-2838.
  - 35 Goldbourt V, Holtzman E, Neufeld HN. Total and high density lipoprotein cholesterol in the serum and risk of mortality: evidence of a threshold effect. *Br Med J* 1985;**290**:1239-1243.
  - 36 Superko HR, Bachorik PS, Wood PD. High-Density lipoprotein cholesterol measurements. A help or hindrance in practical clinical medicine?. *JAMA* 1986;**256**:2714-2717.
  - 37 Assmann G, Schulte H. The prospective cardiovascular Münster study: prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987;**59**:9G-17G.
  - 38 Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;**325**:373-381.
  - 39 NIH Consensus Conference. Triglyceride, high-density lipoproteins and coronary heart disease. *JAMA* 1993;**269**:505-510.
  - 40 Lipid Research Clinics Program: The lipids research clinics coronary primary. Prevention trial results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;**251**:351-364.
  - 41 Lipid Research Clinics Program: The lipids research clinics coronary primary. Prevention trial results II. The relationship of reduction on incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;**251**:365-374.
  - 42 Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JA, Loh IK, Stone NJ, Aldrich RF, Bataglini JW, Moriarty DJ, Fisher MR, Friedman L, Friedewald W, Detre KM, Epstein SE. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary atherosclerosis results of the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation* 1984;**69**:313-324.
  - 43 Farriaux JP, Ghisolfi J, Navarro J, Putet G, Rey J, Rieu D, Vidailhet M. Controle dietetique de la cholesterolemie et prevention de l'atherome. *Arch Fr Pediatr* 1987;**44**:211-217.
  - 44 Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Maenpää H, Malkonen M, Manttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkariainen J, Romo M, Sjöblom T, Nikkila EA. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;**317**:1237-1245.
  - 45 Manninen V, Elo MO, Frick HM, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Maenpää H, Malkonen M, Manttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkariainen J, Romo M, Sjöblom T, Nikkila EA. Lipide alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988;**260**:641-651.

- 46 Brown BG, Lin JT, Schaefer SM, Kaplan CA, Dodge HT, Albert JJ. Niacin or lovastatin, combined with colestipol regress coronary atherosclerosis and prevent clinical events in men with elevated apolipoproteins B. *Circulation* 1989;**80**(Suppl II):266.
- 47 Stein E, Kreisberg R, Miller V, Mantell G, Washington L, Shapiro DR. Effects of simvastatin and cholestyramine in familiar and nonfamiliar hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1990;**150**:341-345.
- 48 Kane J, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combines drug regimens. *JAMA* 1990;**264**:3007-3012.
- 49 De Juan Frigola J. Lípidos y lipoproteínas séricas en niños normales y con tratamiento anticonvulsivante. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo, 1990.
- 50 Richmonde W. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Nocardie* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. *Clin Chem* 1973;**19**:1350-1356.
- 51 Allain CC, Poon LS, Chan C. Determination of triglycerides by enzymatic method. *Clin Chem* 1974;**20**:470-475.
- 52 Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxidase. *Clin Chem* 1982;**28**:2077-2080.
- 53 Burstein M, Scholnic HR, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoprotein from human serum by precipitation with polyanions. *J Lip Res* 1970;**23**:882-884.
- 54 Lopes-Virella MF, Stone P, Ellis S, Colwell JA. Cholesterol determination in high density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem* 1977;**23**:882-884.
- 55 Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;**18**:499-502.
- 56 Takayama M, Itoh S, Nagarak T, Tanimizu I. A new enzymatic method for determination of serum cholinecontaining phospholipids. *Clin Chem* 1977;**79**:93-96.
- 57 Trinder P. Method of enzymatic analysis. *Ann Clin Biol* 1969;**6**:24-29.
- 58 Mancini G, Carbonara A, Heremans J. Immunochemical quantitation antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965;**2**:235-254.
- 59 Pita Calandre E, Sinues Porta B, García de la Calzada D. The effect of chronic phenytoin treatment on serum lipid profile in adult epileptic patients. *Epilepsia* 1992;**33**:154-157.
- 60 Luoma PV, Reunanen MI, Sotaniemi A. Changes in serum triglyceride and cholesterol levels during long-term phenytoin treatment for epilepsy. *Acta Med Scand* 1979;**206**:229-231.
- 61 O'Neill B, Callaghan N, Stapleton M, Molloy W. Serum elevation of high density lipoprotein (HDL) cholesterol in epileptic patients taking carbamazepine or phenytoin. *Acta Neurol Scand* 1982;**65**:104-109.
- 62 Berlit P, Krause KH, Hueck CC, Schellenberg B. Serum lipids and anticonvulsivants. *Acta Neurol Scand* 1982;**66**:328-339.
- 63 Glueck CJ. Nonpharmacologic and pharmacologic alteration of high-density lipoprotein cholesterol: therapeutic approaches to prevention of atherosclerosis. *Am Heart J* 1985;**110**:1107-1115.
- 64 Kaste M, Muuronen A, Nikkila EA, Neuvonen PJ. Increase of low serum concentrations of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in TIA-patients treated with phenytoin. *Stroke* 1983;**14**:525-530.
- 65 Luoma PV, Sotaniemi EA, Pelkonen RO, Pirttiaho HI. Serum low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol and liver size in subjects on drugs inducing hepatic microsomal enzymes. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;**28**:615-618.
- 66 Reddy MN. Effect of anticonvulsant drugs on plasma total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985;**180**:359-363.
- 67 Calandre EP, Rodríguez-López C, Blázquez A, Cano D. Serum lipids lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991;**83**:1250-1253.